DUVAR KİTABEVİ

insac

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

Editör

Prof. Dr. Ali Bilgili

Yazarlar

●**Chapter 1:** Mehmet Kocabıyık, Ahmet Tekinsoy, ●**Chapter 2:** Ayhan Ünlü, ●**Chapter 3:** Berkay Saraymen, Sabahattin Muhtaroğlu, ●**Chapter 4:** Mehmet Cıncık, Çağrı Öner, ●**Chapter 5:** Dilan Demirtaş Karaoba, Havva Adlı, Gülfem Ezgi Özaltın, Büşra Candiri, ●**Chapter 6:** Ahmet Yunus Hatip, ●**Chapter 7:** Dursun Murat Bozkır, ●**Chapter 8:** Dursun Murat Bozkır, ●**Chapter 9:** Afife Büşra Uğur Kaplan, Yaşar Furkan Kılınboz, ●**Chapter 10:** Canan Karadaş, ●**Chapter 11:** Yusuf Ziya Çolak, ●**Chapter 12:** Ömer Yüceer, ●**Chapter 13:** Ahmet Çizmecioğlu, ●**Chapter 14:** Hilal Akay Çizmecioğlu, ●**Chapter 15:** Bilal Özmen, Zeynep Kaya, Hatice Zehra Bodur Güney, ●**Chapter 16:** Hasan Yaşar, ●**Chapter 17:** İrfan Üstündağ, Bahadır Sancar, ●**Chapter 18:** Merve Becit Kızılkaya, ●**Chapter 19:** Gamze Şaşmaz, Musa Güneş, Metehan Yana, ●**Chapter 20:** Mübarek Köseoğlu, ●**Chapter 21:** Neslihan Özcanarslan, ●**Chapter 22:** Neslihan Özcanarslan, ●**Chapter 23:** Özge Atik, Fatma Merve Tepetam, ●**Chapter 24:** Özlem Dağlı, Erkan Bostancı, Ö. Hakan Emmez, Fatih Ekinci, Alp Ö. Börcek, Emrah Celtikçi, Mehmet S. Güzel, Burak Karaaslan, ●**Chapter 25:** Tarık Özdemir, Emine Didem Evci Kiraz, ●**Chapter 26:** Tolga Tutar, Yasemin Öznurlu, ●**Chapter 27:** Mustafa Oğuz Cumaoğlu, ●**Chapter 28:** Ayşe Nur Kurçak, Ayşegül Ulutaş Keskinkılıç, ●**Chapter 29:** Mehtap Buğdaycı, Efdal Oktay Gültekin, Arzu Coşkun, ●**Chapter 30:** Hatice Yıldırım Yaroğlu, ●**Chapter 31:** İlknur Atniş, Mehmet Kocabıyık, ●**Chapter 32:** Serhat Aras, ●**Chapter 33:** Sevda Tok, Leyla Benan Ayrancı, ●**Chapter 34:** Tiinçe Aksak, Ali Aşkın, ●**Chapter 35:** Cansu Özşin Özler, ●**Chapter 36:** Muhammet Güzelsoy, ●**Chapter 37:** Yakup Çetinkaya, ●**Chapter 38:** Ali Bilgili, Başak Hanedan, ●**Chapter 39:** Aysun Erdal, Naile Bilgili, ●**Chapter 40:** Başak Hanedan, Ali Bilgili, ●**Chapter 41:** Kadir Eren Biçer, ●**Chapter 42:** Leyla Çimen, ●**Chapter 43:** Tahir Şaşmaz, ●**Chapter 44:** Yasin Altun, ●**Chapter 45:** Mustafa Cihan Yavuz, Feridun Abay, S. Kutalmış Büyük, ●**Chapter 46:** Yıldız Erdoğanoğlu, İrem Süzen, ●**Chapter 47:** Elif Ertürk, ●**Chapter 48:** Tansu Kuşat, Emrah Sur ●

ISBN: 978-625-8109-00-9

INSAC Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

DUVAR KİTABEVİ

Editör
Prof. Dr. Ali Bilgili

INSAC Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

Prof. Dr. Ali Bilgili

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: Mart 2022
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN: 978-625-8109-00-9

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvaryayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: REPRO BİR
Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti.
İvogsan 1518. Sokak 2/30 Mat-Sit iş Merkezi Ostim
Yenimahalle/Ankara
Sertifika No: 47381

INSAC Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

Editör
Prof. Dr. Ali Bilgili

Yazarlar

●**Chapter 1:** Mehmet Kocabıyık, Ahmet Tekinsoy, ●**Chapter 2:** Ayhan Ünlü, ●**Chapter 3:** Berkay Saraymen, Sabahattin Muhtaroğlu, ●**Chapter 4:** Mehmet Cıncık, Çağrı Öner, ●**Chapter 5:** Dilan Demirtaş Karaoba, Havva Adlı, Gülfem Ezgi Özaltın, Büşra Candiri, ●**Chapter 6:** Ahmet Yunus Hatip, ●**Chapter 7:** Dursun Murat Bozkır, ●**Chapter 8:** Dursun Murat Bozkır, ●**Chapter 9:** Afife Büşra Uğur Kaplan, Yaşar Furkan Kılınboz, ●**Chapter 10:** Canan Karadaş, ●**Chapter 11:** Yusuf Ziya Çolak, ●**Chapter 12:** Ömer Yüceer, ●**Chapter 13:** Ahmet Çizmecioğlu, ●**Chapter 14:** Hilal Akay Çizmecioğlu, ●**Chapter 15:** Bilal Özmen, Zeynep Kaya, Hatice Zehra Bodur Güney, ●**Chapter 16:** Hasan Yaşar, ●**Chapter 17:** İrfan Üstündağ, Bahadır Sancar, ●**Chapter 18:** Merve Becit Kızılkaya, ●**Chapter 19:** Gamze Şaşmaz, Musa Güneş, Metehan Yana, ●**Chapter 20:** Mübarek Köseoğlu, ●**Chapter 21:** Neslihan Özcanarslan, ●**Chapter 22:** Neslihan Özcanarslan, ●**Chapter 23:** Özge Atik, Fatma Merve Tepetam, ●**Chapter 24:** Özlem Dağlı, Erkan Bostancı, Ö. Hakan Emmez, Fatih Ekinci, Alp Ö. Börcek, Emrah Celtikçi, Mehmet S. Güzel, Burak Karaaslan, ●**Chapter 25:** Tarık Özdemir, Emine Didem Evci Kiraz, ●**Chapter 26:** Tolga Tutar, Yasemin Öznurlu, ●**Chapter 27:** Mustafa Oğuz Cumaoğlu, ●**Chapter 28:** Ayşe Nur Kurçak, Ayşegül Ulutaş Keskinkılıç, ●**Chapter 29:** Mehtap Buğdaycı, Efdal Oktay Gültekin, Arzu Coşkun, ●**Chapter 30:** Hatice Yıldırım Yaroğlu, ●**Chapter 31:** İlknur Atniş, Mehmet Kocabıyık, ●**Chapter 32:** Serhat Aras, ●**Chapter 33:** Sevda Tok, Leyla Benan Ayrancı, ●**Chapter 34:** Tiinçe Aksak, Ali Aşkın, ●**Chapter 35:** Cansu Özşin Özler, ●**Chapter 36:** Muhammet Güzelsoy, ●**Chapter 37:** Yakup Çetinkaya, ●**Chapter 38:** Ali Bilgili, Başak Hanedan, ●**Chapter 39:** Aysun Erdal, Naile Bilgili, ●**Chapter 40:** Başak Hanedan, Ali Bilgili, ●**Chapter 41:** Kadir Eren Biçer, ●**Chapter 42:** Leyla Çimen, ●**Chapter 43:** Tahir Şaşmaz, ●**Chapter 44:** Yasin Altun, ●**Chapter 45:** Mustafa Cihan Yavuz, Feridun Abay, S. Kutalmış Büyük, ●**Chapter 46:** Yıldız Erdoğanoğlu, İrem Süzen, ●**Chapter 47:** Elif Ertürk, ●**Chapter 48:** Tansu Kuşat, Emrah Sur ●

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

Editörün Notu

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

Contents

Yazarlar 5
Editörün Notu 6
Contents 7
Chapter 01 33
Urogenital Region Trauma.....33
(Mehmet Kocabıyık, Ahmet Tekinsoy) 33
1. Introduction.....35
1.1. How should the approach be to the patient in urogenital traumas? 36
1.2. What should be the first evaluation of the patient in urogenital traumas? 36
1.3. Approach to urogenital trauma 36
1.4. Conditions to be done during patient transport 38
2. Emergency Applications in Urogenital Traumas.....39
2.1. Physical Examination in Urogenital Diseases 39
2.2. Things to Consider in Genital Examination 39
3. Emergency Applications in Trauma of the Urogenital Region: 39
4. Treatment in Trauma of the Urogenital Region - Liquid Support:.....40
5. Treatment in Urogenital Region Trauma.....40
6. References 41
Chapter 02 43
Properties and Medical Applications of Carbon Nanotubes 43
(Ayhan Ünlü) 43
1. Carbon nanotubes.....45
1.2. CNT Properties 45
1.3. Usage of CNTs.....46
2. Clinical Compatibility.....47
2.1. Medical Applications of CNTs 48
2.2. Usage Areas in Anti-Cancer Treatment.....48

2.3. Gene Therapy and Drug Delivery 49
2.4. Organ Toxicity of Medical CNTs and Respiratory System 49
3. Conclusion: 50
4. References 50
Chapter 03 55
Evaluation of Beta 2 Integrin Expression Levels in Patients with Glanzmann Thrombasthenia via Flow Cytometry 55
(Berkay Saraymen, Sabahattin Muhtaroğlu) 55
1. Introduction 57
2. Materials and methods 58
2.1. Patients and study design 58
2.2. Staining Pretreatment with Platelet-Rich Plasma (PRP) 59
2.3. Staining Pretreatment with Leukocyte 59
2.4. Measurement of CD41a, CD42b and CD61 Expression Levels 60
2.5. Measurement of Beta 2 Integrin Expression Levels 60
2.6. Data Acquisition of Target Cells by Flow Cytometry 60
2.7. Gating Strategy Used in Data Acquisition 61
2.8. Statistical analysis 61
3. Results and discussion 61
4. References 66
Chapter 04 69
Epigenetic Alterations of Preimplantation Embryo 69
(Mehmet Cıncık, Çağrı Öner) 69
1. Epigenetics and Assisted Reproductive Technologies (ART) 71
1.1. Are Children Born After ART Under Risks to Have Birth Defects? 72
2. Epigenetic Mechanisms 73
2.1. DNA Methylation 73
2.2. Histone Modifications 76
3. Epigenetic Reprogramming During Gametogenesis 77
4. Epigenetic Reprogramming During Preimplantation 78
4.1. Epigenetic Inheritance 78

5. Epigenetic Disorders 79
5.1. Imprinting Disorders 79
5.2. Uniparental Disomy (UPD) Disorders: 81
5.3. Childhood Cancers 82
6. Interference of Epigenetic Programming by ART 83
6.1. Culture Media and Low Birth Weight and KI Large Offspring Syndrome (LOS) .. 83
6.2. Use of Immature Spermatozoa for ART: 85
6.3. Ooplasmic Transfer: 86
6.4. Reproductive Cloning by Nuclear Transfer: 87
6.5. Epigenetic modifications and cryopreservation in ART: 88
7. Conclusions 88
8. References 89
Chapter 05 101
Serebral Palsi'de Teknoloji Tabanlı Rehabilitatif Yaklaşımlar 101
(Dilan Demirtaş Karaoba, Havva Adlı, Gülfem Ezgi Özaltın, Büşra Candiri) 101
1. Giriş 103
2. Nöroplastisite ve Teknolojik Rehabilitasyon 103
2.1. Nöral İletimdeki Değişiklikler 103
2.2. Anatomik Değişiklikler 104
2.3. Nöroplastisite Nasıl Değerlendirilir? 104
2.4. Teknoloji temelli yaklaşımlar ve Nöroplastisite 105
3. Sanal Gerçeklik, Video Bazlı Oyunlar ve Rehabilitasyon 106
3.1. Nintendo Wii 106
3.2. Xbox Kinect 107
3.3. Leap Motion Controller (LMC) 108
4. Robotik Rehabilitasyon 109
4.1. Üst Ekstremiteye Yönelik Rehabilitasyon Uygulamaları 111
4.2. Alt Ekstremiteye Yönelik Rehabilitasyon Uygulamaları 113
5. Tele-Rehabilitasyon Uygulamaları 115
6. Mobil Uygulama Yardımıyla Rehabilitasyon 117
7. Sensör Teknolojileri 117

8. Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu 118
9. Referanslar 119
Chapter 06 131
Splenic Traumas 131
(Ahmet Yunus Hatip) 131
1. Introduction and Purpose 133
2. Clinical Findings and Diagnosis 133
3. Treatment 135
4. References 137
Chapter 07 141
Monovizyon Tedavi 141
(Dursun Murat Bozkır) 141
1. Genel Bilgiler 143
2. Monovizyonda hasta seçimi 143
3. Monovizyon Değerlendirme 144
4. Monovizyondan Sakınılacak Durumlar 145
5. Monovizyonun Tersine Çevrilmesi 145
6. Monovizyonun Cerrahiye Alternatifleri 146
7. Göz İçi Lens İmplantasyonunda Monovizyon 146
8. Referanslar 146
Chapter 08 149
Lasik ve PRK'dan Sonra Yeniden Refraktif Düzeltme Kuralları 149
(Dursun Murat Bozkır) 149
1. Genel Bilgiler 151
2. Yeniden Operasyonda Wavescan (Wavefront) Uygulanması 154
3. Referanslar 155
Chapter 09 157
Yara İyileşmesinde Nanofarmasötikler 157
(Afife Büşra Uğur Kaplan, Yaşar Furkan Kılınboz) 157
1. Yara 159

1.1. Yara Sınıflandırması 159
2. Yara İyileşmesi 159
2.1. Yara İyileşmesi Evreleri 160
2.1.1. Hemostaz 160
2.1.2. İnflamasyon 160
2.1.3. Proliferasyon Evresi 161
2.1.4. Maturasyon Evresi (Re-modeling) 162
2.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler 162
2.2.1. Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler 162
2.2.2. Yara İyileşmesinde Sistemik Faktörler 163
3. Yara Tedavisi 166
3.1. Topikal ve Sistemik İlaç Tedavisi 166
3.2. Debridman 166
3.3. Yara Bandajları 167
4. Yara İyileşmesinde Nanofarmasötikler 168
4.1. Nanopartiküller 168
4.2. Katı Lipit Nanopartiküller (KLN) ve Nanoyapılı Lipit Taşıyıcı (NLT) Sistemler ... 171
4.3. Nanoemülsiyonlar 175
4.4. Nanolipozomlar 178
4.5. Niozomlar 181
4.6. Miseller 184
5. Referanslar 187
Chapter 10 201
Yaşlı Bireylerde Yutma Güçlüğü ve Hemşirelik Yönetimi 201
(Canan Karadaş) 201
1. Giriş 203
2. Yutma Fonksiyonu ve Yutma Güçlüğü 203
2.1. Yutma fonksiyonu 203
2.2. Yutma güçlüğü 204
2.3. Yutma güçlüğü tipleri 205
3. Yutma Güçlüğü ve Yaşlılık 206

4. Yutma Güçlüğünün Belirlenmesi 206
5. Yaşlı Bireylerde Görülen Yutma Güçlüğünde Hemşirelik Girişimleri 206
6. Referanslar 208
Chapter 11 211
Environmental Effects of Inhalation Anesthetics 211
(Yusuf Ziya Çolak) 211
1. Introduction 213
1.1. Anesthetics Gases 213
1.2. Isoflurane 213
1.3. Desflurane 214
1.4. Sevoflurane 214
1.5. Nitrous Oxide 214
2. Greenhouse Gas Effect of Inhalation Anesthetics 214
2.1. How to Reduce the Amount of Waste Anesthetic Gas 215
3. References 216
Chapter 12 217
Management of Clavicula Fractures in the Emergency Department 217
(Ömer Yüceer) 217
1. Etiology 219
2. Anatomy 219
3. Classification of Clavicula Fractures: 220
4. Classification of Allman 220
5. Clinical 221
6. Differential Diagnosis 221
7. Diagnosis 221
8. Treatment 221
9. Complications 222
10. References 222
Chapter 13 223
Effects of Hypertension and Diabetes on Quality of Life of the Geriatric Population in Konya Province 223

(Ahmet Çizmecioğlu) 223
1. Introduction 225
2. Study method 226
2.1. Statistical evaluation 227
3. Results 227
4. Discussion 229
5. References 230
Chapter 14 233
İmmatür Granülosit Sayımı ve İmmatür Granülosit İndeksi Geriatrik Hastalarda Pnömoni Şiddetini ve Mortaliteyi Belirlemede Etkili midir? 233
(Hilal Akay Çizmecioğlu) 233
1. Giriş 235
2. Gereç ve yöntemler 236
2.1. İstatistiksel Analiz 236
3. Bulgular 236
4. Tartışma 237
5. Referanslar 239
Chapter 15 241
Evaluation of Direct Light Transmittance of Composite Resins during Polymerization: A Radiometric Study 241
(Bilal Özmen, Zeynep Kaya, Hatice Zehra Bodur Güney) 241
1. Introduction 243
2. Materials and Methods 244
3. Results 246
4. Discussion 248
5. Conclusions 250
6. References 250
Chapter 16 253
Optik Nörit 253
(Hasan Yaşar) 253
1. Giriş 255

1.1. İdiopatik Optik Nörit....255
1.2. Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları 257
1.3. Myelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru İlişkili Hastalık 258
2. Sonuç....259
3. Referanslar....259
Chapter 17....261
Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Bifosfanatlar....261
(İrfan Üstündağ, Bahadır Sancar) 261
1. Bifosfanatların Tarihçesi 263
2. Bifosfanatların Kimyasal Yapısı....263
3. Bifosfanatların Etkileri 265
4. MRONJ Olgularının Tanısı 266
4.1. MRONJ'un Klinik Bulguları 266
4.2. MRONJ'un Radyografik Bulguları 266
4.3. MRONJ'un Histolojik Bulguları 267
5. MRONJ İçin Risk Faktörleri 268
6. MRONJ'un Evrelendirilmesi ve Tedavisi....268
7. Alternatif Tedavi Yaklaşımları....269
8. Referanslar....269
Chapter 18....275
Pişme İşlemi Sırasında Oluşan Gıda Kirleticileri....275
(Merve Becit Kızılkaya)....275
1. Giriş....277
2. Heterosiklik Aromatik Aminler....278
2.1. Heterosiklik Aromatik Aminlerin Kimyasal Özellikleri 278
2.2. Gıdalarda Heterosiklik Aromatik Aminlerin Oluşumu 279
2.3. Heterosiklik Aromatik Aminlerin Toksikokinetik Özellikleri....280
2.4. Heterosiklik Aromatik Aminlerin Toksisitesi 281
2.5. Gıdalarda Heterosiklik Aromatik Aminlerin Oluşumunun Azaltılması....282
3. Akrilamid....283
3.1. Akrilamidin Kimyasal Özellikleri....283

3.2. Gıdalarda Akrilamid Oluşumu 283
3.4. Akrilamidin Toksikokinetik Özellikleri 285
3.5. Akrilamid Toksisitesi 285
3.6. Gıdalarda Akrilamid Oluşumunun Azaltılması 285
4. 5-hidroksimetilfurfural (HMF) 286
4.1. HMF'nin Kimyasal Özellikleri 286
4.2. Gıdalarda HMF oluşumu 286
4.3. HMF'nin Toksikokinetik Özellikleri 287
4.4. HMF Toksisitesi 287
4.5. Gıdalarda HMF'nin Oluşumunun Azaltılması 288
5. Furan 288
5.1. Furanın Kimyasal Özellikleri 288
5.2. Gıdalarda Furan Oluşumu 288
5.3. Furanın Toksikokinetik Özellikleri 289
5.4. Furan Toksisitesi 289
5.5. Gıdalarda Furan Oluşumunun Azaltılması 290
6. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH'lar) 290
6.1. PAH'ların Kimyasal Özellikleri 290
6.2. Gıdalarda PAH'ların Oluşumu 291
6.3. PAH'ların Toksikokinetik Özellikleri 292
6.4. PAH'ların Toksisitesi 292
6.5. Gıdalarda PAH'ların Oluşumunun Azaltılması 293
7. Sonuç 293
8. Kaynaklar 294
Chapter 19 301
Pediatrik Rehabilitasyonda Duyu Bütünleme Teorisi 301
(Gamze Şaşmaz, Musa Güneş, Metehan Yana) 301
1. Otonom Sinir Sistemi ve Limbik Sistem 303
2. Duyu Bütünleme Kavramları 304
2.1. Nörolojik Eşik Kavramı: 304
2.2. Self Regülasyon Kavramı: 304

2.3. Nöroplastisite Kavramı:.....305
2.4. Multisensory İntegration Kavramı:.....305
3. Duyu Bütünleme Teorisi 305
4. Duyu Bütünleme Problemlerinin Değerlendirilmesi:.....306
4.1. Sensory Integration and Praxis Test (SIPT): 306
4.2. Miller Assessment for Preschoolers Manual (MAP):.....306
4.3. The Sensory Profile: User's Manual: 307
4.4. The Sensory Processing Measure:.....307
4.5. The Touch Inventory for Elementary School-Aged Children (TIE):.....307
4.6. The Sensory Experience Questionnaire 3.0 (SEQ-3.0):.....307
4.7. Sensory Sensitivity Questionnaire-Revised (SSQ): 308
4.8. Klinik Gözlem: 308
5. Duyu Bütünleme Problemlerinin Sınıflandırılması:.....308
5.1. Duyusal Modülasyon Bozukluğu 308
5.2. Duyusal Temelli Motor Bozukluk.....309
5.3. Duyusal Ayrım Bozukluğu 309
6. Duyu Bütünleme Uygulamaları.....309
6.1. Serebral Palsi ve Duyu Bütünleme: 310
6.2. Down Sendromu ve Duyu Bütünleme:.....311
6.3. Otizm ve Duyu Bütünleme:.....311
6.4. Rett Sendromu ve Duyu Bütünleme: 312
6.5. Diğer 313
7. Sonuç.....313
8. Kaynaklar.....314
Chapter 20.....321
Ankle Trauma.....321
(Mübarek Köseoğlu) 321
1. Introduction and Purpose.....323
2. External Malleolus Fracture.....324
3. Bimalleoli Fracture 324
4. Trimalleoli Fracture 324

5. Maisonneuve Fracture 325
6. Vertical Compression Fracture 325
7. Treatment 325
8. Complications 325
9. Foot 325
10. References 327
Chapter 21 329
Aşı Karşıtlığı ve Hemşirelik 329
(Neslihan Özcanarslan) 329
1. Aşı 331
2. Aşıların Önemi 331
3. Aşı Karşıtlığı, Aşı Tereddütü ve Aşı Reddi 332
3.1. Aşı Reddini Etkileyen Faktörler 333
3.2. Türkiye'de Aşı Karşıtlığı 333
3.3. Aşı Karşıtlığı ve Hemşirelik 334
3.4. Aşı Reddinin Sonuçları 335
3.5. Aşı Karşıtlığı/ Reddine Karşı Yapılacaklar 335
4. Sonuç 336
5. Referanslar 336
Chapter 22 339
Sağlık Çalışanları ve İş Stresi 339
(Neslihan Özcanarslan) 339
1. Giriş 341
2. İş Stresi ve Hemşirelik 342
3. İş Yerindeki Stres Faktörleri 343
4. İş Stresinin Etkileri 344
4.1. İş Stresinin Bireyler Üzerine Etkileri 344
4.2. İş Stresinin Kuruluşlar Üzerine Etkileri 345
5. İş Yerinde Stres Yönetimi 345
5.1. Birincil Düzey Stres Yönetim Yaklaşımı 345
5.2. İkinci Düzey Stres Yönetim Yaklaşımı 345

5.3. Üçüncü Düzey Stres Yönetimi Yaklaşımı 346
6. Sonuç..... 347
7. Referanslar..... 347
Chapter 23..... 349
Acil Serviste Erişkin Hastada Herediter Anjioödem'e Güncel Yaklaşım 349
(Özge Atik, Fatma Merve Tepetam).....349
1. Giriş..... 352
1.1. Herediter Anjioödemli Hastaların Acile Başvuru Sıklığı 352
1.2. Herediter Anjioödemin Prevalansı..... 352
1.3. Herediter Anjioödemin Acilde Karşılaşabileceğimiz Klinik Tipleri 353
1.4. Atakları Başlatan Nedenler..... 353
2. Patofizyoloji 353
3. Herediter Anjioödemin Tanısı Nasıl Konulur? 355
4. Acile Gelen Hangi Hastalarda Düşünülmelidir?..... 355
5. C1-INH-HAÖ (Tip I ve II) Tanısı İçin Kriterler 355
6. nC1-INH-HAÖ tanısı için kriterler 356
7. Herediter Anjioödem'in Acilde Daha Sıklıkla Karşılaşılan Klinik Bulguları 356
8. Herediter Anjioödemin Tanısında Laboratuvar Yöntemleri..... 356
9. Bradikininerjik Anjioödemin Histaminerjik Olandan Ayrılması 356
10. Ayırıcı Teşhis..... 357
11. Günümüzde Acil (Atak, Gereği) Durumda Kullanılan İlaçlar..... 358
12. Literatürde Bildirilen ve Atak Tedavisi İçin Geliştirilmiş Tüm İlaçlar 359
13. Ülkemizde Acil'de Uygulanan Tedavi Yöntemleri..... 360
13.1. Antifibrinolitik ilaçlar 360
13.2. Zayıf /anabolik androjenler 360
13.3. Plazma Kaynaklı C1-INH İçeren Ürünler 361
13.4. Bradikinin B2 Reseptör Antagonisti / İnhibitörü 362
13.5. Taze donmuş plazma (TDP) 362
14.Acil / Atak (Akut, Gereğinde) Tedavisi Ne Zaman ve Hangi Tutulumda Uygulanmalıdır? 363
15. Tedavinin Dikkat Edilmesi Gereken Yan Etkileri 364

16. Gebelik ve Herediter Anjioödem 364

17. Aile Taraması ve Herediter Anjioödem 365

18. Sonuç 365

19. Kaynaklar 365

Chapter 24 373

Geant-4 Monte Carlo Simülasyon Kodu Kullanılarak Farklı Embolizasyon Malzemelerinin Gamma Knife Arteriyovenöz Malformasyon Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisinin İstatistiksel Analizi 373

(Özlem Dağlı, Erkan Bostancı, Ö. Hakan Emmez, Fatih Ekinci, Alp Ö. Börcek, Emrah Celtikçi, Mehmet S. Güzel, Burak Karaaslan) 373

1. Giriş 375

2. Materyal ve Metod 378

2.1 Geant4 378

3. Sonuçlar 379

4. Tartışma 381

5. Referanslar 381

Chapter 25 385

Dünya'da ve Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi, Türkiye'de Çevre Denetim ve İdari Yaptırım Uygulamalarının İncelenmesi; Aydın İli Örneği 385

(Tarık Özdemir, Emine Didem Evci Kiraz) 385

1. Giriş 387

2. Genel Bilgiler 389

2.1. Çevre Denetimi Kavramı 389

2.2. Dünya'da ve Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi 389

2.2.1. Dünya'da Çevre Denetimin Tarihsel Gelişimi 389

2.2.1.1. Çevre Koruma Ajansı (US EPA)'nın Çevre Denetim Uygulamaları 391

2.2.2. Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi 393

2.3. Türkiye'de Çevre Denetiminin Yasal ve Kurumsal Çerçevesi 395

2.3.1. 2872 Sayılı Çevre Kanunu 395

2.3.2. Çevre Denetimi Yönetmeliği 397

2.4. Türkiye'de Çevre Denetiminin Uygulanma Usul ve Esasları 398

2.4.1. Çevre Denetim Ekibinin Görevlendirilmesi 398
2.4.2. Çevre Denetim Çeşitleri 399
2.4.2.1. Planlı Denetim 399
2.4.2.2. Plansız Denetim 399
2.4.3. Çevre Denetiminin Uygulanma Usulü 399
2.5. Türkiye Çevre Ajansı 401
3. Gereç ve Yöntem 402
3.1. Gereç 402
3.2. Yöntem 403
3.3. İstatistiksel Değerlendirme 403
4. Bulgular 403
4.1. Aydın İlinde 2015-2020 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Çevre Denetimlerin Sayısı 403
4.2. Aydın İlinde 2015-2020 Yılları Arasında Uygulanan İdari Ceza Miktarları ve Sayısı 405
5. Sonuç ve Öneriler 411
6. Referanslar 412
Chapter 26 417
Kök Hücreler ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları 417
(Tolga Tutar, Yasemin Öznurlu) 417
1. Giriş 419
2. Kök Hücrelerin Genel Özellikleri 420
2.1 Kendini yenileme ve bölünme biçimleri 420
2.2. Farklılaşma (Plastisite) 421
2.3. Köklülük (Stemness) 421
3. Kök Hücrelerin Sınıflandırılması 421
3.1. Farklılaşma Potansiyeline Göre Kök Hücreler 422
3.1.1. Totipotent Kök Hücreler 422
3.1.2. Pluripotent Kök Hücreler 422
3.1.3. Multipotent Kök Hücreler 422
3.1.4. Oligopotent Kök Hücreler 423

3.1.5. Unipotent Kök Hücreler 423
3.2. Elde Edildikleri Yere (Kaynağına) Göre Kök Hücreler 423
3.2.1. Embriyonik Kök Hücreler 423
3.2.2. Fötal Kök Hücreler 425
3.2.3. Erişkin (Yetişkin) Kök Hücreler 425
a) Hematopoetik Kök Hücreler 426
i. Kemik İliği Kök Hücreleri 427
ii. Periferal Kan Kök Hücreleri 428
iii. Göbek Kordonu Kanı Kök Hücreleri 428
b) Mezenkimal Kök Hücreler 428
4. Kök Hücrelerin Kullanım Alanları 429
4.1. Kan Hastalıklarının Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı 430
4.2. Sinir Sistemi Hastalıklarının Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı 430
4.3. Kalp Kası Hastalıklarının Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı 431
4.4. Kanser Hastalığında Kök Hücre Kullanımı 432
4.5. Diyabette Kök Hücre Kullanımı 433
4.6. Solunum Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Kullanımı 434
5. Kök Hücrelerin Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları 434
5.1. Nesli Tükenmekte Olan Hayvan Türlerini Korumak İçin Kök Hücre Kullanımı .. 435
5.2. Veteriner Dermatoloji Alanında Kök Hücrelerin Kullanımı 435
5.3. Tendon Yaralanmalarında Kök Hücre Kullanımı 435
5.4. Omurilik Yaralanmalarında Kök Hücre Kullanımı 435
5.5. Bazı Kemik Hastalıkları ve Kırıklarda Kök Hücre Kullanımı 436
5.6. Kıkırdak Yaralanmaları/ Osteoartritlerde Kök Hücre Kullanımı 436
5.7. Oküler Hastalıklarda Kök Hücre Kullanımı 437
5.8. Böbrek Yetmezliğinde Kök Hücre Kullanımı 438
5.9. Kas Distrofilerinde Kök Hücre Kullanımı 438
6. Referanslar 439
Chapter 27 451
Achilles Tendon Rupture 451
(Mustafa Oğuz Cumaoğlu) 451

1. Introduction 453
2. History - Physical Examination 453
2.1. The Most Commonly Used Tests For Diagnosis In The Emergency Department 453
3. Viewing 454
4. Treatment 454
5. References 455
Chapter 28 457
Evaluation of Growth and Development in Children 457
(Ayşe Nur Kurçak, Ayşegül Ulutaş Keskinkılıç) 457
1. Introduction 459
1.1. Follow-up of Growth 459
1.1.1. Anthropometric Measurements Used for Growth Evaluation 459
1.1.2. Body Weight 459
1.1.3. Height 460
1.1.4. Weight-for-Height 460
1.1.5. Head Circumference 460
1.1.6. Arm Circumference Measurement 460
1.1.7. Skinfold Thickness Measurement 460
1.1.8. Proportion of Body Parts to Each Other 460
1.2. Methods Used for Growth Evaluation 460
1.2.1. Percentiles 460
1.2.2. Median Percentage 461
1.2.3. Standard Deviation Score 461
1.3. Evaluation According to Growth Rate 461
1.3.1. Developmental Retardation in Children 461
1.3.1.1. Causes of Developmental Retardation 462
1.4. Importance of Developmental Screening Tools 462
1.5. Some of Common Developmental Screening Tests 463
1.5.1. The Ankara Developmental Screening Inventory (ADSI) 463
1.5.2. The Apgar Scale 464

1.5.3. The Bayley III Scales of Infant and Toddler Development.....464
1.5.4. The Denver II Developmental Screening Test (DDST).....465
2. References.....466
Chapter 29.....471
COVİD 19 Epidemiyoloji ve Tanısı.....471
(Mehtap Buğdaycı, Efdal Oktay Gültekin, Arzu Coşkun).....471
1. Epidemiyoloji.....473
2. COVID 19 Tanı Yöntemleri.....476
2.1. COVİD 19 Tanısında Kullanılan Moleküler Testler.....476
2.1.1. Klinik Örnekler.....476
2.1.2. Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....477
2.2. COVİD 19 Tanısında Kullanılan Serolojik Tanı Testleri.....478
2.3. COVİD-19 Tanısında Radyolojik İnceleme.....480
2.3.1. Akciğer Grafisi.....481
2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi.....482
3. Referanslar.....483
Chapter 30.....491
Ekstraselüler Veziküller ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi.....491
(Hatice Yıldırım Yaroğlu).....491
1. Ekstraselüler Veziküller.....493
a) Eksozomlar.....493
b) Mikroveziküller.....495
c) Apoptotik Cisimler.....495
1.1. Ekstraselüler veziküllerin izolasyonu.....496
1.2. Ekstraselüler Veziküllerin Özellikleri.....496
2. Ekstraselüler Veziküllerin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi.....497
3. Kaynaklar.....499
Chapter 31.....505
Patella Fractures.....505
(İlknur Atniş, Mehmet Kocabıyık).....505

1. Introduction 507
2. Patella has 6 important functions. 507
3. Patella Fractures 508
4. Treatment Methods in Patella Fractures 508
5. References 509
Chapter 32 511
Baş-Boyun Radyoterapisinde Güncel Tedavi Teknikleri 511
(Serhat Aras) 511
1. Giriş 513
2. Nazofarenks Kanseri ve Radyoterapi 513
3. Larenks Kanseri ve Radyoterapi 517
4. Kaynakça 519
Chapter 33 525
Endodontide Büyütme ve Aydınlatma Cihazları 525
(Sevda Tok, Leyla Benan Ayrancı) 525
1. Giriş 527
2. İnsan Görüşünün Sınırları 527
3. Diş Hekimliğinde Büyütme 528
3. 1. Loupe'lar 528
3. 2. Operasyon Mikroskopları 530
4. Aydınlatma 533
5. Referanslar 534
Chapter 34 535
Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıklarında uterin Natural Killer (uNK) Hücrelerin Rolleri 535
(Tiinçe Aksak, Ali Aşkın) 535
1. Giriş 538
2. uNK Hücreler ve Görevleri 539
3. uNK Hücrelerin İmplantasyon ve Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığındaki Rolleri 540
4. Sonuç 542

5. Kaynaklar 543
Chapter 35 547
Oral Health and Quality Of Life 547
(Cansu Özşin Özler) 547
1. Introduction 549
2. Oral Health-Related Quality Of Life Scales 551
2.1. Scales developed for adults 551
2.1.1. The social impacts of dental disease 551
2.1.2. Geriatric (general) oral health assessment index 551
2.1.3. Dental impact profile 551
2.1.4. Dental impact on daily living 551
2.1.5. Oral health quality of life questionnaire 551
2.1.6. Oral health impact profile (OHIP) 551
2.1.6.1. Oral Health Impact Profile-14 552
2.1.6.2. Oral Health Impact Profile-Aesthetic 552
2.1.7. Oral impacts on daily performance (OIDP) 552
2.1.8. Orthognatic quality of life questionnaire 552
2.1.9. Oral health-related quality of life for dental hygiene 552
2.1.10. The prosthetic quality of life 552
2.1.11. Quality of life with implant-prostheses 552
2.2. Scales developed for children and adolescents 552
2.2.1. Child oral health quality of life questionnaire 552
2.2.1.1. Child perception questionnaire 11-14 553
2.2.1.2. Child perception questionnaire 8-10 553
2.2.2. Parental-caregiver perceptions questionnaire 553
2.2.3. Family impact scale 553
2.2.4. Child oral impact on daily performance (Child-OIDP) 553
2.3.5. The child oral health impact profile (COHIP) 553
2.3.6. The child oral health impact profile preschool version (COHIP-PS) 553
2.3.7. The Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECOHIS) 553
2.3.8. Scale of Oral Health Outcomes-5 553

2.3.9. Malocclusion Impact Scale for Early Childhood (MIS-EC)....554
3. Conclusion....554
4. References....554
Chapter 36....559
Peyronie Hastalığını Dün Nasıl Değerlendiriyorduk, Bugün Ne Yapıyoruz, Gelecekte Ne Olacak?....559
(Muhammet Güzelsoy)....559
1. Giriş....561
2. Tanım....561
3. Prevalans....561
4. Etiyoloji Patofizyoloji....561
5. Risk faktörleri....562
6. Klinik....562
7. Tedavi....564
8. Gelecek....565
9. Kaynakça....566
Chapter 37....571
Pericarditis....571
(Yakup Çetinkaya)....571
1. Pericardium....573
2. Acute Pericarditis Etiology, Epidemiology and Physiopathology....573
3. Patient history and differential diagnosis....574
4. Physical Examination....574
5. Lab Tests....575
5.1. Electrocardiography:....575
5.2. Hemogram....575
5.3. Cardiac Enzymes and Troponin Measurements....575
5.4. Chest Radiography....575
5.5. Echocardiography....575
6. Treatment....576
7. Bibliography....577

Chapter 38 579

The Condition of SARS-CoV-2 Infection in Cats and Dogs in the World during the COVID-19 Pandemic 579

(Ali Bilgili, Başak Hanedan) 579

1. Introduction 581

2. Etiology 582

3. Transmission 582

4. Clinical Signs 583

5. Diagnosis 584

6. Prevalence of SARS-CoV-2 584

7. Experimental Studies 587

8. Measures 590

9. References 591

Chapter 39 601

Kovid-19 Sürecinin Yaşlı Sağlığı Üzerine Etkileri 601

(Aysun Erdal, Naile Bilgili) 601

1. Giriş 603

2. Kovid-19 Sürecinin Yaşlı Sağlığı Üzerine Etkileri 604

2.1. Fizyolojik Etkileri 604

2.2. Psikolojik Etkileri 606

2.3. Sosyolojik Etkileri 607

3. Sonuç ve Öneriler 608

4. Kaynakça 609

Chapter 40 613

Susceptibility of Livestock Animals to SARS-CoV-2 and Preventive Practices in Food, Agriculture and Animal Plants 613

(Başak Hanedan, Ali Bilgili) 613

1. Introduction 615

2. Experimental Studies of Livestock Animals on SARS-CoV-2 616

3. Preventive Measures in Food, Agriculture and Animal Plants for SARS-CoV-2 620

4. References 622

Chapter 41 629
Femur Neck Fractures 629
(Kadir Eren Biçer) 629
1. Epidemiology and risk factors 631
2. Anatomy 631
3. Clinical evaluation 632
4. Viewing 632
5. Classification 633
6. Treatment 633
7. Complications 633
8. References 634
Chapter 42 637
Peroksinitrit ve Fizyopatolojik Etkileri 637
(Leyla Çimen) 637
1. Peroksinitrit ve Oluşumu 639
2. Peroksinitrit Ölçümü 640
3. Peroksinitrit Katalizi 640
4. Fizyopatolojik ve Toksik Etkileri 641
5. Peroksinitrit ve Kardiyovasküler Hastalıklar 646
6. Referanslar 647
Chapter 43 651
Cardiac Injuries 651
(Tahir Şasmaz) 651
1. Blunt Heart Injury 653
2. Penetary Heart Injury 653
3. Clinical Features 654
Associated Injuries 655
4. Diagnosis and Treatment Approach 655
4.1. Hemodynamically Unstable 656
4.2. Hemodynamically Stable 656

5. Surgical Management 657
6. Observation Of Blunt Injury 659
7. References: 660
Chapter 44 665
Hand Washing and Hygiene 665
(Yasin Altun) 665
1. History of hand hygiene 667
2. Normal Skin Flora 667
3. Hospital infections and hand washing 668
4. Types of hand washing 668
4.1. Social Hand Washing 668
4.2. Hygienic Hand Wash 668
4.3. Hand Disinfection 668
44. Surgical Hand Washing 668
5. Hand Hygiene Techniques (10) 669
6. References 669
Chapter 45 671
Ortodontik Diş Hareketini Hızlandırmada Kullanılan Minimal İnvaziv Cerrahi Yaklaşımlar 671
(Mustafa Cihan Yavuz, Feridun Abay, S. Kutalmış Büyük) 671
1. Giriş 673
2.Hızlandırılmış Diş Hareketinin Histolojisi 674
3. Bölgesel Hızlandırıcı Olgu (Regional Acceleratory Phenomenon-RAP) 675
4.Ortodontik Tedaviyi Hızlandırma Yöntemleri 675
5.Ortodontik Diş Hareketini Hızlandıran Cerrahi Destekli Yöntemler 675
5.1.Geleneksel Yöntemler 675
5.1.1.Geleneksel Kortikotomi 675
5.1.2.Periodontal Ligament Distraksiyonu (PDLD) 676
5.1.3.Dentoalveolar Distraksiyon (DAD) 676
5.1.4.Periodontal Olarak Hızlandırılmış Osteojenik Ortodonti (PAOO) 676
5.2. Minimal İnvaziv Cerrahi (MIS) Yaklaşımlar 676

5.2.1. Kortizisyon 676
5.2.2. Piezosizyon 677
5.2.3. Mikroosteoperforasyon (MOP) 678
5.2.4.Piezopuncture 678
5.2.5. Discision 679
5.2.6.Lazer destekli flepsiz kortikotomi 680
6. Kaynaklar 680
Chapter 46 683
Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Tüm Vücut Vibrasyon Egzersiz Eğitimi 683
(Yıldız Erdoğanoğlu, İrem Süzen) 683
1. Giriş 685
2. Tüm Vücut Vibrasyonu Nedir? 685
2.1 Mekanik Titreşimin Biyomekanik Parametreleri 686
2.2 Titreşimin Nöromüsküler Sistem Üzerindeki Etkileri 688
2.3 Titreşimin Diğer Fizyolojik Etkileri 690
3. Tüm Vücut Vibrasyon Egzersiz Eğitiminin Rehabilitasyonda Yeri 690
3.1. Kas Kuvveti Üzerine Etkisi 691
3.2 Esneklik Üzerine Etkisi 691
3.3 Propriosepsiyon ve Denge Üzerine Etkisi 692
3.4 Kemik Üzerine Etkisi 693
3.5 Diğer Sağlık Koşullarında Etkisi 693
4. TVV İle Egzersiz Eğitimi İçin Öneriler 694
5. TVV Egzersizinin Yan Etkileri 695
6. Sonuç 696
7. Referanslar 696
Chapter 47 703
Kanser Biyolojisinde Eksozomların Fonsiyonları ve 703
Potansiyel Rolleri 703
(Elif Ertürk) 703
1. Giriş 705
2. Eksozomların Biyogenezi ve İzolasyonu 705

2.1. Biyogenez 705
2.2. İzolasyon 706
3. Eksozomların İçeriği 707
3.1. Eksozomal Proteinler 707
3.2. Eksozomal Kodlamayan RNA'lar 707
3.2.1. miRNA 707
3.2.2. lncRNA 709
3.2.3. circRNA 709
4. Tümör Mikroçevresinde Eksozomların Rolü 710
4.1. Kanserle İlişkili Fibroblastlar (CAF'lar) 710
4.2. Kanser Kök Hücreleri (KKH) 711
4.3. Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) 711
4.4. Tümör Mikroçevresi Bağışıklık Hücreleri 712
5. Eksozomların Sistemik Etkileri 713
6. Eksozomların Kanser Tedavisinde Uygulanması 714
6.1. İlaç Taşıyıcıları Olarak Eksozomlar 714
6.2. Eksozom Temelli Anti-Tümör Aşısı 715
7. Tartışma 716
8. Kaynaklar 716
Chapter 48 727
Aquaporin (AQP) Su Kanalları, Dağılımları, veAQP4'ün Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Fonksiyonları 727
(Tansu Kuşat, Emrah Sur) 727
1. Giriş 729
2. Aquaporin Su Kanalları (AQP) 730
2.1. Aquaporin Su Kanallarının (AQP) Dağılımı 730
2.1.1. Sindirim Sistemi 731
2.1.2. Solunum Sistemi 731
2.1.3. Ürogenital Sistem 732
2.1.4. Duyu Sistemi 732
2.1.5. Kas ve İskelet Sistemi 732

2.1.6. Sinir Sistemi 733
3. Aquaporin 4 (AQP 4) Su Kanalları 734
3.1. AQP4 Su Kanallarının Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Dağılımı 734
3.2. AQP4 Su Kanallarının Fonksiyonu 735
3.2.1. AQP4 ve Gelişim Dönemindeki Fonksiyonu 736
3.2.2. Yetişkin Beyinde AQP4 Fonksiyonu 736
3.2.3. AQP4 Su Kanalı Olmayan Fareler 737
3.2.4. AQP4 Su Kanallarının Glenfatik Sistem Açısından Önemi 737
4. AQP 4 Su Kanallarının Hastalıklarla Olan İlişkisi 738
4.1. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (Neuromyelitis Optika Spectrum Disorder- NMSOD) ve AQP4 738
4.2. Beyin Ödemi ve AQP4 739
4.2.1. Hidrosefalus ve AQP4 739
4.3. Alzheimer Hastalığı (AH) ve AQP4 740
4.4. Presbiakuzi (Yaşa bağlı işitme kaybı) ve AQP4 740
5. AQP4 Su Kanallarından Geleceğe Dair Beklentiler 741
6. Referanslar 743

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 01

Urogenital Region Trauma
(Mehmet Kocabıyık, Ahmet Tekinsoy)

Urogenital Region Trauma

Mehmet Kocabıyık[1], Ahmet Tekinsoy[2]
[1]*Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
E-mail: gs.kocabiyik@hotmail.com
[2]*Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
E-mail: ahmettekinsoy@hotmail.com

1. Introduction

Most of the genital traumas are seen as traumatic genito-urinary injuries on the way.

The incidence of genital trauma is higher in men than in women. Not only because of anatomical differences, but also exposure to violence, heavy sports and motor vehicle accidents are also effective.

Genitourinary trauma is seen in all age groups and mostly occurs with blunt trauma.

- In the last 10 years, clinical approaches in children with urogenital system injuries have been discussed: According to this, the urogenital system is affected in approximately 10% of trauma cases admitted to the emergency units.
- Most injuries occur as a result of motor vehicle accidents. Early diagnosis and treatment are important to prevent serious complications in such traumas.
- Genital system traumas are seen in a different and wide range according to the mechanism of occurrence and the age of the person.
- Urinary system injuries and rectal traumas are also seen accompanying genital traumas.
- It is important to know the mechanisms of genital trauma and physical examination findings, as well as to make the diagnosis and initiate appropriate treatment in a timely manner (1, 2).

Pathophysiology: For the appropriate treatment of genital trauma, it is necessary to evaluate the accident, the conditions of the other people involved in the accident, the status of the injury and determine the potential risk of the associated lesions (2, 3).

Diagnosis: Examination of genital trauma requires information about the accident and clinical examination. In the research, the confidentiality of the patient's personal and sexual relations should be protected.

- Vaginal swab and other samples are taken for the detection of spermatozoa in suspicious cases.
- In penetrating injuries or gunshot wounds, it is necessary to search for and find information about the object and to state its role in the injury.
- A urinalysis is required.
- Flexible or rigid cystoscopy is recommended to determine whether a woman has urethral and bladder injury.(2,4)

1.1. How should the approach be to the patient in urogenital traumas?

Generally, history and physical examination are sufficient, but hematuria should be investigated by dipstick method in all patients without gross hematuria. The chance of predicting underlying urethroi damage can be reported as 50%. On physical examination, due to the mass effect of the hematoma, the penis deviated in the opposite direction of the fracture site. Treatment of penile factor requires urgent surgical intervention to evacuate the hematoma and repair the laceration in the tunico albugineo.(2,3)

1.2. What should be the first evaluation of the patient in urogenital traumas?

After the 112 health personnel arrive at the scene, they go to the patient with the necessary equipment. Incident and patient safety, especially the safety of the health personnel are ensured. If the bleeding is due to trauma, neck spine immobilization is provided. Then the patient's consciousness and ABC are evaluated and the continuity of the airway patency is ensured. The patient is informed about what to do and the patient is calmed down. Clothes are cut out. A full inspection is carried out in detail. In case of anus, penis and vaginal bleeding due to laceration, abrasion, ovulation or puncture, local pressure is applied with a moist cotton compress. Vaginal or rectal tapping and compresses should never be placed. What has been done is recorded. The patient is transferred to the appropriate health centre. (2-4)

1.3. Approach to urogenital trauma

It is possible that patients with urethral trauma may have other traumas accompanying abdominal trauma. Reliable information may not be obtained for many reasons such as the patient's state of consciousness. Blunt or penetrating chest trauma can also affect the abdomen. It is difficult to understand at first glance whether there is any damage in abdominal trauma.

The most important finding of abdominal trauma is the picture of unexplained shock.

While shock is seen in 30% blood loss in adults, shock may develop in young adults in the presence of 50% loss. While physical examination findings are more reliable in the presence of penetrating and abdominal trauma, it is necessary to evaluate the patient more carefully in blunt traumas. Urogenital injuries occur in 14% of pelvic fractures. The bladder neck is the most injured area. It is less common in women because the urethra is short and mobile. Horse riding-style injuries can be seen as a result of childbirth and vaginal surgery. It is seen in situations such as sexual assault or harassment. Girls younger than 17 are more likely to get high injuries due to the more elastic pelvic ring. It is mostly seen in children with severe pelvic pain.

Primary Evaluation: Detailed history (SAMPLE) and physical examination should be taken and brief consciousness control (CABDE should be evaluated).

- It is evaluated whether the patient needs ACLS. Airway safety is ensured after the spinal cord is immobilized. It is checked whether there is a foreign body in the mouth.
- Respiration is evaluated and oxygen is given to keep the saturation above 94%.
- Circulation is evaluated, pulse, blood pressure, capillary refill time are evaluated.
- Two vascular accesses are opened with a 16-18 branula.
- Open wounds are covered with sponge. The protruding organs are covered with a sterile damp cloth.
- The patient's blood pressure is kept at 90 mmHg.
- If hypotension is present, 2L isotonic or linger lactate is given. In children, the infusion rate is 20 mL/kg. The development of hypothermia should be prevented.
- The abdomen is not palpated; the pulse and blood pressure values are followed. CCC is informed about the hospital where the patient will be transferred and its duration.

Secondary Evaluation: The patient is evaluated in detail from head to toe.

- Injection (observation), palpation (touching with hands), auscultation (listening with a stethoscope) and percussion (tapping with fingers) and genital examination are performed.

- A history of trauma to the pelvic region is taken. It is checked whether there is blood in the vaginal dome.
- Gross hemaruria (any color other than bright and yellow, which is a sign of urological injury).
- Pelvic pain may be detected during trunk and pelvis examination.
- Blood at the mouth of the urethra, inability to urinate, and a full bladder are palpated. In 90% of the cases, blood is seen in the urethra mouth.(1-5)

1.4. Conditions to be done during patient transport

In-hospital approach to trauma patients usually consists of initial assessment (ABCDE), resuscitation, secondary assessment and monitoring, treatment and, if necessary, transfer periods. If deterioration in the patient's condition is detected, the first and second evaluation should be repeated immediately and the necessary treatment should be started promptly. It is associated with significant mortality and morbidity due to urogenital system injuries. In order to prevent mortality and morbidity, a fast and aggressive approach is required for diagnosis and treatment in the emergency department. During the transport, the patient is placed in the position that is most comfortable for him. Vital signs are followed. Keeping the airway open and providing respiration is the first priority and should be provided in all circumstances. In addition, significant external bleeding should be stopped, precautions should be taken against the possibility of cervical injury, and major fractures should be fixed in a way that prevents damage to tissues by the fracture ends during transport.

The opinion of not wasting time with interventions other than these predominates. Researchers have shown that the minimum time required to administer IV fluids at the scene of a multiple trauma patient is over 10 minutes. In addition, the possibility of blockage of this vascular access during transport is quite high. For these reasons, the most accepted approach is to transfer the patient to the hospital as soon as possible without any other intervention, except for the above priorities, if the transfer of the patient from the scene to the health institution will take 20-25 minutes or less. In addition, it is possible to make additional attempts during transport in advanced vehicles when necessary. The shorter the transport time of the patient, in other words, the earlier the main treatment can be started, the lower the morbidity and mortality.(1-3,6)

2. Emergency Applications in Urogenital Traumas

2.1. Physical Examination in Urogenital Diseases

- The level of consciousness should be evaluated.
- Blood pressure, respiratory rate, and pulse rate should be evaluated primarily.
- Respiratory status should be monitored during anamnesis and examination.
- Skin temperature, moisture, color, whether there is jaundice in the sclera should be checked.
- The general appearance of the patient should be evaluated.

2.2. Things to Consider in Genital Examination

In both male and female patients, priority should be given to the privacy of the patient, and genital examination should be performed in a separate place, if possible.

It should be checked whether there are signs such as swelling, redness, bruising, temperature increase, tenderness in the genital area.

Female pelvic examination: In the pelvic examination performed in the lithotomy position, atrophic changes, ulcers and discharge can be detected on inspection of the external genital organs.

Male penis examination: The examination should be done by pulling back the foreskin (preputium) if the patient is not circumcised. Difficulty in retraction of the prepuce is defined as phimosis. If the patient has a complaint of bad discharge, tumor or balanitis may be revealed by withdrawal of phimosin in the examination.

Neurological Examination: Perianal skin sensation, anal tone, bulbocavernosus and cremasteric reflexes should be evaluated during the neurological examination. Careful neurological examination may reveal a sensory or motor abnormality causing residual urine or incontinence. Bulbocavernous reflex in sacral spinal cord and peripheral nerve lesions; in the differential diagnosis of testicular torsion and acute epididymitis, the cremaster reflex is absent on the testicular torsion side.

Testicular Torsion: It should be diagnosed and treated in the first 6 hours. Cold application should be applied to painful testicles. (1,2-6)

3. Emergency Applications in Trauma of the Urogenital Region:

✔ Renal Colic

✔ Acute Scrotum

✔ Circumcision related emergency complications (Urinary Retention, Infection)

✔ Catheter insertion into the globe bladder

4. Treatment in Trauma of the Urogenital Region - Liquid Support:

✔ Bed rest, cold application, analgesia, prophylactic antibiotics and scrotal elevation can be applied in mild injuries of the scrotum.

✔ If there is erosion, incision or tissue loss in the scrotum, it should be washed with physiological saline first and then antibiotherapy should be started by dressing with antiseptic solutions. After proper debridement, the skin of the scrotum should be sutured. If the tissue loss is too great to be closed primarily, it should be referred to an advanced center for reconstructive surgery.

✔ If there is a testicular injury or suspicion, he should be referred to an advanced center with an urology specialist for scrotal exploration.

✔ Topical antibiotics, wet dressing (In Circumcision)

✔ Parenteral fluid therapy (6,7)

5. Treatment in Urogenital Region Trauma

The type of injury, its localization and the severity of the damage determine the treatment in urogenital traumas. When it is noticed that the ureter is injured during the procedure, the ureter should be opened and the vitality of the ureter checked, if there is any doubt about the viability, the damaged area should be ureteroureterostomy (connection of two different parts of the same ureter to ensure permeability) and end-to-end anastomosis (the suturing of hollow organs).(8)

Examination under general anaesthesia is the most reliable way. A vaginal examination should be performed if a perforation associated with the bladder, rectum, and perifoneal cavity (intra-abdominal) is suspected. Cystoscopy may be necessary at vaginoscopy or rectoscopy. Primary closure of simple tear injuries with absorbable sutures is usually sufficient. A catheter can be inserted to prevent a urination difficulty that may develop after edema.

After checking the integrity of surrounding tissues such as bladder and rectum, necessary surgical treatment is applied. When a hematoma located inside the vagina is detected, the decision is made according to the size of the lesion (organ and tissue change). While it can be expected to disappear spontaneously in small hematomas, a growing hematoma should be

surgically evacuated, the vessels causing bleeding should be ligated and repaired in accordance with the anatomy after hemostasis is achieved.(6,8)

6. References

[1] Büyükcam, F., Şen, J., Akpınar, Ş., Zengin, Y., Çalık, M., & Odabaş, Ö. (2012). Acil serviste travma geçiren hastalarda ürogenital yaralanmaların değerlendirilmesi. *Türk Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 18 (2), 133-140.

[2] Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitonium, kidneys and ureters. In: Walsch PC, Retic AB, Vaughan ED, Wein AJ.(eds), Campbells Urology. Philadelphia. 2002; 3-40.

[3] Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Anafarta K. Temel Üroloji. Ankara, Güneş kitabevi 1998; 128.

[4] Nash PA, Bruce JE, McAninch JW. Nephrectomy for traumatic renal injuries. J Urol 1995; 153:609-611.

[5] Medina D, Lavery R, Ross SE, Livingston DH. Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. J Am Coll Surg 1998; 186:641-644.

[6] Araki T. Endovascular treatment of ureteroarterial fistulas with stent-grafts. Radiat Med 2008; 26:372-375

[7] Schuster T, Holleneck B, Faerber G, Wolf Jr JS. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. J Urol 2001; 166:538-540.

[8] Sagalowsky AI, Peters PC. Genitourinary Travma , in Walsh, P, C, Retik, AB, Vaughan, ED, Wein, A, J., eds . “Campbell’s Urology” Vol 3, Chapter 99, seventh edition, Philadelphia, London, Toranto, Montreal, Sidney Tokyo, Saunders Comp. 1998; 3085-3120

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 02

Properties and Medical Applications of Carbon Nanotubes

(Ayhan Ünlü)

Properties and Medical Applications of Carbon Nanotubes

Ayhan Ünlü
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Edirne,
E-mail: ayhan@trakya.edu.tr

1. Carbon nanotubes

Carbon nanotubes (CNTs) are highly essential molecules in future drug designs with properties like strength, electrical conductivity, and thermal conductivity, as well as an outstanding cargo support in the transport of biomaterials. They can reach lengths of millions of times their diameters. The materials utilized in producing technology are continually getting smaller in response to changing human demands, and the doors to the nano world are opening more and more to people as new technologies are discovered. As the interest in nanotechnology increases, analysis methods created using nanotechnology and nanoparticles with various shapes are becoming increasingly valuable. Carbon nanotubes are extremely useful in chemical analysis because of their various properties, including excellent stability, elasticity, durability, and light weight.

1.2. CNT Properties

CNTs diameters of which can vary from 1 nm to 100 nm can be single-layered or multi-layered. They differ in size starting from 0.1 µm. They have different characteristics depending on whether they are multi-layered or single-layered. Generally, single-layered carbon nanotubes have more specific and perfect mechanical characteristics than multi-layered carbon nanotubes. CNTs may easily agglomerate due to strong Van der Waals forces, despite their good characteristics. Their usage is limited due to their low chemical compatibility. As a result, numerous chemical techniques are used to functionalize carbon nanotubes. Carbon nanotubes' solubility and dispersion in liquids are improved by carboxyl, hydroxyl, and amino groups. Electromagnetic shielding, biosensors, and energy storage devices are just a few of the applications for conducting polymers. Polyaniline is one of the conductive polymers used to give conductivity in polymeric matrices because of its low cost, ease of production, and compatibility with other polymers. Polyaniline, on the other hand, is a poorly soluble and difficult-to-process polymer. For this reason, combining it with a variety of chemicals improves its processability. Because they are extremely resistant to acidic and basic conditions, these nanoparticles, with diameters in the nanometer range, may be studied in a wide pH range.

The primary goal of nanocarrier medication and cancer monitoring systems development is to improve the efficiency of therapeutic and tracer technologies while lowering the toxicity of the chemicals used. Traditionally, spherical vesicle nanocarriers have been used to attain this purpose. Carbon nanotubes, which are cylindrical molecules made mostly of carbon atoms, can also be employed. CNTs, which can be open-ended or closed-ended, are continuous and cylindrical graphene sheets with a width of 1 nm and a length of several micrometers. Single-layer walled nanotubes (SWNTs) are made from a single layer of graphene, whereas multilayer-walled nanotubes(MWNT) are made from many layers. [1,2] (Figure 1)

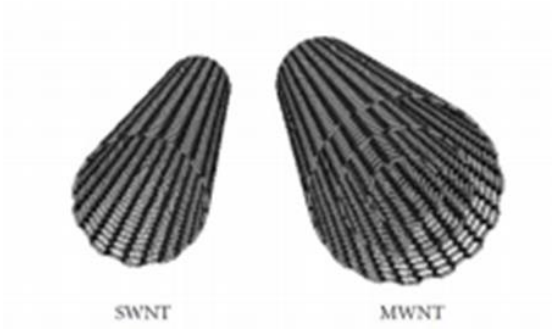


Figure 1. Single and multi-layered CNTs

1.3. Usage of CNTs

Since their discovery by Lijima [1] in 1991, CNTs have been exposed to intense interest due to their unique physical and chemical properties and high durability in addition to their low weight nanocomposite materials and their usage in many fields from electronic devices to sensors. Before being functionalized with organic groups, pure carbon nanotubes are insoluble. The usage of soluble CNTs for bioapplication has been opened the way after the invention of these functionalization techniques. They can offer absorption or conjugation reactions with numerous medicinal and fixative compounds due to their large surface area. Surface engineering can be used to improve CNTs' dissolved dispersion rates and add functional groups that allow them to bind to the required therapeutic material or perform therapeutic effects on the targeted tissue. CNTs can be used in the therapy and diagnostics of diseases by delivering the molecules they bind into the targeted cells [2-6]. The addition of several functional groups to a recently created CNT makes it highly promising for application in cancer treatment and monitoring [7]. Numerous studies have shown that CNTs may be taken up by cells, although the mechanism behind this is still unknown. CNTs may penetrate the cellular membrane and deliver the components they bind into the cell without causing further harm because of their needle-like structure [3,4, 8-11].

Chen et al. [6] used an atomic force microscope tip to construct the nanoinjector CNT system in vitro, attaching the functionalized MWNT to the carrier chemical with a disulphate binder. The MWNT nanoinjector was effectively carried inside the cell, where the disulphate bond was broken and the carrier component was released into the cell fluid. The uptake of CNTs into the cell is similar to nanoneedles removed from the membrane via diffusion without triggering cell death [5] when the nanotubes are positioned perpendicular to the cell membrane. The presence of fluorescent proteins bound to SWNT biotin in the endosome has led to the belief that nanotubes are taken up through endocytosis, according to a research by KAM et al. [12]. Despite this, in the absence of nanotubes, no protein was absorbed. Cell penetration of fluorescently labeled functionalized CNTs in the cytoplasm or nucleus of fibroblasts was seen using epifluorescence and confocal microscopy [2]. In another study, it was detected that the uptake method of MWNTs is dependent on their size, that they are easier to internalize into the cell when they are shorter than 1 m, and that the cellular uptake process is not through endocytosis [13].

2. Clinical Compatibility

Because of their physical and chemical characteristics, carbon nanotubes (CNTs) are a promising field of research for application in the diagnosis and treatment of illnesses, particularly cancer, in the biological area. With the unique optical characteristics, single-walled CNT materials display photoluminescence in the near infrared range and are employed as an in vivo fluorescence imaging tool. They also have an advantage in penetrating through the cell wall and releasing the medications they carry into the cell because of their needle form. They can show great biocompatibility and reach cancer cells without being detected by the body's immune system if they are functionalized with the proper amphiphilic surface material. PEG chains are being studied extensively for biomedical applications such as implants, biosensors, and protein/drug transport throughout the body due to their hydrophilic nature. Therefore, molecular dynamics/molecular mechanics studies on a wide variety of PEG-containing compounds are frequently encountered such as protein-PEG-coated solid surface interactions [14-16], protein-PEG polymer brushes [17-20], PEG-wrapped proteins, PEG-liposome-drug systems [21]. At this point, PEG is suggested for converting CNTs into biocompatible nanomaterials. Molecular dynamics simulations have recently been used to investigate the length and density of PEG chains attached to the CNT surface [22-23].

2.1. Medical Applications of CNTs

CNTs have been presented in medicine and pharmacy for the application of drug delivery system in therapeutics from the beginning of the 21st century. Some biomedical applications of CNTs have been designed including examples such as drug vectors, biomolecule, gene delivery to cells or organs, tissue regeneration, and biosensor diagnostics and analysis [23]. Actually, owing to their high surface area, excellent chemical stability, and rich electronic polyaromatic structure, CNTs make that possible to adsorb or combine with a wide variety of therapeutic molecules (drugs, proteins, antibodies, DNA, enzymes, etc.) and to move them near the targeted cell. The drug can be loaded into the structure of CNT or attached to the surface of CNT. These two different systems of drug delivery combined with CNT have been defined without internalization of the CNT carrier. Also, the drug and the CNT carrier can enter the cells by the endocytosis pathway or by the insertion and diffusion pathway. The method of internalization is more powerful than the surface attachment. Actually, after entering the cells, in the method of internalization, the intracellular environment demages the conjugated drug releasing pharmacological agents into the cells; whereas in the surface attachment method, the drug can be demaged in the physiological fluids prior internalized by the cells. Both of these new approaches in drug delivery were first used respectively to bind antineoplastic and antibiotic drugs to CNTs for the treatments of cancer and infection [24, 25].

2.2. Usage Areas in Anti-Cancer Treatment

Various anti-cancer drugs such as epirubicin, doxorubicin, cisplatin, methotrexate, quercetin and paclitaxel have been combined with the CNTs which are functionalized and have been successfully evaluated both in vitro and in vivo [24]. The chemotherapy agents can bind to a complex which is formed by CNT and antibody against antigen overexpressed on the cancerous cell surface. By this means it is possible to carry the drug mostly at the level of the tumor cells. The drugs can be attached to the surface of the nanotubes with a magnetic CNT complex obtained by fixing a layer of magnetite (Fe_3O_4) nanoparticle. In that case, an externally placed magnet to target a desired organ which is interested in the cancer cell localization by sparing normal counterparts [26] can lead the system CNT drugs. In addition, owing to their tiny size and accessible external modifications, CNTs can cross the blood-brain barrier (BBB) by a variety of mechanism aimed at acting as effective delivery carriers in order to treat brain tumors [27]. The CNTs have indicated that some properties in targeting the drug for different tumor types. Taghdisi et al. explained that a tertiary complex of Sgc8c aptamer, daunorubicin, and SWCNT can effectively internalized the human T-cell into the leukemia cells (MOLT-4 cells) [28]. Compared with free taxol in a

murine 4T1 breast cancer cell model, a water-soluble SWCNT-Paclitaxel (PTX) conjugate has been found to have a very significant effect in suppressing tumor growth; and it is possible for both the extended blood circulation and enhanced permeability and retention (EPR) effect by SWCNT [29]. Ji et al. evolved an impelling drug delivery system (DDS) based on chitosan and folic acid modified by SWCNTs for the controllable loading/release of the anticancer agent doxorubicin. The obtained DDS not only killed effectively the hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cell lines and suppressed the growth of liver cancer, but also exhibited less in vivo toxicity than free doxorubicin. Some studies have shown that the CNTs which are used as carriers can be effectively applied in antitumor immunotherapy [30]. These approaches rely on stimulating the patient's immune system to hit malignant tumor cells. The stimulation can be provided by the administration of a cancer vaccine or a therapeutic antibody which is used as a drug. The conjugation of CNTs with tumor immunogens can activate immune effector T cells in vitro. This activation is the result from the high avidity of antigen on the surface and the negative charge of CNTs. Thus, it is possible to apply the inert materials (CNTs conjugated to tumor antigens) to the patients by avoiding the administration of biological material, which increases both risks and costs depending on the preparation methods of the immunogens [31].

2.3. Gene Therapy and Drug Delivery

SWCNTs show the potential to act as carriers for small molecules in biological systems, and that is a practice which has engaged much attention from academia and industrial research departments for several years [32]. It has been detected that in some cases SWCNTs may have low cytotoxicity; and also because of their large specific surface area, they are able to carry more active drug molecules per weight unit when compared to vesicles and other vehicles which are typically used. In considering the situation where SWCNTs are used to carry genes, it has been observed that they are able to cross the cell membrane and deliver the gene inside the cell and into the nucleus. The majority of research conducted in different variations of CNT based drug delivery systems is directed towards cancer theraphy [33, 34]. Because not much is known about the transport mechanisms, fate and adverse effects of CNTs in cell-level applications in the biomedical field, it is supposed that they will not reach the market in the immediate future [35].

2.4. Organ Toxicity of Medical CNTs and Respiratory System

One of the most important study areas and target organs for the CNT is the respiratory system. Also, one of the most common ways which people are exposed to airborne CNT is through the inhalation in the workplace and the

environment (Fig. 4). The inhalation exposure to CNT can cause significant adverse respiratory effects, at least as seen in experimental animal studies, such as multifocal granulomas, peribronchial inflammation, progressive interstitial fibrosis, chronic inflammatory responses, collagen deposition, pleural lesions and gene mutations. The accumulation of CNT in the respiratory tract is greatly defined by the aerodynamic or thermodynamic diameter of the particle, which gives the NP the probability of reaching deep alveoli about 20 nm in size. Thus, although it consists of the same carbon-carbon bond arrangement, Mercer et al. revealed great differences in the distribution, toxicity and clearance rates of the CNTs from the lungs, depending on the size of their structures [36, 37].

3. Conclusion:

The application of nanotechnology in medicine is anticipated to become widespread as quickly as possible. During the recent years, the pharmaceutical industry has been using nanoparticles to reduce toxicity and side effects of drugs [24, 38]. Carbon nanotubes have become commonplace in global medical research today, where scientific research focuses on drug delivery properties, biosensor methods for disease treatment and health control. Carbon nanotubes have demonstrated that they have the ability to change and transform the drug delivery process and biological diffusion methods for the better and better of the current situation. Therefore, carbon nanotubes have become the focus of attention in different fields of medicine. The single-walled carbon nanotubes have been proven to be functional due to their ability to increase solubility and enable to target tumors or adequately deliver the drug. In addition, the functionality prevents single-walled carbon nanotubes from becoming toxic for cells or altering the function of immune cells. We can state that cancer, from a group of diseases in which cells grow irregularly, is one of the diseases that has been studied by considering how it responds to the drug delivery process using carbon nanotubes. While noting that treatments for cancer today mainly include surgery, radiotherapy, and chemotherapy. On the other hand, it should be kept in mind that these treatment methods carry a lot of pain, and they are very painful, and also they kill many cells as well as cause multiple side effects [39, 40].

4. References

[1] Iijima, S. (1991). Helical microtubules of graphitic carbon. Nature, 354(6348), 56-58.

[2] Pantarotto, D., Briand, J. P., Prato, M., & Bianco, A. (2004). Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. Chemical communications (Cambridge, England), (1), 16–17.

[3] Pantarotto, D., Singh, R., McCarthy, D., Erhardt, M., Briand, J. P., Prato, M., Kostarelos, K., & Bianco, A. (2004). Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery. Angewandte Chemie (International ed. in English), 43(39), 5242–5246.

[4] Bianco, A., Kostarelos, K., & Prato, M. (2005). Applications of carbon nanotubes in drug delivery. Current opinion in chemical biology, 9(6), 674–679.

[5] Chen, X., Kis, A., Zettl, A., & Bertozzi, C. R. (2007). A cell nanoinjector based on carbon nanotubes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104(20), 8218–8222.

[6] Bhirde, A. A., Patel, V., Gavard, J., Zhang, G., Sousa, A. A., Masedunskas, A., Leapman, R. D., Weigert, R., Gutkind, J. S., & Rusling, J. F. (2009). Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery. ACS nano, 3(2), 307–316.

[7] Kam, N. W., Liu, Z., & Dai, H. (2006). Carbon nanotubes as intracellular transporters for proteins and DNA: an investigation of the uptake mechanism and pathway. Angewandte Chemie (International ed. in English), 45(4), 577–581.

[8] Kam, N. W., Liu, Z., & Dai, H. (2005). Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing. Journal of the American Chemical Society, 127(36), 12492–12493.

[9] Cai, D., Mataraza, J. M., Qin, Z. H., Huang, Z., Huang, J., Chiles, T. C., ... & Ren, Z. (2005). Highly efficient molecular delivery into mammalian cells using carbon nanotube spearing. Nature Methods, 2(6), 449-454.

[10] Klumpp, C., Kostarelos, K., Prato, M., & Bianco, A. (2006). Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1758(3), 404-412.

[11] Shi Kam, N. W., Jessop, T. C., Wender, P. A., & Dai, H. (2004). Nanotube molecular transporters: internalization of carbon nanotube− protein conjugates into mammalian cells. Journal of the american chemical society, 126(22), 6850-6851.

[12] Raffa, V., Ciofani, G., Nitodas, S., Karachalios, T., D'Alessandro, D., Masini, M., & Cuschieri, A. (2008). Can the properties of carbon nanotubes influence their internalization by living cells?. Carbon, 46(12), 1600-1610.

[13] He, Y., Chang, Y., Hower, J. C., Zheng, J., Chen, S., & Jiang, S. (2008). Origin of repulsive force and structure/dynamics of interfacial water in OEG–protein interactions: a molecular simulation study. Physical Chemistry Chemical Physics, 10(36), 5539-5544.

[14] Wei, Y., & Latour, R. A. (2009). Benchmark experimental data set and assessment of adsorption free energy for peptide− surface interactions. Langmuir, 25(10), 5637-5646.

[15] Panos, M., Sen, T. Z., & Ahunbay, M. G. (2012). Molecular simulation of fibronectin adsorption onto polyurethane surfaces. Langmuir, 28(34), 12619-12628.

[16] Lim, K., & Herron, J. N. (1992). Molecular simulation of protein-PEG interaction. In Poly (ethylene glycol) Chemistry (pp. 29-56). Springer, Boston, MA.

[17] Miao, L., Guo, H., & Zuckermann, M. J. (1996). Conformation of polymer brushes under shear: chain tilting and stretching. Macromolecules, 29(6), 2289-2297.

[18] Rex, S., Zuckermann, M. J., Lafleur, M., & Silvius, J. R. (1998). Experimental and Monte Carlo simulation studies of the thermodynamics of polyethyleneglycol chains grafted to lipid bilayers. Biophysical journal, 75(6), 2900-2914.

[19] Elliott, I. G., Kuhl, T. L., & Faller, R. (2010). Molecular simulation study of the structure of high density polymer brushes in good solvent. Macromolecules, 43(21), 9131-9138.

[20] Yang, C., Lu, D., & Liu, Z. (2011). How PEGylation enhances the stability and potency of insulin: a molecular dynamics simulation. Biochemistry, 50(13), 2585-2593.

[21] Magarkar, A., Karakas, E., Stepniewski, M., Róg, T., & Bunker, A. (2012). Molecular dynamics simulation of PEGylated bilayer interacting with salt ions: a model of the liposome surface in the bloodstream. The Journal of Physical Chemistry B, 116(14), 4212-4219.

[22] Bobadilla, A. D., Samuel, E. L., Tour, J. M., & Seminario, J. M. (2013). Calculating the hydrodynamic volume of poly (ethylene oxylated) single-walled carbon nanotubes and hydrophilic carbon clusters. The Journal of Physical Chemistry B, 117(1), 343-354.

[23] Hirlekar, R., Yamagar, M., Garse, H., Vij, M., & Kadam, V. (2009). Carbon nanotubes and its applications: a review. Asian journal of pharmaceutical and clinical research, 2(4), 17-27.

[24] Lamberti, M., Zappavigna, S., Sannolo, N., Porto, S., & Caraglia, M. (2014). Advantages and risks of nanotechnologies in cancer patients and occupationally exposed workers. Expert opinion on drug delivery, 11(7), 1087–1101.

[25] Patole, S. P., Alegaonkar, P. S., Lee, H. C., & Yoo, J. B. (2008). Optimization of water assisted chemical vapor deposition parameters for super growth of carbon nanotubes. Carbon, 46(14), 1987-1993.

[26] Masotti, A., & Caporali, A. (2013). Preparation of magnetic carbon nanotubes (Mag-CNTs) for biomedical and biotechnological applications. International Journal of Molecular Sciences, 14(12), 24619-24642.

[27] Caraglia, M., De Rosa, G., Salzano, G., Santini, D., Lamberti, M., Sperlongano, P., ... & Addeo, R. (2012). Nanotech revolution for the anti-cancer drug delivery through blood-brain-barrier. Current cancer drug targets, 12(3), 186-196.

[28] Taghdisi, S. M., Lavaee, P., Ramezani, M., & Abnous, K. (2011). Reversible targeting and controlled release delivery of daunorubicin to cancer cells by aptamer-wrapped carbon nanotubes. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 77(2), 200-206.

[29] Liu, Z., Chen, K., Davis, C., Sherlock, S., Cao, Q., Chen, X., & Dai, H. (2008). Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. Cancer research, 68(16), 6652-6660.

[30] Ji, Z., Lin, G., Lu, Q., Meng, L., Shen, X., Dong, L., ... & Zhang, X. (2012). Targeted therapy of SMMC-7721 liver cancer in vitro and in vivo with carbon nanotubes based drug delivery system. Journal of colloid and interface science, 365(1), 143-149.

[31] Gottardi, R., & Douradinha, B. (2013). Carbon nanotubes as a novel tool for vaccination against infectious diseases and cancer. Journal of nanobiotechnology, 11(1), 1-7.

[32] Martin, C. R., & Kohli, P. (2003). The emerging field of nanotube biotechnology. Nature Reviews Drug Discovery, 2(1), 29-37.

[33] Kam, N. W. S., O'Connell, M., Wisdom, J. A., & Dai, H. (2005). Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(33), 11600-11605.

[34] Lee, P. C., Chiou, Y. C., Wong, J. M., Peng, C. L., & Shieh, M. J. (2013). Targeting colorectal cancer cells with single-walled carbon nanotubes conjugated to anticancer agent SN-38 and EGFR antibody. Biomaterials, 34(34), 8756-8765.

[35] Martín, N., & Guldi, D. M. (Eds.). (2010). Carbon Nanotubes and Related Structures: Synthesis, Characterization, Functionalization, and Applications. John Wiley & Sons.

[36] Ferreira, A. J., Cemlyn-Jones, J., & Cordeiro, C. R. (2013). Nanoparticles, nanotechnology and pulmonary nanotoxicology. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), 19(1), 28-37.

[37] Wang, L., Stueckle, T. A., Mishra, A., Derk, R., Meighan, T., Castranova, V., & Rojanasakul, Y. (2014). Neoplastic-like transformation effect of single-walled and multi-walled carbon nanotubes compared to asbestos on human lung small airway epithelial cells. Nanotoxicology, 8(5), 485-507.

[38] Caraglia, M., Marra, M., Misso, G., Lamberti, M., Salzano, G., De Rosa, G., & Abbruzzese, A. (2012). Tumour-specific uptake of anti-cancer drugs: the future is here. Current drug metabolism, 13(1), 4-21.

[39] Srinivasan, C. (2008). Carbon nanotubes in cancer therapy. Current Science-Bangalore-, 94(3), 300.

[40] Hilder, T. A., & Hill, J. M. (2008). Carbon nanotubes as drug delivery nanocapsules. Current Applied Physics, 8(3-4), 258-261.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 03

Evaluation of Beta 2 Integrin Expression Levels in Patients with Glanzmann Thrombasthenia via Flow Cytometry

(Berkay Saraymen, Sabahattin Muhtaroğlu)

Evaluation of Beta 2 Integrin Expression Levels in Patients with Glanzmann Thrombasthenia via Flow Cytometry

Berkay Saraymen[1], Sabahattin Muhtaroğlu[2]
[1]*ERNAM-Nanotechnology Research and Application Center, 38039, Erciyes University, Kayseri, Turkey, E-mail: berkaysaraymen@erciyes.edu.tr*
[2]*Department of Biochemistry, Medical Faculty, 38039, Erciyes University, Kayseri, Turkey, E-mail: muhtars@erciyes.edu.tr*

1. Introduction

Glanzmann Thrombasthenia (GT); It is a rare autosomal recessive inherited disorder of platelet function originating from megakaryocytes, characterized by a partial or complete decrease in platelet aggregation, caused by mutations in the ITGA2B and ITGB3 genes that encode the glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa, αIIbβ3, CD41a/CD61) receptor located on the platelet surface (1,2). The disorder is characterized by the failure of platelets to bind to fibrinogens and to form aggregates in the presence of a number of physiological agonists such as ADP, thrombin, epinephrine, or collagen (3). GT is the most common inherited platelet disorder (4). GT consists of three phenotypic subgroups as autosomal recessive type 1, type 2 and type 3 (variant type). Cases with CD41a/CD61 expression level less than 5% are considered as type 1 GT. In these cases, coagulation does not occur adequately due to alpha granule disorder and severe bleeding is observed. The phenotype with CD41a/CD61 expression level of 5-20% is considered as type 2 GT. Type 2 GT has a relatively better course. Type 3 GT with CD41a/CD61 expression level greater than 20% is a rare phenotype (5).

Cell adhesion molecules are membrane-bound proteins that allow one cell to interact with another cell or extracellular matrix. These proteins are located as transmembranely in the cell. During adhesion, the number or affinity of the molecules increases. Adhesion molecules are either stored in the cell as granules and quickly take their place on the cell membrane when necessary, or they are re-synthesized by the cells. These molecules also play a role in endothelial damage (6).

Cell adhesion molecules are divided into four groups. These are respectively; integrins, selectins, immunoglobulin superfamily and cadherins (7). Integrins are heterodimeric type I transmembrane proteins composed of α and β subunits. It is an important member of the receptors associated with conditions that control its development and lead to pathologies such as cancer and thrombosis (8). Integrins are divided into three main groups according to

their β chains. Of these, those containing the β2 subgroup are LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 (CD18/CD11b) and P150, 90 (CD18/CD11c) (9). The genetic inability to synthesize the β2 integrin subgroup is called leukocyte adhesion defect (LAD). One hypothesis is that in this syndrome, differences in cellular traffic can be seen with altered expression of cell adhesion molecules in lymphocytes or endothelial cells (7). In recent years, LAD type 3 patients who have frequent infections and have a bleeding tendency similar to those with GT have also been evaluated as a subgroup of GT (10).

Analysis and screening of cellular responses after experimental treatment are important for the mechanistic understanding of treatment effects and for the identification of sensitive and resistant cell phenotypes. Modern multicolor flow cytometry has been noted to be an effective method for such analysis (11). It has been reported that flow cytometry can be used in GT detection (12).

In this study, CD41a/CD61 expression level in platelet-rich plasma was measured by flow cytometry to diagnose GT and determine its subgroups in the relevant patient group. Differences in CD18/CD11a, CD18/CD11b and CD18/CD11c expression levels in leukocytes were investigated in the same patient group. In addition, it was aimed to measure the expression differences between the data obtained from the parameters of both groups by comparing the data of the control group and the relatives of the patients.

2. Materials and methods

2.1. Patients and study design

This study included 32 patients (18 males, 14 females) from 23 families followed with a diagnosis of GT, 48 relatives (22 males, 26 females) and 22 healthy controls (12 males, 10 females). Clinical and demographic features of the patients were requested from their medical records. These records involved clinical history, laboratory test results, and mutation analysis of each patient. Patients, patient's relatives and healthy controls were evaluated by staining of CD41a FITC, CD42b PE, CD61 PerCP in platelet rich plasma and CD18 APC, CD11a FITC, CD11b APC-Cy7, CD11c PE-Cy7 in leukocytes via flow cytometry.

This study was supported by grants from Erciyes University Scientific Research Projects (BAP) Unit as TDK-2013-4601 project. The authors of this paper have no conflicts of interest, including specific financial interests, relationships, and/or affiliations relevant to the subject matter or materials included.

The study was approved by the Erciyes University, School of Medicine Ethics Committee (2013/271), and a written informed consent was obtained

from all parents. The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Convention on Human Rights.

We would like to thank, Prof. Dr. Nazan Sarper, Prof. Dr. Emine Zengin, Prof. Dr. Canan Albayrak, Prof. Dr. Davut Albayrak, Prof. Dr. Bulent Zulfikar, Prof. Dr. Mustafa Cetin, Prof. Dr. Bulent Eser, Prof. Dr. Yavuz Koker and Assoc Prof. Dr. Başak Koc Senol who contributed to the sample collection phase of the study.

2.2. Staining Pretreatment with Platelet-Rich Plasma (PRP)

Preparation and use of PBS: The solid material in tablet form prepared by the manufacturer was taken into a 250 mL flask. The solid material was dissolved by adding distilled water in parts. A total of 200 mL of distilled water was used. Mixing was continued until the turbid color of the mixture disappeared. After the resulting mixture became colorless and ready to be used as a solution, it was taken into 50 mL plastic falcon tubes and stored at room temperature.

Use of each monoclonal antibody in the study: CD41a FITC, CD42b PE, CD61 PerCP kits were used without any dilution as prepared by the manufacturer.

Isotype control kits: All isotype control kits were used as prepared by the manufacturer.

Monoclonal antibodies and isotype control kits were each stored in the dark at +2°C to +8°C when not in use.

2.3. Staining Pretreatment with Leukocyte

Preparation of BD Lysing solution: 1 volume of BD Lysing solution (10x) was diluted with 9 volumes of distilled water. The resulting mixture was stored at room temperature and used.

Usage of BD Cell Wash Solution: It was used without any dilution and preparation at room temperature.

Use of each monoclonal antibody in the study: CD11a FITC, CD11c PE-Cy7, CD18 APC kits were used without any dilution as prepared by the manufacturer. CD11b APC-Cy7, prepared by the manufacturer as 0.1 mg, was diluted with 500 µL of PBS and used after wortexed slowly.

Isotype control kits: The isotype control kit labeled with APC-Cy7 fluorescence was diluted with 500 µL of PBS and vortexed slowly. All other isotype control kits were used as prepared by the manufacturer.

Monoclonal antibodies and isotype control kits were each stored in the dark at +2°C to +8°C when not in use.

2.4. Measurement of CD41a, CD42b and CD61 Expression Levels

Peripheral blood sample taken into EDTA tube was centrifuged at 800 rpm for 10 minutes at room temperature. The obtained plasma was taken into a separate tube and centrifuged again at 800 rpm for 10 minutes at room temperature. 500 µL was taken from the top and an equal volume of PBS was added. The mixture was vortexed and centrifuged at 4100 rpm for 5 minutes at room temperature. PRP was obtained by discarding the supernatant. Two tubes were then prepared for each sample. FITC Mouse IgG1 κ, PE Mouse IgG1 κ, PerCP Mouse IgG1 κ isotype control kits were added to the first tube and CD41a FITC, CD42b PE, CD61 PerCP monoclonal antibodies were added to the second tube. 5 µL of each of the FITC, PE, and PerCP fluorescently labeled monoclonal antibodies were used. Then, 100 µL of PRP was added to the tubes and incubated for 15 minutes in the dark at room temperature by vortexing. After incubation, 2 mL of BD Cell Wash was added to the tubes and centrifuged at 4100 rpm for 5 minutes at room temperature. At the end of centrifugation, the supernatant was discarded and analysis was performed by counting 50000 cells in a flow cytometer.

2.5. Measurement of Beta 2 Integrin Expression Levels

Two tubes were prepared for each sample. FITC Mouse IgG2a κ, APC Mouse IgG1 κ, APC-Cy7 Rat IgG2b κ, PE-Cy7 Mouse IgG1 κ isotype control kits were added to the first tube, CD11a FITC, CD11b APC-Cy7, CD11c PE-Cy7, CD18 APC monoclonal antibodies were added to the second tube. 5 µL of monoclonal antibodies labeled with FITC fluorescent; 2 µL of monoclonal antibodies labeled with fluorescence of APC, APC-Cy7, PE-Cy7 were used. Then, 100 µL of peripheral blood was added to the tubes and incubated for 15 minutes in the dark at room temperature by vortexing. 1.5 mL of BD Lysing solution (1x) was added to each tube removed from the incubation and incubated for 10 minutes in the dark at room temperature by vortexing. After incubation, each tube was centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes at room temperature. The supernatant was discarded. 2 mL of BD Cell Wash was added to the cell pellet remaining on the bottom surface of each tube and centrifuged again at 1500 rpm for 5 minutes at room temperature. At the end of centrifugation, the supernatant was discarded and the suspended cells were vigorously vortexed. Then, 200 µL of BD Cell Wash was added to each tube and data analysis was performed on the flow cytometer.

2.6. Data Acquisition of Target Cells by Flow Cytometry

Suspended cells were analyzed with a BD FACSCanto II flow cytometer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Analysis was performed by

counting 50000 cells in the instrument's BD FACSDiva Software v6.1.3 program.

2.7. Gating Strategy Used in Data Acquisition

Two distinct combinations were created by gated PRP populations. In the first combination, only the proportions of cells expressing CD42b were determined. Thus, a distinction was made between Glanzmann Thrombasthenia and Bernard-Soulier Syndrome. In the second combination, it was aimed to determine the ratio of cells expressing CD41a only, cells expressing CD61 only, and cells expressing these two proteins together. Thus, it was aimed to distinguish subgroups of Glanzmann Thrombasthenia in patients and to see possible loss of expression in family members. For FITC, PE and PerCP channels, the region between 10^2 and 10^3 units was determined as the negative expression limit. Percentage values were used to measure CD41a, CD42b, CD61 and CD41a/CD61 expression levels on PRP.

The level of CD18/CD11a, CD18/CD11b, CD18/CD11c expressions was measured by omitting the debris and platelet population from the analysis, and leukocytes were gated. Three different combinations were formed by labeling these cells and cell groups in which CD18 and CD11a, CD11b and CD11c were co-expressed were investigated. The negative expression limit for the APC channel is between 10^3 and 10^4 units; FITC was determined as 10^3 for APC-Cy7 and PE-Cy7 channels. Percentage values were used for the measurement of CD18/CD11a, CD18/CD11b and CD18/CD11c expression levels on the leukocyte surface.

2.8. Statistical analysis

The conformity of the data to the normal distribution was evaluated with histogram, q-q graphs and Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were evaluated with chi-square analyzes for qualitative variables, independent two-sample t-test and Kruskal-Wallis H tests for quantitative variables. Data analysis was evaluated with SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science, Chicago, ILL) software. A $p<0.05$ level was considered significant.

3. Results and discussion

In the present study, in blood samples of 32 patients with GT (23 families), 48 family members and 22 healthy controls, CD41a/CD61 expression level in PRP was analyzed by flow cytometry and found that phenotypes of 19 out of 32 patients were consistent with type 1 GT (59.4%), 4 were consistent with type 2 GT (12.5%), and 9 were consistent with type 3 GT (28.1%).

CD41a/CD61 expression level in the patient's relatives was found to be significantly lower than the control group in flow cytometric analyzes performed by gated population obtained from PRP on the FSC-SSC screen ($p<0.05$). When CD41a and CD61 expression levels were evaluated separately, expression levels in the relatives of the patients were found to be significantly lower than in the control group ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of CD42b expression ($p>0.05$) (Table 1).

Table 1: Comparison of CD18/CD11a, CD18/CD11b and CD18/CD11c expression levels measured in leukocytes in control group, patient's relatives and GT subtypes

Protein Expression Level %	**Groups**		**p**
	Healthy controls (N=22)	**Patient's relatives (N=48)**	
CD41a%	99.1±1.1	90.9±6.1	<0.05
CD42b%	98.3±1.7	94.7±3.2	>0.05
CD61%	98.5±1.9	82.9±13.8	<0.05
CD41a/CD61%	97.9±2.1	81.2±15.0	<0.05

Flow cytometric images of healthy control, patient's relatives and GT subgroups in terms of CD41a and CD61 expression levels are given in Figure 1.

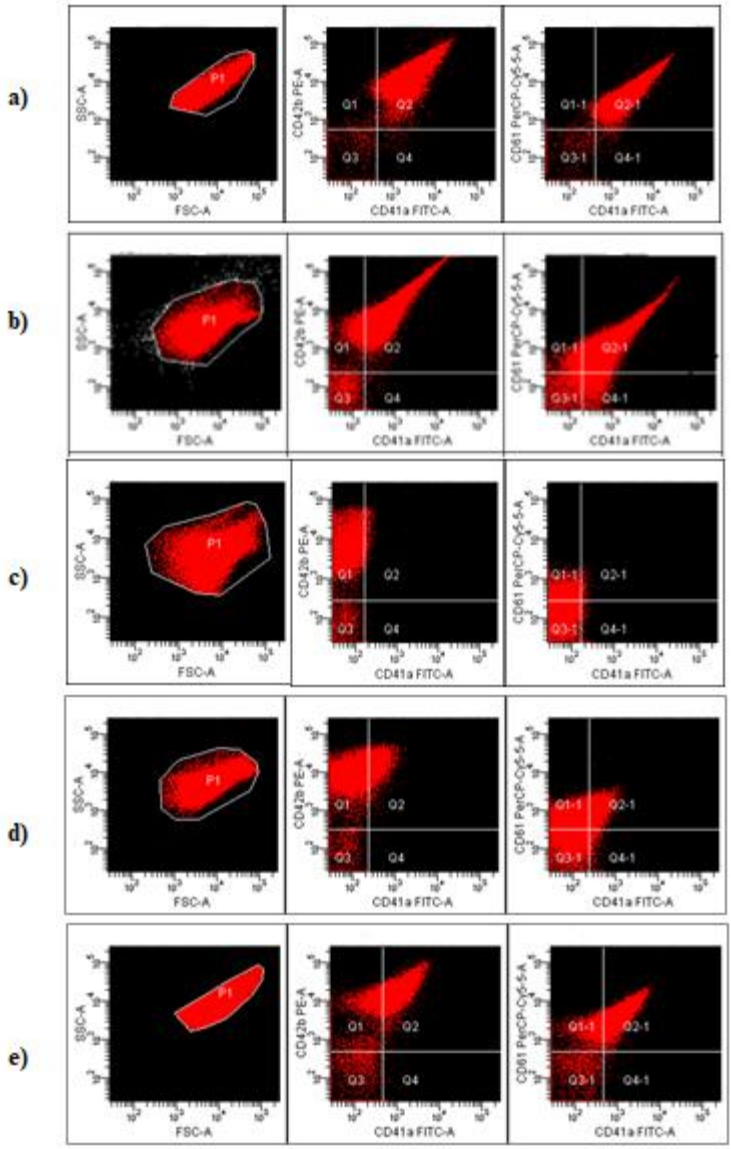


Figure 1: Illustration of CD41a, CD42b, CD61 and CD41a/CD61 expression levels by flow cytometry in a) healthy controls, b) patient's relatives, c) type 1 GT, d) type 2 GT, e) type 3 GT samples

In flow cytometric analyzes performed by gating of leukocytes on the FSC-SSC screen; no statistically significant difference was observed between the control group, patient's relatives and GT subtypes ($p>0.05$) (Table 2, Figure 2).

Table 2: Comparison of CD18/CD11a, CD18/CD11b and CD18/CD11c expression levels measured in leukocytes in control group, patient's relatives and GT subtypes

	Groups					
Protein Expression Level %	**Healthy controls (N=22)**	**Type1 GT (N=19)**	**Type2 GT (N=4)**	**Type3 GT (N=9)**	**Patient's relatives (N=48)**	**p**
CD18/CD11a	24.6±4.2	21.3±4.8	21.8±5.8	20.1±4.4	21.9±5.1	>0.05
CD18/CD11b	75.8±8.9	72.9±7.4	71.5±7.3	69.5±8.2	69.1±7.1	>0.05
CD18/CD11c	81.7±7.0	71.8±6.5	73.1±8.0	71.5±6.6	75.6±6.4	>0.05

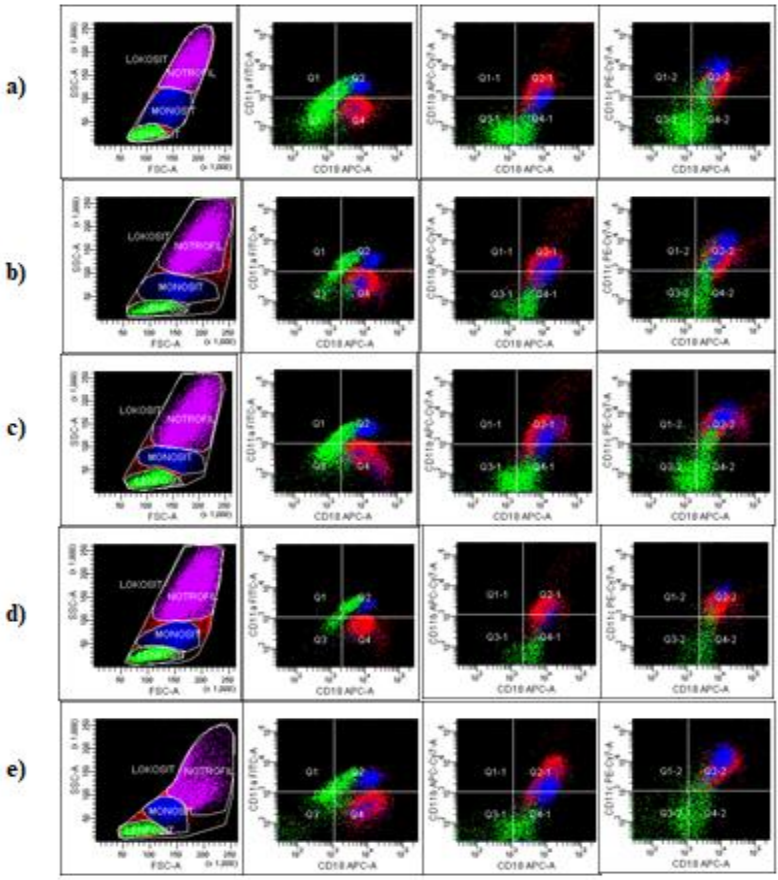


Figure 2: Illustration of beta 2 integrin expression levels by flow cytometry in a) healthy controls, b) patient's relatives, c) type 1 GT, d) type 2 GT, e) type 3 GT samples

Flow cytometry is a technique that allows rapid analysis of multiple characteristics of cell populations. These systems, which came into routine use in the 1960s, have shown rapid development. From monochromatic experiments to multicolored experiments, many different and new cell types were defined. Parallel to these, with the developments in optics, electronics and computer systems, the increase in automation and the renewed data analysis programs, more complex and large numbers of data can be analyzed. Despite all these advances, data analysis in flow cytometry systems requires a great deal of researcher experience (13). Relative estimation of platelet GPIIb/IIIa molecules by binding to specific monoclonal antibodies allows diagnosis of GT by flow cytometry using very few blood samples (14). Many genetic mutations cause defects or loss of CD41a and/or CD61 receptors in GT. Flow cytometry can be used to measure CD41a and CD61 expression levels and to diagnose and identify GT subtypes (10, 12, 15).

LAD syndromes are primary immunodeficiency disorders classified as defects in the adhesion-dependent functions of myeloid phagocytes, mainly polymorphonuclear leukocytes (PMN) and monocytes (16). LAD syndrome has different characteristic features (17)

β2 integrins are expressed on leukocytes and mediate endothelial adhesions at various stages of extravasation during inflammatory responses (18). ITGB2 gene encoding the β2 integrin molecule; It is located on the long arm of chromosome 21. LAD caused by mutations in the CD18 gene (9). Loss of β2 integrin expression causes LAD-I, a disease characterized by recurrent infections (18)

LAD-III patients show similar clinical features as LAD-I and there is a defect in the tight adhesion of activated PMNs to endothelial cells and purified β2 integrin ligands in vitro and/or in vivo (19). In these patients, in contrast to LAD-I, β2 integrins are expressed at normal levels. However, there are findings indicating a functional defect in integrin signal transduction from inside to outside (20).

Platelet αIIbβ3 and leukocyte β2 integrins are prototypes to study integrin activation due to dramatic changes in their affinity for ligands following inside-out signal transduction (21).

A study investigating the relationship between platelet αIIbβ3 and leukocyte β2 integrin expression levels, in which platelet-leukocyte simultaneous analyzes are directly related to GT, has not been found in the literatüre.

In our study, no statistically significant difference was observed between the control group, patient's relatives and GT subtypes in terms of CD18/CD11a, CD18/CD11b and CD18/CD11c expression levels in flow

cytometric analyzes performed by gating of leukocytes on the FSC-SSC screen ($p>0.05$).

As a result, it can be stated that the loss of CD41a, CD61 and CD41a/CD61 expression levels in flow cytometric analyzes performed by PRP in GT patients and their relatives is not associated with CD18/CD11a, CD18/CD11b and CD18/CD11c expression levels on the leukocyte surface. Evaluation of β2 integrin function analyzes may provide access to more detailed interpretations.

4. References

[1] Nurden, A.T. (2006). Glanzmann Thrombasthenia. Orphanet Jounal of Rare Diseases, 1, 10-18. https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-10.

[2] Dash, D.P., Kumar, A., & Gupta, B. (2016). Emergency craniotomy in Glanzmann thrombasthenia: Anesthetic management and brief review of literature. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 32, 533-535. https://doi.org/10.4103/0970-9185.194763.

[3] King M.W. (2014). Hemostasis Blood Coagulation. New York: McGraw Hill Education,

[4] Nurden, A.T., & Nurden. P. (2006). Inherited disorders of platelets an update. Current Opinion in Hematology, 13, 157-162. https://doi.org/10.1097/01.moh.0000219661.80785.e3.

[5] George, J.N., Caen, J.P., & Nurden, A.T. (1990). Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. Blood, 75, 1383-1395. https://doi.org/10.1182/blood.V75.7.1383.1383.

[6] Saygılı, Ö., & Gültekin, F. (1999). Hücre Adezyon Molekülleri. Klinik Tıp Bilimleri, 19, 362-365.

[7] Ergüler, G., Demir, N., & Demir, R. (2002). Adezyon Moleküllerinin Yapısal Özellikleri ve Fonksiyonları. Klinik Tıp Bilimleri, 22, 313-327.

[8] Hynes, R.O. (2002). Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell, 110, 673-687. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00971-6.

[9] Aytekin, C., & İkincioğulları, A. (2004). Lökosit Adezyonu ve Lökosit Adezyon Defekti Sendromları. Astım Allerji İmmünoloji, 2, 157-166.

[10] Kutlubay, B., Özdemir, N.G., Tüysüz, G., Apak, H., & Celkan, T. (2012). Glanzmann trombastenisi: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deneyimi. Türk Pediatri Arşivi, 47, 106-108.

[11] Šimečková, Š., Fedr, R., Remšík, J., Kahounova, Z., Slabakova, E., & Soucek, K. (2018). Multiparameter cytometric analysis of complex cellular response. Cytometry A, 93, 239-248. https://doi.org/ 10. 1002/cyto.a.23295.

[12] Kannan, M., Ahmed, R., Jain, P., Kumar, R., Choudhry, V.P., & Saxena, R. (2003). Type I Glanzmann Thrombasthenia: most common subtypes in North Indians. American Journal of Hematology, 74, 139-141. https://doi.org/10.1002/ajh.10395.

[13] Mutlu, E., & Gültekin, M. (2015). Akım Sitometride Veri Analizi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 45, 155-159.

[14] Kempfer, A.C., Frontroth, J.P., & Lazzzari, M.A. (1991). Visualization of platelet glycoproteins IIb and IIIa by immunoenzymatic stain using avidin-biotin peroxidase complex. Thrombosis Research, 64, 395-404. https://doi.org/10.1016/0049-3848(91)90340-3.

[15] Farsinejad, A., Abolghasemi, H., Kazemi, A., Aghaiipour, M., Hadjati, E., Faranoush, M., Jazebi, M., & Ala, F. (2011). Classification of Iranian patients with Glanzmann's Thrombasthenia using a flow cytometric method. Platelets, 22, 321-327. https://doi.org/10.3109/09537104.2011.556275.

[16] Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J.L., Chapel, H., Conley, M.E., Rundles, C.C., Etzioni, A., Fischer, A., Franco, J.L., Geha, R.S., Hammarström, L., Nonoyama, S., Notarangelo, L.D., Ochs, H.D., Puck, J.M., Roifman, C.M., Seger, R., & Tang, M. (2011). Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Frontiers in Immunology, 2, 1-26. https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00054.

[17] van de Vijver, E., Maddalena, A., Sanal, Ö., Holland, S.M., Uzel, G., Madkaikar, M., de Boer, M., van Leeuwen, K., Köker, M.Y., Parvaneh, N., Fischer, A., Law, S., Klein, N., Tezcan, F.I., Unal, E., Patıroglu, T., Belohradsky, B.H., Schwartz, K., Somech, R., Kuijpers, T.W., & Roos, D. (2012). Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency (first update). Blood Cells Molecules Diseases, 48, 53-61. https://doi.org/ 10.1016/j. bcmd. 2011.10.004.

[18] Hogg, N., & Bates, P.A. (2000). Genetic analysis of integrin function in man: LAD-1 and other syndromes. Matrix Biology, 19, 211-222. https://doi.org/10.1016/S0945-053X(00)00066-4.

[19] Hanna, S., & Etzioni, A. (2012). Leukocyte adhesion deficiencies. Annals of the New York Academy of Sciences, 1250, 50-55. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06389.x.

[20] Etzioni, A., & Harlan, J.M. (2007). Cell Adhesion and leukocyte adhesion defects. New York: Oxford University Press.

[21] Ye, F., Kim, C., & Ginsberg, M.H. (2012). Reconstruction of integrin activation. Blood, 119, 26-33. https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-292128.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 04

Epigenetic Alterations of Preimplantation Embryo

(Mehmet Cıncık, Çağrı Öner)

Epigenetic Alterations of Preimplantation Embryo

Mehmet Cıncık[1], Çağrı Öner[2]
[1]*Maltepe University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Istanbul, Turkey, E-mail: mehmet.cincik@maltepe.edu.tr*
[2]*Maltepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Istanbul, Turkey, E-mail:cagri.oner@maltepe.edu.tr*

1. Epigenetics and Assisted Reproductive Technologies (ART)

Epigenetics refers to phenomena where modifications of DNA methylation and/or chromatin structure underlie changes in gene expression and phenotype characteristics (Reik *et al.*, 2001; Soini *et al.*, 2006). These modifications include DNA methylation, imprinting, RNA silencing, covalent modifications of histones (acetylation), and remodeling by other chromatin-associated complexes (Dupont *et al.*, 2009). Inheritance or persistence of these epigenetic modifications is referred to as epigenetic reprogramming (Morgan *et al.*, 2005). The most critical periods at which epigenetic reprogramming occurs are those during gametogenesis and the preimplantation embryonic stage (Reik et al., 2001; Santos and Dean, 2004). Reprogramming during gametogenesis is essential for the imprinting mechanism that regulates the differential expression of paternally and maternally derived genes. Primordial germ cells undergo demethylation, both globally (Hajkova, P. *et al.*, 2002) and within imprinted loci as they migrate along the genital ridge (Hajkova, P. et al., 2002; Yamazaki *et al.*, 2003). These alterations to the DNA allow cells to alter the expression level of the different genes in response to environmental factors without having to change the DNA code itself (Jacob, S. and Moley, K. H., 2005).

Various techniques in ART have been developed, some of which are quite invasive: intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with mature and immature spermatozoa, embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis (PGD) and transfer of ooplasm to a recipient oocyte. Finally, reproductive cloning by nuclear transfer, MII spindle transfer has been achieved in different animal species (Reznichenko *et al.*, 2016). Recently, several confluent streams of evidence from human and animal studies have suggested that ART may lead to epigenetic defects in the offspring (Jacob, S. and Moley, K. H., 2005; Maher, 2005; Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004; Paoloni-Giacobino, 2006; Sutcliffe *et al.*, 2006; Thompson and Williams, 2005; Yoon *et al.*, 2005).

Recent reports suggest the increased incidence of imprinting disorders such as Beckwith-Wiedemann syndrome, Angelman syndrome, and

retinoblastoma in children who are conceived with the use of ART (Shufaro and Laufer, 2013). These may result from an accumulation of epigenetic alterations during embryo culture and/or by altered embryonic developmental timing. Therefore, this review explores the epigenetic reprogramming in the gametes and early embryo and how normal epigenetic modification may be influenced by ART during preimplantation (Jacob, S. and Moley, K. H., 2005; Wrenzycki *et al.*, 2005).

1.1. Are Children Born After ART Under Risks to Have Birth Defects?

Concern about birth defects and health problems in children born as a result of ART has led to the initiation of risk assessment studies to evaluate the safety of these techniques (Hiura *et al.*, 2012). The safety aspect of assisted reproduction at the epigenetic level has not been well studied (Doornbos *et al.*, 2007). Retrospective and prospective follow-up studies have shown that the major and minor malformation rates for IVF and ICSI babies like those in the general population. Some studies showed an increase in de-novo chromosomal aberrations in ICSI babies (Bonduelle *et al.*, 1999; Tarlatzis and Bili, 1998). Neonatal data also show that rates of low and extremely low birth weight observed in IVF and ICSI singletons are higher than in the general population. (Bonduelle *et al.*, 2002; Buitendijk, 1999; Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004; Sutcliffe *et al.*, 2001). Recent studies who studied 42,000 offspring of ART, comparing them with the rest of the U.S. population born in that year, and found an increase in low birth weight (LBW), even in singletons (Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004).

On the other hand, Place and Englert (2003) compared 66 ICSI-conceived children up to age 5 with 52 conceived by IVF and 59 conceived naturally and found no developmental differences (Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004; Place and Englert, 2003). Hansen et al. (2002) compared 1,138 offspring of ART in Australia and also found LBW, as well as a two-fold increase in major birth defects (Hansen *et al.*, 2002; Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004; Oldereid *et al.*, 2018). Given that the authors are limited by confidentiality rules and cannot specify the specific mode of conception or the number of birth defects for each child, it is impossible to unambiguously classify the offspring with birth defects (Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004). Anthony et al. (2002) compared IVF-conceived children with naturally conceived children in a Dutch national database and determined small (odds ratio 1.20) but statistically significant increase in malformations as cardiovascular malformations (Anthony *et al.*, 2002; Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004). Given that birth weight and Prader-Willi syndrome are both partially epigenetically controlled, an epigenetic link for the increase in malformations seen in the ART population

seems plausible (Mann and Bartolomei, 2002; Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004).

Epigenetic regulation participates in early embryo development, fetal growth, and birth weight. DNA methylation and histone deacetylation are the major forms of epigenetic modifications (Inbar-Feigenberg *et al.*, 2013).

2. Epigenetic Mechanisms

Epigenetic is the change of gene expression without any gene sequence changes. Epigenetic mechanisms are separated as three main class: DNA methylation, histone modifications and non-coding RNAs. Especially, these modifications are functional in mammals. DNA methylation is known to be in the inactivation of genes especially. If methylated gene is an oncogene, carcinogenesis can occur in organism. The importance of epigenetic mechanisms is well-known and important mechanisms in differentiation, proliferation or/and viability of cells (Fig. 1) (Handy *et al.*, 2011).

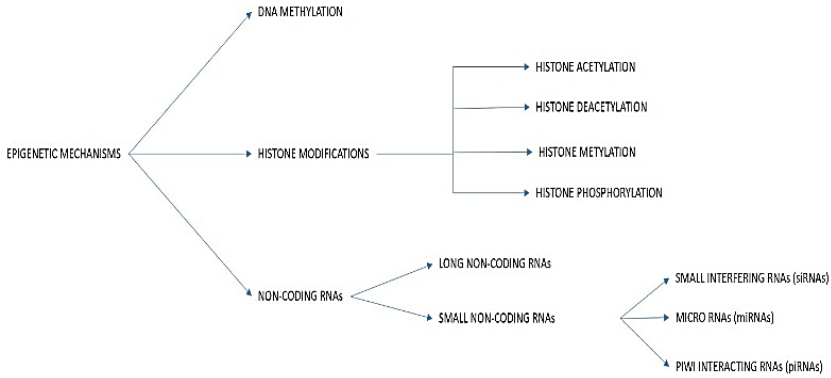


Figure 1. Types of epigenetic mechanisms

The subgroups of Histone Modifications and Non-coding RNAs are the main types of epigenetic.

2.1. DNA Methylation

In mammalian cells, the principal epigenetic modifications found in DNA is DNA methylation. DNA methylation is the covalent bond of a methyl group to the C5 position of cytosine residues in CpG dinucleotide sequences (Bird, 1986). DNA methylation is a chemical modification of the DNA which is regulated by an enzyme called DNA methyltransferase (DNMT) (Paulsen and Ferguson-Smith, 2001). Methylation can directly switch off gene expression by preventing the ability of transcription factors to access DNA and binding to promoters. DNA methylation can be regulated transcriptionally. Human CpG-binding protein is a transcriptional activator which plays a crucial role in embryo viability and preimplantation

development. Loss of methylation control rarely in preimplantation development lead to abnormal development and cell death (Carlone and Skalnik, 2001). On the other hand, the distribution of cytosine methylation in the genome and the potential effects of regional plasticity on subsequent development were reviewed by Thurston et al. (2007) (Fig. 2) (Thurston *et al.*, 2007).

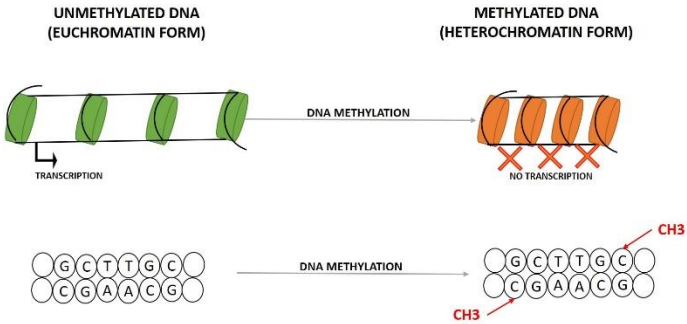


Figure 2. The mechanism of DNA methylation

In DNA methylation, the methylated group is determined at the fifth carbon of cytosine. The methylated DNA causes DNA from euchromatin form to heterochromatin form. While DNA is in euchromatin form, the genes which are in DNA is active. Furthermore, DNA is inactive in heterochromatin form.

In the development, the pattern of CpG methylation changes in manner. In early stage of embryogenesis, DNA methylation is deleted along the genome and then reestablished only in CpG regions (regions of the genome with CpG residues). CpG regions remain hypomethylated until some of them become methylated (Illingworth and Bird, 2009; Shen *et al.*, 2007). Methylation of cytosines in CpG islands and at other CpGs is associated with transcriptional repression (Illingworth and Bird, 2009; Weber *et al.*, 2007) especially when these methylated regions involve promoter or other gene regulatory part (Bird, 1986). DNA methylation may be activating if it prevents linking the methyl groups or limits expression of transcriptional repressors. Recent studies defining the grade of methylation in mammalian promoter regions indicate that methylation occurs at only a small amount of CpGs and inhibits transcription of genes in differentiated cells. Many of repressed genes are germline-specific (Weber et al., 2007), like pluripotency genes, methylation is a crucial mechanism by which to suppress key genes during differentiation (Handy et al., 2011).

The establishment and maintenance of methylation patterns depend on at least three different DNA methyltransferases, one ‘maintenance’ methyltransferase, DNMT1, which prefers hemi-methylated DNA as a

substrate, and two 'de-novo' methyltransferases, DNMT3A and DNMT3B, which act preferentially on non-methylated DNA. Preimplantation expression of the somatic form of DNMT1 suggests a role in the inheritance of genomic imprints (Berndsen and Denu, 2008). Loss of Dnmt3b and Dnmt1 genes causes embryonic lethality in mice at mid-gestation. Dnmt3a knockout mice are live-born but they fail to thrive and die shortly after birth (Okano *et al.*, 1999).

In humans, several genetic diseases have been associated with methylation defects (Robertson and Wolffe, 2000). ICF (Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome) involves pericentromeric hypomethylation due to mutations in the methyltransferase DNMT3B gene. Rett syndrome (RTT), an X-linked dominant disorder limited to girls, is characterized by initial normal development, followed by progressive degeneration of acquired motor skills, loss of speech and mental retardation (Amir and Zoghbi, 2000). Mutations in the methyl CpG binding gene MECP2 underlie the disease. Mutations in the same gene, but distinct from those involved in RTT, have been identified as the cause of nonspecific X-linked mental retardation (Couvert *et al.*, 2001). Fragile X mental retardation is associated with aberrant *de novo* methylation and histone acetylation of an expanded polymorphic CGG repeat (200 repeats) in the 5 untranslated region of the FMRI gene (Oberlé *et al.*, 1991; Verkerk *et al.*, 1991). This methylation spreads to the CpG island in the promoter region and silences the gene. FMR1 plays a role in protein synthesis in neurons. ATR-X (X-linked α-thalassemia/mental retardation) is characterized by mental 2489 retardation, facial dysmorphism, α-thalassemia and urogenital abnormalities. The ATRX protein is a transcriptional regulator acting through chromatin remodeling. Mutations in ATRX induce changes in the methylation patterns of highly repeated sequences (Gibbons *et al.*, 2000). A common aspect to the above diseases is mental retardation. DNA promoter methylation is an important mechanism of transcriptional regulation in neural cells.

Methylation defects may not only arise by genetic mutations in the methylation machinery, but also by epigenetic alterations at their target genes. Moreover, the methyltransferases themselves may be deregulated epigenetically by time variations.

DNMT1, 3A and B and chromatin remodeling complexes are cell-cycle regulated. Changes in embryo developmental timing, such as can be caused by embryo culture, may interfere with their activity and finally with methylation patterns and expression levels. Few studies have been performed on the possible effects of assisted reproduction on the expression of non-imprinted genes. Using RT–PCR for mRNA phenotyping in bovine preimplantation embryos, it has been shown that the expression patterns of several genes important for development differ between embryos cultured in-

vitro and embryos obtained in-vivo. Furthermore, the mRNA levels of in-vitro-produced embryos are altered by the presence or absence of serum in the medium (Niemann and Wrenzycki, 2000). In the follow up studies of IVF and ICSI children, little attention has been given to methylation defective disorders in the form of, for example, neurodevelopmental problems. Often, the study groups are small, and most surveys stop when the children reach the age of 2 years, which means that problems which become manifest only later in development will not be detected. An Australian study showed that there was an increased proportion of 1 year old ICSI children with a mildly delayed mental development, compared with IVF or naturally conceived children (Bowen *et al.*, 1998). An UK case–control study again found no difference in mean neurodevelopmental score between ICSI children and a control group (Sutcliffe et al., 2001).

2.2. Histone Modifications

Histone acetylation: Histone acetylation is one of the epigenetic mechanisms takes part in activate or inactivate the genome regions. Histone acetylation caused histones to remove from DNA helix. The removal of histones from DNA caused promoting DNA via transcription. Histone acetylation, at the ε-amino group of lysine residues in H3 and H4 tails, is most consistently associated with promoting transcription. Acetylation is targeted to regions of chromatin by recognition and binding of DNA sequence-specific transcription factors that recruit one of a growing family of histone acetyltransferase (HAT) cofactors such as CREB binding protein (CBP), and p300, MYST, and GNAT (Berndsen and Denu, 2008). Disruption of normal acetylation of CBP/p300 family members is associated with Rubenstein-Taybi syndrome, an autosomal dominant syndrome (Petrij *et al.*, 1995; Zimmermann *et al.*, 2007), highlighting the importance of these cofactors in regulating the proper expression of gene combinations important in development and differentiation (Fig. 3) (Barrett *et al.*, 2011).

Histone deacetylation: Another chemical modification of DNA is histone deacetylation. Histone deacetylation of histones correlates with CpG methylation and the inactive state of chromatin (Barrett et al., 2011). In this process, enzymes called histone deacetylases (HDACs) are associated with methyl-binding domain (MBD) proteins and are attracted to DNA. Activation of these HDACs leads to alteration of the histones and chromatin structure, thereby causing the chromatin condensation, inaccessibility of the DNA promoters, and gene silencing (Jacob, S. and Moley, K. H., 2005). There are 4 classes of histone deacetylase enzymes (HDACs), with members of deacetylation of histones or other proteins (Michan and Sinclair, 2007). These regulatory proteins are subject to regulation by acetylation, phosphorylation and sumoylation which affect their function, distribution and

protein-protein interactions (Fig. 3) (Codd *et al.*, 2009; Mellert and McMahon, 2009).

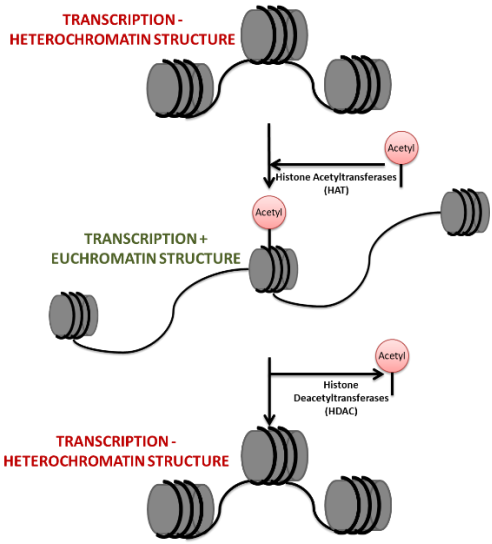


Figure 3. The Mechanism of Histone Modifications

Heterochromatin structure is inactive form of DNA. Supercoiled heterochromatin structured DNA transforms to euchromatin structured active DNA form by histone methylation, acetylation, or phosphorylation. Histone Acetyltransferases (HAT) remove histone proteins and open supercoiled structured DNA. Histone removed DNA is active for transcription. Histone Deacetyltransferases (HDAC) close the opened supercoiled DNA, the active parts of DNA return to inactive form. When HDACs are active, transcription is not occurred.

3. Epigenetic Reprogramming During Gametogenesis

There are at least two critical periods in which epigenetic reprogramming occurs, one during gametogenesis and another during the preimplantation embryonic stage (Reik et al., 2001). Reprogramming during gametogenesis is essential for the imprinting mechanism. Imprinting regulates the differential expression of paternally and maternally derived genes. Imprints are established differentially in sperm and oocyte and are maintained in the zygote and further through all somatic cell divisions.

The sperm genome is more methylated than the oocyte genome. The chromatin is well compacted with protamines in sperm but with histones in oocytes. They are reset in the germline in a sex-specific way. Epigenetic germline reprogramming starts when primordial germ cells (PGC) enter the gonads. Demethylation processes occur for non-imprinted genes as well as

for imprinted genes, after which cell division is arrested at mitosis for male gametes and at meiosis for female gametes. Erasure of epigenetic modifications in the PGC ensures genetic totipotency which is necessary for the development of a new organism. At cell cycle resumption, methylation and chromatin remodeling take place, providing the genome in the gametes with molecular programs for oocyte activation and embryonic development. The effects of ART are thought to be more on the sperm, and the changes in the environment and maturation process may affect the full functioning of the procedure (De Rycke *et al.*, 2002; Niemitz, Emily L. and Feinberg, Andrew P., 2004).

At fertilization, the oocyte and sperm genomes are transcriptionally silent. Epigenetic changes that occur shortly after fertilization, before specification of the germ line, will involve both somatic cells and germ-line cells and thus be transmitted to the next generation (John and Surani, 1999; Tremblay *et al.*, 1997). After fertilization, chromosomes from the sperm decondense and are remodeled (Silva, Alcino J. and White, Raymond, 1988).

4. Epigenetic Reprogramming During Preimplantation

Epigenetic reprogramming during the preimplantation period is essential for correct development because this phenomenon regulates expression of early embryonic genes, cell cleavage, and cell determination. In adult tissues, the early embryonic genes are repressed, and tissue-specific genes are activated. Imprinted genes maintain their methylation marks from the gamete stage, and they escape these general (de)methylation processes of the preimplantation stage. At the time of implantation, a genome-wide methylation takes place.

Aberrant or incomplete epigenetic reprogramming at the preimplantation embryo stage or earlier may result in developmental delays and embryonic lethality. The epigenetic disturbances that are tolerated may result in phenotype changes that will manifest at a later stage. Epigenetic modifications are normally erased in the germ line, whereas genetic mutations or modifications are not.

After implantation, embryonic genome wide methylation patterns are established in a lineage-specific pattern by de novo methylation (Hajkova, Petra *et al.*, 2002; Rossant *et al.*, 1986).

4.1. Epigenetic Inheritance

Failure or incomplete epigenetic reprogramming at the gamete and preimplantation embryo may lead to developmental problems and early mortality. Some epigenetic disturbances will be tolerated during development, and these will result in phenotype changes which will show at a

later stage. An important characteristic that distinguishes epigenetic modifications from genetic modifications or mutations is their reversibility. Epigenetic modifications are erased normally in the germ line. Incomplete erasure results in epigenetic inheritance.

At present, not many examples are known of epigenetic inheritance in mammals: methylation blue prints in humans have been shown to be inherited to some degree (Silva, A. J. and White, R., 1988) and incomplete erasure in the maternal germ line has been shown to be responsible for the epigenetic inheritance of the Avy allele in mice (Morgan *et al.*, 1999). Nuclear transplantation experiments with early mice embryos have induced altered patterns of gene expression which have resulted in phenotype changes (reduced body weight) later in development. Such epigenetic modifications were transmitted to most of the offspring of the manipulated parent mice (Roemer *et al.*, 1997).

An intriguing question that is raised in this context is whether the reduced birthweight of the IVF and ICSI children will be transmitted to their offspring. In a worst case scenario, where low birthweight results from incomplete epigenetic erasure in the preimplantation embryo during in-vitro culture, both somatic and germ cells will be affected, as they are not yet separated. This would affect the children as well as their offspring.

5. Epigenetic Disorders

5.1. Imprinting Disorders

The part of the genome that is particularly prone to epigenetic alterations during the preimplantation stage is the imprinted genes. However, imprinted genes are an example of non-Mendelian genetics, in which only one member of the gene pair is expressed and expression is determined by the parent of origin (Spielman *et al.*, 2001). Imprinted genes may account for 0.1–1% of all mammalian genes.

Another critical step, apart from the initiation of general (de)methylation patterns at the preimplantation stage, is the resetting and the maintenance of differential methylation marks at imprinted loci in the germline and zygote, followed by their differential expression (Reik and Walter, 2001). Again, as with the other epigenetic phenomena, the relative timing of imprint processes with respect to the developmental stage is critical. Minor differences between the embryonic clock and the timing of the imprinting mechanism may cause major disturbances. This is illustrated by the explicit activity of the oocyte-specific isoform of Dnmt1 during the 8-cell stage of the mouse embryo. This maintenance methyltransferase protein is localized in the cytoplasm of oocytes and blastomeres until post implantation stage, but at the 8-cell stage it enters the nucleus to ensure maintenance of imprinted methylation marks.

Mice deficient in the Dnmt1 isoform die at different times pre- and postnatally (Dean and Ferguson-Smith, 2001; Howell *et al.*, 2001).

It is known that imprinted genes play key roles in embryonic growth and behavioral development, and they are also involved in carcinogenesis. Genes that are regulated by imprinting have been shown to be essential for: fetal growth (IGF2r, Cdkn1c, H19/IGF2, Gnas, Peg 1,Peg 3 Ins2, Kcnq1ot1, Ndn, and Rasgrf1), placental function (Slc22a3, H19/IGF2, Peg1, Peg 3, Ascl2, and Tssc3), neurologic development (Kcnq1, Ube3a, Peg1, Peg 3, Ndn, Snrpn, and Nnat), and carcinogenesis (IGF2, WT1, M6P/IGF2R, andp73) (Falls *et al.*, 1999).

Mutations in these genes are associated with various human syndromes, including Silver-Russell (chromosome 7), Albright hereditary dystrophy (chromosome 20), Prader-Willi/Angelman (chromosome 15), Beckwith-Wiedemann (chromosome 11), and Wilms' tumor. Altered imprinting is also suspected in other neurobehavioral disorders such as autism, epilepsy, Tourette syndrome, late-onset Alzheimer's, schizophrenia, and bipolar affective disorders (Dean and Ferguson-Smith, 2001). Imprinted genes occasionally function as oncogenes or tumor suppressor genes (IGF2, WT1, M6P/IGF2R, p73). The functional monoallelic loci are particularly vulnerable to proto-oncogene activation and tumor suppressor inactivation (Jirtle, 1999).

Aberrant imprinting may arise not only at the time of preimplantation, but defects may be generated at an earlier step, at the time of imprint resetting in the gametes. Imprinting is controlled epigenetically. Although DNA methylation has a crucial role in the process as evidenced by differential methylation of gametes in highly methylated domains within or near the imprinted genes (Jirtle, 1999), other processes such as exclusive histone acetylation of expressed allele (IGF2- H19, IGF2r, Snrpn, and U2af1-rs1), antisense transcripts (KCNQ1/KCNQ10T1 and UBE3A/UBE3A-AS), and the presence of repeat elements near or within the differential methylated domains (IGF2r DMD2) are also involved (Reinhart *et al.*, 2002).

Another disease associated with epigenetic changes is Beckwith–Wiedemann syndrome (BWS) (Laprise, 2009). These alterations occur on the maternal allele at 11p15.5, which contains imprinted genes H19, IGF2, CDKN1C (p57KIP2), KCNQ1, and KCNQ1OT1 (LIT1). BWS is characterized by prenatal overgrowth, abdominal wall defects (exomphalos, omphalocele, or umbilical hernia), neonatal hypoglycemia, visceromegaly, macroglossia, characteristic indentations of the ear, placentomegaly, and placental chorioangioma. Embryonic tumor development such as Wilms tumor and hepoblastoma is more common in children with BWS (Niemitz, Emily L. and Feinberg, Andrew P., 2004). Two different methylation defects

or loss of imprinting (LOI) have been described in patients with BWS. Moreover, 4% of patients with Angelman syndrome (AS) have a maternally inherited microdeletion of an imprinting control center (ICC) (Buiting *et al.*, 1995), epigenetic changes or an abnormal maternal hypomethylation at 15q (Buiting *et al.*, 1998).

It is important to determine whether there is a direct association between ART and epigenetic defects. If the association of epigenetic alterations with ART is confirmed, there have been two equally important alternative explanations suggested for this issue (Niemitz, E. L. and Feinberg, A. P., 2004);

1. Epigenetic changes can result directly from some aspects of ART. The most obvious mechanism is the in vitro culture or the medium. Some possible mechanisms are also effective. For example, medically induced ovarian hyperstimulation that precedes fertilization, such as changes in the timing of maturation of harvested gametes, may be responsible.

2. Epigenetic changes can be an important cause of infertility rather than being a result of the procedure used to treat infertility. Thus, infertile couples using ART may have an increased prevalence of epigenetic defects in their gametes that ART simply elicits. It is crucial to identify the underlying basis of infertility in any study design (Niemitz, Emily L. and Feinberg, Andrew P., 2004).

5.2. Uniparental Disomy (UPD) Disorders:

UPD that arises spontaneously has been well documented in humans and causes birth defects when imprinted genes are affected (Engel and DeLozier-Blanchet, 1991). It occurs when the patient takes two copies of a chromosome, or part of a chromosome from only one parent without any copies from the other parent. In early stage of embryogenesis or germ cell (egg or sperm) development, it may happen as a random event. Another cause for UPD is mosaicism as a result of postzygotic somatic segregation errors (Robinson *et al.*, 2000). Embryos that possess two maternal genomes form teratomas, whereas embryos that possess two paternal genomes form trophoblastic tumors. In gestational trophoblastic tumors, including hydatidiform mole, there is hyperplasia of extraembryonic tissue with lack of embryo development. They arise from fertilization of enucleated egg or develop after loss of maternal chromosome from the embryo and develop into completed mole with only two paternal sets of chromosomes (androgenetic) or partial mole with triploidy (two paternal and one maternal set of chromosomes). Recently, completed mole with biparental origin has been reported and is associated with global disruption of maternal imprinting, likely occurring during oocyte development (Judson *et al.*, 2002). There is

LOI in the normal maternally methylated genes (KCNQ1OT1, SNRPN, PEG1, and PEG3) and a recessive maternal effect mutation causing the maternal genome to assume the paternal epigenetic appearance. Silver-Russell syndrome is thought to be caused by maternal UPD of a region on chromosome 7. The syndrome is characterized by low birth weight, dwarfism, and lateral asymmetry (Preece, 2002).

5.3. Childhood Cancers

Recently, multiple pieces of evidence are emerging associating epigenetic disorders with childhood and adult cancers (Feinberg and Tycko, 2004). Both methylation and imprinting defects are implicated. DNA methylation is one mechanism by which cancer cells switch off the expression of different tumor suppressor genes, thus allowing the cancer cells to escape normal growth control mechanisms. Wilms' tumor is the most common childhood kidney tumor. Recent studies suggest that in 54% of cases, the tumor suppressor gene RASSF1A in the 3p21–3 region is hypermethylated, whereas in 10%, p16 promotor gene is methylated (Wagner *et al.*, 2002). LOI at IGF2/H19 locus (BWSIC2) is noted in Wilms' tumor, occurs very early in development, and is seen in kidney tissue adjacent to the tumor (Okamoto *et al.*, 1997). In embryonal rhabdomyosarcoma, silencing of the active copy of imprinted gene H19 occurs by methylation (Lynch *et al.*, 2002). Hypermethylation of cell regulatory gene p15 (INK4b) has been shown in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome (Tessema *et al.*, 2003). In retinoblastoma (RB), another early childhood tumor of the retina, the RB1 gene is epigenetically silenced by hypermethylation of the promoter region and exon 1 (Greger *et al.*, 1994) and results in reduced RB1 expression (Moor *et al.*, 1998). Epigenetic alterations are also observed in adult cancers. Methylation defects are noted in renal cell carcinoma (G250 promoter gene and 3p21.3 suppressor gene), personal and familial colorectal cancer including hereditary nonpolyposis colon cancer (RASSF1A gene and GATA-4 and GATA-5 gene), and breast and gastric cancers (TMS1 gene).

LOI is common in childhood and adult tumors, and LOI in normal cells has recently been associated with an increased family history of colorectal cancer (Cui *et al.*, 2003). Relevantly, the LOI may play a gatekeeper role in the tumorigenesis of various childhood embryonal tumors such as Wilms tumor (Feinberg and Tycko, 2004; Niemitz, Emily L. and Feinberg, Andrew P., 2004).

6. Interference of Epigenetic Programming by ART

6.1. Culture Media and Low Birth Weight and Kl Large Offspring Syndrome (LOS)

As indicated above, there are concerns that epigenetic alterations could be caused by ART involving gamete and embryo culture and manipulation (Fernández-Gonzalez *et al.*, 2007; Gosden *et al.*, 2003; Moriai *et al.*, 2002). In-vitro culture and embryo manipulation have been associated with aberrant fetal growth. In mice and humans, there seems to be a reduction in birth weight, whereas in cattle and sheep several reports have described an enhancement in fetal growth, heavier newborn animals, and an increased mortality during pregnancy and at birth, all major characteristics of what is referred to as LOS. The LOS phenotype has also been described in reports on cloned animals. So far, it has not been observed in humans born because of assisted reproduction. It has been suggested that at least some of the problems may result from an accumulation of epigenetic alterations during embryo culture (Duranthon *et al.*, 2008; Jacob, S. and Moley, K. H., 2005; Young and Fairburn, 2000).

Reduction in birth weight was observed in mice and was associated with decreased expression of H19 and IGF2 and increased methylation of H19 DMD (Khosla *et al.*, 2001), whereas in cattle and sheep, several reports have described an enhancement in fetal growth referred to as LOS (Sinclair *et al.*, 2000) with an increase of ~8-50% from mean control weight 442 (Young *et al.*, 1998). LOS is characterized by a significant increase in birth weight, increased gestational length, breathing problems at birth, and increased frequency of perinatal death. LOS can arise after embryo culture, asynchronous transfer, and maternal diet rich in urea and after nuclear transfer cloning. All culture systems associated with LOS contain sera or are co-culture with support cells, such as granulosa cells, oviductal cells, or fibroblasts, and may play a role in epigenetic alterations (Young and Fairburn, 2000).

Components in culture media could also affect the methylation pattern. Media components could remove or interact with methyl groups on DNA or on histone tails and cause methylation defects. The critical difference between culture media is their methionine content, which can affect DNA methylation and imprinting (Waterland and Jirtle, 2003; Wolff *et al.*, 1998). Alternatively, the culture media could alter the embryonic developmental timing and could cause epigenetic disturbances, especially when prolonged use of culture media is used as in blastocyst culture for IVF cycles in which preimplantation genetic diagnosis is used.

The hypothesis of the occurrence of epigenetic unprogramming during in-vitro culture predicts that: (i) diverse outcomes will be found depending on

the types of epigenetic disturbances and on the developmental stage at which they occur; (ii) similar disturbances will occur in different species and result in similar phenotypes, but some might lead to different phenotypes as a result of species-specific differences in embryonic development and/or differences in epigenetic programming (De Rycke et al., 2002). For instance, it has been shown that imprinting may vary between species, tissues, cells and stage of embryonic development (Grace and Sinclair, 2009). It is therefore possible that the contradictory growth disturbances-a reduction in mice and humans versus an increase in fetal growth in cattle-result from similar epigenetic disturbances. It was demonstrated that fetal overgrowth in sheep after embryo culture was associated with reduced expression of M6P/IGF2R through loss of methylation (Young *et al.*, 2001). M6P/IGF2R plays a role in fetal organogenesis, tumor suppression and T-cell-mediated immunity. The locus is imprinted in mice, sheep, cows and pigs, but not in humans (Killian *et al.*, 2001).

The hypothesis of aberrant phenotypes because of epigenetic deregulation during in vitro culture is supported by a number of studies. Alterations in methylation and expression levels were observed for the imprinted IGF2/H19 locus in preimplantation mouse embryos (Khosla et al., 2001). One group reported that culture of preimplantation mouse embryos in media without serum resulted in loss of methylation at the H19 imprinted locus. However, the imprinted expression of Snrpn was maintained, indicating that culture conditions can selectively affect the expression of imprinted genes. The use of prolonged culture systems may deregulate epigenetic mechanisms to a further extent (O'Doherty *et al.*, 2000). Khosla et al. (2000) determined that increasing the serum level of mouse embryos which was cultured in M16 medium caused to change the expressions and methylations of H19, IGF2, Grb10, and Grb7 imprinted genes. Furthermore, this application also caused to reduce fetal weight (Khosla et al., 2001; Niemitz, Emily L. and Feinberg, Andrew P., 2004). Doherty et al. (2001) found that the imprinted paternal allele was aberrantly expressed and hypomethylated when H19 expression and methylation occurred in the culture medium of mouse embryo (O'Doherty et al., 2000). These changes occurred according to the culture medium type with specificity in Whitten's medium; without specificity in KSOM containing amino acids. The key difference between them may be the methionine content, which causes DNA methylation and suppression of genes (Waterland and Jirtle, 2003; Wolff et al., 1998). Therefore, the use of medium from companies that do not disclose the formulation of the medium used for human embryo culture in IVF clinics is of concern.

Oocyte maturation in vitro is associated with loss of developmental competence (Trounson *et al.*, 2001), unless the oocyte is near completion of its preovulatory growth phase. This loss of developmental competence is

associated with the absence of specific proteins in oocytes cultured to metaphase II in vitro and loss of methylation at IGF2R and PEG1 and methylation at H19 (Kerjean *et al.*, 2003). Their subsequent embryonic development seems to be severely compromised (Kerjean et al., 2003; Moor et al., 1998) and may be attributable to suboptimal culture conditions, incomplete oocyte growth, or abnormal cytoplasmic maturation (Amir and Zoghbi, 2000; Kerjean et al., 2003; Urrego *et al.*, 2014).

The use of prolonged culture systems may deregulate epigenetic mechanisms to a further extent. In-vitro culture up to the blastocyst stage is used in some centers for selected patients and in Preimplantation genetic diagnosis (PGD) cycles. Follow-up studies comparing blastocyst transfers versus early cleavage-stage embryo transfers showed no differences in birthweight (Dokuzeylül Güngör *et al.*, 2021).

The lack of information on how epigenetic controls are lost during in vitro culture, and on the long-term consequences of ART, underscore the necessity for sustained epigenetic analysis of embryos produced in vitro and long-term tracking of the health of the human beings conceived using these procedures (Fernández-Gonzalez et al., 2007).

6.2. Use of Immature Spermatozoa for ART:

There are concerns about reproductive outcome when immature gametes were used for ART, especially the use of round spermatids obtained after epididymal or testicular aspiration procedures (Shamanski *et al.*, 1999; Zech *et al.*, 2000). Immature sperm cells are epigenetically quite different from mature sperm cells. A first issue of concern is the imprinting status (Dada *et al.*, 2012). It is unclear whether imprint establishment has been completed in immature gametes. Most studies on imprint resetting have been performed in mice and almost no studies have addressed the problem in humans. In mice it was demonstrated that imprint resetting for the paternally expressed SNRPN, IGF-2, PEG1 and the maternally expressed MASH2, IGF-2R and H19 has been largely or entirely completed by the time the spermatid stage is reached (Shamanski et al., 1999). In humans, it has been shown that the methylation patterns of H19 and MEST/PEG1 are established during spermatogonial differentiation (Kerjean et al., 2003). From the limited data available and assuming that the resetting mechanism is similar in mice and humans, imprint establishment is completed by the time the spermatid stage is reached.

Another difference in epigenetic organization between immature and mature sperm cells is that spermatid chromatin has not yet been so densely packed. It is reported that in men with spermiogenesis anomalies, abnormal DNA packaging is observed because of a lack of exchange of histone with protamines, resulting in problems with chromatin remodeling, abnormal

DNA methylation, and increased sensitivity of DNA to damage. The lack of chromatin condensation in immature sperm cells can cause delayed oocyte activation, which could cause aneuploidy in the embryo (Jacob, Saji and Moley, Kelle H., 2005).

Another point of concern relates to the finding that spermatogenesis-specific genes undergo late epigenetic reprogramming at the level of the epididymis (Jacob, Saji and Moley, Kelle H., 2005). Genome-wide methylation patterns have been initiated at the prespermatogonia stage in the testes. However, genes involved in spermatogenesis are specifically demethylated for transcription and they become remethylated again in the epididymis. This implies that methylation patterns of spermatids and sperm derived from testes and epididymis will differ from the hypermethylated patterns found in ejaculated sperm. Hence, use of immature sperm for ART could increase the risk for an imprinting disorder or malformation (Shamanski et al., 1999).

Follow-up studies of children born after ICSI with epididymal and testicular sperm have shown no additional risks as compared with children born after ICSI with ejaculated sperm (Bonduelle et al., 2002). However, there is a case report of two major malformations out of four pregnancies obtained after ICSI with elongated spermatids (Zech et al., 2000). Another study on a larger series did not detect an increased incidence of malformations (Sousa *et al.*, 2000). Furthermore, the mature sperm genome is in a silent state, but the spermatid genome is transcriptionally active and the introduction of spermatid transcripts into the oocyte may interfere with epigenetic reprogramming during the preimplantation stage. A comparative expression study performed on preimplantation mouse embryos derived from oocytes injected with round spermatids or sperm showed that activation of the embryonic genome is much less efficient with spermatids.

A higher rate of developmental arrest has indeed been found in embryos derived from round spermatid injection compared with embryos obtained after standard ICSI (Vicdan *et al.*, 2001). The expression patterns of several genes were disturbed in early embryos (4-cell stage) derived from spermatids. The results also suggested that regulatory mechanisms were activated in the oocyte to repress inappropriate spermatid transcription (Ziyyat and Lefèvre, 2001).

6.3. Ooplasmic Transfer:

The procedure of ooplasmic transfer was developed for patients with advanced maternal age and/or with poor embryo development and recurrent implantation failure. About 30 babies have been born using a modified ICSI protocol for the injection of a sperm together with 5–15% good-quality donor

ooplasm (Rubino *et al.*, 2015). Although the presence of donor mitochondrial (mt) DNA was observed in some of the babies, it is not clear whether this had a therapeutic effect (Brenner and Kroemer, 2000). Ooplasmic transfer remains an experimental technique since the underlying factors and mechanisms leading to the observed increased embryo implantation rate are not yet known.

Some small series of clinical cases of ooplasmic transfer have been reported (Rubino et al., 2015). Extraordinarily little is known about the factors and organelles that are possibly transferred. The function of mitochondria is controlled by interactions between both nuclear and mitochondrial genes. The dual nature of this control sets up potential conflicts between the different genome parts. Ooplasmic transfer into human oocytes may induce conflicts between the multiple genome parts (nuclear DNA, recipient mtDNA, donor mtDNA) and lead to unpredictable outcomes (Cummins, 2001).

6.4. Reproductive Cloning by Nuclear Transfer:

Finally, reproductive cloning by nuclear transfer has been achieved in different animal species, but the success rate is low: only one embryo out of 100 will develop into an adult cloned animal. The possibility of reproductive human cloning raises major legal, ethical and social issues, and so far it has been banned in many countries (Solter, 2000).

The long-term in vitro culture and manipulations of embryonic stem (ES) cells may adversely affect their epigenetic integrity including imprinting (Mitalipov, 2006). Successful cloning requires that the epigenetic state of the donor nucleus is reprogrammed to that of the zygote. The donor nuclei are not silent and their chromatin organization is likely to be different from that of the gametes (Rideout *et al.*, 2001). Moreover, there is a time limit to this reprogramming as it must be completed by the time that the embryonic genome is activated. The available data clearly demonstrate that reprogramming is incomplete in most nuclear transfer (NT) embryos. A comparison of global methylation patterns in cloned and normal bovine preimplantation embryos showed disturbances in methylation dynamics in the cloned embryos (De Rycke et al., 2002). The epigenetic state of undifferentiated ES cells may resemble that of the early embryo better and require less reprogramming. On this basis, a higher cloning efficiency is expected for ES cell nuclear transfer. The percentage of ES cell NT blastocysts that develop to term is 10-20-fold higher than with somatic nucleus transfer. However, the percentage of initial clones that reach blastocyst stage is much lower with ES cell NT. This is related to the cell stage as well as to the epigenetic instability of the ES cells. Donor nuclei should preferentially be in the G0/G1 or G2 phase, and many ES cells are in

the S phase. Examination of imprinted gene expression in cloned mice and in donor ES cell lines from which they were derived showed that the expression of the imprinted H19 and Peg1 genes varied between ES cell subclones and even among mice derived from cells of the same ES cell subclone. These results indicate an unstable epigenetic state of ES cells (Hall *et al.*, 2009). In addition, Wee et al. (2007) suggested that the chromatin of a donor cell is unyielding to the reprogramming of DNA methylation during preimplantation development, and that alteration of the epigenetic state of donor cells may improve in vitro developmental competence of cloned embryos (Wee *et al.*, 2007).

6.5. Epigenetic modifications and cryopreservation in ART:

Another potential concern is that disturbances in imprinting could occur during sperm and embryo freezing. Cryopreservation potentially could affect the cytoskeleton and the availability of enzymes such as DNMT, which maintain methylation of imprinted loci during the preimplantation phase. With time, IVF and ICSI technology were complemented with cryopreservation and blastocyst culture/transfer/freezing techniques to increase pregnancy rates and to avoid multiple pregnancies. The cryopreservation process appeared to have no negative influence on neonatal outcome and child development as compared with fresh embryo transfer (Wennerholm, 2000).

7. Conclusions

There is convincing evidence to show that normal embryogenesis cannot occur without epigenetic regulation, which is also critical during gametogenesis. Although the exact mechanism by which ART cause these changes are unknown, culture media components (e.g., sera, methionine) that could interact with methyl groups on DNA or histone tails and epigenetic modifications are implicated. Another explanation may be that embryonic developmental timing is disturbed by the culture media. It is interesting to note that most (not all) of these ART-associated imprinting disorders involve the maternal allele, suggesting that ART effects are greater on the oocytes than on the sperm, although the data are limited.

Data on imprinting and methylation defects have often been collected in small study groups. Another reason, epigenetic risks have been studied insufficiently is that the phenotypes associated with epigenetic defects may be difficult to recognize in short-term studies. Phenotypes due to imprinting defects may be obvious and show up early in life while clinical findings of neurodevelopmental delays and mental retardation may point in the direction of phenotypes caused by methylation defects. Other phenotypes may be subtler, such as the phenotypes of cancer predisposition that can measured

only later in life. Molecular studies on preimplantation embryos may highlight the details about epigenetic reprogramming and can used to evaluate the safety of ART.

8. References

Amir R. E. & Zoghbi H. Y. (2000). Rett syndrome: methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype-genotype correlations. Am J Med Genet 97(2): 147-152.

Anthony S., Buitendijk S. E., Dorrepaal C. A., Lindner K., Braat D. D. M. and den Ouden A. L. (2002). Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. Human Reproduction 17(8): 2089-2095.

Barrett R. M., Malvaez M., Kramar E., Matheos D. P., Arrizon A., Cabrera S. M., Lynch G., Greene R. W. and Wood M. A. (2011). Hippocampal Focal Knockout of CBP Affects Specific Histone Modifications, Long-Term Potentiation, and Long-Term Memory. Neuropsychopharmacology 36(8): 1545-1556.

Berndsen C. E. & Denu J. M. (2008). Catalysis and substrate selection by histone/protein lysine acetyltransferases. Curr Opin Struct Biol 18(6): 682-689.

Bird A. P. (1986). CpG-rich islands and the function of DNA methylation. Nature 321(6067): 209-213.

Bonduelle M., Camus M., De Vos A., Staessen C., Tournaye H., Van Assche E., Verheyen G., Devroey P., Liebaers I. and Van Steirteghem A. (1999). Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. Human Reproduction 14(suppl_1): 243-264.

Bonduelle M., Liebaers I., Deketelaere V., Derde M.-P., Camus M., Devroey P. and Van Steirteghem A. (2002). Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). Human Reproduction 17(3): 671-694.

Bowen J. R., Gibson F. L., Leslie G. I. and Saunders D. M. (1998). Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. The Lancet 351(9115): 1529-1534.

Brenner C. & Kroemer G. (2000). Mitochondria--the Death Signal Integrators. Science 289(5482): 1150-1151.

Buitendijk S. E. (1999). Children after in vitro fertilization. An overview of the literature. Int J Technol Assess Health Care 15(1): 52-65.

Buiting K., Dittrich B., Groß S., Lich C., Färber C., Buchholz T., Smith E., Reis A., Bürger J., Nöthen M. M. *et al.* (1998). Sporadic Imprinting Defects in Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome: Implications for Imprint-Switch Models, Genetic Counseling, and Prenatal Diagnosis. The American Journal of Human Genetics 63(1): 170-180.

Buiting K., Saitoh S., Gross S., Dittrich B., Schwartz S., Nicholls R. D. and Horsthemke B. (1995). Inherited microdeletions in the Angelman and Prader–Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. Nat Genet 9(4): 395-400.

Carlone D. L. & Skalnik D. G. (2001). CpG binding protein is crucial for early embryonic development. Mol Cell Biol 21(22): 7601-7606.

Codd R., Braich N., Liu J., Soe C. Z. and Pakchung A. A. (2009). Zn(II)-dependent histone deacetylase inhibitors: suberoylanilide hydroxamic acid and trichostatin A. Int J Biochem Cell Biol 41(4): 736-739.

Couvert P., Bienvenu T., Aquaviva C., Poirier K., Moraine C., Gendrot C., Verloes A., Andrès C., Le Fevre A. C., Souville I. *et al.* (2001). MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. Hum Mol Genet 10(9): 941-946.

Cui H., Cruz-Correa M., Giardiello F. M., Hutcheon D. F., Kafonek D. R., Brandenburg S., Wu Y., He X., Powe N. R. and Feinberg A. P. (2003). Loss of IGF2 Imprinting: A Potential Marker of Colorectal Cancer Risk. Science 299(5613): 1753-1755.

Cummins J. M. (2001). Mitochondria: potential roles in embryogenesis and nucleocytoplasmic transfer. Hum Reprod Update 7(2): 217-228.

Dada R., Kumar M., Jesudasan R., Fernández J. L., Gosálvez J. and Agarwal A. (2012). Epigenetics and its role in male infertility. J Assist Reprod Genet 29(3): 213-223.

De Rycke M., Liebaers I. and Van Steirteghem A. (2002). Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Risk analysis and epigenetic inheritance. Human Reproduction 17(10): 2487-2494.

Dean W. & Ferguson-Smith A. (2001). Genomic imprinting: mother maintains methylation marks. Curr Biol 11(13): R527-530.

Dokuzeylül Güngör N., Gürbüz T. and Yurci A. (2021). A comparison of cleavage-stage embryo transfer and blastocyst transfers in patients with low anti-Mullerian hormone levels. Anatolian Current Medical Journal 3(4): 264-268.

Doornbos M. E., Maas S. M., McDonnell J., Vermeiden J. P. W. and Hennekam R. C. M. (2007). Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. Human Reproduction 22(9): 2476-2480.

Dupont C., Armant D. R. and Brenner C. A. (2009). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. Semin Reprod Med 27(5): 351-357.

Duranthon V., Watson A. J. and Lonergan P. (2008). Preimplantation embryo programming: transcription, epigenetics, and culture environment. Reproduction 135(2): 141-150.

Engel E. & DeLozier-Blanchet C. D. (1991). Uniparental disomy, isodisomy, and imprinting: probable effects in man and strategies for their detection. Am J Med Genet 40(4): 432-439.

Falls J. G., Pulford D. J., Wylie A. A. and Jirtle R. L. (1999). Genomic Imprinting: Implications for Human Disease. The American Journal of Pathology 154(3): 635-647.

Feinberg A. P. & Tycko B. (2004). The history of cancer epigenetics. Nature Reviews Cancer 4(2): 143-153.

Fernández-Gonzalez R., Ramirez M. A., Bilbao A., De Fonseca F. R. and Gutiérrez-Adán A. (2007). Suboptimal in vitro culture conditions: an epigenetic origin of long-term health effects. Mol Reprod Dev 74(9): 1149-1156.

Gibbons R. J., McDowell T. L., Raman S., O'Rourke D. M., Garrick D., Ayyub H. and Higgs D. R. (2000). Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. Nat Genet 24(4): 368-371.

Gosden R., Trasler J., Lucifero D. and Faddy M. (2003). Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. Lancet 361(9373): 1975-1977.

Grace K. S. & Sinclair K. D. (2009). Assisted reproductive technology, epigenetics, and long-term health: a developmental time bomb still ticking. Semin Reprod Med 27(5): 409-416.

Greger V., Debus N., Lohmann D., Höpping W., Passarge E. and Horsthemke B. (1994). Frequency and parental origin of hypermethylated RB1 alleles in retinoblastoma. Human Genetics 94(5): 491-496.

Hajkova P., Erhardt S., Lane N., Haaf T., El-Maarri O., Reik W., Walter J. and Surani M. A. (2002). Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. Mech Dev 117(1): 15-23.

Hajkova P., Erhardt S., Lane N., Haaf T., El-Maarri O., Reik W., Walter J. and Surani M. A. (2002). Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. Mech Dev 117(1-2): 15-23.

Hall J., Guo G., Wray J., Eyres I., Nichols J., Grotewold L., Morfopoulou S., Humphreys P., Mansfield W., Walker R. *et al.* (2009). Oct4 and LIF/Stat3 Additively Induce Krüppel Factors to Sustain Embryonic Stem Cell Self-Renewal. Cell Stem Cell 5(6): 597-609.

Handy D. E., Castro R. and Loscalzo J. (2011). Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. Circulation 123(19): 2145-2156.

Hansen M., Kurinczuk J. J., Bower C. and Webb S. (2002). The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N Engl J Med 346(10): 725-730.

Hiura H., Okae H., Miyauchi N., Sato F., Sato A., Van De Pette M., John R. M., Kagami M., Nakai K., Soejima H. *et al.* (2012). Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. Human Reproduction 27(8): 2541-2548.

Howell B. J., McEwen B. F., Canman J. C., Hoffman D. B., Farrar E. M., Rieder C. L. and Salmon E. D. (2001). Cytoplasmic dynein/dynactin drives kinetochore protein transport to the spindle poles and has a role in mitotic spindle checkpoint inactivation. The Journal of cell biology 155(7): 1159-1172.

Illingworth R. S. & Bird A. P. (2009). CpG islands--'a rough guide'. FEBS Lett 583(11): 1713-1720.

Inbar-Feigenberg M., Choufani S., Butcher D. T., Roifman M. and Weksberg R. (2013). Basic concepts of epigenetics. Fertil Steril 99(3): 607-615.

Jacob S. & Moley K. H. (2005). Gametes and embryo epigenetic reprogramming affect developmental outcome: implication for assisted reproductive technologies. Pediatr Res 58(3): 437-446.

Jacob S. & Moley K. H. (2005). Gametes and Embryo Epigenetic Reprogramming Affect Developmental Outcome: Implication for Assisted Reproductive Technologies. Pediatr Res 58(3): 437-446.

Jirtle R. L. (1999). Genomic imprinting and cancer. Exp Cell Res 248(1): 18-24.

John R. M. & Surani M. A. (1999). Agouti germ line gets acquisitive. Nat Genet 23(3): 254-256.

Judson H., Hayward B. E., Sheridan E. and Bonthron D. T. (2002). A global disorder of imprinting in the human female germ line. Nature 416(6880): 539-542.

Kerjean A., Couvert P., Heams T., Chalas C., Poirier K., Chelly J., Jouannet P., Paldi A. and Poirot C. (2003). In vitro follicular growth affects oocyte imprinting establishment in mice. Eur J Hum Genet 11(7): 493-496.

Khosla S., Dean W., Brown D., Reik W. and Feil R. (2001). Culture of preimplantation mouse embryos affects fetal development and the expression of imprinted genes. Biol Reprod 64(3): 918-926.

Killian J. K., Nolan C. M., Wylie A. A., Li T., Vu T. H., Hoffman A. R. and Jirtle R. L. (2001). Divergent evolution in M6P/IGF2R imprinting from the Jurassic to the Quaternary. Hum Mol Genet 10(17): 1721-1728.

Laprise S. L. (2009). Implications of epigenetics and genomic imprinting in assisted reproductive technologies. Mol Reprod Dev 76(11): 1006-1018.

Lynch C. A., Tycko B., Bestor T. H. and Walsh C. P. (2002). Reactivation of a silenced H19 gene in human rhabdomyosarcoma by demethylation of DNA but not by histone hyperacetylation. Mol Cancer 1: 2.

Maher E. R. (2005). Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Mol Genet 14 Spec No 1: R133-138.

Mann M. R. & Bartolomei M. S. (2002). Epigenetic reprogramming in the mammalian embryo: struggle of the clones. Genome Biol 3(2): Reviews1003.

Mellert H. S. & McMahon S. B. (2009). Biochemical pathways that regulate acetyltransferase and deacetylase activity in mammalian cells. Trends Biochem Sci 34(11): 571-578.

Michan S. & Sinclair D. (2007). Sirtuins in mammals: insights into their biological function. Biochem J 404(1): 1-13.

Mitalipov S. M. (2006). Genomic imprinting in primate embryos and embryonic stem cells. Reprod Fertil Dev 18(8): 817-821.

Moor R. M., Dai Y., Lee C. and Fulka J., Jr. (1998). Oocyte maturation and embryonic failure. Hum Reprod Update 4(3): 223-236.

Morgan H. D., Santos F., Green K., Dean W. and Reik W. (2005). Epigenetic reprogramming in mammals. Hum Mol Genet 14 Spec No 1: R47-58.

Morgan H. D., Sutherland H. G., Martin D. I. and Whitelaw E. (1999). Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. Nat Genet 23(3): 314-318.

Moriai R., Tsuji N., Kobayashi D., Yagihashi A., Namiki Y., Takahashi H. and Watanabe N. (2002). A proapoptotic caspase recruitment domain protein gene, TMS1, is hypermethylated in human breast and gastric cancers. Anticancer Res 22(6c): 4163-4168.

Niemann H. & Wrenzycki C. (2000). Alterations of expression of developmentally important genes in preimplantation bovine embryos by in vitro culture conditions: implications for subsequent development. Theriogenology 53(1): 21-34.

Niemitz E. L. & Feinberg A. P. (2004). Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. Am J Hum Genet 74(4): 599-609.

Niemitz E. L. & Feinberg A. P. (2004). Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. Am J Hum Genet 74(4): 599-609.

O'Doherty J., Rolls E. T., Francis S., Bowtell R., McGlone F., Kobal G., Renner B. and Ahne G. (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. Neuroreport 11(4): 893-897.

Oberlé I., Rousseau F., Heitz D., Kretz C., Devys D., Hanauer A., Boué J., Bertheas M. F. and Mandel J. L. (1991). Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science 252(5009): 1097-1102.

Okamoto K., Morison I. M., Taniguchi T. and Reeve A. E. (1997). Epigenetic changes at the insulin-like growth factor II/H19 locus in developing kidney is an early event in Wilms tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 94(10): 5367-5371.

Okano M., Bell D. W., Haber D. A. and Li E. (1999). DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. Cell 99(3): 247-257.

Oldereid N. B., Wennerholm U.-B., Pinborg A., Loft A., Laivuori H., Petzold M., Romundstad L. B., Söderström-Anttila V. and Bergh C. (2018). The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 24(3): 320-389.

Paoloni-Giacobino A. (2006). Implications of reproductive technologies for birth and developmental outcomes: imprinting defects and beyond. Expert Rev Mol Med 8(12): 1-14.

Paulsen M. & Ferguson-Smith A. C. (2001). DNA methylation in genomic imprinting, development, and disease. J Pathol 195(1): 97-110.

Petrij F., Giles R. H., Dauwerse H. G., Saris J. J., Hennekam R. C., Masuno M., Tommerup N., van Ommen G. J., Goodman R. H., Peters D. J. *et al.* (1995). Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. Nature 376(6538): 348-351.

Place I. & Englert Y. (2003). A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. Fertil Steril 80(6): 1388-1397.

Preece M. A. (2002). The genetics of the Silver-Russell syndrome. Rev Endocr Metab Disord 3(4): 369-379.

Reik W., Dean W. and Walter J. (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science 293(5532): 1089-1093.

Reik W. & Walter J. (2001). Genomic imprinting: parental influence on the genome. Nat Rev Genet 2(1): 21-32.

Reinhart B., Eljanne M. and Chaillet J. R. (2002). Shared role for differentially methylated domains of imprinted genes. Mol Cell Biol 22(7): 2089-2098.

Reznichenko A. S., Huyser C. and Pepper M. S. (2016). Mitochondrial transfer: Implications for assisted reproductive technologies. Applied & Translational Genomics 11: 40-47.

Rideout W. M., 3rd , Eggan K. and Jaenisch R. (2001). Nuclear cloning and epigenetic reprogramming of the genome. Science 293(5532): 1093-1098.

Robertson K. D. & Wolffe A. P. (2000). DNA methylation in health and disease. Nat Rev Genet 1(1): 11-19.

Robinson W. P., Christian S. L., Kuchinka B. D., Peñaherrera M. S., Das S., Schuffenhauer S., Malcolm S., Schinzel A. A., Hassold T. J. and Ledbetter D. H. (2000). Somatic segregation errors predominantly contribute to the gain or loss of a paternal chromosome leading to uniparental disomy for chromosome 15. Clin Genet 57(5): 349-358.

Roemer I., Reik W., Dean W. and Klose J. (1997). Epigenetic inheritance in the mouse. Curr Biol 7(4): 277-280.

Rossant J., Sanford J. P., Chapman V. M. and Andrews G. K. (1986). Undermethylation of structural gene sequences in extraembryonic lineages of the mouse. Dev Biol 117(2): 567-573.

Rubino P., Viganò P., Luddi A. and Piomboni P. (2015). The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. Hum Reprod Update 22(2): 194-227.

Santos F. & Dean W. (2004). Epigenetic reprogramming during early development in mammals. Reproduction 127(6): 643-651.

Shamanski F. L., Kimura Y., Lavoir M. C., Pedersen R. A. and Yanagimachi R. (1999). Status of genomic imprinting in mouse spermatids. Hum Reprod 14(4): 1050-1056.

Shen L., Kondo Y., Guo Y., Zhang J., Zhang L., Ahmed S., Shu J., Chen X., Waterland R. A. and Issa J. P. (2007). Genome-wide profiling of DNA methylation reveals a class of normally methylated CpG island promoters. PLoS Genet 3(10): 2023-2036.

Shufaro Y. & Laufer N. (2013). Epigenetic concerns in assisted reproduction: update and critical review of the current literature. Fertil Steril 99(3): 605-606.

Silva A. J. & White R. (1988). Inheritance of allelic blueprints for methylation patterns. Cell 54(2): 145-152.

Silva A. J. & White R. (1988). Inheritance of allelic blueprints for methylation patterns. Cell 54(2): 145-152.

Sinclair K. D., Young L. E., Wilmut I. and McEvoy T. G. (2000). In-utero overgrowth in ruminants following embryo culture: lessons from mice and a warning to men. Hum Reprod 15 Suppl 5: 68-86.

Soini S., Ibarreta D., Anastasiadou V., Aymé S., Braga S., Cornel M., Coviello D. A., Evers-Kiebooms G., Geraedts J., Gianaroli L. *et al.* (2006). The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues. European Journal of Human Genetics 14(5): 588-645.

Solter D. (2000). Mammalian cloning: advances and limitations. Nat Rev Genet 1(3): 199-207.

Sousa M., Fernandes S. and Barros A. (2000). Prognostic factors for successful testicle spermatid recover. Mol Cell Endocrinol 166(1): 37-43.

Spielman M., Vinkenoog R., Dickinson H. G. and Scott R. J. (2001). The epigenetic basis of gender in flowering plants and mammals. Trends Genet 17(12): 705-711.

Sutcliffe A. G., Peters C. J., Bowdin S., Temple K., Reardon W., Wilson L., Clayton-Smith J., Brueton L. A., Bannister W. and Maher E. R. (2006). Assisted reproductive therapies and imprinting disorders--a preliminary British survey. Hum Reprod 21(4): 1009-1011.

Sutcliffe A. G., Taylor B., Saunders K., Thornton S., Lieberman B. A. and Grudzinskas J. G. (2001). Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. Lancet 357(9274): 2080-2084.

Tarlatzis B. C. & Bili H. (1998). Survey on intracytoplasmic sperm injection: report from the ESHRE ICSI Task Force. European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 13 Suppl 1: 165-177.

Tessema M., Länger F., Dingemann J., Ganser A., Kreipe H. and Lehmann U. (2003). Aberrant methylation and impaired expression of the p15(INK4b) cell cycle regulatory gene in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leukemia 17(5): 910-918.

Thompson J. R. & Williams C. J. (2005). Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. Semin Reprod Med 23(3): 285-295.

Thurston A., Lucas E. S., Allegrucci C., Steele W. and Young L. E. (2007). Region-specific DNA methylation in the preimplantation embryo as a target for genomic plasticity. Theriogenology 68 Suppl 1: S98-106.

Tremblay L., Valenza F., Ribeiro S. P., Li J. and Slutsky A. S. (1997). Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. J Clin Invest 99(5): 944-952.

Trounson A., Anderiesz C. and Jones G. (2001). Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence. Reproduction 121(1): 51-75.

Urrego R., Rodriguez-Osorio N. and Niemann H. (2014). Epigenetic disorders and altered gene expression after use of Assisted Reproductive Technologies in domestic cattle. Epigenetics 9(6): 803-815.

Verkerk A. J., Pieretti M., Sutcliffe J. S., Fu Y. H., Kuhl D. P., Pizzuti A., Reiner O., Richards S., Victoria M. F., Zhang F. P. *et al.* (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 65(5): 905-914.

Vicdan K., Isik A. Z. and Delilbaşi L. (2001). Development of blastocyst-stage embryos after round spermatid injection in patients with complete spermiogenesis failure. J Assist Reprod Genet 18(2): 78-86.

Wagner K. J., Cooper W. N., Grundy R. G., Caldwell G., Jones C., Wadey R. B., Morton D., Schofield P. N., Reik W., Latif F. *et al.* (2002). Frequent RASSF1A tumour suppressor gene promoter methylation in Wilms' tumour and colorectal cancer. Oncogene 21(47): 7277-7282.

Waterland R. A. & Jirtle R. L. (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol Cell Biol 23(15): 5293-5300.

Weber M., Hellmann I., Stadler M. B., Ramos L., Pääbo S., Rebhan M. and Schübeler D. (2007). Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. Nat Genet 39(4): 457-466.

Wee G., Shim J. J., Koo D. B., Chae J. I., Lee K. K. and Han Y. M. (2007). Epigenetic alteration of the donor cells does not recapitulate the reprogramming of DNA methylation in cloned embryos. Reproduction 134(6): 781-787.

Wennerholm W. B. (2000). Cryopreservation of embryos and oocytes: obstetric outcome and health in children. Hum Reprod 15 Suppl 5: 18-25.

Wolff G. L., Kodell R. L., Moore S. R. and Cooney C. A. (1998). Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. Faseb j 12(11): 949-957.

Wrenzycki C., Herrmann D., Lucas-Hahn A., Gebert C., Korsawe K., Lemme E., Carnwath J. W. and Niemann H. (2005). Epigenetic reprogramming throughout preimplantation development and consequences for assisted reproductive technologies. Birth Defects Res C Embryo Today 75(1): 1-9.

Yamazaki Y., Mann M. R., Lee S. S., Marh J., McCarrey J. R., Yanagimachi R. and Bartolomei M. S. (2003). Reprogramming of primordial germ cells begins before migration into the genital ridge, making these cells inadequate donors for reproductive cloning. Proc Natl Acad Sci U S A 100(21): 12207-12212.

Yoon G., Beischel L. S., Johnson J. P. and Jones M. C. (2005). Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation. J Pediatr 146(4): 565-567.

Young L. E. & Fairburn H. R. (2000). Improving the safety of embryo technologies: possible role of genomic imprinting. Theriogenology 53(2): 627-648.

Young L. E., Fernandes K., McEvoy T. G., Butterwith S. C., Gutierrez C. G., Carolan C., Broadbent P. J., Robinson J. J., Wilmut I. and Sinclair K. D. (2001). Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. Nat Genet 27(2): 153-154.

Young L. E., Sinclair K. D. and Wilmut I. (1998). Large offspring syndrome in cattle and sheep. Rev Reprod 3(3): 155-163.

Zech H., Vanderzwalmen P., Prapas Y., Lejeune B., Duba E. and Schoysman R. (2000). Congenital malformations after intracytoplasmic injection of spermatids. Hum Reprod 15(4): 969-971.

Zimmermann N., Acosta A. M., Kohlhase J. and Bartsch O. (2007). Confirmation of EP300 gene mutations as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome. Eur J Hum Genet 15(8): 837-842.

Ziyyat A. & Lefèvre A. (2001). Differential gene expression in pre-implantation embryos from mouse oocytes injected with round spermatids or spermatozoa. Hum Reprod 16(7): 1449-1456.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 05

Serebral Palsi'de Teknoloji Tabanlı Rehabilitatif Yaklaşımlar

(Dilan Demirtaş Karaoba, Havva Adlı, Gülfem Ezgi Özaltın, Büşra Candiri)

Serebral Palsi'de Teknoloji Tabanlı Rehabilitatif Yaklaşımlar

Dilan Demirtaş Karaoba[1], Havva Adlı[2], Gülfem Ezgi Özaltın[3], Büşra Candiri[4]
[1]*İnönü Üniversitesi, E-mail: dilandemirtas92@gmail.com*
[2]*İnönü Üniversitesi, E-mail: h.adli@hotmail.com*
[3]*İnönü Üniversitesi, E-mail: gulfemezgi@gmail.com*
[4]*İnönü Üniversitesi, E-mail: candiri_17@hotmail.com*

1. Giriş

İnsan hayatına teknolojide meydana gelen gelişmelerin etkisi büyüktür. Rehabilitasyonda kullanılan ileri teknoloji önemli bir parça olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle yetişkin nörolojik hastalarda kullanılan teknoloji destekli rehabilitasyon uygulamaları, pediatri alanında da zaman içerisinde kendini göstermeye başlamıştır (Liu, Luo ve ark. 2013).

Teknolojik rehabilitasyon uygulamalarının motor öğrenme prensiplerine uygun, görev odaklı, görsel ve işitsel geribildirim mekanizmaları ile motivasyonu arttırıcı etkisi sayesinde; bir grup kalıcı hareket bozukluğu sonucu aktivite kısıtlamasına sebep olan serebral palsili (SP) çocuklarda uygulanması yaygındır (Bax, Goldstein ve ark. 2005, Chen, Kang ve ark. 2007, Qiu, Ramirez ve ark. 2009, Huber, Rabin ve ark. 2010). SP'li bireylerde teknoloji destekli uygulamalar; robotik rehabilitasyon sanal gerçeklik, tele-rehabilitasyon, sensör tabanlı rehabilitasyon, mobil uygulamalar ve fonksiyonel elektrik stimülasyonudur (Reyes, Niedzwecki ve ark.2020).

2. Nöroplastisite ve Teknolojik Rehabilitasyon

Nöroplastisite, sinir sisteminin çevresel, genetik ve davranışsal değişiklikler sonucunda fizyolojik değişikliklere uğrama kapasitesidir. Gelişim, yaşlanma, hafıza, öğrenmeye bağlı nörol tepki süreçlerinin tümü nöroplastisite kavramını içerir (Cheung, Tunik ve ark. 2014). Nöroplastisite mekanizmalarını nöral iletimdeki değişiklik ve anatomik değişlikler olmak üzere iki ana başlık da inceleyebiliriz.

2.1. Nöral İletimdeki Değişiklikler

Sinaptik budama: sinir sistemindeki bütün duyu-motor iletimden sorumlu fiziksel sinaps sayısında meydana gelen azalama olarak düşünülebilir. Çevreden gelen uyarılar, hebbian etkileşimi olarak da adlandırılan öğrenme

sırasında nöronlar arasındaki etkileşimden meydana gelir. Yani birlikte uyarılan nöronlar arasında etkileşim artar ve güçlenirken ayrı ayrı uyarılan veya daha az uyarılan nöronlar arasındaki bağlantı kaybolur. Aynı şekilde sık kullanılan nöronlar arasındaki bağlantı güçlenirken daha az kullanılan nöronlar arasındaki bağlantı giderek kaybolur (Tessier and Broadie 2009).

Uzun süreli güçlendirme: birden fazla nöron aynı anda uyarıldığında nöronlar arasında meydana gelen sinyal iletiminde uzun süreli bir gelişme olarak tanımlanır. Uzun süreli güçlendirmenin tersine uzun süreli depresyon ise belirli bir nöronun diğeri üzerindeki post sinaptik etkileri zayıfladığında ortaya çıkar (Bliss and Lømo 1973).

2.2. Anatomik Değişiklikler

Bağlantıdaki değişiklikler: beyin herhangi bir yaralanmadan sonra kendini iyileştirmek için yeni işlevsel bağlantılar kurma yeteneğindedir. Nudo ve ark.'larının yaptığı çalışmada inmeli bireylerde el fonksiyonuna özgü motor korteks alanlarında lezyon yerinin yakınındaki nöronların görevi üstlendiği görülmüştür (Nudo and Milliken 1996).

Beyin Aktivite Modellerinde Zaman İçinde Değişiklikler: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) beyin aktivitelerindeki değişiklikleri değerlendirmek için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. fMRG, kan-oksijen düzeyine bağlı (BOLD) sinyali ölçer ve yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle, beyin aktivite modellerinde zamanla meydana gelen değişimlerin olup olmadığını araştırmak için özellikle uygundur. fMRG, kan- oksijen düzeyinin hem konumunda hem de seviyesindeki sinyal değişiklikleri nöroplastisite olduğunun bir göstergesidir. Meehan SK. ve ark.'nın yaptığı çalışmada motor öğrenmenin fonksiyonel etkilerini incelemek için sağ kortikal inmeli ve sağlıklı katılımcılara joystick ile ekranda belirlenen bir deseni takip etmeleri istendi sonra da bireylerin fMRG'leri istendi. Sonuçta sağlıklı kontrol grubunda premotor korteks de kan-oksijen düzeyinin arttığı, inmeli bireylerde kan oksijen düzeyinin sol orta frontal gyrus da arttığı görülmüştür. Bu da inmeden sonra motor öğrenme tabanlı bir dikkat ağının önemini vurgular (Meehan, Randhawa et al. 2011).

2.3. Nöroplastisite Nasıl Değerlendirilir?

Beyindeki nöroplastik değişimleri değerlendirmek için birden fazla yöntem vardır. Beyin bölgelerinin uyarılabilirlik derecelerini, beyindeki metebolik değişiklikleri ve davranıştaki değişiklikleri ölçerek nöroplastik aktivasyon değerlendirilebilir. Uyarılabilirlik seviyelerini değerlendirmek için motor uyarılmış potansiyeller, elektroensefelografi ve manyetoensefelografi yöntemleri; metebolik değişiklikleri ölçmek için

fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi ile sağlanmaktadır.

2.4. Teknoloji temelli yaklaşımlar ve Nöroplastisite

Motor öğrenme çalışmalarıyla birlikte nöroplastisite gelişimi gerçekleşir. Motor öğrenme beyinde hızlı ve yavaş adaptasyon gösteren iki nörofizyolojik süreç ile gerçekleşir. Beceri ve işlevsel organizasyondaki kısa vadeli değişiklikler hızlı öğrenme süreciyle gerçekleşir beyindeki nöronlar arası transmitterlerin lokalizasyonundaki hızlı değişim ve miktarı hızlı öğrenme sürecini destekler (Nudo 2006), sürecin her aşamasında bu eğim artarak ilerlemez eğitim yoğunlaştırıldıkça öğrenme ile iyileşme arasındaki eğim düzleşir nöronlar arasındaki yeni temaslar yavaş öğrenme ile ilişkilendirilir (Kleim, Hogg ve ark. 2004). Hem hızlı hem yavaş öğrenmenin desteklenmesi için teknoloji temelli yaklaşımlar oldukça sık kullanılmaktadır.

Teknoloji temelli yaklaşımlar, sanal gerçeklik uygulamaları bireyde beyin hasarını takiben azalan çevresel etkileşimi desteklemek amacıyla son yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Rose, Brooks et al. 2005, Merians, Poizner et al. 2006). Sanal gerçeklik birden çok duysal kanal aracılığı ile kullanıcının aktif katılımını gerektiren, bir ortamın gerçek zamanlı simülasyonunu içeren, kullanıcı-bilgisayar arayüzüne sahip bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır (Adamovich, Fluet et al. 2009). Sanal gerçeklik uygulamaları sırasında verilen görsel bilgi sensorimotor sistemin yeniden düzenlenmesini sağlayabilir (Kenyon and Ellis 2014). Aktif ve ödüllendirilmeye dayalı bu sistem sayesinde gönderilen görsel geribildirimler ile motor ve premotor alanlarda aktivasyon hızlanır ve tekrarlanan eylemlerle birlikte artan aktivasyon motor uyarılmış potansiyellerde de artışa neden olur (Patuzzo, Fiaschi et al. 2003, Bray, Shimojo ve ark. 2007). Motor, premotor ve parietal alanlardaki nöronal aktivasyonun görsel bilgilerle modüle edildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (Graziano and Gross 1998, Graziano and Gandhi 2000, Kakei, Hoffman et al. 2003). Sanal gerçeklik uygulamaları karmaşık ve duysal bilgiler sağlar. Örneğin istemli kontrolü olmayan hastalardan hareket etmeye çaba göstermeleri istenir ve bu şekilde ekrandaki görsel uyarıdan gelen geribildirim ile ekstremite hareketi ile birleştirilebilir (Adamovich, August ve ark. 2009). Bu bağlamda sanal gerçeklik uygulamalarının en güçlü özelliklerinden biri gerçek dünyada mümkün olmayan manüplasyonlara olanak tanımasıdır. Böylece nöral yeniden yapılanma oranı en üst düzeye çıkabilir. İnme geçirmiş hastalarda sanal gerçeklik uygulamalarının fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkisini incelemek amacıyla Jang ve ark.'nın yaptığı çalışmada terapi öncesi ağırlıklı olarak kontralezyonel sensorimotor aktivasyon görülürken terapi sonrası ağırlıklı olarak ipsilesyonel aktivasyona geçiş görülmüştür (Jang, You ve ark. 2005). Benzer şekilde You SH. ve ark. kronik inmeli bireylerde sanal gerçeklik

uygulamasının kortikal reorganizasyon ve lokomotor iyileşme üzerinde etkisini incelemiştir. On iki inmeli hastayı sanal gerçeklik ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak sanal gerçeklik uygulanan grupta birincil sensörimotor korteks aktivasyonunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla nöral aktivasyon görülmüştür (You, Jang ve ark. 2005). Bu çalışmalar ışığında sanal gerçeklik uygulamalarının motor işlevi önemli ölçüde etkilediğini söyleyebiliriz.

3. Sanal Gerçeklik, Video Bazlı Oyunlar ve Rehabilitasyon

3.1. Nintendo Wii

Nintendo Wii, oyun konsolu, aktivite kontrolü sağlayan kumanda, hareketlerdeki değişimi algılayan sensör bar ve ekrandan oluşan; farklı oyun seçenekleri ile bireye özgü aktivitelere imkân sunan bir cihazdır (Deutsch, Borbely ve ark. 2008).

Sensör bar, yapılan hareketi algılar ve ana kasaya gönderir. Oyun konsolu, oyun CD leri için giriş yeri, güç kablosu, ekrana bağlantı yeri, açma kapama düğmesi burada bulunur. Sensör bardan gelen uyarılar burada işlenerek tekrar ekrana gönderilir (Deutsch, Borbely ve ark. 2008).

Üç eksende hareket ölçen ivmeölçer ile hareket sensörünü algılar. Kumandalar oyunların özelliğine ve amacına göre kullanılabilir (Chiu, Ada ve ark. 2014). Örneğin tenis oyunu simülasyonu yansıtıldıysa kumandalar raket gibi veya golf oyunu yansıtıldıysa golf sopası gibi kullanmak gerekir. Oyun sırasında birey gerçekten o aktiviteyi yapıyor gibi davranmalıdır. Böylece tüm vücut komponentleri aktif olarak oyunun içinde yer alır. Oyun ekranından gelen geribildirimler ile otokontrol sağlanır. Kumandalar ise bir nevi uzaktan kumandadır. Hareketleri sensör bara iletir. Rehebilitasyon uygulamalarında proprioseptif eğitim verme, denge, koordinasyon, ağırlık aktarma amaçlarıyla uygulanabilir (Lange, Flynn ve ark. 2010).

Tarakcı ve ark. hafif SPli çocuklarda Nintendo Wii denge tabanlı oyunları (kayak slolomu, ip yürüyüşü ve futbol) standart denge egzersizleri ile karşılaştırmıştır. Tedavi sonunda denge skoru ve günlük yaşam aktivitelerinde her iki grupta da iyileşme görülürken yaşam kalitesi değerlendirmesinde Nintendo Wii grubunda daha fazla iyileşme görülmüştür (Tarakci, Ozdincler et al. 2013). Yine denge ve kaba motor fonksiyonlarındaki değişimi değerlendirmek için yapılan başka bir çalışmada 14 spastik hemiplejik SPli çocuk dâhil edilmiştir. Ağırlık aktarmanının her yöne olduğundan emin olmak için oyunlar şu şekilde belirlenmiştir: Snowboard (ön-arka), orta-yan (kayak, penguen oyunu ve futbol) ve çok yönlü ağırlık değiştirme (kabarcık oyunu ve hula hoop). Tedavi standardizasyonunu sağlamak için ise ağırlık aktarmanın her parçası altı kez oynanması gerekir, Her oyun en az on dakika oynanmalıdır ve her oturumda

çocuk her biri farklı kategoriden iki farklı oyun seçebilir, 3 haftanın sonunda her bölümde en az altı tik olmalı ve her oyun en az bir kez oynanmış olmalıdır. Sonuç ölçütlerine bakıldığında belirgin iyileşme söz konusu olmuştur. Zamanlı merdiven inip çıkma, koşma hızı ve zamanı, Bruininks–Oserestky test of Motor Performance Skalasına göre). Nintendo Wii SPli çocuklarda denge ve postural kontrol amacıyla sıklıkla kullanılmakla beraber üst ekstremite fonksiyonlarının aktive edilmesinde de etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılır. Winkels ve ark. SP'li çocuklarda Nintendo Wii™ eğitiminin üst ekstremite fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. 15 SPli çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Üst ekstremite fonksiyonları Melbourne Üst Ekstremite Fonksiyonu Değerlendirmesi ve ABILHAND-Kids değerlendirmeleri kullanılarak tedavi öncesi ve altı hafta sonrası ölçülmüştür. Sonuçta üst ekstremite hareketlerinin kalitesi değişmezken günlük aktiviteler sırasında üst ekstremiteleri daha rahat kullandığı görülmüştür (Winkels, Kottink et al. 2013). Nintendo Wii tedavisi SPli çocuklarda konvansiyonel fizik tedavi programları ile kombine edildiğinde fonksiyonel aktivitelerde ve denge üzerinde daha fazla iyileşme olduğu görülür (Winkels, Kottink et al. 2013, Montoro-Cárdenas, Cortés-Pérez et al. 2021). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında Nintendo Wii, konvansiyonel rehabilitasyon ile birlikte en az üç hafta ve 30 dakikalık seanslarda uygulandığında etkili olduğu görülmüştür (Montoro-Cárdenas, Cortés-Pérez et al. 2021).

Nintendo Wii oyun konsolunun her zaman ulaşılabilir olmaması ve maliyetli olması dezavantaj olarak görülebilir.

3.2. Xbox Kinect

Sanal gerçeklik uygulamaları içinde Xbox Kinect bir hareket algılama cihazı olarak geliştirilmiştir. Standart bir kamera ve bir çift kızılötesi derinlik sensörü içerir. Uygulamada eldiven ya da kumanda ya gerek yoktur uygulama başlatıldığında vücut hareketleri ile etkileşime girmeye uygun olarak çalışır, diğer yöntemlere göre daha düşük maliyetli bir oyun konsoludur. Sanal gerçeklik ortamını herhangi bir kontrolcü olmadan görmeye olanak tanıması, kullanıcıların hareketini gerçek zamanlı olarak kaydedip anında geribildirim sağlaması Xbox Kinect uygulamasını oldukça kullanışlı kılmaktadır (Sin, Lee et al. 2013).

Oyunların geleneksel tedavi yöntemlerinden daha ilgi çekici olması, hastalar arasında daha iyi motivasyon sağlaması programın uzun vadeli başarısını beraberinde getirir (Chang, Chen et al. 2011). Xbox Kinect sistemi Nintendo Wii ile karşılaştırıldığında herhangi bir denetleyici gerektirmediğinden oyuncunun sadece kendisi (gövdesi ve ekstremiteleri) ile kontrol edildiğinden maliyet açısından daha uygun ve daha uygulanabilir seçenek sunmaktadır. Jung SH ve ark. SPli (SP) çocuklarda Xbox Kinect eğitiminin motor fonksiyon (selektif motor kontrol), denge (pediatrik denge

ölçeği), yürüyüş (zamanlı kalk ve yürü testi) ve fonksiyonel hareketlilik (6 metre yürüme testi) üzerindeki etkilerini araştımıştırı. Spastik SPli dört çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu vaka serisinde sonuçlar umut verici olmuştur. Tedavi uygulanan hastalarda tüm değerlendirme parametrelerinde iyileşme görülmüştür (Jung, Song et al. 2018). Bir başka çalışmada SP'li çocuklarda sanal gerçeklik kullanımının reaksiyon süresine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya katılan 30 SP'li çocuğun basit reaksiyon süreleri ve ayırt edici reaksiyon süreleri 'RT-888 Otomatik Reaksiyon Süresi Cihazı' kullanılarak değerlendirilmiş, Xbox Kinect cihazı ile sanal gerçeklik uygulamaları sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda alınan ölçümlere göre Xbox Kinect sanal gerçeklik uygulamaları arasında reaksiyon süresini arttırmada umut vaadedici olduğu görülmüştür (Pourazar, Mirakhori et al. 2018).

Xbox Kinect ile yapılan çalışmalarda yaşam kalitesi, fiziksel performans ve öz- yeterlilik üzerine önemli ölçüde iyileşmeler tespit edilmiştir (Chang, Han et al. 2013). Gelecekte daha çok sayıda ve daha büyük örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teknoloji tabanlı eğitimlerin kullanılması günümüzde giderek artmaktadır. Katılımcıların normal egzersize kıyasla daha gerçekçi bir ortamda hareket etmeleri, hareketlerine özgü hemen geribildirim almaları daha iyi bir katılım ve daha iyi öğrenme avantajı sunar (Adams, Finn et al. 2009). Çevresel ortamın kısa sürede değiştirilebilir olması, katılımcının tehlikeli durumları simüle etmesine izin verilmesi sanal gerçekliğin diğer avantajları arasında sayılabilir.

3.3. Leap Motion Controller (LMC)

Leap Motion tarafından geliştirilmiş olup hastanın vücuduna sensör yerleştirilmesini gerektirmeyen temassız bir etkileşimdir (Khademi, Mousavi Hondori et al. 2014) .

LMC, etkileşimli yazılım uygulamalarında el hareketlerini ve parmak pozisyonlarını tanımak, algılamak yakalamak için tasarlanmıştır. Aynı zamanda, dört katılımcıya kadar el, bilek ve kol pozisyonlarının izlenmesine izin verir (Bachmann, Weichert et al. 2018). Bu cihaz, kişiyle ilgili el tanıma için el geometrisi ölçümlerini hesaplamak için üç kızılötesi sensör ve iki şarj bağlantılı cihaz kamerası içerir (Jiang, Xu et al. 2007). LMC, stereo-görüntü görüntülerinden el ve parmak konumlarını almadıkça ve tüm matematiksel hesaplamalar özel bir algoritma kullanılarak ana bilgisayarda gerçekleştirilmedikçe, herhangi bir yapılandırılmış ışık yaymaz veya sahne haritası oluşturmaz. Parmak ucu konum algılamasındaki sensör doğruluğu yaklaşık 0,01 mm'dir (Bachmann, Weichert et al. 2018).

LMC, bir veya iki elin mükemmel entegrasyonuna izin veren yaklaşık sekiz fit küp etkileşimli 3D alanla 150° görüş alanında saniyede 200 kareye

kadar el izleme hızına izin veren yüksek hassasiyetli bir optik izleme modülü ile donatılmıştır (Han and Gold 2014). LMC, bilgisayar ekranında üst ekstremitenin sanal bir temsilini oluşturur ve hastaya hangi görevin gerçekleştirilmesi gerektiğini belirtir (Oña, Balaguer et al. 2018). Denge ve yürüyüş analizinde en yaygın kullanılan vücut tanıma cihazı olan Kinect® gibi diğer hareket yakalama sistemleriyle karşılaştırıldığında, LMC, düşük maliyeti de dâhil olmak üzere çeşitli avantajlar göstermektedir. küçük boyutu, kullanım ve kurulum kolaylığı, fiziksel rehabilitasyon ve değerlendirme, tıp eğitimi gibi kullanılabilecek çok çeşitli mühendislik uygulamaları avantajlarındandır (Bachmann, Weichert et al. 2015).

Avcil ve ark.'larının nörogelişimsel tedavi tabanlı ve video oyun bazlı tedavinin etkinliğini karşılaştırdığı çalışmaya 30 SP'li çocuk dahil edilip 2 gruba randomize edilmiştir. Her iki grup da 8 hafta boyunca haftada 3 gün eğitim almıştır. El becerisi "Minnesota El Becerisi Testi (MMDT)" ile fonksiyonel yetenek "Çocukluk Sağlığı Değerlendirme Anketi (CHAQ)" ve "Duruoz El İndeksi (DEI)" ile kavrama ve sıkıştırma güçleri dinamometre ile değerlendirilmiştir. Tedaviyi takiben her iki grupta da MMDT, kavrama ve sıkıştırma gücü, CHAQ ve DEI skorlarında önemli değişiklikler bulunmuştur ancak, video oyun bazlı tedavi grubu, MMDT'deki değişiklikler açısından istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştur. Ayrıca, her iki tedavi programının kavrama kuvvetleri ve fonksiyonel yetenek üzerindeki etkileri benzer şekilde faydalı olduğu gösterilmiştir (Avcil, Tarakci et al. 2021).

4. Robotik Rehabilitasyon

SP'de son dönemlerde teknoloji de meydana gelen gelişmelerle birlikte uygulanan teknoloji temelli tedavilerden olan robotik rehabilitasyon tedavide sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (Li 2017). Robotik cihazlar, yüksek yoğunlukta ve çok sayıda tekrar içeren göreve özel egzersizlerin kullanımıyla motor öğrenme prensiplerine dayanır (Zhang, Yue et al. 2017). Alt ve üst ekstremitelerin motor fonksiyonlarını geliştirir ve izole eklem hareketlerinin gerçekleştirilmesine olanak tanır (Baxter, Morris et al. 2007).

Kortikospinal yol disfonksiyonu olan ve motor gelişimde gecikme görülen çocuklarda çok tekrarla yapılan eğitimler motor gelişim üzerine genel etkiler oluşturur (Rosenbaum, Palisano et al. 2008). Sensorimotor deneyim, pratik yaparak becerilerin kazanılması şeklinde ifade edilen motor öğrenmenin temelidir. Robotik rehabilitasyon sayesinde SP'li çocuklarda hem yeni motor fonksiyonların öğrenilmesi hem geliştirilmesiyle sensörimotor deneyim geliştirilerek motor öğrenmeye katkı sağlandığı gösterilmiştir (Hogan, Krebs et al. 2006, Bar-Haim, Harries et al. 2010). Yeni oluşan öğrenmeler, tekrarlanan veya deneyimlenen aktiviteye bağlı meydana gelen nöral plastisiste yoluyla kazanılmaktadır (Jenkins and Merzenich 1987, Nudo, Wise et al. 1996).

SP'li çocukların motor kontrol becerileri, tekrarlayıcı göreve spesifik tedavi programlarıyla geliştirildiği bilinmektedir. Robotlar, nörolojik hasar sonucu bireylerin motor rehabilitasyonunda özellikle yürümenin iyi hale gelmesinde öne çıkan teknolojik yaklaşımlardan biridir. Robot yardımlı yürüme eğitimlerinin, kısmi destekli treadmil çalışmalarına veya geleneksel tedaviye göre avantajı; daha yoğun, kontrollü, tekrarlayıcı ve görev-hedef odaklı eğitime imkân vermesidir. Ayrıca motor öğrenme yoluyla kortikal reorganizasyona yardımcı olmasıdır. Nöroplastisitenin yüksek olması sonuçalrın daha iyi olmasına neden olur ve bu amaçla kullanılan robotik rehabilitasyon yaklaşımlarının özellikle SP'li çocuklarda önemi gün geçtikçe artmaktadır. (Meyer-Heim and van Hedel 2013).

Rehabilitasyon robotları sayesinde iyileşme hızlanır, fizyoterapistin verimliliği artar ve hastalar daha objektif değerlendirilebilir. Robotlar ile ritmik hareketler aynı koşullarda ve istenilen tekrarda yapılabilir. Hastalara evde tedavi imkânı sunarak internet alt yapısıyla uzaktan programlanabilirler. Fizyoterpiste aynı anda çok sayıda hasta tedavi etme imkânı sunar. Robotlar, ön tanımlı kuvvetleri oluşturabilir ve bu kuvvetlerin devamlı kontrolünü meydana getirebilir. Robotlar aynı rehabilitasyon şartlarını, fizyoterapiste oranla daha doğru ve kesin olarak yerine getirebilir. Robotlar, bir fizyoterapiste birden fazla hasta tedavi imkânı sağlar. Eklem açıları gibi değişkenlerin kantitatif ölçümlerini sağlamak için sensörlere sahiplerdir ve bu objektif ölçüm imkanı sunar (Reinkensmeyer, Emken et al. 2004).

Robotik sistemler;

-Alt ve üst ekstremiteler için sabit egzersiz robotları,

-Günlük yaşam aktivitelerine yardım eden robotlar,

-Vücuda giyilebilen robotlar (robotik ortezler),

-Robotik yürüteçler şeklinde sınıflandırılabilir.

Rehabilitasyon robotları tasarım temeline göre eksoskeleton ve end-effector cihazlar olarak 2 gruba ayrılabilir (Cao, Xie et al. 2014, Schwartz and Meiner 2015).

End-effector tip cihazlar ekstremitenin distal kısmına mekanik kuvvet uygulama prensibiyle çalışırlar. Destek noktaları kinetik zincirin son halkası olan ayaktır. Diz ve kalça eklemleri ise serbest aktif katılım gerektirir. Ekstremitenin proksimal kısmında yetersiz kontrol sonucu anormal postür ve hareketler meydana gelir. Bu tipte cihazlar farklı zeminlerde yürüme, yokuş çıkma ve inme çalışma imkânı sunar.

Eksoskeleton sistemler, sabit veya ambulatuar şekilde olabilirler. Eksoskeleton sistemlerde robotik cihazlar, hastanın anatomik eksenlerine göre düzenlenmiş eksenlerden oluşur ve bu eklemlerin doğrudan kontrolünü

sağlarlar. Sonuç olarak anormal postür ve hareketlerin meydana gelme ihtimali azalır.

Yürüyüş bandı destekli eksoskeleton sistemlere örnek olarak Alex, Arthur, Lokomat, UoA PMA, Pam–Pogo ve Bot verilebilir. RoboGait de ülkemizde Ortadoğu Teknik Üniversitesi Teknokent'te üretilmiştir ve eksoskeleton treadmill egzersiz robotuna örnek olarak verilebilir (Demir and Dergisi 2015).

Sabit treadmill egzersiz robotları; vücut ağırlığını destekleme ve yükseltme sistemi, göğüs askısı sistemi, kişiyi askı sistemine bağlayacak olan bir gövde korsesi (harness) ve vücut ağırlığı desteğinin vücudun her iki yarısına eşit olarak dağılmasını sağlayan defleksiyon makarasından oluşur. Ayrıca egzersiz esnasında hastanın pelvik rotasyonuna engel olmak için bir çift pelvik askı, sürtünmeyi engel olan pedler ve robotik sürücü donamından oluşur (Demir and Dergisi 2015).

Robotik rehabilitasyon uygulamaları üst ve alt ekstremiteye yönelik yapılan uygulamalar şeklinde 2 başlık altında incelenebilir.

4.1. Üst Ekstremiteye Yönelik Rehabilitasyon Uygulamaları

Üst ekstremite motor becerilerini geliştirmeye yönelik farklı robotik sistemler geliştirilmiştir. Böylece üst ekstremiteler güvenli, yoğun ve doğru paternde çalışır. Üst ekstremitede robotik cihazlarıyla; hastaların temel günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmeleri ve fiziksel egzersiz yapmaları sağlanır. Pediatri alanında üst ekstremite rehabilitasyonu amacıyla kullanılan sınırlı sayıda robotik sistem vardır (Frizera, Ceres et al. 2008). Üst ekstremitelerin işleyişini iyileştirmek için robotların kullanılması umut verici olsa da, pediatrik gruptaki kanıt düzeyi yetişkinlere göre daha az görünmektedir. SP'li çocuk ve ergenlerde yapılan robotik çalışmaların çoğu, nispeten küçük örneklem büyüklüğüne ve az sayıda randomize kontrollü çalışmaya (RCT) sahiptir (Reyes, Niedzwecki et al. 2020).

Üst ekstremite rehabilitasyonunda kullanılan robotlar; pasif, aktif, taktil ve yönlendirici olmak üzere farklı şekillerde harekete yardım ederler. Bunlar kullanım amacına göre geribildirim ve dokunma hissi sağlayarak hareketi kolaylaştırıp veya zorlaştırarak harekete yardımcı olurlar (Maciejasz, Eschweiler et al. 2014).

Inmotion: Üst ekstremite robotik sistemler yetişkinler için tasarlanmıştır. Çocuklar için modifiye edilen robotik sistemler içinde yapılan ilk çalışma 2008 yılında InMotion2 ile yapılmıştır. Bu sistemde sadece el cihazla temastadır. Fasoli ve ark.'larının yaptığı bu çalışmada 5-12 yaşları arasında orta ila şiddetli motor bozuklukları olan on iki hemiplejik SP'li çocukta robotik rehabilitasyonun etkisi araştırılmıştır. 8 hafta süresince haftada 2 kez

olmak üzere 1 saatlik robotik terapi seanslarından sonra QUEST skorunda ve Fugl-Meyer testinde anlamlı gelişmeler gösterilmiştir (Fasoli, Fragala-Pinkham et al. 2008).

YouGrabber: YouGrabber® sistemi, farklı boyutlarda veri eldivenleri, bir kızılötesi izleme kamerası, hoparlörlü büyük bir monitör ve bir kişisel bilgisayar içerir. Her bir eldivenin üzerindeki ivmeölçerler, sistemin kol ve el hareketlerini ölçmesini sağlar. Kızılötesi kamera ile izleme, uzayda ölçümlere izin verir. Eldivenlere takılan titreşim motorları dokunsal geri bildirim sağlarken, farklı oyun senaryoları görsel ve işitsel geri bildirim sağlar. İnce parmak hareketleri, uzanma, kavrama, dirsek fleksiyon ve ekstansiyon, kol kaldırma ve diğerleri gibi çeşitli hareketler eğitilebilir. Oyuna bağlı olarak, bireysel hareketler seçilebilir (Wille, Eng et al. 2009). Hareketleri aktif olarak yapabilen hastalarda kullanılır. Bilateral kullanıma uygun olarak tasalanmıştır. Parmaklardan omuza kadar tüm ekstremite çalıştırılabilir. Literatürde bu sistemle yapılmış sınırlı çalışma bulunmaktadır (Meyer-Heim and van Hedel 2013).

Van hedel ve ark.'ları SP'li 17 çocuk ve gençte eldiven tabanlı YouGrabber sistemin kol ve el fonksiyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. 45 dakikalık 2 seans boyunca deney grubuna YouGrabber sistemle eğitim verilirken kontrol grubuna bilgisayar oyunları oynatılmıştır. Kavrama kuvveti için dinamometre, kutu blok testi ve 9 delikli Peg Test kullanılmış, kutu blog test sonuçlarında çalışma grubunda, kontrol grubuna oranla daha iyi gelişmeler gösterilmiştir (van Hedel, Wick et al. 2011).

Armeo Spring: Üst ekstremitede aktif hareket olup kas kuvveti 3 ün altı olan çocuklar için tasarlanmıştır. Ekstremite ağırlığı alınarak aktif harekete yardımcı olur. Unilateral tasarıma sahiptir. Her iki ekstremite için de kullanıma hazır hale getirilebilir. Omuzdan ele kadar olan kısımları çalıştırırken izole parmak hareketleri çalıştırılamaz (Sanchez, Liu et al. 2006).

Robert ve ark,'larının yaptığı çalışmada ArmeoSpring ile desteklenen zorunlu kısıtlı hareket tedavisinin el fonksiyonu ve mesleki performans üzerine etkilerinin incelendiği çalışmaya 31 hemiparetik SP'li çocuk dâhil edilmiştir. Assisting Hand Assessment (AHA) ve Canadian Occupational Performance Measure (COPM) da kilinik olarak anlamlı gelişmeler bulunmuştur ve tedavi etkileri 6 ay sonrada devam etmiştir. MUUL daki iyileşme ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur fakat klinik olarak anlamlı bulunmadığı gösterilmiştir (Roberts, Shierk et al. 2020).

Haptic Master: Bir halka gimbal ile birleştirilmiş 6 serbestlik derecesine sahip bilgisayar ile kullanıcı arasında üç boyutlu veri transferine izin veren bir cihazdır. Bu cihaz, hastaya sanal ortamda olan bir nesneyi görme ve bu sanal nesneye dokunma imkânı sunar. Ek olarak bu cihaz, gerçek bir

nesneden verileri alarak; bu verilerin sanal ortamda kullanılmasını da sağlar. (Adamovich, Fluet et al. 2009).

Qiu ve ark.'larının hemiplejik SP'li iki çocuk üzerinde yaptığı fizibilite çalışmasında 3 hafta süresince haftanın 3 günü olmak üzere birer saat eğitim aldıktan sonra genel performansta, üst ekstremite aktif hareket açıklığında ve hareketlere ulaşma kinematik ölçümlerinde iyileştirmeler göstermişlerdir (Qiu, Ramirez et al. 2009).

Fluet ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada ise 9 hemiparetik SP'li çocuk dâhil edilmiştir ve denekler toplamda 3 hafta olmak üzere haftanın 3 günü 1 saat eğitim almışlardır. Melbourne Tek Taraflı Üst Ekstremite Fonksiyon Testi Değerlendirmesi'nde istatistiksel olarak önemli gelişmeler gösterilmiştir (Fluet, Qiu et al. 2009).

REAPlan: Hastanın kavrayabileceği veya eli çok zayıfsa bir ortez ile bağlanabileceği bir tutamaç aracılığıyla hastanın üst ekstremitesini yatay bir düzlemde hareket ettirebilen bir end efektör robotudur. Hasta ve robot arasındaki etkileşim kuvvetlerinin kontrolüne izin veren kuvvet ve konum sensörleriyle donatılmıştır (Sapin 2010).

REAPlan Robot yardımlı rehabilitasyonun etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmaya 16 çocuk dâhil edilmiştir. 8 hafta boyunca her seans 45 dk olmak üzere kontrol grubundaki sekiz çocuk, haftada 5 gün konvansiyonel tedavi seansı, deney grubundaki sekiz çocuk ise, haftada 3 gün konvansiyonel tedavi seansı ve 2 robot destekli seans almışlardır. Kutu ve Blok testi ile değerlendirilen hareketin düzgünlüğü ve el becerisi, robotik grupta önemli ölçüde daha fazla iyileşmiştir (Gilliaux, Renders et al. 2015).

4.2. Alt Ekstremiteye Yönelik Rehabilitasyon Uygulamaları

Robotik sistemler nörolojik bozuklukların ve daha çok alt ekstremite fonksiyonu olan yürüyüş paterninin geliştirilmesinde önde gelen bir teknoloji olarak ortaya çıkmıştır (Meyer-Heim, Ammann-Reiffer et al. 2009). Spinalize edilmiş kedilerin vücut ağırlıkları alınarak treadmilde yürütülmelerinin yapılabilir olması, alt ekstremite eklem hareketlerine odaklanarak yapılan ilk robotik rehabilitasyon yaklaşımıdır (Meyer-Heim, Ammann-Reiffer et al. 2009).

Daha sonra geliştirilen alt ekstremite rehabilitasyon robotlarının; yürüme parametrelerini ve bozulmuş/tamamen ortadan kalkmış hareketleri yeniden öğrenmek, çeşitli kaslardaki kuvvet dengesizliğini minimuma indirgemek, kas kuvveti, alt ekstremite eklem hareket miktarı ve kas kuvvetinin ortaya çıkan yürüme paterninin değerlendirilmesi amaçlarındandır (Krebs, Dipietro et al. 2008, Koceska and Koceski 2013).

Çocuklarda robotik yardımlı rehabilitasyon kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklıkla alt ekstremite robotlarına yönelik olduğu görülmektedir.

Gait-Trainer: Vücut ağırlığı destek sistemiyle hastanın ağırlığı azaltılır. Yürüyüşün duruş ve salınım fazlarını simüle eden ayak tablası üzerinde hastanın alt ekstremitesi pozisyonlanır.

Smania ve ark.'larının diplejik ve tetraplejik SP'li çocuklar üzerinde tekrarlı lokomotor rehabilitasyonun etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada 2 hafta, 10 tedavi seansı boyunca deney grubuna Gait Trainer ile yürüme eğitimi, kontrol grubuna ise konvansiyonel tedavi uyulanmıştır. Deney grubu, kalça kinematiği, yürüme hızı, enduransı ve adım uzunluğunda tedavi sonrası önemli iyileşme göstermiştir (Smania, Bonetti et al. 2011).

Lokomat: Vücut ağırlığının desteklendiği kalça ve diz ekleminde ekstansiyon ve fleksiyon hareketine izin veren robotik sistemdir. Sallanma fazında ayak sürtünmesini engellemek için pasif dorsifleksiyona yardımcı olur. Yürüme sırasında pelvisi sabit tutarak ortezle vertikal harekete yardımcı olur (Brütsch, Schuler et al. 2010).

Wallard ve ark.'larının bilateral SP'li çocukların yürüyüşlerinde dinamik denge kontrolü üzerindeki Lokomatın etkisini ve çocukların yürüyüş sırasında dengelerini korurken kendilerini ileriye taşımak için kullandıkları farklı stratejiler üzerindeki etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada tüm vücudun sagital ve frontal düzlemdeki kinematik verileri, Kaba Motor Fonksiyon Ölçümü testinin (D ve E) ön ve son test değerleri arasında ve yürüyüş sırasındaki denge kontrolünde önemli gelişmeler gözlemlenmiştir (Wallard, Dietrich et al. 2017).

Yapılan başka bir çalışmada bilateral SP'li yirmi dört çocuğa 12 hafta boyunca haftada 30-45 dakikalık iki seans Lokomat eğitimi verilmiştir. Eğitim sonucunda kas kuvveti yürüme hızı ve adım uzunluğunda olumlu artış görülürken kinematik paternlerde anlamlı değişiklik görülmemiştir (Cherni, Ballaz et al. 2020).

İnnowalk: Dinamik ayakta durmaya yönelik tasarlanmış olup, ağırlık vererek ayakta dururken alt ekstremitelerin pasif hareketini destekler. Doğal bir yürüme hareketi sağlar. Bacakların pasif hareketini sağlarken, gerekli ve güvenli gövde desteği ile dik ağırlık taşıma pozisyonunda düzenli günlük fiziksel aktivite hedefine ulaşmayı mümkün kılar. Bu nedenle, bireysel fiziksel sınırlamaların iyileştirilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Lauruschkus 2015). Schmidt-Lucke ark.'larının bilateral SP'li çocuklar üzerinde innowalk kulanılarak yaptıkları çalışmada kas gücü, mobilite, yürüme parametlerinde ve vital fonksiyonlarda gelişme görülmüştür (Schmidt-Lucke, Käferle et al. 2019).

Robogait: Türkiye'de üretilen Robogait hastanın vücut şekline göre ayarlanabilen dış iskelet tipi robotik yürüme cihazıdır. Cihaz ayarlanabilir entegre sistem olarak çalışmaktadır. Kemere takılan askı sistemi vücut ağırlığını taşır, askılı koşu ortezleri bacakları üç bölgede tutar ve koşu bandı, operatör bilgisayarı ve görsel destek monitörü dâhildir. SP'li çocukların ayakta durma ve yürüme becerilerine geleneksel terapinin yanı sıra robot yardımlı yürüyüş eğitiminin (RAGT) etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmaya 4-18 yaş arası 38 SP'li çocuk dâhil edilmiştir. Tedavide RAGT (30 dk/seans) ve konvansiyonel fizyoterapi (30 dk/seans) birlikte uygulanmıştır. Tedavi süresi seans başına 60 dakika, haftada 3 veya 4 seans, 8-10 hafta boyunca toplam 30 seans olarak verilmiştir. Tedaviden sonra GMFM-66'nın ayakta (D) ve yürüme (E) bölümlerinde, 6 dakika yürüme testi ve 10 m yürüme testinde anlamlı iyileşmeler görüldüğü gösterilmiştir (Sucuoglu 2020).

Exoskeleton tip cihazlar birçok ticari isimle anılmakla birlikte pediatrik alanda ve nörolojik rehabilitasyonda lokomat dışında, Innowalk, Innowalk-Pro, ReoAmbulator, alt ekstremite destekli exoskeletonlar (LOPES), ve ALEX sıklıkla kullanılmaya başlanan modern cihazlardır.

5. Tele-Rehabilitasyon Uygulamaları

İletişim araçlarından yararlanılarak sağlık hizmetlerinin uzak mesafelerde de kullanılabilmesi Tele-tıp; rehabilitasyon hizmetlerinin bu sistemler sayesinde konum olarak daha uzak bir alana veya direkt olarak hastaya ulaştırılması ise Tele-rehabilitasyon olarak adlandırılmaktadır. Farklı hasta gruplarının (erişkin ve/veya çocuk) çeşitli nedenlerden dolayı rehabilitasyon hizmetlerine ulaşmada güçlük yaşadıkları görülmektedir. Merkezlerin uzakta olması, ikamet edilen bölgede uzmanların bulunmaması, transfer sorunları gibi problemlerden dolayı yaşanılan bu durumun çözümünde Tele-rehabilitasyon hizmetleri önem arz etmektedir (Aktaş İ 2021).

Kablosuz cihazlar (izleme cihazı, cep telefonu), internet ağları, bilgisayar ve/veya telefon yardımıyla yapılan sesli, video konferans görüşmeleri, sanal gerçeklik uygulamaları, web tabanlı teknolojiler, mobil uygulamalar gibi farklı yöntemler kullanılarak tele-rehabilitasyon uygulamaları gerçekleştirilmektedir (Holden 2005, Russell 2007). Tele-rehabilitasyon hizmetlerinin gelişiminde en temel faktör teknolojidir. İleride özellikle robotik sistemler, sensör tabanlı teknolojiler kullanılarak tele-rehabilitasyon hizmetlerinin yaygınlaşacağı düşünülmektedir (Peretti, Amenta et al. 2017, Chen, Abel et al. 2019).

SP'li bireylerin farklı sensorimotor alanlarda görülen patolojileri (duyu, algı, iletişim, motor bozukluklar vb.) düşünüldüğünde devamlı olarak rehabilitasyon hizmetlerinden yararlanmaları prognoz açısından önemlidir

(Bax, Goldstein et al. 2005, Colver, Fairhurst et al. 2014). Bu süreçte tedaviye ulaşmada yaşayabilecekleri zorluklar göz önüne alındığında tele-rehabilitasyon uygulamaları alternatif bir seçenektir (Novak, Morgan et al. 2020).

Literatür incelendiğinde tele-rehabilitasyon hizmetleri inme gibi diğer nörolojik hastalıklarda daha yaygın olarak kullanılsa da SP'li bireylerde de uygulandığı görülmüştür (Sarfo, Ulasavets et al. 2018, Molinaro, Micheletti et al. 2020). Yaşları 5-12 arasında 10 SP'li çocukta tele-rehabilitasyon tabanlı eylem gözlem eğitiminin etkinliği incelenmiş, haftada 5 gün 3 hafta boyunca bilgisayar destekli tele-rehabilitasyon uygulaması yapılmıştır. Üst ekstremite ve el fonksiyonlarında başlangıca göre anlamlı farklılık saptanmıştır (Molinaro, Micheletti et al. 2020). Bir çalışma kapsamında hemiplejik SP'li bireylere günde 30 dakika haftada 5 gün sanal gerçeklik tabanlı bir video oyunu yardımıyla sensör sisteminden yararlanarak eldiven takmaları ve oyun sırasındaki aktiviteler yardımıyla üst ekstremiteyi aktive eden egzersiz yapmaları istenmiştir. Bilgisayar desteği ile uzaktan izleme yapılmış ve 3 ayın sonunda yapılan ölçümlerde el fonksiyonu ve ön kol kemik sağlığında olumlu gelişmeler görüldüğü bulunmuştur (Golomb, McDonald et al. 2010). SP'li ve normal gelişim gösteren bireylerde yapılan bir çalışmada sanal gerçeklik tabanlı bir tele-rehabilitasyon uygulamasının iki grupta da fiziksel aktivite seviyesi ve enerji harcanmasında artışa yol açtığı görülmüştür (da Silva, da Silva et al. 2021). Covid-19 Pandemi sürecinde tele-rehabilitasyonun kaba motor fonksiyonlara etkisini gözlemlemek amacıyla yapılan bir çalışmanın sonucunda SP'li çocuklarda telerehabilitasyonun kaba motor fonksiyon üzerinde olumlu etkisi olduğu bulunmuştur (Cristinziano, Assenza et al. 2021). Ayrıca literatürde hemiplejik SP'li çocuklarda tele-rehabilitasyon uygulamasının günlük yaşam aktivitelerini, üst ve alt ekstremite fonksiyonlarını iyileştirmede etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (A, Ross et al. 2017, Chen, Fanchiang et al. 2018).

Diğer yöntemlerde olduğu gibi tele-rehabilitasyon hizmetlerinin de bir takım dezavantajları vardır. Önceleri daha yüksek maliyet olmakla birlikte son zamanlarda maliyet düşürülmeye çalışılmış ama ne yazık ki bu düşüş tüm popülasyonun kullanıma uygun olacak seviyeye henüz ulaşmamıştır. Ayrıca telefon hatları ve internet bağlantılarına bağlı olduğundan meydana gelebilecek ağ kesintileri de bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (Rizzo, Strickland et al. 2004).

Sonuç olarak SP'li bireylerde fizyoterapistlerin; video konferans, robotik rehabilitasyon, sanal gerçeklik gibi yöntemlerle tele-rehabilitasyon protokollerini uyguladıkları ve sonucunda anlamlı gelişmeler elde ettikleri görülmektedir. Tedavi etkinliğine ek olarak takip kolaylığı, iletişim, motivasyon gibi öncüllerde de anlamlı gelişmeler ortaya konulmuştur. Tele-

rehabilitasyon hizmetleri ulaşılması daha kolay, esnek, etkili, bireye özgü bir tedavi metodu olarak ayaktan rehabilitasyon hizmetlerine alternatif olarak görülmektedir. Özellikle rehabilitasyon merkezlerine uzak kırsal alanlarda yaşayan, ulaşımdaki aksaklıklardan dolayı merkezlere gidemeyen, transfer ve ambulasyon problemi nedeniyle güçlük yaşayan, sürekli takip gerektiren bir popülasyon olan SP'li bireylerde koronavirüs pandemisi gibi sağlıkla ilgili acil durumlar gerektiren koşullarda da uzaktan takip ve tedavi olanakları ile tele-rehabilitasyon etkili bir hizmet olarak karşımıza çıkmaktadır (Fazzi and Galli 2020).

6. Mobil Uygulama Yardımıyla Rehabilitasyon

Teknolojide yaşanan gelişmelerin etkisi ile cep telefonu kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Son yıllarda, bilgiye erişimin yaygınlaşmasıyla birlikte, sağlık sektöründe uygulanan bilgi ve iletişim teknolojilerindeki ilerlemeler; geleneksel yaklaşımlarda değişikliklere gidilmesine yol açmaktadır. Teknolojinin gelişimi sağlık sektörünün daha özelleşmiş, kapsamlı, ve önleyici hizmetlere erişimini kolaylaştırmaktadır. (Becker, Miron-Shatz et al. 2014, Jazayeri and Jamshidnezhad 2019). Sağlık sektörüne uygulanan yeni teknolojiler, mobil uygulamalar; SP'li çocukların değerlendirme, teşhis, tedavileri için umut vadetmektedir.

Literatür incelendiğinde bir çalışmada ayak tabanına yerleştiren sensör tabanlıklar bir mobil uygulama ile etkileşim haline geçirilerek parmak ucu yürüyüşü sırasında mobil uygulama yardımı ile işitsel bir uyarı verilerek bireyden yürüyüşünü düzeltmesi istenmiştir. Çalışmanın sonucunda görülmüştür ki bu sistem sayesinde SP'li çocuklarda parmak ucu yürüyüşünde düzeltme potansiyeli sağlanmıştır (Pu, Fan et al. 2014). Bir çalışmada da 25 SP'li çocuk ile 25 tipik gelişen çocuk iki gruba ayrılmış, her gruba cep telefonu üzerinden oyun yardımı ile bir görevi tamamlamaları istenmiştir. Normal gelişim gösteren bireylerin dâhil olduğu grupta performanslar daha iyi olsa da SP'li grup için de görev odaklı uygulama sonucunda performans gelişiminin görüldüğü ortaya konulmuştur (de Paula, de Mello Monteiro et al. 2018).

Araştırmalar ışığında cep telefonlarının ve bilgisayarların, engelli bireylerin akademik programa, işlere, eğlence etkinliklerine, rehabilitasyon hizmetlerine ve diğer faaliyetlere bağımsızlığını, üretkenliğini ve katılımını en üst düzeye çıkarma yeteneğine sahip olduğunu bildirmiştir (Burgstahler, Comden et al. 2011).

7. Sensör Teknolojileri

Farklı türdeki uyaranları (uzaklık, gerilim, basınç, ısı, ışık gibi) elektronik ortama ileten meka¬nizmalara sensör denilmektedir. Sensör tabanlı

uygulamalar sağlık sistemlerinin pek çok basamağında kullanılmaktadır. Rutin hasta takibi ve rehabilitasyonu gerektiren SP'li bireylerde de sağlık hizmetlerine ulaşımda kolaylıklar sağlayarak kullanımı yaygınlaşmaktadır (Patel, Park et al. 2012). Giyilebilir, ortam, harekete duyarlı, ışığa duyarlı, fiziksel aktivite monitörleri ve biyosensörler gibi farklı türde sensör çeşitleri bulunmaktadır (Patel, Park et al. 2012, Tao, Liu et al. 2012).

SP'li bireylerde sensör tabanlı uygulamalara genellikle değerlendirme aşamasında yoğunlaşılmıştır (Choi, Shin et al. 2018, Li, Wang et al. 2021). 28 SP'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada hareket sensörü ile etkileşimi bulunan oyun tabanlı sanal gerçeklik uygulaması 8 hafta uygulanarak motor fonksiyon düzeyindeki değişim incelenmiş ve motor fonksiyonda iyileşmeyi sağladığı görülmüştür (Camara Machado, Antunes et al. 2017). Hemiplejik SP'li çocuklarda el rehabilitasyonu için geliştirilen sensör tabanlı bir eldiven ve sanal gerçeklik klavyesi yardımıyla paretik ve paretik olmayan ele hem SP'li gruba hem de tipik gelişim gösteren çocukların bulunduğu gruba eş zamanlı uygulama yapılarak bimanuel eğitim verilmiş ve pilot çalışma yapılmıştır. İlk sonuçlara göre cihaz yardımıyla hem nesnelerin doğru şekilde manipüle edilmesi için gerekli olan izometrik parmak ucu kuvvetinin değerlendirilmesi hem de terapiye rehberlik ederek eğitim platformu şeklinde kullanılması sağlanmıştır (McCall, Ludovice et al. 2019).

Sürekli kendini yenileyen, gelişen sensörlerin; objektif yöntemler olarak karşımıza çıkması ve rehabilitasyona önemli fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

8. Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu

Elektriksel uyarı sonucunda kas kasılması sağlayan modalite Nöromusküler Elektrik Stimülasyonu (NMES)'dur (Özdemır and Kabayel 2007). Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu (FES), NMES'in formlarından bir tanesidir. Günlük yaşamda fonksiyonel aktif hareketin açığa çıkması için uyarılmasında bozukluk olan kaslara uygulanan alçak frekanslı elektrik akımı FES olarak adlandırılmaktadır. SP'de fonksiyona özgü hareketi meydana getirerek motor öğrenme temelli rehabilitasyona katkıda bulunmaktadır. SP'de klinikte genellikle yüzeyel uygulamalar kullanılsa da perkütan uygulamalar da bulunmaktadır (Chiu and Ada 2014).

Literatürde; FES'in SP'li çocuklarda yürüyüş fonksiyonunu geliştirdiği (Corsi, Santos et al. 2021), ayakta artan dorsifleksiyon sayesinde düşmelerde azalmayı sağladığı (Moll, Vles et al. 2017), ayrıca üst ekstremiteye uygulanan Botulinum Toksin enjeksiyonunun ardından uygulanan FES ile üst ekstremite fonksiyonunda olumlu değişiklikler görüldüğü ortaya konulmuştur (Pieber, Herceg et al. 2011). Bir çalışmada geleneksel fizyoterapi programına

ilaveten gövdeye uygulanan FES'in gövde kontrolünü arttırmada etkili olduğu görülmüştür (Karabay, Öztürk et al. 2015).

İlaveten fonsiyonel ortez gibi düşünülen, SP'de ortezlere alternatif olarak kullanımı hakkında görüşler olan FES uygulamasının ortotik ve terapötik etkinliğinin belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Khamis, Herman et al. 2018).

9. Referanslar

A, M. P., S. Ross, O. Lloyd, K. Whittingham, J. Ziviani, R. S. Ware and R. N. Boyd (2017). "Randomized controlled trial of a web-based multi-modal therapy program for executive functioning in children and adolescents with unilateral cerebral palsy." Disabil Rehabil 39(20): 2021-2028.

Adamovich, S., K. August, A. Merians, E. J. R. n. Tunik and neuroscience (2009). "A virtual reality-based system integrated with fmri to study neural mechanisms of action observation-execution: a proof of concept study." 27(3): 209-223.

Adamovich, S. V., G. G. Fluet, A. S. Merians, A. Mathai, Q. J. I. T. o. N. S. Qiu and R. Engineering (2009). "Incorporating haptic effects into three-dimensional virtual environments to train the hemiparetic upper extremity." 17(5): 512-520.

Adamovich, S. V., G. G. Fluet, E. Tunik and A. S. J. N. Merians (2009). "Sensorimotor training in virtual reality: a review." 25(1): 29-44.

Adams, R., P. Finn, E. Moes, K. Flannery and A. S. J. C. n. Rizzo (2009). "Distractibility in attention/deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The virtual reality classroom." 15(2): 120-135.

Aktaş İ, B. K. B., Kesiktaş FN. (2021). "COVID-19'da tele-rehabilitasyon." FizikselTıp ve Rehabilitasyon ve COVID-19: Sorunlar ve Rehabilitasyonu.: 82-87.

Avcil, E., D. Tarakci, N. Arman and E. J. A. N. B. Tarakci (2021). "Upper extremity rehabilitation using video games in cerebral palsy: a randomized clinical trial." 121(4): 1053-1060.

Bachmann, D., F. Weichert and G. J. S. Rinkenauer (2015). "Evaluation of the leap motion controller as a new contact-free pointing device." 15(1): 214-233.

Bachmann, D., F. Weichert and G. J. S. Rinkenauer (2018). "Review of three-dimensional human-computer interaction with focus on the leap motion controller." 18(7): 2194.

Bar-Haim, S., N. Harries, I. Nammourah, S. Oraibi, W. Malhees, J. Loeppky, N. J. Perkins, M. Belokopytov, J. Kaplanski and E. J. C. R. Lahat (2010). "Effectiveness of motor learning coaching in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial." 24(11): 1009-1020.

Bax, M., M. Goldstein, P. Rosenbaum, A. Leviton, N. Paneth, B. Dan, B. Jacobsson and D. Damiano (2005). "Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005." Dev Med Child Neurol 47(8): 571-576.

Baxter, P., C. Morris, P. Rosenbaum, N. Paneth, A. Leviton, M. Goldstein, M. Bax, A. Colver, D. Damiano and H. J. D. M. C. N. Graham (2007). "The definition and classification of cerebral palsy." 49(s109): 1-44.

Becker, S., T. Miron-Shatz, N. Schumacher, J. Krocza, C. Diamantidis and U. V. Albrecht (2014). "mHealth 2.0: Experiences, Possibilities, and Perspectives." JMIR Mhealth Uhealth 2(2): e24.

Bliss, T. V. and T. J. T. J. o. p. Lømo (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." 232(2): 331-356.

Bray, S., S. Shimojo and J. P. J. J. o. N. O'Doherty (2007). "Direct instrumental conditioning of neural activity using functional magnetic resonance imaging-derived reward geribildirim." 27(28): 7498-7507.

Brütsch, K., T. Schuler, A. Koenig, L. Zimmerli, S. Mérillat, L. Lünenburger, R. Riener, L. Jäncke, A. J. J. o. n. Meyer-Heim and rehabilitation (2010). "Influence of virtual reality soccer game on walking performance in robotic assisted gait training for children." 7(1): 1-9.

Burgstahler, S., D. Comden, S. M. Lee, A. Arnold and K. Brown (2011). "Computer and cell phone access for individuals with mobility impairments: an overview and case studies." NeuroRehabilitation 28(3): 183-197.

Camara Machado, F. R., P. P. Antunes, J. D. M. Souza, A. C. D. Santos, D. C. Levandowski and A. A. D. Oliveira (2017). "Motor Improvement Using Motion Sensing Game Devices for Cerebral Palsy Rehabilitation." Journal of Motor Behavior 49(3): 273-280.

Cao, J., S. Q. Xie, R. Das, G. L. J. M. e. Zhu and physics (2014). "Control strategies for effective robot assisted gait rehabilitation: the state of art and future prospects." 36(12): 1555-1566.

Chang, Y.-J., S.-F. Chen and J.-D. J. R. i. d. d. Huang (2011). "A Kinect-based system for physical rehabilitation: A pilot study for young adults with motor disabilities." 32(6): 2566-2570.

Chang, Y.-J., W.-Y. Han and Y.-C. J. R. i. d. d. Tsai (2013). "A Kinect-based upper limb rehabilitation system to assist people with cerebral palsy." 34(11): 3654-3659.

Chen, Y., K. T. Abel, J. T. Janecek, Y. Chen, K. Zheng and S. C. Cramer (2019). "Home-based technologies for stroke rehabilitation: A systematic review." Int J Med Inform 123: 11-22.

Chen, Y., H. D. Fanchiang and A. Howard (2018). "Effectiveness of Virtual Reality in Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." Physical therapy 98(1): 63-77.

Chen, Y. P., L. J. Kang, T. Y. Chuang, J. L. Doong, S. J. Lee, M. W. Tsai, S. F. Jeng and W. H. Sung (2007). "Use of virtual reality to improve upper-extremity control in children with cerebral palsy: a single-subject design." Phys Ther 87(11): 1441-1457.

Cherni, Y., L. Ballaz, J. Lemaire, F. Dal Maso and M. J. N. C. Begon (2020). "Effect of low dose robotic-gait training on walking capacity in children and adolescents with cerebral palsy." 50(6): 507-519.

Cheung, K. L., E. Tunik, S. V. Adamovich and L. A. Boyd (2014). Neuroplasticity and virtual reality. Virtual reality for physical and motor rehabilitation, Springer: 5-24.

Chiu, H.-C., L. Ada and H.-M. J. C. r. Lee (2014). "Upper limb training using Wii Sports Resort™ for children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized, single-blind trial." 28(10): 1015-1024.

Chiu, H. C. and L. Ada (2014). "Effect of functional electrical stimulation on activity in children with cerebral palsy: a systematic review." Pediatr Phys Ther 26(3): 283-288.

Choi, S., Y. B. Shin, S.-Y. Kim and J. Kim (2018). "A novel sensor-based assessment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy." Journal of neuroengineering and rehabilitation 15(1): 1-16.

Colver, A., C. Fairhurst and P. O. Pharoah (2014). "Cerebral palsy." Lancet 383(9924): 1240-1249.

Corsi, C., M. M. Santos, R. F. C. Moreira, A. N. Dos Santos, A. C. de Campos, M. Galli and N. Rocha (2021). "Effect of physical therapy interventions on spatiotemporal gait parameters in children with cerebral palsy: a systematic review." Disabil Rehabil 43(11): 1507-1516.

Cristinziano, M., C. Assenza, C. Antenore, L. Pellicciari, C. Foti and D. Morelli (2021). "Telerehabilitation during Covid-19 lockdown and gross motor function in cerebral palsy: an observational study." Eur J Phys Rehabil Med.

da Silva, T. D., P. L. da Silva, E. J. Valenzuela, E. D. Dias, A. O. Simcsik, M. G. de Carvalho, A. Fontes, C. A. O. Alberissi, L. V. de Araújo, M. Brandão, H. Dawes and C. B. M. Monteiro (2021). "Serious Game Platform as a Possibility for Home-Based Telerehabilitation for Individuals With Cerebral Palsy During COVID-19 Quarantine - A Cross-Sectional Pilot Study." Front Psychol 12: 622678.

de Paula, J. N., C. B. de Mello Monteiro, T. D. da Silva, C. M. Capelini, L. D. C. de Menezes, T. Massetti, J. Tonks, S. Watson and A. H. Nicolai Ré (2018). "Motor performance of individuals with cerebral palsy in a virtual game using a mobile phone." Disabil Rehabil Assist Technol 13(6): 609-613.

Demir, S. Ö. J. T. J. o. P. M. and R. T. F. T. v. R. Dergisi (2015). "Omurilik Yaralanmalı Hastalarda Robot Yardımlı Yürüme Eğitimi." 61.

Deutsch, J. E., M. Borbely, J. Filler, K. Huhn and P. J. P. t. Guarrera-Bowlby (2008). "Use of a low-cost, commercially available gaming console (Wii) for rehabilitation of an adolescent with cerebral palsy." 88(10): 1196-1207.

Fasoli, S. E., M. Fragala-Pinkham, R. Hughes, N. Hogan, H. I. Krebs, J. J. A. j. o. p. m. Stein and rehabilitation (2008). "Upper limb robotic therapy for children with hemiplegia." 87(11): 929-936.

Fazzi, E. and J. Galli (2020). "New clinical needs and strategies for care in children with neurodisability during COVID-19." Dev Med Child Neurol 62(7): 879-880.

Fluet, G. G., Q. Qiu, S. Saleh, D. Ramirez, S. Adamovich, D. Kelly and H. Parikh (2009). Robot-assisted virtual rehabilitation (NJIT-RAVR) system for children with upper extremity hemiplegia. 2009 virtual rehabilitation international conference, IEEE.

Frizera, A., R. Ceres, J. L. Pons, A. Abellanas and R. Raya (2008). The smart walkers as geriatric assistive device. the simbiosis purpose. Proceedings of the 6th International Conference of the International Society for Gerontechnology.

Gilliaux, M., A. Renders, D. Dispa, D. Holvoet, J. Sapin, B. Dehez, C. Detrembleur, T. M. Lejeune, G. J. N. Stoquart and n. repair (2015). "Upper limb robot-assisted therapy in cerebral palsy: a single-blind randomized controlled trial." 29(2): 183-192.

Golomb, M. R., B. C. McDonald, S. J. Warden, J. Yonkman, A. J. Saykin, B. Shirley, M. Huber, B. Rabin, M. Abdelbaky, M. E. Nwosu, M. Barkat-Masih and G. C. Burdea (2010). "In-home virtual reality videogame telerehabilitation in adolescents with hemiplegic cerebral palsy." Arch Phys Med Rehabil 91(1): 1-8.e1.

Graziano, M. and S. J. E. B. R. Gandhi (2000). "Location of the polysensory zone in the precentral gyrus of anesthetized monkeys." 135(2): 259-266.

Graziano, M. S. and C. G. J. C. o. i. n. Gross (1998). "Spatial maps for the control of movement." 8(2): 195-201.

Han, J. and N. Gold (2014). Lessons learned in exploring the Leap Motion™ sensor for gesture-based instrument design, Goldsmiths University of London.

Hogan, N., H. I. Krebs, B. Rohrer, J. J. J. J. o. R. R. Palazzolo and Development (2006). "Motions or muscles? Some behavioral factors underlying robotic." 43(5-7): 601.

Holden, M. K. (2005). "Virtual environments for motor rehabilitation: review." Cyberpsychol Behav 8(3): 187-211; discussion 212-189.

Huber, M., B. Rabin, C. Docan, G. C. Burdea, M. AbdelBaky and M. R. Golomb (2010). "Feasibility of Modified Remotely Monitored In-Home Gaming Technology for Improving Hand Function in Adolescents With Cerebral Palsy." IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine 14(2): 526-534.

Jang, S. H., S. H. You, M. Hallett, Y. W. Cho, C.-M. Park, S.-H. Cho, H.-Y. Lee, T.-H. J. A. o. p. m. Kim and rehabilitation (2005). "Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter-blind preliminary study." 86(11): 2218-2223.

Jazayeri, S. M. H. M. and A. Jamshidnezhad (2019). "Top Mobile Applications in Pediatrics and Children's Health: Assessment and Intelligent Analysis Tools for a Systematic Investigation." The Malaysian journal of medical sciences : MJMS 26(1): 5-14.

Jenkins, W. M. and M. M. Merzenich (1987). Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. Progress in brain research, Elsevier. 71: 249-266.

Jiang, X., W. Xu, L. Sweeney, Y. Li, R. Gross and D. Yurovsky (2007). New directions in contact free hand recognition. 2007 IEEE International Conference on Image Processing, IEEE.

Jung, S.-H., S.-H. Song, S.-D. Kim, K. Lee and G.-C. J. J. o. p. r. m. Lee (2018). "Does virtual reality training using the Xbox Kinect have a positive effect on physical functioning in children with spastic cerebral palsy? A case series." 11(2): 95-101.

Kakei, S., D. S. Hoffman and P. L. J. N. r. Strick (2003). "Sensorimotor transformations in cortical motor areas." 46(1): 1-10.

Karabay, İ., G. T. Öztürk, F. Malas, M. Kara, T. Tiftik, M. Ersöz and L. Özçakar (2015). "Short-Term effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle architecture of the tibialis anterior and gastrocnemius in children with cerebral palsy: preliminary results of a prospective controlled study." Am J Phys Med Rehabil 94(9): 728-733.

Kenyon, R. V. and S. R. Ellis (2014). Vision, perception, and object manipulation in virtual environments. Virtual reality for physical and motor rehabilitation, Springer: 47-70.

Khademi, M., H. Mousavi Hondori, A. McKenzie, L. Dodakian, C. V. Lopes and S. C. Cramer (2014). Free-hand interaction with leap motion controller for stroke rehabilitation. CHI'14 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems: 1663-1668.

Khamis, S., T. Herman, S. Krimus and B. Danino (2018). "Is functional electrical stimulation an alternative for orthotics in patients with cerebral palsy? A literature review." European Journal of Paediatric Neurology 22(1): 7-16.

Kleim, J. A., T. M. Hogg, P. M. VandenBerg, N. R. Cooper, R. Bruneau and M. J. J. o. N. Remple (2004). "Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning." 24(3): 628-633.

Koceska, N. and S. J. I. J. o. C. A. Koceski (2013). "Robot devices for gait rehabilitation." 62(13).

Krebs, H. I., L. Dipietro, S. Levy-Tzedek, S. E. Fasoli, A. Rykman-Berland, J. Zipse, J. A. Fawcett, J. Stein, H. Poizner, A. C. J. I. e. i. m. Lo and b. magazine (2008). "A paradigm shift for rehabilitation robotics." 27(4): 61-70.

Lange, B., S. Flynn, R. Proffitt, C.-Y. Chang and A. J. T. i. s. r. “Skip” Rizzo (2010). "Development of an interactive game-based rehabilitation tool for dynamic balance training." 17(5): 345-352.

Lauruschkus, K. (2015). "Participation in physical activities and sedentary behaviour among children with physical disabilities."

Li, J., Z. Wang, S. Qiu, H. Zhao, J. Wang, X. Shi, B. Liang and G. Fortino (2021). "Multi-body sensor data fusion to evaluate the hippotherapy for motor ability improvement in children with cerebral palsy." Information Fusion 70: 115-128.

Li, S. J. F. i. n. (2017). "Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke." 8: 120.

Liu, J., L. Luo, R. Zhang and T. Huang (2013). "Patient satisfaction with electronic medical/health record: a systematic review." Scand J Caring Sci 27(4): 785-791.

Maciejasz, P., J. Eschweiler, K. Gerlach-Hahn, A. Jansen-Troy, S. J. J. o. n. Leonhardt and rehabilitation (2014). "A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation." 11(1): 1-29.

McCall, J. V., M. C. Ludovice, J. A. Blaylock and D. G. Kamper (2019). A Platform for Rehabilitation of Finger Individuation in Children with Hemiplegic Cerebral Palsy. 2019 IEEE 16th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR).

Meehan, S. K., B. Randhawa, B. Wessel and L. A. J. H. b. m. Boyd (2011). "Implicit sequence-specific motor learning after subcortical stroke is associated with increased prefrontal brain activations: An fMRI Study." 32(2): 290-303.

Merians, A. S., H. Poizner, R. Boian, G. Burdea, S. J. N. Adamovich and n. repair (2006). "Sensorimotor training in a virtual reality environment: does it improve functional recovery poststroke?" 20(2): 252-267.

Meyer-Heim, A., C. Ammann-Reiffer, A. Schmartz, J. Schaefer, F. H. Sennhauser, F. Heinen, B. Knecht, E. Dabrowski and I. J. A. o. d. i. c. Borggraefe (2009). "Improvement of walking abilities after robotic-assisted locomotion training in children with cerebral palsy." 94(8): 615-620.

Meyer-Heim, A. and H. J. van Hedel (2013). Robot-assisted and computer-enhanced therapies for children with cerebral palsy: current state and clinical implementation. Seminars in pediatric neurology, Elsevier.

Molinaro, A., S. Micheletti, F. Pagani, G. Garofalo, J. Galli, A. Rossi, E. Fazzi and G. Buccino (2020). "Action Observation Treatment in a tele-rehabilitation setting: a pilot study in children with cerebral palsy." Disabil Rehabil: 1-6.

Moll, I., J. S. H. Vles, D. Soudant, A. M. A. Witlox, H. M. Staal, L. Speth, Y. J. M. Janssen-Potten, M. Coenen, S. M. Koudijs and R. J. Vermeulen (2017). "Functional electrical stimulation of the ankle dorsiflexors during walking in spastic cerebral palsy: a systematic review." Dev Med Child Neurol 59(12): 1230-1236.

Montoro-Cárdenas, D., I. Cortés-Pérez, N. Zagalaz-Anula, M. C. Osuna-Pérez, E. Obrero-Gaitán, R. J. D. M. Lomas-Vega and C. Neurology (2021). "Nintendo Wii Balance Board therapy for postural control in children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis." 63(11): 1262-1275.

Novak, I., C. Morgan, M. Fahey, M. Finch-Edmondson, C. Galea, A. Hines, K. Langdon, M. M. Namara, M. C. Paton, H. Popat, B. Shore, A. Khamis, E. Stanton, O. P. Finemore, A. Tricks, A. Te Velde, L. Dark, N. Morton and N. Badawi (2020). "State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy." Curr Neurol Neurosci Rep 20(2): 3.

Nudo, R. J. and G. W. J. J. o. n. Milliken (1996). "Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys." 75(5): 2144-2149.

Nudo, R. J., B. M. Wise, F. SiFuentes and G. W. J. S. Milliken (1996). "Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct." 272(5269): 1791-1794.

Nudo, R. J. J. N. (2006). "Plasticity." 3(4): 420-427.

Oña, E. D., C. Balaguer, R. Cano-de la Cuerda, S. Collado-Vázquez, A. J. C. i. Jardón and neuroscience (2018). "Effectiveness of serious games for leap motion on the functionality of the upper limb in Parkinson's disease: a feasibility study." 2018.

Özdemır, F. and D. D. Kabayel (2007). "İnmeli Hastalarda Nöromüsküler Elektriksel Stimülasyon ve Fonksiyonel Elektriksel Stimülasyon Uygulamaları." Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi 53.

Patel, S., H. Park, P. Bonato, L. Chan and M. Rodgers (2012). "A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation." J Neuroeng Rehabil 9: 21.

Patuzzo, S., A. Fiaschi and P. J. N. Manganotti (2003). "Modulation of motor cortex excitability in the left hemisphere during action observation: a single-and paired-pulse transcranial magnetic stimulation study of self-and non-self-action observation." 41(9): 1272-1278.

Peretti, A., F. Amenta, S. K. Tayebati, G. Nittari and S. S. Mahdi (2017). "Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of Application." JMIR Rehabil Assist Technol 4(2): e7.

Pieber, K., M. Herceg, F. Wick, M. Grim-Stieger, G. Bernert and T. Paternostro-Sluga (2011). "Functional electrical stimulation combined with botulinum toxin type A to improve hand function in children with spastic hemiparesis - a pilot study." Wien Klin Wochenschr 123(3-4): 100-105.

Pourazar, M., F. Mirakhori, R. Hemayattalab and F. Bagherzadeh (2018). "Use of virtual reality intervention to improve reaction time in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial." Developmental Neurorehabilitation 21(8): 515-520.

Pu, F., X. Fan, Y. Yang, W. Chen, S. Li, D. Li and Y. Fan (2014). "Geribildirim system based on plantar pressure for monitoring toe-walking strides in children with cerebral palsy." Am J Phys Med Rehabil 93(2): 122-129.

Qiu, Q., D. A. Ramirez, S. Saleh, G. G. Fluet, H. D. Parikh, D. Kelly and S. V. Adamovich (2009). "The New Jersey Institute of Technology Robot-Assisted Virtual Rehabilitation (NJIT-RAVR) system for children with cerebral palsy: a feasibility study." J Neuroeng Rehabil 6: 40.

Qiu, Q., D. A. Ramirez, S. Saleh, G. G. Fluet, H. D. Parikh, D. Kelly, S. V. J. J. o. n. Adamovich and rehabilitation (2009). "The New Jersey Institute of Technology Robot-Assisted Virtual Rehabilitation (NJIT-RAVR) system for children with cerebral palsy: a feasibility study." 6(1): 1-10.

Reinkensmeyer, D. J., J. L. Emken and S. C. J. A. R. B. E. Cramer (2004). "Robotics, motor learning, and neurologic recovery." 6: 497-525.

Reyes, F., C. Niedzwecki and D. Gaebler-Spira (2020). "Technological advancements in cerebral palsy rehabilitation." Physical Medicine and Rehabilitation Clinics 31(1): 117-129.

Reyes, F., C. Niedzwecki, D. J. P. M. Gaebler-Spira and R. Clinics (2020). "Technological advancements in cerebral palsy rehabilitation." 31(1): 117-129.

Rizzo, A. A., D. Strickland and S. Bouchard (2004). "The challenge of using virtual reality in telerehabilitation." Telemed J E Health 10(2): 184-195.

Roberts, H., A. Shierk, N. J. Clegg, D. Baldwin, L. Smith, P. Yeatts, M. R. J. P. Delgado and O. T. I. Pediatrics (2020). "Constraint induced movement therapy camp for children with hemiplegic cerebral palsy augmented by use of an exoskeleton to play games in virtual reality." 41(2): 150-165.

Rose, F. D., B. M. Brooks, A. A. J. C. Rizzo and behavior (2005). "Virtual reality in brain damage rehabilitation." 8(3): 241-262.

Rosenbaum, P. L., R. J. Palisano, D. J. Bartlett, B. E. Galuppi, D. J. J. D. M. Russell and C. Neurology (2008). "Development of the gross motor function classification system for cerebral palsy." 50(4): 249-253.

Russell, T. G. (2007). "Physical rehabilitation using telemedicine." J Telemed Telecare 13(5): 217-220.

Sanchez, R. J., J. Liu, S. Rao, P. Shah, R. Smith, T. Rahman, S. C. Cramer, J. E. Bobrow, D. J. J. I. T. o. n. s. Reinkensmeyer and r. engineering (2006). "Automating arm movement training following severe stroke: functional exercises with quantitative geribildirim in a gravity-reduced environment." 14(3): 378-389.

Sapin, J. (2010). Conception d’un robot interactif pour la rééducation des membres supérieurs de patients cérébrolésés, UCL-Université Catholique de Louvain.

Sarfo, F. S., U. Ulasavets, O. K. Opare-Sem and B. Ovbiagele (2018). "Tele-Rehabilitation after Stroke: An Updated Systematic Review of the Literature." J Stroke Cerebrovasc Dis 27(9): 2306-2318.

Schmidt-Lucke, C., J. Käferle, B.-M. R. Berner, L. Ahlborg, H. M. Hansen, U. S. Tollefsen, T. Thon, R. D. Moen, A. Pekanovic and Å. B. J. P. Tornberg (2019). "Effect of assisted walking-movement in patients with genetic and acquired neuromuscular disorders with the motorised Innowalk device: an international case study meta-analysis." 7: e7098.

Schwartz, I. and Z. J. A. o. b. e. Meiner (2015). "Robotic-assisted gait training in neurological patients: who may benefit?" 43(5): 1260-1269.

Sin, H., G. J. A. j. o. p. m. Lee and rehabilitation (2013). "Additional virtual reality training using Xbox Kinect in stroke survivors with hemiplegia." 92(10): 871-880.

Smania, N., P. Bonetti, M. Gandolfi, A. Cosentino, A. Waldner, S. Hesse, C. Werner, G. Bisoffi, C. Geroin, D. J. A. j. o. p. m. Munari and rehabilitation (2011). "Improved gait after repetitive locomotor training in children with cerebral palsy." 90(2): 137-149.

Sucuoglu, H. J. J. o. p. r. m. (2020). "Effects of robot-assisted gait training alongside conventional therapy on the development of walking in children with cerebral palsy." 13(2): 127-135.

Tao, W., T. Liu, R. Zheng and H. Feng (2012). "Gait analysis using wearable sensors." Sensors (Basel) 12(2): 2255-2283.

Tarakci, D., A. R. Ozdincler, E. Tarakci, F. Tutuncuoglu and M. J. J. o. p. t. s. Ozmen (2013). "Wii-based balance therapy to improve balance function of children with cerebral palsy: a pilot study." 25(9): 1123-1127.

Tessier, C. R. and K. J. F. i. m. n. Broadie (2009). "Activity-dependent modulation of neural circuit synaptic connectivity." 2: 8.

van Hedel, H. J., K. Wick, A. Meyer-Heim and K. Eng (2011). Improving dexterity in children with cerebral palsy. 2011 International Conference on Virtual Rehabilitation, IEEE.

Wallard, L., G. Dietrich, Y. Kerlirzin and J. J. e. j. o. p. n. Bredin (2017). "Robotic-assisted gait training improves walking abilities in diplegic children with cerebral palsy." 21(3): 557-564.

Wille, D., K. Eng, L. Holper, E. Chevrier, Y. Hauser, D. Kiper, P. Pyk, S. Schlegel and A. J. D. n. Meyer-Heim (2009). "Virtual reality-based paediatric interactive therapy system (PITS) for improvement of arm and hand function in children with motor impairment—a pilot study." 12(1): 44-52.

Winkels, D. G., A. I. Kottink, R. A. Temmink, J. M. Nijlant and J. H. J. D. n. Buurke (2013). "Wii™-habilitation of upper extremity function in children with cerebral palsy. An explorative study." 16(1): 44-51.

You, S. H., S. H. Jang, Y.-H. Kim, M. Hallett, S. H. Ahn, Y.-H. Kwon, J. H. Kim and M. Y. J. S. Lee (2005). "Virtual reality–induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study." 36(6): 1166-1171.

Zhang, X., Z. Yue and J. J. B. n. Wang (2017). "Robotics in lower-limb rehabilitation after stroke." 2017.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 06

Splenic Traumas
(Ahmet Yunus Hatip)

Splenic Traumas

Ahmet Yunus Hatip
Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital
E-mail: ahmetyunushatip@gmail.com

1. Introduction and Purpose

The spleen is one of the intra-abdominal organs located anatomically in the left upper quadrant of the abdomen, under the left hemidiaphragm, lateral to the greater curvature of the stomach. The spleen is a lymphopoietic organ that physiologically constitutes 25% of the body's lymphoid mass and has an important role in the recognition of encapsulated microorganisms.

Blunt abdominal trauma accounts for 80% of abdominal traumas admitted to the emergency department. (1) 75% of blunt abdominal traumas are related to traffic accidents inside or outside the vehicle. (2) 15% occur after falls and 6 to 9% after assault. (3) The prevalence of patients admitted to the emergency department with blunt abdominal trauma is approximately 13%. (1) The spleen and liver are the most frequently injured solid organs in blunt abdominal trauma. Pancreas, intestine and mesentery, bladder, diaphragm, retroperitoneal structures, albeit rare, occur after blunt trauma injuries. (2) Isolated spleen is affected in 60% of injuries in blunt abdominal trauma. (3) Our main goal in spleen injuries is to diagnose a life-threatening hemorrhage and to perform its rapid management. In the presence of ongoing bleeding or accompanying mortal injuries, attempts to save the spleen are abandoned; however, non-surgical options can be applied in selected patients. Currently, emergency splenectomy remains a life-saving treatment for many types of injuries.

Spleen injuries most commonly occur following blunt trauma after motor vehicle accidents. Spleen injuries can also be seen after falling, sports injuries, and trauma. (4) Penetrating injuries are rarer than blunt injuries. Due to its anatomically protected position, the spleen is less affected by stab wounds than gunshot wounds. Spleen injuries can also be observed less frequently as iatrogenic. Injuries to the spleen, albeit rarely, have been observed during colon, stomach, pancreas, renal surgery, aortic operations, and endoscopic procedures. (5)

2. Clinical Findings and Diagnosis

A history of trauma in the left upper quadrant, left rib cage, and left flank region should raise suspicion for spleen injury. However, spleen injury cannot be clearly excluded in multiple trauma or in the absence of a clear

history from the counted regions. In penetrating traumas, spleen injury may occur even if the entry site is not close to the spleen, since the tracing of the abdomen is not clearly known. The patient may complain of left upper quadrant, left chest wall pain. In the presence of left phrenic nerve damage, pain that reflects to the left shoulder and increases with respiration may occur (Kehr's Sign). Although abdominal tenderness and peritoneal irritation findings are the most common findings suggestive of intra-abdominal injury; it cannot be said to be sensitive or specific for splenic injury. In the physical examination findings related to spleen injury; left upper quadrant pain or generalized abdominal tenderness, signs of abdominal wall abrasion or hematoma (eg, seat belt sign) and tenderness on palpation of the left lower chest wall, instability due to rib fractures may be seen. However, even with negative physical examination findings, spleen injury cannot be completely excluded. (6)

If the consciousness of the patients has worsened due to multiple trauma, if they are currently intubated under sedation or if they are unable to state their medical history in any way, family members should be reached in order to determine the diagnosis and treatment options if possible.

Patients with blunt abdominal trauma may also have lower rib fractures, pelvis fracture, and spine fractures. (7) Blunt spleen injuries may be accompanied by hollow organ injuries at a rate of 3%. (8) The presence of rib fractures increases the possibility of injury to the spleen. However, no correlation was found between the number of broken ribs and the severity of injury. (9) In penetrating traumas, other internal organ injuries may accompany the spleen injury according to the trace.

FAST (Sonography Focused Evaluation in Trauma) or computed tomography (CT) are frequently used in the evaluation of patients with abdominal trauma. Although FAST is more useful for rapid diagnosis in hemodynamically unstable patients, negative findings in FAST are not sufficient to exclude spleen injuries. Although the use of DPL is less common, it is one of the diagnostic methods.

FAST findings; in patients with splenic injury, signs of hypoechoic circles representing subcapsular fluid or intraperitoneal perisplenic fluid may be seen. Apart from this, free fluid findings can be seen in the Morisson pouch (hepatorenal space).

CT findings: In intra-abdominal solid organ scans, both oral (PO) and intravenous contrast-enhanced imaging techniques are generally used in non-traumatic patients. However, most trauma centers no longer practice PO. IV contrast is sufficient to determine the spleen injury and its degree. Non-contrast imaging has a lower sensitivity for detecting active bleeding and parenchymal injury. However, especially in elderly patients, the choice

should be made by considering the benefit of non-contrast imaging against contrast agent complications. (10) CT findings showing spleen injury are as follows; Localized fluid collections around the spleen suggest hemoperitoneum. Injuries to the rapidly bleeding spleen may produce diffuse intra-abdominal fluid; hypodense areas in the parenchyma suggest intraparenchymal or subcapsular hematoma; Active contrast extraction indicates ongoing bleeding and the need for immediate intervention. (11) (12)

Direct radiographs, magnetic resonance (MR) imaging, and organ-based USG are of limited value in the diagnosis of acute splenic injury.

Spleen injuries are divided into 5 stages according to CT findings by the American Association for Trauma Surgery. (13) (14)

Stage 1: Subcapsular hematoma less than 10% of the total surface area, parenchymal laceration depth less than 1 cm, and signs of capsular rupture

Stage 2: Subcapsular hematoma 10% to 50% of total surface area, intraparenchymal hematoma less than 5 cm in diameter, and parenchymal laceration depth of 1 to 3 cm

Stage 3: Subcapsular hematoma greater than 50% of the total surface area, intraparenchymal hematoma greater than 5 cm in diameter, and parenchymal laceration depth greater than 3 cm

Stage 4: Vascular injury or presence of active bleeding limited to the splenic capsule, signs of more than 25% devascularization in the splenic hilum

Stage 5: Signs of splenic vascular injury with signs of hemorrhage in the peritoneum not adjacent to the spleen and, ruptured spleen.

3. Treatment

In the presence of spleen injury, the treatment modality is determined depending on the hemodynamic status of the patient, the stage of the spleen injury, the presence of other injuries and the patient's comorbidities. Generally, 3 methods have been adopted; non-surgical follow-up of the patient, angiographic embolization or surgical intervention. (15) (16) The methods used may differ according to trauma centers. (17) The treatment approach algorithm is summarized in Table 1.

Table 1: Treatment algorithm in spleen trauma

INJURY	HEMODYNAMICS	RISK PROFILE	MANAGEMENT	NEXT MANAGEMENT
SPLEEN	STABLE	CANNOT TOLERATE TO RECURRENT BLEEDING	SPLENECTOMY	ANGIOGRAPHY (eg. high-injury, active contras extravasation, etc.)
		CAN TOLERATE TO RECURRENT BLEEDING	NON-SURGICAL METHODS	SPLENECTOMY IF NON SURGICAL METHODS FAIL
	UNSTABLE	RISK OF SUDDEN DEATH	SPLENECTOMY	

In patients with positive findings in hemodynamically unstable DPL or FAST, urgent abdominal exploration is required to detect the source of intraperitoneal bleeding. (18) Hemodynamically stable patients with stage 1 to 3 splenic injuries can generally be observed safely. Non-operatively observing patients with contrast extravasation or signs of vascular injury on CT findings has high failure rates. (19) Such patients can be observed after splenic embolization is performed. Intraparenchymal pseudoaneurysm formation is another indication for embolization. Spleen embolization is controversial in high-grade (stage 4.5) injuries and in patients older than 55 years. Surgical treatment is indicated in the patient group that cannot be adequately observed due to other injuries or limited resources of the trauma center, in patients with resistant and intolerable hypotension, and in patients for whom non-surgical treatment has failed. More than 70% of iatrogenic spleen traumas, especially during surgery, result in splenectomy. (20)

Non-surgical methods are now preferred in the management of 50 to 70% of cases. The majority of these cases are low-grade injuries. This method is preferred in patients where it is possible to save functional spleen tissue, as well as because it eliminates the risk of postsplenectomy sepsis from complications related to anesthesia and laparotomy. (21) Non-surgical observation is contraindicated in patients who are hemodynamically unstable and have signs of peritonitis. (15) The presence of portal hypertension, liver cirrhosis, and high-grade spleen injury are also relative contraindications for non-surgical observation. (22) Although sometimes conservative follow-up can be performed in hemodynamically stable high-grade (stage 4-5) patients, 55% of the patients for whom follow-up decision was made required surgery afterwards. (23) In patients with conservative follow-up, service or intensive care follow-up can be decided according to the condition of the trauma center. Patients are followed as an oral stop for the first 24 hours. Hemoglobin monitoring is done every 6 hours. Oral intake may be considered if there is no significant reduction in hemoglobin after 24 hours and surgery is less likely. As a general opinion, it is known that 95% of the patient, who has a stable course after 5 days of follow-up, does not need

surgery. However, this period can be kept long or short according to the decision of the clinical center. (24)

Angioraphic embolization was first applied in 1981 for the treatment of splenic injury. Active contrast extravasation on CT has been reported to be beneficial in hemodynamically stable patients in the presence of splenic pseudoaneurysm or large volume hemoperitoneum. (19) Some studies state that the use of angioembolization in addition to the non-surgical method increases the success rate in patient follow-up. (11)

Surgical exploration or direct splenectomy is required for spleen salvage in patients who have had blunt or penetrating abdominal trauma, are hemodynamically unstable, or have failed conservative observation and follow-up. This choice is made depending on the cause and severity of the spleen injury, the patient's clinical condition, and other injuries. Asplenic patients undergoing emergency surgery due to elective or trauma are considered immunocompromised to encapsulated organisms and should be included in the vaccination schedule. Patients should be routinely vaccinated against pneumococci, meningococci, and hemophilus influenza type B within 2 weeks after splenectomy. (25)

Angioraphic embolization was first applied in 1981 for the treatment of splenic injury. Active contrast extravasation on CT has been reported to be beneficial in hemodynamically stable patients in the presence of splenic pseudoaneurysm or large volume hemoperitoneum. (19) Some studies state that the use of angioembolization in addition to the non-surgical method increases the success rate in patient follow-up. (11)

Surgical exploration or direct splenectomy is required for spleen salvage in patients who have had blunt or penetrating abdominal trauma, are hemodynamically unstable, or have failed conservative observation and follow-up. This choice is made depending on the cause and severity of the spleen injury, the patient's clinical condition, and other injuries. Asplenic patients undergoing emergency surgery due to elective or trauma are considered immunocompromised to encapsulated organisms and should be included in the vaccination schedule. Patients should be routinely vaccinated against pneumococci, meningococci, and hemophilus influenza type B within 2 weeks after splenectomy. (25)

4. References

[1] Nishijim DK, Simel DL, Wisner DH, Holmes JF. Does this adult patient have a blunt intra-abdominal injury? JAMA 2012; 307:1517.

[2] Isenhour JL, Marx J. Advances in abdominal trauma. Emerg Med Clin North Am 2007; 25:713.

[3] Dolanbay, Turgut, et al. Evaluation of paediatric blunt abdomen trauma patients presenting to the emergency room. Disaster and Emergency Medicine Journal, 2020, 5.1: 19-23.

[4] Brady RR, Bandari M, Kerssens JJ, et al. Splenic trauma in Scotland: demographics and outcomes. World J Surg 2007; 31:2111.

[5] Cassar K, Munro A. Iatrogenic splenic injury. J R Coll Surg Edinb 2002; 47:731.

[6] Salim A, Sangthong B, Martin M, et al. Whole body imaging in blunt multisystem trauma patients without obvious signs of injury: results of a prospective study. Arch Surg 2006; 141:468.

[7] Jacoby R, Wisner D. Injury to the spleen. In: Trauma, 6th, Moore EE, Feliciano DV, Mattox KL (Eds), McGraw-Hill Medical, New York 2008. p.661.

[8] Swaid F, Peleg K, Alfici R, et al. Concomitant hollow viscus injuries in patients with blunt hepatic and splenic injuries: an analysis of a National Trauma Registry database. Injury 2014; 45:1409.

[9] Swaid F, Peleg K, Alfici R, et al. The severity of liver injury following blunt trauma does not correlate with the number of fractured ribs: an analysis of a national trauma registry database. Surg Today 2015; 45:846.

[10] Murken DR, Weis JJ, Hill GC, et al. Dalak yaralanmasının kontrastsız radyografik değerlendirmesi: kontrast gerçekten gerekli mi? Cerrahi 2012; 152:676.

[11] Haan JM, Biffl W, Knudson MM, et al. Splenic embolization revisited: a multicenter review. J Trauma 2004; 56:542.

[12] Fu CY, Wu SC, Chen RJ, et al. Evaluation of need for operative intervention in blunt splenic injury: intraperitoneal contrast extravasation has an increased probability of requiring operative intervention. World J Surg 2010; 34:2745.

[13] Kozar RA, Crandall M, Shanmuganathan K, et al. Organ injury scaling 2018 update: Spleen, liver, and kidney. J Trauma Acute Care Surg 2018; 85:1119.

[14] Tinkoff G, Esposito TJ, Reed J, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale I: spleen, liver, and kidney, validation based on the National Trauma Data Bank. J Am Coll Surg 2008; 207:646.

[15] Stassen NA, Bhullar I, Cheng JD, et al. Nonoperative management of blunt hepatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73:S288.

[16] Hildebrand DR, Ben-Sassi A, Ross NP, et al. Modern management of splenic trauma. BMJ 2014; 348:g1864.

[17] Stassen NA, Bhullar I, Cheng JD, et al. Selective nonoperative management of blunt splenic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73:S294.

[18] Lo A, Matheson AM, Adams D. Impact of concomitant trauma in the management of blunt splenic injuries. N Z Med J 2004; 117:U1052.

[19] Schurr MJ, Fabian TC, Gavant M, et al. Management of blunt splenic trauma: computed tomographic contrast blush predicts failure of nonoperative management. J Trauma 1995; 39:507.

[20] Holubar SD, Wang JK, Wolff BG, et al. Splenic salvage after intraoperative splenic injury during colectomy. Arch Surg 2009; 144:1040.

[21] Demetriades D, Scalea TM, Degiannis E, et al. Blunt splenic trauma: splenectomy increases early infectious complications: a prospective multicenter study. J Trauma Acute Care Surg 2012; 72:229.

[22] Velmahos GC, Zacharias N, Emhoff TA, et al. Management of the most severely injured spleen: a multicenter study of the Research Consortium of New England Centers for Trauma (ReCONECT). Arch Surg 2010; 145:456.

[23] Watson GA, Rosengart MR, Zenati MS, et al. Nonoperative management of severe blunt splenic injury: are we getting better? J Trauma 2006; 61:1113.

[24] McCray VW, Davis JW, Lemaster D, Parks SN. Observation for nonoperative management of the spleen: how long is long enough? J Trauma 2008; 65:1354.

[25] Pasternack, Mark S.; Edwards, Morven S. Prevention of infection in patients with impaired splenic function. 2019.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 07

Monovizyon Tedavi
(Dursun Murat Bozkır)

Monovizyon Tedavi

Dursun Murat Bozkır
Sevgi Göz Merkezi, Reşatbey Mah, 62028 Sok, Abdurrahim Gizer Apt, 2/A Seyhan Adana, Turkey, E-mail:drmuratbozkir@gmail.com

1. Genel Bilgiler

Gözlük veya kontakt lens kullanırken veya fotorefraktif tedavide ve göz içi lens cerrahisinde monovizyon tedavi uygulanabilir. Fotorefraktif tedavi yapılırken presbiyopi yaş grubunda monovizyon düşünülebilir. Dominant gözün uzağa göre, nondominant gözün yakına göre düzeltilmesi okuma gözlüğü ihtiyacını azaltabilir. Bu duruma monovizyon denir. Nondominant gözün refraksiyonu - 0,75 D (mini monovizyon), -1,50 D (monovizyon) veya -2,50 D (yüksek monovizyon) olarak hedeflenebilir (örneğin 40-50 yaş için -0.75 D ile -1.50 D arası, 50-60 yaş için -2.50 D'ye kadar). Bazı cerrahlar presbiyopik monovizyon tedavide nondominant göze 2 D eksik düzeltme yaparlar.

Presbiyopik hipermetropik, miyopik ve emetropik hastalarda kişiye özel (custom) Q uygulanarak asferisitede düzenleme ile nondominant göze mikromonovizyon yapılması da yakın görüşte düzelme sağlar. Bu yöntemde dominant ve nondominant gözler arasında Q profili düzenlemesi yapılırken Q -0,30 fark uygulanabilir.

Monovizyon düzeltmede, genellikle dominant gözün uzak görmesi düzeltilir ve çoğu cerrah, uzak görüş için dominant gözü tavsiye ederler ancak bu kesin değildir. Bazı hastalar dominant göz yakına ayarlandığında daha çok rahat ederler. Dominant gözün en kolay ve basit tespit etme yöntemi için; iki el uzatılarak küçük bir gözetleme penceresi, deliği oluşturulur (altta başparmaklar, üstte işaret parmakları veya dörder parmak birleştirilerek). Bu delikten uzaktaki küçük bir objeye bakarken bir gözünü kapatması istenir. Hangi gözle o objeyi görüyorsa dominant göz olarak değerlendirilir.

2. Monovizyonda hasta seçimi

Hasta uzak ve yakın mesafede gözlük takmayı azaltmaya şiddetli arzuluysa, uzak ve yakın mesafede en yüksek görme keskinliği kalitesini istiyorsa, oküler kontrendikasyon yoksa monovizyon tedavi düşünülür.

Monovizyonun başarısı için hasta seçimi esastır. Hastanın yaşam tarzı ve aktiviteleri göz önünde tutulmalıdır. Yakın görme için cerrahi olmayan

alternatifler: yakın gözlüğü, monovizyon kontakt lensler, multifokal kontakt lenslerdir. Bu seçeneklerin herbiri, uzak için yapılan refraktif cerrahiden sonra veya monovizyon düzeltme için kullanılabilir. Duruma göre tüm mesafelerde optimal bir görme keskinliği elde etmek için sıklıkla cerrahi ile birlikte kontakt lens, gözlük vesaire gerekir. Örneğin hasta, bilgisayar kullanımı, araç sürerken ekranı görme, gündelik okuma için gözlük kullanmama gibi modifiye monovizyonu arzulayabilir, fakat zorlayıcı ince yakını okuma, uzun süre yakın çalışma durumunda gözlüğe ihtiyacı olabileceğini anlamalıdır. Alternatif olarak, hasta tam monovizyon düzeltmeyi tercih edebilir fakat araç kullanırken, film seyrederken veya diğer uzak mesafe meşguliyetlerde gözlük kullanabilir. Binoküler görmenin daha önemli olduğu tenis, golf oynama gibi durumlarda en iyi uzak görme için hasta, yakın görmeye ayarlanmış göze kontakt lens takabilir.

3. Monovizyon Değerlendirme

Monovizyon hastaları temel olarak 3 gruba ayrılır, miyop, hipermetrop, planopresbiyoplar. Monovizyon tedavisini uygulamadan önce hastanın monovizyonu tolere edip edemeyeceği, monovizyon başarısını etkileyecek herhangi bir sorunu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Daha önce monovizyon kontakt lens uygulaması yapıp yapmadığı öğrenilebilir. Presbiyopik hastada daha önce monovizyon kullanılmadıysa, operasyon öncesi ofiste gözlük camı veya daha ideali kontakt lens ile monovizyon denemesi yapılabilir. Önce kontakt lens ile nondominant göze monovizyon tedavisi denenerek ne kadar düzeltmeden hastanın konfor duyacağı gözlenir. Sonuç şüpheli, müphem olursa evde kısa süreli günlük yaşamda kontakt lens denemesi yararlı olabilir. Bazı hastalar dominant gözden yakın düzeltme ile rahat ederler.

Miyopik hastalarda monovizyon için kısıtlılıklar en azdır ve monovizyon için en kolay değerlendirilen hasta grubudur. Bir göze daha az düzeltme yapılır, tekrar tedavi gerekirse, uzağı düzeltecek ilave miyopik ablasyon basitçe yapılır. Hipermetrop ve planopresbiyoplarda daha derin değerlendirme gerekir, monovizyonu oluşturmak ve monovizyonu tersine çevirmek için farklı ablasyon profilleri gerekir. Hipermetropik ablasyonlar için +6.0 D'ye kadar onay vardır ancak çoğu cerrah daha azını tercih eder, genellikle +3.0, +4.0 D'ye kadar total hipermetropik düzeltme tavsiye edilir. Bu nedenle hipermetroplardaki monovizyonda gereken tedavi miktarı, tavsiye edilen total ablasyon miktarını aşabilir. Monovizyonu önceden hastaya demonstre etmek önemlidir. +7.0 D kontakt lens kullanımı ile monovizyonu test etmenin değeri yoktur çünkü cerrahi olarak bu sonuç aynen elde edilemez.

Hipermetropik ablasyonda santralizasyon ve operasyon öncesi keratometri daha önemlidir. Hipermetropik ablasyonda, miyopik ablasyona

göre daha sık regresyon olur. Bu nedenle, hipermetropik monovizyonda, yaşlanma ve regresyon ile daha hızlı olarak fonksiyonel etki kaybı meydana gelebilir. Planopresbiyoplarda fazla hipermetropik ablasyon gerekmez. Ancak, planopresbiyoplarda bilateral görmenin kaybedilmesine adaptasyon güçlüğü daha zordur. Bu nedenle, uzun süre kontakt lens ile monovizyon çalışması tavsiye edilir. Nondominant göze customvue yapılmaz çünkü tedavi miktarı ve refraksiyon arasındaki fark büyük olur. İki gözden tekine customvue yapmak da uygun olmadığı için monovizyonda 2 göze lazer yapılacaksa uzak göze de customvue yapılmaması tercih edilmektedir.

4. Monovizyondan Sakınılacak Durumlar

Mesleğini yapabilmek için iyi derece stereopsis gereken kişilerde monovizyon tedavisinden sakınılması uygundur. Ambliyopisi olan hastalarda, forya veya tropya öyküsü olanlarda ve özel bir mesafede yüksek görme beklentisi olan hastalarda monovizyondan sakınılmalıdır. Monovizyonda stereopsis azaldığı için ve monovizyon düzeltme füzyonu bozabileceği için foryalar, tropyaya dönüşebilir ve diplopi meydana gelebilmektedir. Nadir vakalarda şaşılık cerrahisi gerekebilmektedir. Şaşılık cerrahisi geçirmiş hastalar ise monovizyon için uygun değildir. Hastanın geçmişinde göz tembelliği, göze kapama yapma, diplopi, kayma öyküsü araştırılmalıdır. Tropyalı gözde monovizyon tedavisinin ideal olduğu düşünülebilir, ancak hasta, kayan gözle fiksasyon yapabilmelidir. Orta, geniş açılı alternasyon gösteren tropyası olan hastalar monovizyonu tolere edebilmektedirler. Ancak, bir gözde sabit, alternasyon göstermeyen tropyası olan, ve bir göz için güçlü dominant fiksasyon tercihi olan hastalar için monovizyon uygun bir seçenek olmayabilir. Ayrıca 20/30 veya daha kötü miktardaki orta derece ambliyoplar için monovizyon uygun değildir, ambliyopik göz sıklıkla diğer gözün yardımı olmadan herhangi bir mesafede yeterli görme sağlayamaz. Monovizyon tedavisi yapılan hastada nondominant gözde gece görüş problemi olabilir ve gözlük verilebilir.

Monovizyon LASIK başarı oranı değişkenlik göstermektedir. Hastaların %90'ında başarılı olduğu yayınlanmıştır, ancak %30'unda tekrar tedavi oranı vardır. Bu durumda uzak gözün görme keskinliğini artırmak için veya monovizyonu tersine çevirmek için fotorefraktif cerrahi yapılmaktadır.

5. Monovizyonun Tersine Çevrilmesi

6-12 hafta veya daha uzun sürede hasta monovizyonu tolere edemezse tekrar fotorefraktif tedavi yapılabilmektedir. Cerrahi riskler ilk cerrahi tedaviye benzer, ancak, LASIK yapıldığında epitel yürümesi riski artar. Hastaya bu risk anlatılmalıdır.

Hasta daha önce emetrop veya hipermetropsa; myopik ablasyonla emetropi yapılır, çoğu hasta için makul bir seçenektir, ancak, hipermetropik ablasyondan sonra miyopik ablasyon yapılınca daha fazla olarak irregüler astigmatizma riski oluşabilmektedir.

6. Monovizyonun Cerrahiye Alternatifleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde fotorefraktif tedavi ile monovizyonun cerrahi alternatifleri; konduktif keratoplasti, multifokal veya psödoakomodatif iol ile refraktif lens değişimidir. Amerika Birleşik Devletleri dışında ayrıca korneal inlay'ler, multifokal korneal ablasyon uygulanmaktadır, ancak bu tedavilerde düzeltilmiş görme keskinliği kaybı riski belirgin derecede fazladır.

Daha önce LASIK yapılıp hipermetrop gelişmiş presbiyop hastada monovizyon tedavisi düşünülebilir, CK (konduktif keratoplasti) yapılabilir. Kontakt lens denemesi ile monovizyonu tolere edemeyen hastada akomodatif iol veya multifokal iol düşünülebilir. Ancak LASIK nedeni ile bazı hastalarda iol gücünün kesin hesaplanması zorluk gösterebilir.

Normal presbiyop hastalarda CK yapıldığında blended vision olur. Ama lazerden sonra CK yapıldığında uzak görme geri gelmez, gerçek monovizyon olur. Daha önce LASIK geçirmiş hastalarda CK yapıldığında minimal tedavi ile dramatik bir refraktif değişiklik oluşabilir.

7. Göz İçi Lens İmplantasyonunda Monovizyon

Katarakt ameliyatında monovizyon planlanıyorsa önce yakın gözü yapmak daha uygundur. Nondominant göze -1.50 planlanabilir. Bazı cerrahlar ise Tecnis Eyhance iol ve Alcon Vivity iol implantasyonunda veya diğer bazı multifokal intraoküler lenslerde bir gözü -0,50 gibi hafif miyop bırakmayı tercih ederler (mini monovizyon).

8. Referanslar

Feder R. S. (2013). The LASIK Handbook A case Based Approach Second edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins

Randleman, J. B. (Ed.). (2014). Refractive Surgery: An Interactive Case-Based Approach. SLACK Incorporated.

Sinjab M. M. (2014). Refraktif Cerrahiye Başlamak İçin Beş Adım Olguya Dayalı Sistematik Yaklaşım. Dünya Tıp Kitabevi

Hovanesian, J. A., Jones, M., &Allen, Q. (2022). The Vivity Extended Range of Vision IOL vs the PanOptixTrifocal, ReStor 2.5 Active Focus and ReStor 3.0 Multifocal Lenses: A Comparison of Patient Satisfaction, Visual Disturbances, and Spectacle Independence. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ), 16, 145. https://dx. doi.org/ 10.2147/OPTH.S347382

Ang, R. E. T., Yoo, P., &Liu, J. (2021). Visual outcomes after optic exchange of a modular intraocular lens. Journal of Cataract&Refractive Surgery, 47(11), 1441-1447. doi: 10.1097/ j.jcrs.0000000000000654

Jackson, J. (2021). A 2020 Update on 20/20 X 2: Diplopia after Ocular Surgery Diplopia after Iatrogenic Monovision. Journal of Binocular Vision and Ocular Motility, 71(4), 138-140. https://doi. org/10. 1080/2576117X.2021.1906387

Ang, R. E. T., Yoo, P., &Liu, J. (2021). Evaluation of safety after optic exchange of a modular intraocular lens. Journal of Cataract&Refractive Surgery, 47(10), 1273-1278. doi: 10.1097/ j.jcrs.0000000000000628

Rahmania, N., Salah, I., Rampat, R., &Gatinel, D. (2021). Clinical Effectiveness of Laser-Induced Increased Depth of Fieldforthe Simultaneous Correction of Hyperopia and Presbyopia. Journal of Refractive Surgery, 37(1), 16-24. https://doi.org/10.3928/1081597X-20201013-03

Avila MY, Vivas PR. (2021). Visual outcomes in hyperopic myopic and emmetropic patients with customized aspheric ablation (Q factor) and micro-monovision. Int Ophthalmol, 41(6):2179-2185. doi: 10.1007/ s10792-021-01775-4.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 08

Lasik ve PRK'dan Sonra Yeniden Refraktif Düzeltme Kuralları

(Dursun Murat Bozkır)

Lasik ve PRK'dan Sonra Yeniden Refraktif Düzeltme Kuralları

Dursun Murat Bozkır
Sevgi Göz Merkezi, Reşatbey Mah, 62028 Sok, Abdurrahim Gizer Apt, 2/A Seyhan Adana, Turkey, E-mail:drmuratbozkir@gmail.com

1. Genel Bilgiler

LASIK veya PRK ile ilk cerrahiden sonra tedavi gerektiren ametropi oranı genellikle %5'in altındadır ve iki cerrahi için de birbirine denktir. Fotorefraktif tedaviyi tekrarlamayı düşündüğünüzde refraksiyonun stabilazyonu için beklenmelidir. Fotorefraktif tedavi tekrar yapılmadan önce refraktif kusur, topografi ve wavefront haritalar stabil olmalıdır. 3-6 aylık bir süre bunun için genellikle yeterli olur.

PRK yapıldığında, stabilite ve maksimum görme keskinliğine kavuşulabilmesi için uzun bir dönem beklenmeli, yeniden tedavi öncesinde haze veya keratit varsa tedavi edilmelidir. Kornea kalınlığı ve keratometri değerleri değerlendirilir. LASIK yapılacaksa yeterli stromal yatak bulunduğundan emin olunmalıdır. Bunun için OKT, konfokal mikroskopi kullanılır veya eski kayıtlara bakılabilir. Stromal yatak kalınlığı için yalnızca reoperasyon esnasındaki korneal kalınlığa bakmak yeterli değildir, çünkü epitel hipertrofisine bağlı bu ölçüm etkilenebilir. Yüzey ablasyonu için de yeterli korneal kalınlık aranır. İlk cerrahide olduğu gibi düzeltme sonunda beklenilen keratometri sınırlarına dikkat edilmelidir. Genellikle operasyon sonucu oluşacak düz K'nın 34 diyoptriden büyük, dik K'nın 49 diyoptriden küçük olması tercih edilir. Fotorefraktif cerrahi tekrarı sikloplejik refraksiyon baz alınarak yapılmalıdır. Manifest refraksiyon çok farklı olabilir.

Bazı hastaların ilk tedavi sonrası refraksiyon kusuru az ama yüksek sıralı aberasyonları yüksek olduğu için ciddi klinik şikâyetleri olabilir. Ölçülen kırma kusuru ile orantısız subjektif şikâyetleri olan hastalarda, kişiye özel düzeltme (wavefront, CustomVue tedavi) düşünülebilir. Bu tedavi, başlangıçta, hastanın kişiye özel fotorefraktif cerrahi geçirip geçirmediğine bakılmaksızın yapılabilir.

Kırma kusuru, kornea topografisi, kalınlığı, korneanın biyomikroskop muayenesi ve wavefront haritaları stabil ise hastaya birden fazla sayıda fotorefraktif tedavi uygulanabilir. LASIK ten sonra 2. kez fotorefraktif tedavi yapılacağı zaman ilk flep kaldırılabilir, mitomisin ile PRK yapılabilir veya ilk cerrahiden daha derin flep kaldırılabilir. LASIK yapılmış hastada erken dönemde tedavi gerektiğinde flebin tekrar kaldırılarak ablasyon

yapılması büyük bir avantajdır. LASIK'ten sonra regresyon geliştiğinde tekrar lazer ile düzeltme gerekiyorsa, flebin yüzey ablasyonu, bazen LASIK'ten daha iyi bir alternatif olabilir. Ancak, LASIK'ten sonra yapılan PRK'larda iyileşme uzun sürebilir ve varyasyonlar gösterebilir. LASIK'ten sonra yapılan PRK'lardaki sonuçlar primer PRK kadar kesin olmayabilir. Ayrıca ikinci cerrahide PRK yapıldığında, LASIK'e oranla, enfeksiyon riski anlamlı derecede daha yüksektir. LASIK'ten sonra PRK yapıldığında postoperatif haze riski nedeni ile eskiden kontrendikasyon kabul edilirdi, fakat şimdi modern lazer platformları ve uygun vakalarda Mitomisin C kullanımı nedeni ile bu komplikasyon minimal görünmektedir. Haze gelişimini önlemek için Mitomisin C gerekebilir (0.2 mg/cc 15 sn gibi kısa süre, endotel hasar görmesin). Mitomisin C nin düzleştirme etkisini telafi etmek için sferik değerin ayarlanması gerekir. Yeniden operasyonda PRK yapıldığında santral subepitelyal fibrozis gelişirse 0.2 mg/cc 2 dk mitomisin kullanarak yüzeyel keratektomi yapılabilir.

Kalitesiz flepler ile çalışıldığında ve ilk LASIK cerrahisi hakkında bilgi yoksa, yüzey ablasyonu, genellikle yeniden flep kesiminden daha iyi bir alternatiftir. Flep kalitesi kötü (küçük, serbest, güdük, merkezde strialar ve düzensizlik olan flep gibi) vakalarda tekrar fotorefraktif tedavi yapılacaksa mitomisin kullanarak PRK yapmak flebi kaldırmaktan daha güvenlidir. Böyle bir reoperasyonda görmenin düzelmesi bazen aylar alabilir.

LASIK'ten sonra 2. kez lazer yapılacakken stromal yatak yeterli olmayabilir. Bu nedenle de LASIK'ten sonraki tercih PRK olabilir. Serbest flepli hastada tekrar operasyon yapılacaksa mitomisinli PRK uygundur. Lasikten sonra PRK yaparken haze riski yüksek olduğu için mitomisin kullanılır. Mitomisin kullanıldığında astigmatı artı yazılmış sferik miyop miktarını %10 azaltmak uygun olur. Epiteli kazırken flebe zarar vermemeye çalışılır. Örneğin yukarı menteşeli flepte epitel aşağıya doğru dikkatlice kazınır. Epitelin güvenli bir şekilde kaldırılması için transPRK, no touch tekniği kullanılabilir. Mitomisin normal iyileşme sürecini inhibe ettiği için sikloplejik refraksiyondan %10 azaltılır. Mitomisin 0.2 mg/cc 1-2 dk uygulanabilir, 30 cc soğuk BSS ile yıkanır.

Yeniden tedavi zamanına, korneal anatomiye ve risk profillerine bağlı olarak ikinci tedavi zamanında tedavi planları farklılık gösterir. Erken postoperatif dönemde flebin yeniden kaldırılması sıklıkla tercih edilir. Bazı cerrahlar 1 yıldan sonra flebin yeniden kaldırılmasını tavsiye etmezken, diğerleri 5 yıla kadar flebin yeniden kaldırılabileceğini söylerler. LASIK'ten 3 yıl sonra flebin tekrar kaldırılmasının, epitel yürümesi riskini anlamlı derece artırdığı yayınlanmıştır (ancak yine de düşük orandadır). LASIK'ten sonra 3-4 yıl geçmişse eski flep yeniden kaldırılabilir veya PRK yapılabilir. Böyle bir durumda flebin yeniden kaldırılması ile epitel yürümesi riskinin ve

flep travması riskinin fazla olacağı, PRK yapılırsa enfeksiyon ve rezidüel ametropi riskinin artacağı konusunda hasta bilgilendirilir.

Çoğu cerrah 5 yıl ve fazlası zaman geçmişse, flep iyileşirken epitel yürümesi ve düzensiz astigmatizma riskinin artması nedeni ile flep kaldırmak yerine PRK'yı tercih ederken, az bir kısım cerrah, 10 yıla kadar flep kaldırmayı tercih eder. LASIK'ten sonra mikrokeratomla yeni flep oluşturmak iyi bir seçenek değildir, 2 flep arasındaki ince stromal dokunun kaybedilmesi ile skar, düzensiz astigmatizma oluşabilir. Femto ile yeni flep oluşturmak belirli bir süre geçtikten sonra düşünülebilir. Bazı cerrahlar, femto ile sadece yeni bir yan kesi yapılarak eski flebin kaldırılmasını savunurlar. Ancak bunun için yeterince büyük bir ilk flebin olması gerekir ve daha küçük flep oluşacaktır.

Yeniden tedaviye giden tüm hastalar, erken ektazi veya katarakt gelişimi gibi diğer ametropi nedenleri yönünden değerlendirilmelidir. LASIK'ten sonra özellikle miyopi ve astigmatizma görülen tüm hastalar, yeniden tedaviden önce erken ektaziyi ekarte etmek için taranmalıdır. LASIK'ten sonra miyopik kaymaya katarakt da neden olabilir, ancak bu durum gençlerde pek sık gözlenmez. Hipermetropisi veya astigmatizması olan hastalarda yeniden operasyon oranı miyoplardan daha fazladır. Monovizyon hastaları, uzak gözdeki küçük ametropilere daha hassastırlar ve bu nedenle daha yüksek yeniden tedavi oranına sahiptirler. Uzun dönem sonuçları daha stabildir, yeniden tedavi oranını pek artırmazlar.

LASIK'ten sonra yeniden düzeltme yapılacağı zaman flep daima dikkatle kaldırılmalıdır. LASIK'ten birçok yıl sonra eski flep kaldırılıp yeniden lasik yapılabilirken, aradan uzun süre geçmişse keratom flebinin kenarlarını bulmak güç olur. Femto flebi kenarı, skar nedeni ile daha kolay bulunur ancak femto flebi daha güçlü yapıştığı için kaldırması zor olur. Flep kaldırılırken eski menteşe yeri dikkate alınmalıdır. Flebi yerine tekrar yerleştirirken kolaylık olsun diye flebi kaldırmadan önce flep kenarı işaretlenmelidir. Flep kenarı genellikle hafif kabarık veya fibrotik olarak gözlenir. Künt ince bir spatulla dikkatlice kenar yapışıklıkları açılarak flep kaldırılır. Yırtmamaya dikkat edilir. Flebi tekrar kaldırırken Seibel gibi keskin uçlu flep elevatörlerinden sakınılmalıdır, flebi yırtabilirler. Flebin altında aletle çalışırken hastanın başını oynatmaması konusunda bilgilendirme yapılır, flep yırtılabilir. Flep yırtılırsa; epitel yürümesi, enflamasyon, düzensiz astigmatizma riski artar. Bazı nadir vakalarda flep yırtılabilir, parçalanabilir. Parçalar tekrar yerleştirilerek bandaj lens konur, korneal kontur ve refraksiyon stabilleşinceye kadar beklenir, daha sonra haze riskini azaltmak için Mitomisin C (örneğin 0.2mg/cc 30 sn) kullanarak PRK yapılabilir.

Katarakt cerrahisi veya PK (penetran keratoplasti) gibi göz içi cerrahilerinden sonra oluşan refraksiyon kusurlarında LASIK mükemmel bir yöntemdir. Postkeratoplasti yüksek derece astigmatlarda sutürlü veya sutürsüz korneal gevşetici insizyonlar, astigmatı LASIK ten daha güvenli düşürürler. Keratoplasti sonrası yapılacak LASIK flepleri, genellikle greft çapından daha büyük hazırlanarak keratoplasti yarası ruptüründen sakınılır. Sadece flep oluşturmak bile belirgin refraktif değişiklik yapabilir bu nedenle bazı cerrahlar ablasyonu daha sonra yaparlar. Daha önce katarakt cerrahisi yapılmışsa; Katarakt operasyonu sonrası keratorefraktif cerrahi için refraksiyonun stabilleşmesi beklenir. Refraksiyonun ve korneanın stabilizasyonu için, EKKE'den sonra en az 12 ay, fakodan sonra en az 6 ay geçmesi uygundur. Katarakt operasyonu sonrası emetropik düzeltmeler için genellikle gerekli düzeltme miktarı düşüktür, pakimetri ve konturlar yeterlidir. Bu nedenle piggyback iol veya iol değişimi yerine keratoreftaktif cerrahi tercih edilir. Katarakt cerrahisinden sonra yüksek vakum basıncı nedeniyle bazı cerrahlar mekanik mikrokeratom kullanmaktan kaçınırlar, femto ile LASIK veya yüzey ablasyonu güvenli teknikler olarak kullanılabilirler.

Katarakt cerrahisinden sonra astigmatizmanın tedavisinde topografik ölçümler değil, manifest ve sikloplejik refraksiyon ölçümleri kullanılır. Yaşlılarda kuru göz ve diğer yaşa bağlı hastalıklar dikkate alınmalıdır. Yaşlılarda doğal olarak kollajen crosslinking'i oluştuğu için hafifçe daha düşük tedavi gerekebilir.

2. Yeniden Operasyonda Wavescan (Wavefront) Uygulanması

LASIK sonrası minimal objektif refraksiyon bulgusu olan ama belirgin subjektif şikayetleri olan hastada custom (wavefront) tedavi düşünülebilir. Hastaya PreVue lens kullandırıldığında şikâyetleri azalıyorsa custom tedavi belirgin yarar sağlayabilir. Gündüz görmesi iyi ama yalnızca gece görme problemleri olan hastalarda da custom tedavinin yarar sağlama potansiyeli vardır. Bu hastalarda wavescan analizlerde coma, trefoiller yüksek olabilir.

Yeniden düzeltmelerde CustomVue tedavi çok etkili olabilir. Yeniden tedaviden önce refraksiyonun stabilleştiğinden ve yeterli stromal yatak kaldığından emin olunmalıdır. Yeniden tedavi düşünüldüğünde, stromal yatak bazen beklenildiğinden daha kalın olabilir. Manifest refraksiyon ile WaveScan arasında belirgin fark olduğunda CustomVue tedavi yapmayıp, manifest refraksiyona göre düzeltilir. Subjektif refraksiyon ile wavescan refraksiyon birbirine yakınsa CustomVue uygulanabilir. Belirgin fark varsa konvansiyonel tedavi uygun olur.

3. Referanslar

Feder R. S. (2013). The LASIK Handbook A case Based Approach Second edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins

Randleman, J. B. (Ed.). (2014). Refractive Surgery: An Interactive Case-Based Approach. SLACK Incorporated.

Sinjab M. M. (2014). Refraktif Cerrahiye Başlamak İçin Beş Adım Olguya Dayalı Sistematik Yaklaşım. Dünya Tıp Kitabevi

Mimouni, M., Kaiserman, I., Spierer, R., Spierer, O., Rabina, G., Varssano, D., & Sorkin, N. (2021). Factors Predicting the Need for Re-treatment After Laser Refractive Surgery in Patients With High Astigmatism: A Large Database Analysis. *Journal of Refractive Surgery*, *37*(6), 366-371. https://doi.org/10.3928/1081597X-20210226-01

Bamashmus, M. A., Al-Akhlee, H. A., Al-Azani, Y. A., & Al-Kershy, N. A. (2020). Results of laser enhancement for residual myopia after primary laser in situ keratomileusis. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, *10*(4), 264. DOI: 10.4103/tjo.tjo_32_19

Hecht, I., Mimouni, M., Rabina, G., & Kaiserman, I. (2020). Re-Treatment by Flap Relift Versus Surface Ablation After Myopic Laser In Situ Keratomileusis. *Cornea*, *39*(4), 443-450. doi: 10.1097/ICO.0000000000002189

Chan, C., Lawless, M., Sutton, G., & Hodge, C. (2020). Re-treatment in LASIK: to flap lift or perform surface ablation. *Journal of Refractive Surgery*, *36*(1), 6-11. https://doi.org/10.3928/1081597X-20191211-02

Caster, A. I. (2018). Flap-lift LASIK 10 or more years after primary LASIK. *Journal of Refractive Surgery*, *34*(9), 604-609. https://doi.org/10.3928/1081597X-20180703-02

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 09

Yara İyileşmesinde Nanofarmasötikler

(Afife Büşra Uğur Kaplan, Yaşar Furkan Kılınboz)

Yara İyileşmesinde Nanofarmasötikler

Afife Büşra Uğur Kaplan[1], Yaşar Furkan Kılınboz[2]
[1]*Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, E-mail:busra.ugur@atauni.edu.tr*
[2]*Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, E-mail:yasark@atauni.edu.tr*

1. Yara

Yara, çeşitli iç veya dış etmenlerin sebep olduğu, cildin ya da mukozanın bütünlüğünün bozulmasına sebep olan, yüzeysel (sadece cilt yapısında bozulmalar olan) veya derin yapıda olabilen (sinirler, tendonlar, kaslar ve damarlar gibi cildin altındaki yapıları da etkileyen) durumlar olarak tanımlanmaktadır.[1,2]

1.1. Yara Sınıflandırması

Yaraların iyileşme sürecinde en önemli faktörlerden biri zaman olduğu için yara sınıflandırması da genellikle zamana dayanarak yapılarak akut ve kronik yaralar olarak sınıflandırılır.[3] Bunun dışında yaraların sınıflandırılması kısmi yara ve tam kalınlıkta yara ya da açık yara ve kapalı yara olarak da yapılabilir.[4]

Akut olarak sınıflandırılan yaralar genellikle tedavi süreci sorunsuz ilerleyen ve herhangi bir aksama veya problem oluşmadan iyileşen yaralardır. Genellikle 5-30 gün arasında bir iyileşme sürecinin ardından yara bölgesi anatomik bütünlüğüne geri döner.[1,2]

Kronik yaralar tedavi sürecinde oluşan problemler sonucunda genellikle sorunlu bir şekilde ilerleyen ve yara bölgesinin anatomik, fizyolojik bütünlüğünün yeniden sağlanamadığı yaralardır. Genellikle altta yatan başka sebeplerden (hastalık vb.) kaynaklı olarak iyileşme süreci aksar. Yara tedavisinden önce altta yatan diğer sebepler kontrol altına alınmalı ve hastalıklar tedavi edilmelidir.[1] Genellikle bu durumlar sebebiyle (yanık, devamlı enfeksiyon vb.) yara iyileşme aşamalarından bazıları ya da tamamı aksar ve bu sebeple yaranın iyileşme süreci uzar. Örneğin yarada devamlı inflamasyon oluşması yaranın iyileşmesini geciktirir ve yaralar sık sık nüks edebilir.[2]

2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi yaralanmanın gerçekleştiği andan itibaren başlayan ve çeşitli hücre türlerini ve hücre matrisini içeren dinamik bir süreçtir.[3] Bu

süreç, aylar hatta yıllar sürebilir ve doğrusal değildir yani süreç zamanla ileri veya geri işleyebilir. Bu durumun sebebi yara iyileşmesinin mekanizmalarını etkileyen intrinsik ve ekstrinsik faktörlerdir.[5] Yara iyileşmesindeki temel amaç doku perfüzyonunu ve oksijenlenmesini artırmak, yaranın yeterince beslenmesini, nemlenmesini sağlamaktır. Bu sayede doku hasarı en aza indirilir.[4]

2.1. Yara İyileşmesi Evreleri

Yara iyileşmesi yara bölgesi ve tipi değişse de temel olarak aynı prensipte gerçekleşir ve genellikle dört evreden oluşur. Bu evreler hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyondur.[6]

2.1.1. Hemostaz

Hemostaz yara iyileşmesinin ilk adımıdır. Vazokonstrüksiyon ve geçici pıhtılaşma ile başlayan bu süreç vazodilatasyon, artmış geçirgenlik ve inflamasyon aşamasının başlangıcı ile sona erer.[7] Yaralanma gerçekleştiği anda kan kaybını azaltmak veya durdurmak için hızlı bir şekilde hemostaz ve koagülasyon gerçekleşir. Yaralanmanın etkisi ile damarlarda ani ve refleks olarak vazokonstrüksiyon meydana gelir ve böylece kanama azaltılmaya ve durdurulmaya çalışılır.[2] Ardından damar kenarlarından açığa çıkan kolajen trombositlerle etkileşerek koagülasyonun (Tromboksan A2'nin etkisiyle) gerçekleşmesini sağlar ve ilk/geçici pıhtı oluşur. Bu sayede kanama büyük ölçüde azaltılır veya durdurulur.[6] Bu kan pıhtısı, fibrin moleküllerini, fibronektini, vitronektini, trombospondinleri içerir ve hücre göçü için adeta bir iskele görevi üstlenir.[8] Göç edecek bu hücreler fibroblastlar, nötrofiller, monositler ve endotelyal hücreler ve benzeri istilacı hücrelerdir.[7] Tüm bu olayların gerçekleşmesinde sitokinler ve büyüme faktörlerinin önemi büyüktür. Trombositlerden salınan sitokinler vazokonstrüksiyona yani dolaylı olarak trombosit tıkacının oluşmasına neden olurlar. Pıhtı oluşturan faktörler ise inflamasyon aşaması için gerekli olan sitokin ve büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF α, TGF β, FGF-2, EGF, VEGF) salımına yol açar. Hücre göçünün sağlanmasında da kemotaktik etki gösteren sitokinlerin rolü büyüktür.[1,9]

2.1.2. İnflamasyon

Genellikle 1-4 gün arasında bir süre içerisinde gerçekleşen yara bölgesinde kızarıklık, ağrı, şişlik ve sıcaklık gibi semptomların görüldüğü bir evredir.[1] Nötrofil alımı ile erken aşama ve monositlerin ortaya çıkması ile geç aşama olarak 2 aşamaya ayrılabilir.[8] İnflamasyon evresinde temel amaç yabancı madde invazyonunun önüne geçmek ve yaralı bölgeyi iyileşmeye hazır hale getirmektir. İnflamasyon hücreleri hemostaz evresinin ardından yaralı bölgeye göç ederler ve inflamasyon evresi başlar. İlk aşamada

nötrofiller baskın hücrelerdir fakat zamanla proliferasyon fazı yaklaştıkça makrofajlar ve T lenfositleri nötrofillerin sayısını azaltırlar.[10] Bu durum enfeksiyon gelişmemesine bağlıdır. Enfeksiyon gelişmesi durumunda nötrofillerin azalmaya başlama süresi ve doğal olarak inflamasyon süresi uzayabilir. İnflamasyonun başlangıcında nötrofiller mikroorganizmaları ve yabancı maddeleri yara bölgesinden temizler. İnflamasyonda ikinci bölge olan makrofajların oluşumu monositlerin dönüşümü ile olur, monositlerin hücreye göçü ise kolajen, TGF-β, TNF-α, IL-1, PDGF gibi kemotaktik maddelerin katkısıyla gerçekleşir ve nötrofillerin gerçekleştirdiği görevler makrofajlar tarafından devam ettirilir. Makrofajların diğer önemli bir görevi ise yara iyileşmesinde çok önemli etkileri olan sitokinlerin salımını (TGF-β, IL–1, TNF-α, PDGF, FGF gibi) gerçekleştirmesidir.[9]

2.1.3. Proliferasyon Evresi

İnflamasyon evresi ile yara bölgesinin mikroorganizmalardan temizlenmesinin ardından başlayan ve genellikle 5. günden 2. haftaya kadar devam eden bir süreçtir. Bu evrede en büyük rolü fibroblastlar ve endotel hücreleri üstlenir. Fibroblastlar yara bölgesine yarayı çevreleyen dokulardan göç ederken, endotel hücreler ise venüller aracılığıyla yara bölgesinde çoğalma gerçekleştirir. Bu hücrelerin yara bölgesinde üretimi ve göçünü sağlayan büyüme faktörleri ve sitokinler (IL-1, PDGF, TNF-α, TGF-β1, TGF-β2, EGF ve FGF), trombositler ve makarofajlardan üretilirler.[9,12] Genel olarak bu evre fibroblastların yara bölgesine göçü, kolajenlerin üretimi, anjiyogenez ve granülasyon dokusunun oluşması olarak aşamalandırılır.[2] Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle yara bölgesine göç eden ve burada proliferasyon gerçekleştiren fibroblastlar özellikle Tip III olmak üzere kolajen sentezlemeye başlarlar. Bu kolajenlerin temel görevi en başta kanamayı durdurma amacıyla oluşan geçici pıhtının yerini alacak yeni bir membran oluşturmak ve yara bölgesinde gerilmeye karşı yeni bir direnç sağlamaktır. Bu esnada önceki matristeki yapılar yıkılır. Kolajen sentezi yaklaşık olarak 14. güne kadar devam eder.[13] Bu evrede yara kenarlarını baz alan epitel hücreler devamlı göç ederek aşağıda bulunan matrisle birleşir. Fibroblastlar miyofibroblastlara dönüştürülür ve yara bölgesindeki proteinler ve kolajenlerle birleşerek yaralı bölgenin kontraksiyonu gerçekleştirilir. Yaranın derinliği ve şekli gibi faktörler bu sürecin süresini etkiler.[11] Son olarak anjiyogenez ve granülasyon dokusunun oluşumu gerçekleşir. Başlangıçta yaralı bölge gerekli maddeleri damarlanma olmadığı için çevredeki damarlardan almaktadır fakat anjiyogenez ile damarlanma gerçekleşir ve yaralı bölge daha iyi kanlanır. Anjiyonegezin gerçekleşmesi, hemoliz aşamasında salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinlerin (VEGF, FGF, PDGF, TGF-α, TGF-β ve anjiyogenin) etkisiyle gerçekleşir.[2,9] Tüm bu aşamaların ardından epitelizasyonun sona ermesi ve granül dokunun

oluşumu ile proliferasyon fazı sona erer ve yerini maturasyon evresine bırakır.[6]

2.1.4. Maturasyon Evresi (Re-modeling)

Proliferasyon evresinin hemen ardından yani 3. Haftadan itibaren başlayan bu süreç iki yıla kadar sürebilecek uzun bir süreçtir. Bu evre, yeni epitel doku gelişimini ve son skar dokusunun oluşumunu içerir. Bu evre bozulmanın ve yapımın dengede olduğu bir evredir.[14] Proliferasyon fazında fibroblastlar aracılığıyla üretilen kolajenler Tip III kolajenlerdir ve bu kolajenler jelatinimsi bir yapıdadır. Bu evrede bu kolajenler Tip I kolajenlere dönüştürülürler. Bu kolajenler ise daha sıkı ve düzenlidir.[1] Ayrıca yaralanmaların erken evrelerinde kolajenler daha gelişigüzel dizilirken bu evrede yeniden düzenlenirler. Aslında bu erken safhalarda yaraların neden kolajen seviyeleri daha üst düzeylerdeyken daha az gerilim direncine sahip olduklarını açıklar. Bu yeniden düzenlenme ilk 6 ayda en üst seviyededir fakat sonraki 6 ayda azalır ve devamında her ne kadar sıfırlanmasa da çok düşük bir seviyeye iner.[15] Bu evrede sadece kolajenler düzenlenmekle ve dönüşmekle kalmaz aynı zamanda sayıları da azalır. Bu azalmada TNF-α, kolajenin kendisi, γ- interferon ve kolajen yıkımında görevli olan metalloproteinaz (MMP) enzimi rol oynamaktadır. Artık maturasyon evresinin ve yara iyileşmesinin sonuna doğru yaklaşırken yara bölgesinde fibroblastlar, makrofajlar ve yaralı bölgedeki damarlanma miktarı (anjiyogenez) azalır ve skar dokusunun oluşumu ile yara iyileşmesi sonlanır.[9] Fakat yara yaralanmamış dokuya göre eski gücünün %80'nine ancak ulaşabilir. Bu kazanılan güç yaranın lokalizasyonuna ve yaralı bölgenin iyileşme süresine bağlıdır. Fakat tamamen yaralanmamış halindeki eski gücüne dönmesi mümkün değildir. [2]

2.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesi çok çeşitli faktörlerden kolayca etkilenebilen çok hassas bir süreçtir. Genel olarak yara iyileşmesini etkileyen faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak ikiye ayrılır. Lokal faktörler genel olarak yaranın kendisini doğrudan etkileyen faktörlerken sistemik faktörler vücudun yara iyileşmesine genel etkisini kapsayan ve yara iyileşmesine olan etkisini lokal faktörleri etkileyerek dolaylı yoldan gösteren faktörlerdir.[16] Bu bölümde yara iyileşmesini etkileyen başlıca faktörlerden bahsedilecektir.

2.2.1. Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler

Oksijenasyon

Oksijen gerek hücre metabolizması gerekse yara iyileşmesi için çok önemli bir faktördür. Yara iyileşmesinde oksijenin sayesinde anjiyogenez miktarı artar. Anjiyogenezin artması sonucu fibroblastların çoğalması ile

kolajen üretimi, yara gerilim direnci, re-epitelizyon artar. Tüm bunlar oksijenin yara iyileşmesine etkilerinden sadece bazılarıdır.[16] Oksijen ayrıca, lökositlerin işlevlerini yerine getirmesinde, büyüme faktörlerinin ve radikal oksijen türlerinin (ROT) üretiminde de etkilidir. Fakat burada önemli olan, her faktör ve aşamada olduğu gibi, oksijenin miktarındaki dengedir. Çünkü hipoksi yara iyileşmesinde normaldir ve gerek anjiyogenez gerekse büyüme faktörlerinin salımı için gerekli olan bir durumdur.[17] ROT'un yara iyileşmesinde bir uyarıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hem oksijen eksikliği hem de fazlalığının ROT üretimini arttırdığı ve fazla üretiminin doku hasarına yol açabileceği göz önüne alındığında dengenin önemi daha da anlaşılacaktır.[18]

Enfeksiyonlar

Yara enfeksiyonu, yaranın iyileşmesi esnasında sık gelişen bir durumdur. Yaralanma gerçekleştiği zaman, yüzeydeki mikroorganizmaların önündeki engel kalkar ve mikroorganizmalar alttaki dokulara kolayca erişebilirler.[16] Normal şartlar altında, inflamasyon evresi, temelde yara bölgesinde mikroorganizmaların temizlenmesinin sağlandığı ve diğer aşamalar için uygun ortamın hazırlandığı bir evredir.[10] Fakat, yara bölgesinin dekontaminasyonu gerçekleştirilemezse ve yara bölgesinde çok fazla mikrobiyal yük oluşursa bu sitokinlerin (IL-1, TNF-α gibi) daha fazla salımına neden olur ve böylece inflamasyon evresi uzar, yaranın iyileşmesi gecikir. Bu durum kronik yaralara sebep olabilir.[16]

2.2.2. Yara İyileşmesinde Sistemik Faktörler

Yaş

Yaşlı nüfus, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla yükselmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında nüfusun yüzde 12.4'ünü oluşturan yaşlıların 2030 yılında nüfusun yüzde 20'sini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Bu yüzden yaşlılarda yara iyileşmesi ciddi bir sorun haline gelmektedir. Genel kanı yaşlılarda yara iyileşmesinin kalite olarak çok farklılık göstermediği fakat yara iyileşmesinin yaşlanma ile geciktiği yönündedir. Bunun nedeni olarak artmış α-granül salımı ve trombosit agregasyonu, azalmış büyüme faktörü salımı, gecikmiş proliferasyon ve azalmış kolajen döngüsü sayılabilir.[19] Nitekim sıçanlarla yapılan bazı çalışmalarda da yaşlılarda yara iyileşmesinin geciktiğini kanıtlar nitelikte sonuçlara ulaşılmıştır. [20]

Diyabet

Diyabet dünyada milyonlarca insanı etkileyen kronik bir hastalıktır. Gerek yara iyileşme sürecinin diyabetli hastalarda bozulması gerekse diyabetli hastaların tahminen yüzde 15'inde bulunduğu düşünülen ve kronik

yaralar olan diyabetik ayak ülserlerinin varlığı diyabeti yara iyileşmesini etkileyen sistemik faktörlerde önemli bir yere taşımaktadır.[16] Diyabetli hastalarda hiperglisemi, kemotaksis ve fagositozu yani nötrofil ve lenfositlerin işlevlerini negatif yönde etkileyerek yara iyileşmesine olumsuz etkide bulunur. Bunu, kılcal damarlarda kan akımını bozarak yaranın yeterince kan yani oksijen ve besin almasını engelleyerek yapar. Bu yüzden yara enfeksiyonlara açık hale gelir. Fakat bu durum diyabet hastalığı kontrol altına alınmayan kişiler için geçerlidir. Diyabet kontrolü sağlanan hastaların sağlıklı bireylerden farkı olmamaktadır.[10]

Obezite

Obezite günümüzde çok yaygın bir problemdir ve gerek diğer birçok hastalığa sebep olabilmesi (Tip 2 diyabet vb.) gerekse vücudun artan kıvrımlarının hem sürtünme ile ülserasyon riskini yükseltmesi ve bu kıvrımlarda oluşan ortamın mikroorganizma çoğalmasına katkıda bulunması, obezitenin yara iyileşmesinde etkili bir faktör olmasına sebep olmaktadır. Bir obezite hastasında hem kalbin artan yükü hem de hiperlipidemi sebebiyle göğüs genişlemesinin ve diyaframın tam işlev görememesinin etkisiyle kanın oksijenasyonu ve dolayısıyla yaranın oksijenlenmesi azalır. Bu durum kolajen sentezini olumsuz etkiler, nötrofiller fagositoz yapamaz ve bu sebeple yara enfeksiyona açık hale gelir. Tüm bunların sonucunda, yara iyileşmesi obez hastalarda gerçekleşmesi zor ve uzun bir hal alır.[21]

Beslenme

Beslenme yara iyileşmesi için gerekli olan bir durumdur ve yaranın beslenmesi iyileşmesi için şarttır. Nitekim çeşitli çalışmalarda da bu gereklilikten bahsedilmiştir. Eğer beslenme tam olarak gerçekleşmezse yara iyileşmesinde gerekli olan enerji ve anabolik olaylar sağlamaz ve bundan dolayı yara iyileşmesi aksar. Besinlerin yara iyileşmesine etkileri çeşitlidir. Karbonhidratlar ve yağlar enerji kaynağı olarak ve hücre sentezinde kullanılırlar. Proteinler, inflamatuar fazda ve fibroblastların göçünde yani kolajen sentezinde önemli rol üstlenirler. Tüm amino asitler önemlidir fakat özellikle metionin, sistein, arjinin ve sistin yara iyileşmesinde özellikle çok büyük öneme sahiptirler. Vitaminlerde ise A vitamini makrofajların çoğalmasını ve kolajen aktivitesinin düzenlenmesini sağlarken, B vitamini hücre çoğalmasını ve bağışıklık sistemini desteklemektedir. C vitamini anjiyogenez ve kolajen sentezine katkılarının yanı sıra eksikliğinde enfeksiyona yatkınlık oluştururken, K vitamini pıhtılaşmada önemli bir rol oynamaktadır. Minerallere bakıldığında çinko eksikliğinde epitel ve fibroblast proliferasyonu azalırken, demir eksikliğinde kolajen üretiminde bozukluk ve oksijen taşınmasında oluşan problemlerden dolayı oksijenlenme problemleri oluşması muhtemeldir. Bakır eksikliğinde ise kolajenlerin çapraz bağlanmalarında problemler görülebilir. Magnezyum protein ve kolajen

sentezinde görev alır ve Selenyum radikal oksijenlerin temizleyicisidir.[22] Özetle, beslenmenin hemen hemen her öğesi yara iyileşmesinde büyük rol oynamaktadır. Doğru beslenme olmadan yara iyileşmesi süreci aksayacak ve zorlaşacaktır.

Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı yaygın ve insan sağlığı için ciddi bir problem olup, yara iyileşmesini de ciddi şekilde etkilemektedir. Sigarada bulunan bir alkoloid olan nikotin, vazokonstrüksiyona sebep olarak kutanöz kan akışının azalmasına yol açar ve proteazların salımına bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olarak enfeksiyonun oluşma ihtimalini yükseltir. Ayrıca kolajen üretiminin zayıflayıp yavaşlamasına sebep olur. Kemotaksisi bozup hücre göçünü zorlaştırırken nötrofil hücre sayısını artırır. Karbon monoksit içerdiği için hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azalmasına neden olur ve bu da yaranın daha az oksijenlenmesi ile sonuçlanır. Tüm bunların sonucunda sigara kullanımının yara iyileşmesini geciktirdiği ve süreci olumsuz etkilediği söylenebilir. Nitekim yapılan çalışmalar da sigara içmeyen bireylerin içen bireylere kıyasla daha az komplikasyon ve daha yüksek yara iyileşmesi gösterdiğini göstermiştir.[21]

İlaç Kullanımı

İlaçlar gerek direkt olarak gerekse vücut fonksiyonlarımızı etkileyerek yara iyileşmesini etkileyebilirler. Glukokortikoid steroidler, sistemik ve lokal uygulamalarda yara iyileşmesini farklı şekillerde etkilerler. Sistemik uygulamada fibroblast proliferasyonunu ve bununla bağlantılı olarak kolajen sentezini azaltırlar. Enfeksiyon riskini artırır, azalan kontraksiyon ve tam oluşamayan granülasyon dokusu ile yara iyileşmesini sonuçlandırabilirler. Fakat yapılan çalışmalarda, düşük dozda lokal uygulamada yara iyileşmesi hızının artmasına katkıda bulundukları ve ağrıyı azalttıkları bulunmuştur. Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uzun süreli kullanımlarının azalmış kontraksiyon, azalmış fibroblast sayısı, bozulan anjiyogenez ve geciken epitelizasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Topikal uygulamada (ibuprofen köpük) ağrıyı azaltmış ve yaranın kurumasını engelleyerek nemli bir iyileşme sağlamıştır. Kemoterapötik ilaçlar da yara iyileşmesinin birçok evresini olumsuz etkileyen ilaçlardır. Hücre metabolizmasını, hücre bölünmesini, anjiyogenezi ve hücre göçünü engellerler. Fibroblastların çoğalmasını, bundan dolayı kolajen üretimini azaltırlar. Ayrıca bağışıklık sistemini baskılayarak inflamasyon evresini engeller ve yaranın enfeksiyona uğramasını kolaylaştırırlar. Böylelikle yara iyileşmesi aksar ve iyileşme bir çok sebeple bozulur.[16] Sonuç olarak yara iyileşme evresindeyken alınan ilaçlar yarayı sistemik veya lokal olarak etkileyebilir. Bu sebeple hasta yara iyileşmesi

esnasında kullandığı ilaçlara dikkat etmeli ve kullanımlarını uzman kontrolü altında gerçekleştirmelidir.

3. Yara Tedavisi

Kronik yaralar toplumda kronik rahatsızlıkların, obezitenin ve yaş ortalamasının yükselmesi sebebiyle gittikçe ciddi bir hal almakta ve ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Bu sebeple yara tedavisi çok önemli bir konumdadır. Başta kronik yaralar olmak üzere yaraların tedavisi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır.[25] Yara tedavisi, topikal/sistemik ilaç tedavisi, debridman, eğer gerekirse cerrahi yaklaşım ve yara örtüleri/pansumanları olarak sınıflandırılabilir.[26]

3.1. Topikal ve Sistemik İlaç Tedavisi

Yara enfeksiyonları yaralarda sık sık görülebilen bir durumdur. Bu durumun sebebi yaralanmanın mikrobiyolojik yükü fazla olan bir bölgesinde (ayak parmakları, el parmakları arası, ağız kenarı ile temas eden yaralar) bulunmasından, varsa yaralanma aletinden, topraktan veya yarayı tedavi eden personelden kaynaklı olabilir.[27] Mikroorganizma yükünün yüksek seviyede olması, inflamasyon evresinin uzamasına, yara iyileşmesinin gecikmesine ve kronik yara oluşumuna sebep olabilir. Bu yüzden mikrobiyal yükün düşürülmesi, inflamatuar mediatörlerin daha kolay kontrol edilmelerini sağlar. Dokudan alınan biyopsiler ve yaradan alınan sürüntüler, bakteri yükünün ve türünün belirlenmesini ve ona uygun bir tedavi belirlenmesini sağlar.[25] Enfekte olmuş yaralarda sıklıkla görülen patojenler Staphylococcus aureus ve aneoroblardır. Topikal antibiyotikler tedavi amacıyla kullanılabilirler ve mikrobiyolojik yükü azaltabilirler. Ancak kronik yaralarda sistemik antibiyotik kullanımı daha doğru uygun bir yaklaşımdır.[26] Bunun sebebi olarak uzun süreli antibiyotik kullanımında gelişebilecek antibiyotik direnci de gösterilebilir. Ayrıca yara bölgesini zararlı mikroorganizmalardan temizlemek için topikal antiseptikler kullanılabilir ve bunlara örnek olarak iyot içeren preparatlar, Dakin-Carrel çözeltisi, hidrojen peroksit ve gümüş salımı gerçekleştiren maddeler verilebilir. Fakat bu antiseptikler doku için toksik olduklarından dolayı kronik olarak kullanılmamalı, eğer hasta yarasını evde temizlemek istiyorsa sabun ve su kullanmalıdır.[28]

3.2. Debridman

Debridman, kronikleşmiş ve iyileşmeyen yaraların tedavisinde tercih edilebilen bir yöntemdir. Yara bölgesindeki ölü doku, çeşitli sebeplerden dolayı enfeksiyon gelişmesine ya da enfeksiyonun artmasına sebep olabilir. Bu durumun temelde 3 nedeni vardır. İlk olarak cansız doku mikroorganizmaların çoğalması için uygun bir ortam oluşturur. İkinci olarak, ölü doku lökositlerin fagositoz yapmasını yani bakterilerin öldürülmesini

inhibe eder. Son olarak, aneorobik bir ortam olan ölü dokuda oksijenin yokluğu lökositlerin işlevlerini sınırlar.[27] Tüm bu sebeplerden dolayı debridman tercih edilebilen bir işlemdir. Debridman yaradan deri döküntüleri, bakteriyel biyofilmler, kallus ve eskarın uzaklaştırılması işlemidir. Bu uzaklaştırma işlemi için çeşitli debridman yöntemleri mevcuttur. Bunlardan ilki keskin debridmandır. Keskin debridman, makas, neşter, forceps, küret kullanılarak yaralı bölgenin canlı dokuya ulaşıncaya kadar tamamen temizlenmesidir. Dezavantajı ise lokal anestezi uygulanması durumlarında bile çok ağrılı bir yaklaşım olmasıdır. Bir diğer debridman yöntemi ise ıslak-kuru debridman yöntemidir. Bu yöntem gazlı bezin nemlendirilip yara bölgesine yerleştirildikten sonra kurutulması ve yaralı bölgeye yapışan gazlı bezin çekilmesi ile yapılan bir işlemdir. Fakat bu işlem son derece ağrılıdır ve seçici değildir. Bu yöntemde sadece ölü doku alınmakla kalmaz, aynı zamanda yara bölgesindeki makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositler de alınır. Otolitik debridman ise nemli yara pansumanları yardımıyla gerçekleştirilir. Pansuman yardımıyla re-hidre edilen ince tabakanın ve nekrotik dokunun sağlıklı bölümden ayrılmasını sağlar. Uzun süren bir yöntemdir. Son olarak enzimatik debridman ise yara bölgesine uygulanan topikal proteaz preparatları yardımla yaralı bölgeden ölü dokunun, yara eksüdasının fibrinlerinin ve kolajenlerinin parçalanması işlemidir. Gene otolitik debridmana benzer şekilde uzun sürebilen bir işlemdir.[28]

3.3. Yara Bandajları

Yara tedavisinde dönüm noktası Nature dergisinde 1962 ve 1963 yıllarında yayınlanan 2 makale ile gerçekleşmiştir. Bu makalelere göre nemli bir ortamda yarı kapalı film ile nemli ortamda tutulunca re-epitelizasyon oranlarında artış görülmüştür. Ardından 1970'lerde kronik yaralar için ilk pansumanlar geliştirilmiştir. Yani yara iyileşmesinde yaranın kurumasını sağlamak ya da engellememek yerine artık optimum seviyede nemli yara tercih edilmektedir. Bu yaranın tamamen ıslatılması gerektiği anlamına gelmemektedir, yara bölgesi ne kuru ne de yaş olmalı bir denge halinde bulunmalıdır. Eğer yara, inflamasyon evresinde aşırı eksuda üretiyorsa bu eksudanın pansuman tarafından emilmesi gereklidir. Ancak, yara yeteri kadar eksuda üretiyorsa bu durumda dengenin korunması yaranın nem kaybetmesini engelleyen fakat emilim yapmayan pansumanların kullanılması gerekmektedir. Son olarak eğer yara kuru olarak nitelendirilebilecek bir yaraysa, bu durumda da yarayı nemlendirecek pansumanların kullanılması gerekmektedir. Buradan da anlaşılacağı gibi pansumanlar kısaca aşırı eksudayı emen pansumanlar, yaranın nemini koruyan pansumanlar ve yaraya nem sağlayan pansumanlar olarak üçe ayrılır. Aşırı eksudayı emen pansumanlar genelde inflamasyon evresinde kullanılır ve gazlı bez gibi emiciliği olmayan pansumanlara göre daha uzun süre kullanılabilmesine ve

daha az pansuman değişimi yapılabilmesine olanak sağlar. Örnek olarak kalsiyum aljinat ve köpük pansumanlar verilebilir.[28,29]

Yara nemini koruyan pansumanlar ise yara iyileşme süreci ilerledikçe eksuda üretiminin azalması ve bu seviyede yaranın kurumasını engellemek için kullanılır. Buna örnek olarak hidrokolloid ve şeffaf film pansumanlar verilebilir.[28,29]

Son olarak yaraya nem sağlayan pansumanlar, yarayı nemlendirmek, otolitik debridman yapmak ve ölü dokuyu uzaklaştırmak amacıyla kullanılır. Bunlara örnek olarak hidrojel pansumanlar verilebilir.[28,29]

4. Yara İyileşmesinde Nanofarmasötikler

Geleneksel olarak kullanılan ilaç sistemlerinin stabilitelerinde yaşanılan problemler, yüksek dozda ilaç kullanım gerekliliği, oral kullanılan sistemlerin çoğunda görülen ilk geçiş etkisi, geçimsizlik problemleri, sürekli ilaç kullanımı gereksinimi ve plazma seviyesinde oluşan dalgalanmalar sebebiyle yeni ilaç taşıyıcı sistem gereksinimi doğmuştur.[30] Nanofarmasötikler, nanoteknoloji yardımıyla geliştirilen, terapötik aktiviteye sahip olan ve etkin maddeye benzersiz ek özellikler kazandıran sistemlerdir.[31] Nanofarmasötikler yara iyileşmesinde fonksiyon ve estetik açısından cilt yenilenmesini arttırma, enfeksiyon kontrolü, yara kapanması gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilmektedir.[32]

4.1. Nanopartiküller

Nanopartiküller boyutları 10 nanometre ile 1000 nanometre arasında değişebilen katı kolloidal partiküllerdir.[33,34] Etkin maddeler bu nanopartiküllere çözünerek, hapsedilerek veya yüzeye tutunarak/kovalent bağlanarak eklenebilirler.[35] Tıp, elektronik, fotonik, kirlilik kontrolleri, çevre teknolojileri ve bir çok mühendislik alanında ilgi gören nanopartiküller tıp alanında başta küçük boyutları olmak üzere sahip oldukları avantajlar sebebiyle özellikle son zamanlarda ciddi anlamda ilgi gören sistemler haline gelmişlerdir.[36,37]

Polimerik nanopartiküller, bileşimleri ve yapıları açısından farklılık gösteren nanokapsüller ve nanoküreler (yapı tam bir küre şeklinde değilse nanopartiküller olarak adlandırılır) olmak üzere iki alt başlık altında incelenebilir.[38,39] Nanokapsüller etkin maddenin içerisinde bulunduğu sulu veya yağlı bir çekirdekten ve bu çekirdeği çevreleyen polimerik bir kabuktan oluşur. Nanoküreler (nanopartiküller) ise etkin maddenin ve polimerin bir arada bulunduğu matris şeklinde bir yapıdan meydana gelir.[40] Bu polimerik nanopartiküller etkin maddeleri difüzyon veya erozyon yoluyla veya her ikisinin birlikte gerçekleşmesi ile salarak etki gösterirler.[30] Nanokürelerde ve nanokapsüllerde kullanılan polimerler genel olarak aynıdır. Ayrıca üretimleri

de temel olarak monomer polimerizasyonu ve polimer dispersiyonu olarak iki şekilde gerçekleşir. Aralarındaki temel fark nanokapsüllerde üretim gerçekleşirken organik faza yağ eklenmesi ve bu yağın çekirdeği oluşturmasıdır.[41,42]

Nanopartiküllerin ilk ve en önemli avantajı çok küçük olan boyutlarıdır. Nanopartiküller boyutları sayesinde çok küçük kılcal damarlardan dahi geçebilir, hedef bölgelerdeki hücrelere rahatlıkla ulaşabilir ve boyutları ayarlanarak vücudun farklı bölgelerine hedeflenebilirler. Aktif ve pasif hedeflendirmeye uygun sistemlerdir. Vücuttaki dağılımları, klirensleri ayarlanıp etki bölgesinde salımı sağlanarak ilacın daha az yan etki göstermesi ve terapötik etkisinin artması sağlanabilir. Matris bileşenlerinin değiştirilmesi ile kontrollü salımı sağlanabilir. Etkin maddenin stabilitelerini ve biyoyararlanımlarını arttırabilirler. Topikal, oküler, nazal, oral gibi farklı uygulama yollarına uygundur.[43–45]

Nanopartiküller, çok küçük partikül boyutuna sahip olmaları ve geniş yüzey alanları sebebiyle agregasyona uğrayabilirler, bu da üretimlerini ve kullanımlarını zorlaştırabilir. Üretimi ve dolayısıyla kullanımı pahalı sistemlerdir. Bazı durumlarda planlananın aksine ani salım gerçekleştirebilirler ve hazırlanmalarında kullanılan materyallerden dolayı toksik etkiler gösterebilirler.[43,44]

Çelik Soysal ve arkadaşları[46] tarafından yapılan çalışmada, yara iyileşmesinde birçok aşamada görev alan (fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonu, kolajen sentezi, makrofaj kemotasisi ve olgunlaşması vb.) ve makrofaj, lenfosit, endotel hücreler gibi farklı hücrelerden salınabilen TGF-β1 büyüme faktörü ile FDA onaylı, güvenli, biyoparçalanır/biyouyumlu olan ve kolayca modifiye edilebilen PLGA nanopartikülleri yara iyileşmesini hızlandırmak için birlikte kullanılmışlardır. PLGA'nın yara iyileşmesindeki bir diğer avantajı ise parçalandığında oluşan laktat nedeniyle yara iyileşmesine prokolajen faktörlerin aktivasyonunu ve anjiyogenezini destekleyerek fayda sağlamasıdır. Nanopartiküllerin hazırlanmasında, TGF-β1'in hidrofilik olması sebebiyle, çift emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılmış ve farklı PLGA konsantrasyonlarında (%1-5) hazırlanmıştır. Hazırlanan nanopartiküller 217.4±3.4-289.4±3.9 nm aralıklarında partikül büyüklüğü, (-29.6)-(-26.8) mV değerleri arasında zeta potansiyeli göstermiştir. PLGA konsantrasyonundaki artışın zeta potansiyeli ve partikül büyüklüğünü anlamlı şekilde etkilemediği görülmüştür. Dar bir aralıkta polidispersite indeksi ve 99.8'e varan enkapsülasyon etkinliği elde edilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında en yüksek hücre canlılığı ve hücre çoğalması göstermiş olan %3 oranında PLGA içeren formülasyon seçilmiş ve serbest TGF-β1 %7 oranında hücre artışı gösterirken seçilen formülasyon %92.5 oranında hücre artışı göstermiştir. Ayrıca TGF-β1 yüklü PLGA nanopartikülleri in vitro yara iyileşmesi üzerinde denendiğinde, tek başına

TGF-β1 uygulamasına göre maksimum hücre göçüne sebebiyet vermiş olduğu ve TGF-β1 in keratinosit proliferasyonu etkisini de inhibe ettiği görülmüştür. Tüm bu sonuçlar hazırlanmış formülasyonun serbest TGF-β1'e göre yara iyileşmesindeki üstünlüğünü göstermiştir.[46]

Karri ve arkadaşları[47] tarafından yapılan çalışmada antiinflamatuar ve antioksidan özelliklerine sahip olan kurkuminin zayıf olan stabilitesi ve sahip olduğu düşük biyoyararlanımı sebebiyle kitosan nanopartikülleri hazırlanmış ve gerek hücre etkileşimlerini gerekse ekstraselüler matriks üretimini teşvik etmesi sebebiyle 3 boyutlu kolajen iskelelere yüklenmiştir. Kurkumin maddesinin çözünürlük problemi nedeniyle kurkumin önce kitosan nanopartiküllere yüklenmiş ve ardından nanopartiküller kolajen iskelete eklenmiştir. Kitosan nanopartiküllerin hazırlanması için iyonik jelleşme yöntemi kullanılmış, nanopartikül yüklü kolajen iskele ise kolajen ile nanopartiküllerin uzun süre karıştırılması ardından karışımın liyofilize edilmesi ile oluşturulmuştur. Sonuçta +30.3 mV zeta potansiyeline sahip ve 196.4 nm partikül büyüklüğünde nanopartiküller elde edilmiştir. Yapılan sitotoksisite çalışmasında yapının sitotoksik olmadığı, biyouyumlu olduğu gösterilirken salım çalışmalarında nanopartiküller yüklü iskelenin 14 güne kadar salım gerçekleştirdiği gösterilmiştir. İn vivo hayvan çalışmasında ise 15. günde kontrol grubu %44.6 ± 6.3, boş iskele ile tedavi edilen grup %61.6 ± 5.8 ve nanopartikül yüklü iskele ile tedavi edilen grup %98.1 ± 3.4 iyileşme göstermiştir. Tüm bu sonuçlar hazırlanan nanopartikül yüklü iskelenin yara iyileşmesine etkisini kanıtlamıştır.[47]

Ali ve arkadaşları[48] tarafından yapılan çalışmada, yanık yara tedavisinde çoklu ilaç direncinin giderek yükselmesi ve artan yeni antimikrobiyal ajan arayışları sebebiyle iyi stabilite göstermeleri, biyouyumlu, antimikrobiyal, antifungal etkili olmaları ve toksisite göstermemelerinden dolayı çinko oksit nanopartikülleri tercih edilmiştir. Nanopresipitasyon yöntemi ile hazırlanan nanopartiküller 15-25 nm partikül boyutu ve küresel şekil göstermiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda antiinflamatuar, antibakteriyel, antifungal aktivitesi gösterilen nanopartiküllerin yara iyileşmesine etkisi in vivo olarak Yeni Zelanda beyaz tavşanları üzerinde çalışılmıştır. Tavşanlar 4 gruba ayrılmıştır: 1. grupta yara oluşturulup enfekte edilmemiş ve tedavi uygulanmamış, 2. grupta yara oluşturulup enfekte edilmiş ancak tedavi uygulanmamış, 3. grupta enfekte edilmiş ve yara çinko oksit nanopartikülleri içeren merhem ile tedavi edilmiş, 4. grupta ise enfekte edilmiş ve yara gümüş sülfodiazinli merhem ile tedavi edilmiştir. Sonuçta 3 haftanın ardından en yüksek yara kapanması çinko oksit nanopartikülleri ile tedavi edilen grupta görülmüştür. İn vitro ve in vivo sonuçlara dayanarak çinko oksit nanopartikülleri yara tedavisi için uygun bulunmuştur.[48]

Chereddy ve arkadaşları[49] tarafından yapılan çalışmada, antiinflamatuar etkisi sebebiyle yara iyileşmesinde etkili olan kurkumin kullanılmış,

kurkuminin stabilite ve çözünürlük sorunları sebebiyle nanopartikülleri hazırlanmıştır. Çalışmada, FDA onaylı olan ve parçalandığında ortaya çıkan laktat sayesinde yara iyileşmesinde etkili olan PLGA polimeri kullanılmış ve emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak nanopartiküller hazırlanmıştır. Bu nanopartiküller 176.5±7.0 nm partikül büyüklüğü, −23.2±3.8 mV zeta potansiyel, %89.2±2.5 enkapsülasyon etkinliği ve uzun süreli salım göstermiştir. İn vivo çalışmada ise fareler kullanılmış ve serbest kurkumin, boş nanopartiküller ve kurkumin yüklü nanopartiküller yara kapanması açısından kıyaslanmıştır. Sonuçta kurkumin yüklü PLGA nanopartiküller 5. gün diğer formülasyonlara göre en yüksek yara kapanmasını gösterirken, 10. gün PLGA nanopartikül uygulanan grupta yara tamamen iyileşmiştir. Diğer gruplarda ise tam iyileşme gözlenmemiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında boş PLGA nanopartiküllerinin de yara iyileşmesini arttırdığı gözlenmiştir.[49]

Wang ve arkadaşları[50] tarafından yapılan çalışmada yara iyileşmesini hızlandırma amacıyla kitosan nanopartiküllerinin yüklendiği kalsiyum aljinat hidrojelleri hazırlanmıştır. Çalışmada, antibakteriyel etkili, inflamatuar evreyi ve neovaskülarizasyonu düzenleyen bir sistem hazırlamak hedeflenmiştir. Hazırlama yöntemi olarak iyonotropik jelasyon yöntemi kullanılmış ve 208.4±15.7 nm partikül boyutu ve 24.2±3.9 mV zeta potansiyele sahip nanopartiküller elde edilmiştir. Antibakteriyel aktivitesini test etmek için Staphylococcus aureus ve Escherichia coli içeren besi yerine boş kalsiyum aljinat hidrojel, kitosan konjuge hidrojel ve kitosan nanopartikül yüklü hidrojel uygulanmış ve en yüksek aktivite nanopartikül yüklü hidrojellerde görülmüştür. İn vivo deney için ise fareler kullanılmış, farelerde oluşturulan yaralara fosfat tamponlu salin, kitosan nanopartikül yüklü kalsiyum aljinat hidrojel ve kitosan konjuge kalsiyum aljinat hidrojel uygulanmıştır. Sonuçta 7. ve 14. günlerde yapılan ölçümlerde en yüksek yara kapanması kitosan nanopartikül yüklü hidrojellerde görülmüştür (7. gün %85.6-14. gün %98.7). Elde edilen sonuçlar, kitosan nanopartikülleri yüklü kalsiyum aljinat hidrojellerinin yara iyileşmesinde etkili olduğunu göstermiştir.[50]

4.2. Katı Lipit Nanopartiküller (KLN) ve Nanoyapılı Lipit Taşıyıcı (NLT) Sistemler

Katı lipit nanopartiküller ve nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler nanopartikül, lipozom, emülsiyon gibi diğer sistemlere alternatif olarak geliştirilmiş sistemlerdir.[51] Genel olarak bakıldığında 100 nm'den küçük veya 1000 nm' ye kadar büyüklüğe sahip olabilseler de genellikle 150 nm ile 300 nm arasında partikül büyüklüğü olan sistemlerdir.[52] Lipit nanopartikülleri temelde katı lipit nanopartiküller (KLN) ve daha sonraki nesil taşıyıcılar olan nano-yapılı lipit taşıyıcılar (NLT) olarak sınıflandırabilmek mümkündür.[53] Katı lipit nanopartikülller katı lipitlerden oluşurlar ve bu katı lipitler

balmumları, trigliseritler ve gliseritleri içerebilirler.[54] Her ne kadar sahip oldukları özellikler sayesinde tercih edilen sistemler olsalar da katı lipit yapıdaki çözünürlük problemleri ve kristalleşme ihtimali katı lipit nanopartiküller için sorun teşkil etmektedir. Bu sebeple 1990'larda nano yapılı lipit taşıyıcılar (NLT) geliştirilmiştir.[55,56] NLT' lerin KLN' ler den temel farkı içerisinde bulunan katı lipit yapının yanı sıra sahip olduğu sıvı lipittir.[57] Hem katı hem de sıvı lipitlere sahip olması NLT'lere düzensiz bir yapı kazandırır ve bu düzensiz yapı daha çok etkin madde hapsedilmesine imkan verir. NLT'ler 3 farklı tipten oluşur bu tipler kusurlu tip, amorf tip ve çoklu tiptir.[56,58,59] Kusurlu tip, lipitlerin kristalizasyonunda ve farklı tiplerdeki lipitlerin etkileşimleri sırasında oluşan boşluklarda etkin maddelerin barınmasıdır. Eğer çok fazla boşluk oluşturulmak isteniyorsa az miktarda ama çok sayıda farklı sıvı lipit katı lipitlerle karıştırılabilir.[56] Amorf tipte lipit tarafından sahip olunan amorf yapı etkin maddenin dışarı doğru itilmesini engeller ve etkin maddenin matriks içinde kalmasını sağlar.[58] Çoklu tipte ise etkin maddeler daha çok sıvı lipit kısımda çözünür ve katı kısımda sıvı bölmelerin lokalizasyonu sağlanır.[26,59]

Uygun yüzey etkin maddelerle stabilize edilen bu sistemler gerek biyouyumlu ve biyoparçalanır lipitlerden oluşmaları, gerekse katı morfolojileri sebebiyle geçtiğimiz yıllarda çok sayıda çalışmaya konu olmuştur.[60,61] Bu sistemler, nano boyutları sayesinde daha kolay çözünebilir ve RES tarafından fark edilmeden uzun süre dolaşımda kalabilirler. Polimerik türevlerine göre sitotoksisitesi çok azdır, hazırlanmalarında kullanılan maddeler genellikle kullanılmakta olan ve onay almış maddelerdir. Hazırlanmalarında toksik olabilecek organik çözücüler kullanılmaz. Büyük ölçekte üretime uygun sistemlerdir, özellikle homojenizasyon tekniği ile tekrarlanabilir sistemler hazırlanabilir. Lipit yapıları sayesinde suda çözünürlük problemi olan etkin maddeler için uygun sistemlerdir. Yine çevre ve vücut koşullarında stabil olmayan etkin maddeler bu taşıyıcı sistemlerde korunabilir. Liyofilize edilebilirler ve bu sayede uzun süre stabilitelerini koruyabilirler. Yüzeylerinde veya boyutlarında yapılacak modifikasyonlar ile hedeflendirmeye uygun sistemlerdir. Kontrollü salım yapabilirler ve böylelikle ilaçların uzun süre etki etmesini sağlayabilirler.[55,62–64]

Etkin madde yükleme kapasitesinin bazı durumlarda düşük olabilmesi, bekleme sırasında etkin maddenin yapıdan salımının gerçekleşebilmesi veya ani salım görülmesi, partikül boyutunun büyümesi, dispersiyonlardaki yüksek su miktarının problem oluşturması ve bazı durumlarda görülen jelleşme eğilimi KLN ve NLT'lerin sakıncası olarak sayılabilir.[62,65]

Gad ve arkadaşları[66] tarafından yapılan çalışmada, koruyucu bariyer oluşturması, antibakteriyel, antiinflamatuar, antiirritan ve antioksidan etki göstermesi, ayrıca yara iyileşmesinde re-epitelizasyon ve kolajenlerin sentezindeki olumlu etkileri sebebiyle papatya uçucu yağı tercih edilmiştir.

Fakat papatya yağının oksijen, ışık ve neme hassas olması ve stabilite problemleri görülmesi nedeniyle katı lipit nanopartiküllerin (KLN) hazırlanması ve yağın kapsüllenmesi yoluyla korunması/etkisinin artırılması amaçlanmıştır. Sıcak homojenizasyon yöntemi ile farklı steraik asit: papatya yağı oranlarına sahip (10:0, 9:1, 7:3 ve 1:1) 4 farklı KLN formülasyonu hazırlanarak karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve en düşük partikül büyüklüğü (542.1±27.51 nm) ve en uygun zeta potansiyele (-35.9± 0.602) sahip 7:3 oranında Stearik asit: Papatya yağı içeren KLN formülasyonu ileri çalışmalar için seçilmiştir. İn vivo çalışmalarda yetişkin sıçanlar kullanılmış, boş KLN, papatya yağı kremi (PYK) ve papatya yağı yüklü katı lipit nanopartiküller (PY-KLN) kıyaslanmıştır. Sonuçta 16. günde %96 iyileşme oranı ile en yüksek yara iyileşmesi PY-KLN formülasyonunda görülmüştür. Histolojik incelemelerde PY-KLN formülasyonunun en yüksek re-epitelizasyon, TGF-β1 ve kolajen miktarına sahip olması ve bir inflamasyon göstergesi olan IL-1β'nin en az PY-KLN formülasyonunda görülmesi de hayvan deneylerinde alınan sonuçları desteklemiş, formülasyonun etkinliğini kanıtlamıştır.

Arantes ve ark.[67] yapmış olduğu çalışmada, diyabetik yara tedavisi için hem fibroblast proliferasyonunu uyarması hem de matriks metalloproteinazın ekpresyonunu azaltma etkisi sebebiyle all-trans retinoik asit (ATRA) tercih edilmiştir. Deriyle fazla temas etmesi durumunda ciltte reaksiyonlara sebep olması ve çözünürlük problemi sebebiyle sıcak homojenizasyon tekniği ile katı lipit nanopartikülleri hazırlanmış ve kitosan filmlere yüklenmiştir. Ayrıca kapsülleme verimliliğini arttırmak için iyon çifti (amin) kullanılmak istenmiş, amin içermeyen, DC-Chol®, maprotilin hidroklorür, trietanolamin ve benetamin içeren formülasyonlar karakterizasyon açısından kıyaslanmıştır. Sonuçta 83±6 nm partikül büyüklüğü, %98 ± 12 enkapsülasyon etkinliği ve -19±1 mV zeta potansiyeli gösteren maprotilin hidroklorür ile hazırlanan formülasyon in vivo çalışma için seçilmiştir. İn vivo çalışmada ise diyabetik yara oluşturulan fareler kullanılmış ve boş kitosan film ve ATRA-KLN yüklü kitosan film yara iyileşmesine etkisi açısından kıyaslanmıştır. ATRA-KLN yüklü kitosan film uygulanan grupta boş film uygulanan gruba göre hem 5. gün hem 14. gün daha fazla yara kapanması ve kolajen birikimi gözlenmiştir.

Gainza ve ark.[68] yaptığı çalışmada ,yara iyileşmesinin her aşamasında yer alması, ekzojen olarak uygulanmasının yarada enfeksiyon riskini azaltması ve doku onarımını artırması sebebiyle rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (rhEGF) tercih edilmiştir. Fakat *in vivo* olarak düşük stabiliteye sahip olması ve yüksek konsantrasyonlarda sahip olduğu yan etkileri rhEGF'nin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebeple KLN ve NLT formülasyonları hazırlanmıştır. Sonuçta hazırlanan KLN ve NLT formülasyonlarının partikül büyüklüğü sırasıyla 332.45±16.62 ve 348.35 ± 10.25 nm, zeta potansiyelleri

yaklaşık -34 mV ve PDI değerleri ise yaklaşık 0.3 olarak bulunmuştur. Enkapsülasyon etkinliği KLN için %73.9±2.2, NLT için ise %95.7±4.7 olarak tespit edilmiştir. Salım profilleri incelendiğinde her iki formülasyonun da 3. güne kadar uzatılmış salım gösterdiği belirlenmiştir. İn vivo hayvan çalışmalarında diyabetik fareler kullanılmış boş KLN/NLT, 10 ve 20 µg dozlarda KLN-rhEGF/ NLT-rhEGF, serbest rhEGF ve PLGA- rhEGF mikroküreler kıyaslanmıştır. Sonuçta 10 ve 20 µg dozlar arasında anlamlı bir fark görülmemekle beraber en çok yara iyileşmesi rhEGF yüklü KLN ve NLT'lerde görülmüştür. Ayrıca 4 kez 10 µg topikal KLN-rhEGF/ NLT-rhEGF uygulaması, 1 kez 75 µg PLGA- rhEGF mikrokürelerinin intralezyonel uygulaması ile eş değerde yara iyileşmesi göstermiştir. Tüm bu sonuçlar KLN ve NLT formülasyonlarının hem kullanım kolaylığı sağladığını hem de yara iyileşmesinde etkili olduğunu göstermiştir.

Sanad ve Abdel-Bar[69] tarafından yapılan çalışmada, yara tedavisinde kullanılacak iskeleler için kitosan tercih edilmiş fakat kırılganlığından dolayı, deri yapısında da bulunan ve fibroblast proliferasyonunu sağlayan, biyouyumlu ve hidrofilik özellikte hyalüronik asit (HA) ile birlikte kullanılmıştır. Andrographolide (AND) ise Andrographis paniculata bitkisinin yapraklarından elde edilen, antiinflamatuar ve antioksidan etkileri sayesinde yara iyileşmesini hızlandırıcı/arttırıcı bir maddedir. Fakat suda çözünürlüğünün zayıf olması sebebiyle NLT ve KLN formülasyonları hazırlanmıştır. Ancak NLT ve KLN süspansiyonları yara bölgesinde kalmak için yeterli viskoziteye sahip olmadığından dolayı formülasyonlar hazırlanan kitosan-HA iskelesine yüklenmiştir. Katı lipit olarak setil palmitat ve geleol, yüzey etkin madde olarak Tegocare 450 ve Brij 58 kullanılan 8 farklı KLN ve NLT formülasyonları hazırlanarak kıyaslanmıştır. Katı lipit olarak geleol ve yüzey etkin madde olarak Brij 58'le hazırlanan NLT formülasyonu optimum formulasyon olarak belirlenmiş ve bu formülasyon 253±16.97 nm partikül büyüklüğü ve %83.04±7.04 enkapsülasyon etkinliği göstermiştir. İn vivo çalışmada, erkek sıçanlar kullanılmış ve boş kitosan-HA iskelesi ile AND- NLT yüklü kitosan-HA iskelesi kıyaslanmıştır. Sonuçta AND-NLT uygulanan grup 12. günde daha yüksek yara iyileşmesi gösterirken, 21. günde yara tamamen iz bırakmadan iyileşmiştir. Diğer grupta ise yara tam kapanma göstermemiştir. [69]

Fumakia ve Ho[70] tarafından yapılan çalışmada kronik yara tedavisi için akut yaralarda fonksiyonel ve aktif şekilde bulunan fakat kronik yaralarda bozulmuş ve aktif olmayan bir özellik gösteren Serpin A1 (A1), insanlarda mevcut olan ve bir konakçı savunma peptiti olan, bunun yanında antiviral, antifungal, antibakteriyel etkileri olan ve çoklu ilaç direncini önleyen LL37 birlikte kullanılmıştır. Hastalara sürekli ilaç uygulamasının önüne geçme amacıyla çift emülsiyon oluşturma ve çözücü difüzyonu yöntemiyle A1 ve LL37'nin ayrı ayrı ve birlikte KLN formülasyonları hazırlanmış ve kontrollü

bir salım amaçlanmıştır. Sonuçta hazırlanmış olan 3 formülasyon da 265 nm altında partikül boyutu, %80 üzerinde enkapsülasyon etkinliği ve 15. güne kadar kontrollü salım göstermiştir. Antibakteriyel aktivite için Staphylococcus aureus ve Escherichia coli üzerinde yapılan deneylerde en yüksek aktivite A1 ve LL37'nin birlikte yer aldığı formülasyonda gözlenmiştir. İn vitro yara iyileşmesi testinde ise BJ fibroblast hücreleri ve keratinositler kullanılmış ve hem BJ fibroblast hücrelerinde hem keratinositlerde en yüksek yara iyileşmesi A1-LL37 yüklü KLN'lerde görülmüştür.

4.3. Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar ilaç tedavisi, teşhis, biyoteknoloji ve kozmetik gibi çeşitli alanlarda gittikçe önemini artıran ve bu alanların geleceği için ümit verici olan sistemlerdir.[71] Özellikle etkin maddelerin büyük bir kısmının suda düşük çözünürlük göstermesi nanoemülsiyonların önemini arttırmaktadır.[72,73] Nanoemülsiyonların damlacık boyutları diğer nano boyutlu formülasyonlar gibi 10-1000 nm aralığında olabilir fakat genellikle 100 ile 500 nm aralığındadır.[74] Mini emülsiyonlar, ultra ince emülsiyonlar ve mikron altı emülsiyonlar olarak da adlandırılan bu sistemler[75,76] su fazı, yağ fazı ve yüzey etkin madde ve/veya yardımcı yüzey etkin maddelerden oluşmaktadır. [77] Termodinamik olarak stabil olmayan bu sistemler kinetik olarak stabildir.[78] Konvansiyonel emülsiyondan temel farkları sahip olduğu kinetik stabilite ve nano boyutlu damlacık büyüklüğüdür.[79] Ayrıca genellikle emülsiyonlar süt rengi görünüm gösterirken nanoemülsiyonlar şeffaf veya hafif opak görünüme sahiptir.[80]

Nanoemülsiyonlar hem hidrofilik hem de hidrofobik etkin maddeler için uygun sistemlerdir. Y/S şeklinde hazırlanan nanoemülsiyonlarda etkin maddenin yağda çözünmesi ile hidroliz ve oksidasyondan korunması sağlanabilir. Nano boyuttaki damlacık boyutu sayesinde yüzey alanı fazladır ve emilimin, biyoyararlanımın artması sağlanabilir. Etkinliğin artması sayesinde yan etkilerin azaltılması mümkündür. Topikal, intravenöz ve oral yol gibi çeşitli uygulama yollarına uygun sistemlerdir. Köpük, sprey, krem vb. şekillerde formüle edilebilirler. Toksik ve tahriş edici olmayan sistemlerdir. Uzun süreli fiziksel stabiliteye sahiptir.[77,82–84] Ancak bazı durumlarda hazırlanabilmeleri için yüksek miktarda yüzey etkin madde kullanılması gerekebilir. Damlacık boyutunun küçültülebilmesi için gerekli olan cihazlar ve yöntemlerden dolayı üretimleri maliyetlidir. Ostwald olgunlaşması ise nanoemülsiyonlarda görülen en önemli stabilite problemlerinden biridir.[84,85]

Shanmugapriya ve arkadaşları[86] tarafından yapılan bir çalışmada, FDA onaylı, antioksidan ve antiinflamatuar özellikteki astaksantin (AS) ve AS' in kimyasal stabilitesini artırması ve yara iyileşmesine olumlu etkisi sebebiyle

α-tokoferol (TP) birlikte kullanılmıştır. Bu nanoemülsiyonlar kendiliğinden emülsifikasyon ve ultrasonikasyon yöntemi ile üretilerek kıyaslanmıştır. İki yöntemle üretilen nanoemülsiyonlar arasında anlamlı bir fark görülmemiş, hazırlanan nanoemülsiyonlar 216.2 ve 214.4 nm damlacık büyüklüğü, -26.25 ve -28.93 mV zeta potansiyel göstermişlerdir. İn vivo çalışmada fareler kullanılmış, diyabet ve diyabet olmayan fareler üzerinde povidon iyot merhemi ile sonikasyon ve kendiliğinden emülsifikasyon yöntemleri ile hazırlanmış nanoemülsiyonlar hazırlanarak yara iyileşmesi üzerindeki etkileri kıyaslanmıştır. Sonuçta 5., 10. ve 15. günlerde nanoemülsiyonların uygulanmış olduğu gruplarda daha fazla yara iyileşmesi gözlenmiştir. İn vivo çalışma, hazırlanan formülasyonun etkinliğini kanıtlamıştır. [86]

Back ve arkadaşları[87] tarafından yapılan bu çalışmada menopoz dönemindeki kadınlarda düşen östrojen seviyelerinin kronik yaralarla korelasyon göstermesi sebebiyle yara iyileşmesinde etkili olduğu düşünülmüş ve bu sebeple doğal fitoöstrojenler olan izoflavonlar kullanılmıştır. Düşük çözünürlükleri sebebiyle kendiliğinden emülsifikasyon yöntemi ile soya fasulyesi izoflavon aglikonları bakımından zengin fraksiyon nanoemülsiyonlar üretilmiş (NE-IAF) ve viskozitelerini artırıp yara bölgesinde kalış süresini arttırmak amacıyla hidrojellere yüklenmiştir (HNE-IAF). Sonuçta hazırlanan boş ve yüklü tüm nanoemülsiyon ve nanoemülsiyon yüklü hidrojeller 150−230 nm arası damlacık boyutu, düşük PDI değeri göstermiştir. Zeta potansiyeli ise nanoemülsiyon formülasyonlarında -44 mV ila -51 mV arası iken hidrojellerde -60 mV üzerinde ölçülmüştür, ayrıca hidrojeller salımı nanoemülsiyonlara göre uzatmıştır. İn vivo çalışmalarda ise Dersani®, boş emülsiyon içeren hidrojel ve HNE-IAF' lar yara iyileşmesi ve anjiyogenez açısından kıyaslanmıştır. Sonuçta en hızlı yara kapanma eğilimi ve en fazla anjiyogenez HNE-IAF grubunda görülmüştür. [87]

Gündoğdu ve arkadaşları[88] tarafından yapılan çalışmada, kolajen çapraz bağlanmasında kofaktör olması, kolajen sentezinde, yara iyileşmesinde rol oynayan metalloproteinazların transkripsiyon faktörü olarak işlev görmesi, diyabetik ayak ülseri olan hastalarda çinko seviyesinin ayak ülseri olmayan hastalara göre düşük olduğunun gösterilmesi sebebiyle çinko (Zn) ve sitokinlerin üretimini etkilemesi, TNF-α' nın fibroblastlarda salınmasını artırması, yüksek konsantrasyonlarda mantar/bakteri enfeksiyonlarını kontrol amacıyla kullanılması, önceki çalışmalarda yara iyileşmesine etkisinin kanıtlanması sebebiyle Bor (boronofenilalanin şeklinde; BFA) birlikte ve ayrı ayrı kullanılmıştır. Bu iki eser elementin cilde kolay nüfuz etmesi için nanoemülsiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Nanoemülsiyonların hazırlanmasında yüksek hızlı karıştırma ve ultrasonik emülsifikasyon işlemleri birlikte kullanılmıştır. Sonuçta tüm formülasyonlar 105-112 nm arasında damlacık büyüklüğü, -33.1 ila -24.5 mV arasında zeta potansiyeli ve 0.3 PDI değerinin altında polidispersite indeksi göstermiştir. Yapılmış olan in

vitro hücre migrasyonu analizinde 10 µM BFA'nın hücre migrasyonunu önemli derecede artırdığı görülmüştür. İn vivo çalışmada ise diyabetik sıçanlar kullanılmış, boş nanoemülsiyonlar, farklı dozlarda BFA-NE, Zn-NE ve BFA+Zn-NE'ler kıyaslanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla tüm NE formülasyonları kontraksiyon miktarını artırmış, en yüksek artış ise 10 µM BFA-NE uygulanan grupta görülmüştür. Histopatolojik incelemelerde ise yara iyileşmesinin sadece BFA, Zn ve kombinasyonlarını içeren NE'lerin uygulandığı gruplarda tamamlandığı görülmüştür. Non-diyabetik kontrol grubunda kolajen üretimi ve re-epitelizasyon görülürken diyabetik kontrol grubunda görülmemiştir. Bu sonuçlarla diyabetin yara iyileşmesine olumsuz etkisi ve hazırlanan nanoemülsiyon formülasyonlarının diyabetik yara iyileşmesine olan etkisi gösterilmiştir.[88]

Valizadeh ve ark.[89] tarafından yapılan bu çalışmada yara enfeksiyonlarının diyabetik bireylerde sıkça görülmesi ve bu enfeksiyonların yara iyileşmesini yavaşlatabilmesi, süreci bozabilmesi sebebiyle hem gram pozitif hem gram negatif bakterilere karşı etkin bir tedavi sağlayan levofloksasin tercih edilmiştir. Levofloksasin oral alımda sebep olduğu GIS rahatsızlıkları ve hidrofobik özelliği sebebiyle yağ fazı olarak yara iyileşmesinde de etkili olan ve antioksidan özellikteki susam yağı içeren nanoemülsiyonlarla formüle edilmiştir. Susam yağı nanoemülsiyonları (SONE) yüksek hızda karıştırma yöntemi ile hazırlanmıştır ve susam yağına levofloksasin eklenerek levofloksasin yüklü nanoemülsiyonlar (SONEL) elde edilmiş ve daha sonra jelleştirilmiştir. Sonuçta SONE ve SONEL formülasyonları sırasıyla 25.2 ve 26.3 nm damlacık büyüklüğü göstermiştir. Hızlandırılmış stabilite testlerinde ise hem SONE hem SONEL formülasyonları üç aydan uzun süre stabilite göstermiştir. Yapılan in vitro hücre göçü analizinde SONEL formülasyonu, kontrol grubuna göre yüksek miktarda hücre proliferasyonu göstermiştir. Ratlar üzerinde yapılan in vivo çalışmada gümüş sülfadiazin krem, SONE ve SONEL kıyaslanmış 4, 8, 12. günlerde en yüksek yara iyileşmesi SONEL ardından SONE formülasyonlarında görülmüştür. Ayrıca histolojik, histomorfometrik, immünositokimyasal incelemeler sonucunda en yüksek epitelizasyon, kolajen sentezi, TGF-B miktarı ile en düşük inflamasyon SONEL ve ardından SONE formülasyonlarında görülmüştür. Tüm bu sonuçlar hazırlanan formülasyonun başarılı olduğunu göstermiştir.[89]

Alam ve ark.[90] tarafından yapılan çalışmada, antiinflamatuar, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, analjezik etkileri olan okaliptüs uçucu yağı (OUY) kullanılmıştır. Formülasyon olarak sahip olduğu nano boyutlu damlacık boyutu, kolay hazırlanması, düşük maliyetleri gibi avantajları sebebiyle nanoemülsiyon tercih edilmiştir. Optimum formülasyonun tespit edilebilmesi için farklı yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde oranları (Tween 85 /Transcutol) denenmiş ve üçgen faz diyagramları oluşturularak en

şeffaf olduğu ve kolayca akış gösterdiği oran belirlenmiştir. Bu oranın tespitinin ardından ideal su fazı/yağ fazı oranının tespiti amacıyla 5 farklı formülasyon geliştirilmiş ve stabilite testleri, makroemülsiyon oluşumu, koalesans oluşumu, faz ayrışması ve kendiliğinden emülsifikasyon göstermesi açısından kıyaslanmıştır. Sonuçta tüm formülasyonlar 32.45-142.35 nm aralığında damlacık büyüklüğü, 0.153-0.278 arası PDI, -38.25 ile -34.25 mV arası zeta potansiyel değeri göstermiştir. En ideal özelliklere sahip olan formülasyon in vivo deneylerde kullanılmak üzere seçilmiştir. İn vivo çalışmada ise boş nanoemülsiyon, serbest OUY, OUY yüklü nanoemülsiyonlar (OUY-NE) ve gentamisin süspansiyonu oral olarak verilerek test edilmiştir. Sonuçta OUY-NE ve gentamisin süspansiyonu arasında kontraksiyon miktarında önemli bir fark görülmemiş, fakat OUY-NE, serbest OUY' a göre yara iyileşmesini yüksek miktarda arttırmıştır ve hızlandırmıştır. Histopatolojik incelemede ise OUY-NE ve gentamisin süspansiyonunun oral uygulandığı gruplar diğer gruplara göre artmış epitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kolajen depolanması göstermiştir. Tüm bu sonuçlar OUY nanoemülsiyonlarının oral kullanımlarının yara tedavisinde ümit verici olduğunu göstermiştir.[90]

4.4. Nanolipozomlar

Lipozomlar, temelde yapılarında hidrofilik ve lipofilik grupları birlikte taşıyan yani amfifilik özelliğe sahip olan fosfolipitlerden oluşan, bir ya da daha fazla sayıda tabakalı olabilen küresel şekilli veziküler sistemlerdir. [91,92] Lipozomlar 20 nm ile birkaç mikrometre arası boyuta sahip olabilen sistemlerken, nanolipozomların boyutları nanometre boyutunu aşmamaktadır.[93] Sahip oldukları bu boyut farklılıklarına rağmen lipozomlar ve nanolipozomlar birbirleriyle aynı yapısal, fiziksel ve termodinamik özelliklere ayrıca aynı oluşum mekanizmalarına sahiptirler.[94] Yeni bir ilaç taşıyıcı sistem olan nanolipozomlar temelde fosfolipitlerin su ile gerçekleştirdiği hidrofilik ve hidrofobik etkileşmeler sonucunda meydana gelirler.[95] Genellikle hidrofilik etkin maddeler içeride hapsolmuş olan sulu bölgede yer alırken lipofilik etkin maddeler fosfolipit tabakasında yer alırlar.[96] Dolayısıyla, hem hidrofilik hem de lipofilik etkin maddelerin taşınması için uygun sistemlerdir. [97] Lipozomlar lamel sayısına ve boyutuna göre 20-100 nm arası boyuta sahip tek katmanlı veziküller (SUV), 100 nm üzerinde boyuta sahip tek tabakalı büyük veziküller (LUV), çok katmanlı 500-10000 nm arası boyuta sahip veziküller (MLV) ve dev tek lamelli 1000 nm den büyük çapa sahip veziküller (GUV) gibi sayısı arttırılabilecek şekillerde sınıflandırılabilir.[98] En çok kullanılan kapsülleme ve kontrollü salım sistemlerinden biri olan bu sistemden sahip olduğu avantajlar sebebiyle ilaç endüstrileri ve kozmetik sektörünün dışında gıda sektörü ve tarım gibi bir çok alanda faydalanılmaktadır.[93] Nitekim piyasada Doxil ve Marqibo gibi onay almış pek çok lipozom formülasyonu yer almaktadır.[99]

Nanolipozomlar/lipozomlar aynı anda hem hidrofilik hem de hidrofobik etkin maddelerin birlikte aynı sistem içinde taşınmasına imkân veren sistemlerdir. Etkin maddelerin çözünürlüklerini ve stabilitelerini artırabilirler. Kontrollü ve sürekli salım sağlanabilir. Etkin maddenin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirirler, terapötik indeksini ve etkinliğini artırırlar. Toksik ve immunojenik olmayan, esnek, biyouyumlu, biyoparçalanabilir ve hedeflendirmeye uygun sistemlerdir.[96,100,101] Ancak, yarılanma ömürlerinin kısa olması, bazı durumlarda fosfolipitlerin hidrolize ve oksidasyona uğraması, etkin maddenin sistemden dışarı sızması ve üretim maliyetlerinin yüksek olması nanolipozomların/lipozomların sakıncalarıdır.[100]

Alwattar ve arkadaşları[102] tarafından yapılan çalışmada, siklik guanozin monofosfat (cGMP) bozulmasında azalmaya sebep olduğu için yara iyileştirici bir etkiye sahip olduğu düşünülen ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinden olan tadalafil etkin maddesi içeren nanolipozom formülasyonları hazırlanmıştır. Nanolipozomlar, püskürterek kurutma yöntemi ile farklı fosfolipit ve kolesterol oranlarında hazırlanmış ve kıyaslanmıştır. Optimum formülasyon, 251±22 nm vezikül boyutuna, %75±4.5 enkapsülasyon etkinliğine ve -31.24±2.44 mV zeta potansiyeline sahiptir. Ayrıca 3 ay boyunca stabilitesini korumuş ve salım 7. güne kadar sürmüştür. Yara iyileşmesinin değerlendirildiği in vitro ve in vivo çalışmalarda ise boş nanolipozom, serbest tadalafil, tadalafil yüklü nanolipozom kıyaslanmıştır. İn vitro çalışmada en yüksek fibroblast göçü ve sıçanlardaki en yüksek yara kapanması tadalafil yüklü nanolipozomlarda görülmüştür. [102]

Kianvash ve ark.[103] tarafından yapılan çalışmada, yara iyileştirici ve antimikrobiyal etkisi bulunan kurkuminin suda çözünürlüğünün zayıf olması ve hızlıca metabolize edilmesi nedeniyle düşük biyoyararlanım göstermesinden dolayı nanolipozom formülasyonları hazırlanmıştır. Sonikasyon yöntemi ile hazırlanan nanolipozomlar 147±6 nm vezikül büyüklüğü, 0.4 ±0.03 PDI, −28.53±0.709 mV zeta potansiyeli ve %84.66±2.4 enkapsülasyon etkinliğine sahiptir. Ayrıca hazırlanan nanolipozomların serbest kurkumine göre etkin madde salımını uzattığı ve serbest kurkumin sitotoksisite gösterirken kurkumin yüklü nanolipozomların sitotoksisite göstermediği görülmüştür. İn vivo çalışma için ise sıçanlar kullanılmış, boş nanolipozom, serbest kurkumin, gümüş sülfadiazin krem ve kurkumin yüklü nanolipozomlar kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek yara kapanması ile histolojik incelemeler sonucunda en yüksek epitelizasyon, fibrozis, anjiyogenez, kolajen miktarı ve en düşük inflamasyon kurkumin yüklü nanolipozomlarda görülmüştür.[103]

Goudarzi ve arkadaşları[104] tarafından yapılan çalışmada, antioksidan, analjezik ve antiinflamatuar etkilere sahip olan, avokado ve soya fasulyesi

yağlarının özlerinden elde edilen "arthrocen" yani sabunlaşmayan lipitler (ASU) kullanılmıştır. Bu maddeler (ASU), TGF-β1 ve TGF-β2 ekspresyonunu ve kolajen sentezini arttırmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı tercih edilmiş olan ASU' sonikasyon yöntemi ile nanolipozom formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan nanolipozomlar 146.1±1.1 nm vezikül büyüklüğü, −43.60 ± 1.04 mV zeta potansiyel ve %96.02 ± 2.25 enkapsülasyon etkinliği göstermiştir. İn vivo çalışmada ise sıçanlar kullanılmış ve çinko oksit, boş lipozom ve ASU-lipozomları kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek yara kapanması, histopatolojik incelemeye göre ise en yüksek anjiyogenez, epitelizasyon, granülasyon doku oluşumu, kolajen birikimi ve en düşük inflamasyon ASU-nanolipozomlarının uygulandığı grupta görülmüştür. Son olarak kuyruk sallama testi ile lipozomal arthrocenin (ROCEN) analjezik etkileri incelendiğinde uygulanan formülasyonun 180 dakika boyunca analjezik etkisini sürdürdüğü de bu çalışma sonucunda gösterilmiştir.[104]

Li ve ark.[105] tarafından yapılan çalışmada, yara iyileşmesini arttırmak ve aynı zamanda yara izini azaltmak amacıyla, antioksidan, antiinflamatuar, antibakteriyel, proliferatif etkili madecassoside (MA) kullanılmıştır. Fakat MA polar özelliğe sahiptir ve stratum korneumdan geçişi problemlidir. Bu sebeple deriye nüfuz yeteneğinden dolayı hem de sahip olduğu kontrollü salım, biyouyumluluk gibi özellikleri sebebiyle nanolipozom formülasyonları hazırlanmıştır. Nanolipozomlar, çift emülsiyon oluşturma-çözücü difüzyonu ve film dispersiyon yöntemleriyle hazırlanmış ve karşılaştırılmıştır. Sonuçta vezikül boyutu, PDI, zeta potansiyeli, sızıntı testi ve stabilite testleri açısından çift emülsiyon oluşturma-çözücü difüzyonu yöntemi ile hazırlanan nanolipozomlar uygun bulunmuştur. Bu MA yüklü nanolipozomlarının vezikül boyutu 151 nm, PDI değerleri 0.243 ve zeta potansiyelleri −48 mV olarak ölçülmüştür. Ayrıca bu iki nanolipozom PEG ile modifiye edilmiş ve film dispersiyonu yöntemi ile hazırlanan MA yüklü lipozomlara lipozom A, çift emülsiyon oluşturma-çözücü difüzyonu tekniği ile hazırlanan MA yüklü lipozomlara lipozom B ve bunların PEG ile modifiye formlarına sırasıyla lipozom C ve lipozom D adı verilmiştir. İn vitro geçirgenlik testi sonucunda en yüksek deriye nüfuz lipozom D formülasyonunda görülmüştür. İn vivo çalışmada ise sıçanlar kullanılmış ve MA solüsyonu ile lipozom formülasyonları (A-D) kıyaslanmıştır. Tüm nanolipozom formülasyonları MA solüsyonuna göre yüksek yara iyileşmesi gösterirken en yüksek yara iyileşmesi lipozom D formülasyonunda görülmüştür. Sonuç olarak MA lipozom formülasyonlarının yara iyileşmesini ve yara izi oluşumunu özellikle çift emülsiyon tekniği ile hazırlanıp PEG ile konjuge edildiğinde yüksek miktarda arttırdığı in vivo ve in vitro deneylerle gösterilmiştir.[105]

Lu ve arkadaşları[106] tarafından yapılan çalışmada, hücre proliferasyonunu ve göçünü arttırması, mitotik etkileri sebebiyle epidermal büyüme faktörü

(EGF); kolajen sentezini, fibroblastların ve epitel hücrelerin büyümesini/farklılaşmasını ve sebum üretimini de düzenlemesi ve EGF' ye sinerjik etki göstermesi sebebiyle all-trans retinoik asit (ATRA) tercih edilmiştir. Fakat EGF' nin stabilitesinin zayıf olması, ATRA'nın suda çözünürlüğünün düşük olması ve ciltte tahrişe neden olması kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu sebeple bu çalışmada toksik olmaması, biyouyumlu olması ve etkin maddenin kontrollü salımını sağlamasından dolayı nanolipozom formülasyonları hazırlanmıştır. ATRA lipozomları film hidratasyon ve ardından sonikasyon yöntemiyle %10-30 olmak üzere 3 farklı yüzey etkin madde oranında, EGF lipozomları ise hazır lipozomlara sonradan yükleme yöntemi ile üretilmiştir. Hazırlanan ATRA nanolipozomları 48-86 nm arası vezikül büyüklüğü, 0.3-0.4 PDI değeri, %99 enkapsülasyon etkinliği gösterirken, EGF nanolipozomları 16.00±1.01 nm vezikül büyüklüğü, 0.497±0.097 PDI, %63.73±4.48 enkapsülasyon etkinliği göstermiştir. İn vitro ilaç salımı incelendiğinde tüm nanolipozom formülasyonları serbest etkin maddeye göre 48 saat uzatılmış salım göstermiştir. Formülasyonların cilde nüfuz değerlendirildiğinde ise tüm nanolipozomların cilde nüfuzu artırdığı görülmüştür. Örneğin serbest EGF' ye göre EGF yüklü nanolipozomlar cilt nüfuzunu 18.8 kat arttırmıştır. İn vitro çizik testinde en yüksek iyileşme EGF ve ATRA nanolipozomlarının kombinasyonlarında görülmüş ve tüm nanolipozomlar serbest etkin maddeden daha fazla yara iyileşmesi göstermiştir. Son olarak in vivo çalışmada ise sıçanlar kullanılmış ve serbest EGF, ATRA ve kombinasyonları, EGF-nanolipozom, ATRA-nanolipozom ve kombinasyonları kıyaslanmıştır. Sonuçta tüm nanolipozomlar serbest etkin maddeye göre yüksek yara iyileşmesi gösterirken, en yüksek yara iyileşmesi EGF ve ATRA' nın nanolipozomlarının kombinasyonunda görülmüştür.[106]

4.5. Niozomlar

Niozomlar, lipozomların üretimindeki ana madde olan fosfolipitlerin sahip olduğu stabilite problemleri sebebiyle geliştirilen ve aynı lipozomlar gibi katmanlı bir yapıya sahip olan fakat fosfolipitlere göre daha stabil ve ekonomik olan non-iyonik yüzey etkin maddelerin kullanıldığı yenilikçi veziküler sistemlerdir.[107,108] Biyolojik olarak parçalanabilir olan bu sistemler aynı zamanda biyouyumludur ve immünolojik değildir. [109] 10-1000 nm arasında büyüklüğe sahip olan niozomlar, tıpkı lipozomlar gibi amfifilik bir yapıya sahiptir yani hidrofilik ve lipofilik özellikleri bir arada içerirler.[110,111] İlk kez kozmetik sektöründe ortaya çıkan bu sistem sahip olduğu çok sayıda avantaj sebebiyle ilaç taşıyıcı sistem olarak araştırılmış ve günümüzde tercih edilir hale gelmiştir.[110,112] Genelde non-iyonik yüzey aktif maddeler ve niozomlara kararlı bir yapı, şekil gibi özellikler sağlayan lipit bileşikleri olmak üzere 2 ana bileşenden oluşan bu sistemler 10-100 nm boyutlarda SUV, 100-250 nm boyutlarında LUV ve 100-1000 nm boyutlarından MLV' ler olmak üzere 3 farklı tipte olabilirler.[113,114]

Niozomlar amfifilik özellikleri sayesinde hem lipofilik ve hem de hidrofilik maddeleri taşımaya uygun sistemlerdir. Biyoparçalanır, biyouyumlu ve toksik olmayan sistemlerdir. Pulmoner, oküler, oral, parenteral, topikal yolla uygulanabilirler. Taşıdıkları maddenin stabilitesini, biyoyararlanımını ve ciltten penetrasyonunu artırabilirler. Kolayca modifiye edilerek istenilen özellikte niozomlar hazırlanabilir. Büyük ölçekte üretimleri kolay sistemlerdir.[107,114,115] Bunun yanında, niozomların raf ömürleri sızma, hidroliz, agregasyon ve füzyon gibi çeşitli sebeplerden dolayı kısa olabilir. Çok katmanlı veziküllerin küçültülmesi amacıyla kullanılan ekstrüzyon ve sonikasyon işlemleri özel ekipman gerektirir ve zaman alıcıdır.[116]

Aghajani ve ark.[117] tarafından yapılan çalışmada, sistemik ve topikal olarak yara iyileşme süresini azalttığı gösterilmiş olan pentoksifilin (PTX) maddesi tercih edilmiştir. Fakat topikal uygulamada PTX'in çok hidrofilik bir madde olması ve cilde sınırlı nüfuzundan dolayı amfifilik yapıda olması, stratum korneum ile etkileşme yeteneği gibi avantajlarından dolayı niozom formülasyonu tercih edilmiş ve krem içerisine dahil edilmiştir. Niozomların hazırlanması için film hidratasyon ve ultrasonikasyon yöntemleri birlikte kullanılmış, PTX-niozomlar kremlere, soğuk halde iken soğuk krem bazına eklenerek ilave edilmiştir. Uygun formülasyonun tespiti için farklı oranlarda yüzey etkin madde: kolesterol içeren [Span 80: Tween 60: Kolesterol (F1-F2), Span 60: Tween 40: Kolesterol (F3-F5) ve Span 40: Tween 60: Kolesterol (F6-F7)] formülasyonlar geliştirilmiştir. Sonuçta vezikül büyüklüğü, zeta potansiyeli, PDI değeri ve enkapsülasyon etkinliği, stabilite ve cilde nüfuz etme açısından F6 formülasyonu seçilmiştir. Bu formülasyon 150.6±36.3 nm vezikül büyüklüğü, −33.6 mV zeta potansiyeli, 0.380±0.097 PDI değeri ve %87.37±2.73 enkapsülasyon etkinliğine sahiptir. Ayrıca bu formülasyonun etkin maddenin stabilitesini koruduğu ve konvansiyonel forma göre cilde nüfuz etme ve tutunmayı arttırdığı görülmüştür. İn vivo çalışmada ise fareler tercih edilmiş ve boş krem, PTX konvansiyonel krem ve PTX-niozomal krem kıyaslanmış ve 12. günde en küçük yara alanı PTX-niozomal krem uygulanan grupta görülmüştür.[117]

Priprem ve ark.[118] tarafından yapılan çalışmada, yaban mersininden elde edilen ve antiinflamatuar etkili siyanidin (CC) ve delphinidin (CT) antosiyoninleri tercih edilmiştir. Ancak bu antosiyaninlerin hidrofilik olması, pH' ya, ışığa, oksijene ve ısıya duyarlı maddeler olması sebebiyle çinko ile birlikte kompleks halinde (AC) niozom şeklinde formüle edilmiş ve hazırlanan niozomlar mukoadhezif özellikleri sebebiyle jellere yüklenmiştir. Niozomlar film hidratasyon yöntemiyle hazırlanmış ve hazırlanan niozom jeller 167.8 nm vezikül büyüklüğü, 0.11 PDI değeri göstermiştir. Hücre canlılığı ve mukoadhezyon çalışmalarında serbest AC, AC-niozom, çinko sülfat, C vitamini ve serbest CC-CT kıyaslanmış ve en yüksek hücre canlılığı ve mukoadhezyon AC-niozom formülasyonlarında görülmüştür. İn vivo

çalışmada ise erkek sıçanlar kullanılmış ve boş jel, (%1-%10) AC jel ve (%1-%10) AC-niozom jeller kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek yara iyileşmesi AC-niozom jel formülasyonunda görülmüştür. Ayrıca, bu formülasyonun uygulandığı grupta yara tamamen iyileşmiştir.[118]

Ali ve ark.[119] tarafından yapılan çalışmada Hypericum perforatum bitkisinde bulunan, antiinflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özellik gösteren hiperforin ve antiinflamatuar, antimikrobiyal özellik gösteren hiperisin göstermiş oldukları sinerjistik etki sebebiyle birlikte niozomal jel şeklinde formüle edilmiştir. Niozomlar farklı oranda Span 20, Span 60 ve Span 80 içeren 6 farklı formülasyon halinde ters faz çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanmış ve ideal formülasyon enkapsülasyon etkinliğine göre seçilmiştir. Sonuçta seçilen formülasyon 490.45±27.64 nm vezikül büyüklüğü, 0.26±0.01 PDI değeri ve -41.10±0.84 mV zeta potansiyeli göstermiştir. Jeller ise %1.5 sodyum karboksimetül selüloz (NaCMC) ve %3 hidroksietil selüloz (HEC) polimerleri ile hazırlanmış ve in vitro salım yapılarak kıyaslanmıştır. Sonuçta benzer salım profilleri elde edilmiş ve konsantrasyonun daha düşük olması sebebiyle %1.5 NaCMC seçilmiştir. İn vivo çalışmada köpekler kullanılmış ve PanthenolVR krem, hazırlanan hypericum-niozom jel ile kıyaslanmıştır. 14. günün sonunda en yüksek yara iyileşmesi hypericum-niozom jel uygulanan grupta görülmüş, histolojik incelemede ise bu grupta artmış anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu, kolajen üretimi, re-epitelizasyon görülürken inflamatuar hücre sayısında azalma gözlemlenmiştir.[119]

Ali ve ark [120] tarafından yapılan çalışmada, yara ve ülserler üzerindeki iyileştirici etkisi nedeniyle antiepileptik bir etkin madde olan fenitoin tercih edilmiş ve yüksek enkapsülasyon etkinliği, kontrollü salım gibi avantajları sebebiyle niozom şeklinde formüle edilmiştir. Farklı oranlarda farklı yüzey etkin maddeler içeren 6 farklı niozom formülasyonu film hidratasyon ve sonikasyon yöntemlerinin birlikte kullanılması ile hazırlanmıştır. Sonuçta vezikül büyüklüğü, zeta potansiyeli, enkapsülasyon etkinliği, in vitro salım özellikleri kıyaslanmış ve 74.38±1.36 nm vezikül büyüklüğü, -58.93±25.2 mV zeta potansiyeli, %91 enkapsülasyon etkinliği ve 24 saate kadar uzatılmış salım gösteren formülasyon ileri çalışmalar için seçilmiştir. İn vivo çalışmada ise sıçanlar kullanılmış, boş niozomal jel ve fenitoin-niozomal jel kıyaslanmıştır. Fenitoin-niozomal jel uygulanan gruptaki yaralar 7-9 gün arasında, boş niozomal jel uygulanan grup ise 17-19 gün arasında iyileşme göstermiştir.[120]

Farmoudeh ve ark.[121] tarafından yapılan çalışmada ROT seviyesini düşürerek, fibroblast ömrünü ve proliferasyonunu artırarak yara iyileşmesini hızlandıran, redoks potansiyelli bir boya olan metilen mavisi (MB) tercih edilmiştir. Fakat oksijene çok duyarlı olması sebebiyle oksijenden korunması amacıyla niozom şeklinde formüle edilmiştir. Niozomlar ultrasonikasyon

yöntemi ile farklı yüzey etkin madde: kolesterol oranı, yüzey etkin madde HLB değeri ve farklı sonikasyon süreleri kullanılarak hazırlanmış ve 147.8 nm vezikül boyutu, −18.0 mV zeta potansiyeli, %63.27 enkapsülasyon etkinliği gösteren ve serbest etkin maddeye göre uzun süreli salım gerçekleştiren formülasyon ileri çalışmalar için seçilmiştir. İn vivo deneyler için ise erkek sıçanlar kullanılmış, MB niozom jel ile MB jeller kıyaslanmıştır. 14. günün sonunda iki grupta da yara tamamen kapanırken, 7. gün MB-niozom jel uygulanan grupta daha yüksek yara iyileşmesi gözlenmiştir. Histolojik incelemede ise MB-niozom jel ile tedavi edilen grup diğer gruplara göre daha yüksek kolajen ve fibroblast ve daha az inflamasyon görülmüş, bu esnada serbest MB ve kontrol grubunda ise artmış inflamasyon, düzensiz kolajenler ve ince granülasyon gözlenmiştir.

4.6. Miseller

Miseller amfifilik yapıya sahip olan maddelerin genellikle sulu ortam içerisinde kendi kendine birleşmesiyle oluşan yapılardır.[122] Bu şekilde oluşan miseller sahip oldukları molekül ağırlıklarına göre yüzey etkin miseller ve polimerik miseller olarak sınıflandırılabilir.[123] Fakat yüzey etkin miseller yüksek kritik misel konsantrasyonu (CMC) değerine sahiptir ve bu da stabilitelerini düşürür. Polimerik miseller ise sürfaktan misellerin aksine daha düşük CMC değeri gösterirler ve daha stabil sistemlerdir.[124,125]

Son yıllarda sıkça tercih edilen polimerik miseller amfifilik polimerlerden oluşan, hidrofobik bir çekirdek ve hidrofilik bir kabuğa sahip olan sistemlerdir.[126] Bu sistemler sahip oldukları kafa gruplarının tipi ve alkil zincirlerinin uzunluklarına göre 10 ila 100 nm arasında boyutlara sahip olan küçük çaplı kolloidal dispersiyonlardır.[127,128]

CMC değeri, misellerin oluşması için gerekli olan minimum konsantrasyonu ifade eder. CMC değeri misellerin stabilitesinin en önemli ölçütlerinden biridir. [129] Çünkü eğer miseller yüksek CMC değerine sahip olursa intravenöz uygulama gibi durumlarda ortam seyreleceğinden miseller kolayca parçalanacak ve ilaç salımı gerçekleşecektir. Düşük CMC değerine sahip olan miseller ise uzun süre dolaşımda kalabilir stabilite gösterebilirler.[130]

Miseller sahip oldukları hidrofobik çekirdek sayesinde suda çözünmeyen etkin maddeleri taşıyabilir. İlaçların çözünürlükleri miseller yardımıyla artırılabilir. Kontrollü salım sağlayabilirler. Partikül büyüklüklerinin oldukça küçük olması sayesinde filtrasyonla sterilize edilebilirler. Kolaylıkla modifiye edilebilir ve hedeflendirilebilirler.[127,131,132] Ancak yüksek CMC değerine sahip miseller, düşük stabiliteye sahiptir ve kolayca etkin madde salımı gerçekleştirebilir. Sınırlı sayıdaki polimer misel üretimi için kullanılabilir. Üretiminde kullanılan blok kopolimerlerin tekrarlanabilir

sentezi zordur. Büyük ölçekte üretim için sayılı yönteme sahiptir. Etkin maddeleri misellere yüklemek için genel kabul edilen bir yöntem yoktur, bu sebeple her etkin madde için farklı yöntem seçilmelidir.[127,131,132]

Alibolandi ve ark.[133] tarafından yapılan çalışmada antiinflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, neoplastik gibi birçok etkiye sahip ve sıkça kullanılmış bir yara tedavisi ajanı olan kurkumin maddesi tercih edilmiştir. Sahip olduğu zayıf suda çözünürlük, hızlı metabolizma ve düşük biyoyararlanım sebebiyle polilaktik asit-polietilen glikol (PLA-PEG) misellerine yüklenmiş ve ardından hidrojellere dahil edilmiştir. Nanoçöktürme yöntemi ile hazırlanan miseller 65.6± 3.87 nm partikül büyüklüğü, 0.23 PDI değeri, % 81.56 ± 6.23 enkapsülasyon etkinliği ve uzun süreli salım göstermiştir. Stabilite açısından kurkumin miseller, kurkumin süspansiyonu ile kıyaslandığında ise misellerin kurkuminin stabilitesini arttırdığı görülmüştür. İn vivo çalışma için ise fareler kullanılmış ve boş hidrojellerle kurkumin-misel yüklü hidrojeller kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek yara iyileşmesi kurkumin-misel yüklü hidrojellerde görülmüş ve 15. gün yara tamamen kapanmıştır. Histolojik incelemelerde ise misel yüklü hidrojellerin en yüksek re-epitelizasyon, kolajen üretimi/olgunlaşması, anjiyogenez gösterdiği görülmüştür.[133]

Varshosaz ve ark.[134] tarafından yapılan çalışmada, antibakteriyel, antiinflamatuar, antioksidan etkileri sebebiyle yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiş olan, ayrıca VEGF sekresyonunu artırıp, anjiyogeneze sebep olan simvastatin (SİM) tercih edilmiştir. Fakat normal şartlarda bir HMG-COA redüktaz inhibitörü olan ve kolesterolü düşürmek için kullanılan simvastatin, suda az çözünür olması, ilk geçiş etkisine uğraması, biyoyararlanımının çok düşük olması sebebiyle misellerle formüle edilmiş ve bu miseller hidrojellere yüklenmiştir. Film hidratasyon yöntemi ile hazırlanan miseller, farklı polimer/etkin madde oranı, çözücü tipi, hidrasyon sıcaklığı, hidrasyon zamanı kullanılarak üretilmiş ve zeta potansiyeli, salım verimliliği, kapsülleme verimliliği ve boyut üzerinden yazılım yardımıyla ideal formülasyon seçilmiştir. Sonuçta seçilen formülasyon 248.67±46.06 nm partikül boyutu, %98.06±0.45 enkapsülasyon etkinliği, -6.37±0.89 mV zeta potansiyeli, 0.34±0.09 PDI değeri göstermiş ve etkin madde salımını uzatmıştır. İn vivo çalışmada sıçanlar kullanılmış ve boş hidrojeller, serbest SİM yüklü hidrojeller, SİM misel yüklü hidrojeller kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek yara kapanması SİM misel yüklü hidrojellerin uygulandığı grupta görülmüş ve bu grupta 17. gün yara tamamen iyileşmiştir. Histolojik inceleme sonucunda ise en yüksek re-epitelizasyon ile kolajen içeriği ve en düşük inflamasyon SİM miselleri yüklü hidrojellerin uygulandığı grupta görülmüş, en hızlı iyileşme gene bu grupta gerçekleşmiştir.[134]

Zhu ve ark.[135] tarafından yapılan çalışmada, hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonunda önemli bir rol oynayan serbest epidermal

büyüme faktörü (EGF) ile kan şekeri seviyesinin düşürülmesi amacıyla kullanılan bir protein olan insülinin polietilen glikol (PEG) miselleri, şeker hastalarında bozulmuş yara iyileşmesinden dolayı bu bireylerde etkili olması amacıyla pH ve glikoz seviyesine duyarlı olarak jelleşen hyalüronik asit (HA) ve süksinil kitosan (SCS) hidrojellerle birlikte kullanılmıştır. İnsülin yüklü miseller diyaliz yöntemi ile üretilmiş ve 256 nm misel büyüklüğü, %34.8 enkapsülasyon etkinliği gösterirken sitotoksisite göstermemişlerdir. Ayrıca glikoz varlığında misellerden insülin salım artmıştır. İn vivo çalışmada ise sıçanlar kullanılmış ve boş jel, insülin-misel yüklü jel, EGF jel ve insülin misel ve EGF yüklü jel kıyaslanmıştır. Sonuçta en fazla yara iyileşmesi insülin misel ve EGF yüklü jellerde görülmüş ve bu formülasyon kan glikoz düzeyini düşürerek diyabet tedavisine de yardımcı olmuştur. Histolojik inceleme sonucunda en küçük yara boyutu, 12. günde yeni kan damarları, kıl folükülleri insülin misel ve EGF yüklü jellerde görülürken, gene en yüksek kolajen ve miyofibril miktarı bu grupta görülmüştür.[135]

Hu ve ark.[136] tarafından yapılan bu çalışmada antiinflamatuar özelliğe sahip olan naproksen ve antibakteriyel özellikli amikasin (AM) tercih edilmiş ve naproksen sahip olduğu hidrofobiklik sebebiyle misel şeklinde formüle edilmiştir (MIC). Bu etkin maddeler pH ve ROT'a duyarlılık gösterdiği için borik asit türevleri (BO) ve biyoparçalanır, biyouyumlu ve toksik olmayan aljinatlardan oluşan hidrojellere yüklenmişlerdir. Naproksen miseller diyaliz yöntemi ile hazırlanmış ve 162.3 nm misel büyüklüğü, 0.08 PDI değeri, -22.6 mV zeta potansiyeli ve %52 enkapsülasyon etkinliği göstermişlerdir. Antibakteriyel etki incelendiğinde ise amikasin hidrojeller ve amikasin-MIC hidrojellerde yüksek antibakteriyel etki gözlenmiş, MIC-hidrojellerde ise bu etki görülmemiştir. Bu da etkinin amikasinden kaynaklı olduğunu kanıtlamıştır. İn vivo çalışmada ise sıçanlar kullanılmış ve boş hidrojel, AM-hidrojel, MIC-hidrojel, AM-MIC-hidrojeller kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek iyileşme AM-MIC- hidrojellerinde görülmüş ve 14. günde yara tamamen iyileşmiştir. Histolojik olarak incelendiğinde ise AM-MIC-hidrojelleri ile tedavi edilen grupta yüksek kolajen birikimi, yüksek neovaskülarizasyon ve düşük inflamasyon görülmüştür.[136]

Negi ve ark.[137] tarafından yapılan bu çalışmada sahip olduğu antioksidan, antiinflamatuar özellikleri sayesinde yara tedavisinde kullanılmakta olan ve Nigella sativa'nın doğal bir bileşeni Timokinon (TQ) tercih edilmiştir. Fakat suda çözünürlük düşük olması, ışığa ve pH' ya hassasiyeti nedeniyle biyouyumluluk, yara iyileşmesine katkısı ve biyoparçalanabilirlik gibi avantajları ile kitosan (CS) ve soya lesitininden (SL) oluşan kopolimerle hazırlanmış misellerle kombine edilmiş ve bu TQ yüklü miseller karbopol hidrojellere ilave edilmiştir. Diyaliz yöntemi ile üretilmiş olan miseller farklı miktarlarda CS-SL kopolimerinin kullanıldığı 4 farklı formülasyon halinde hazırlanmıştır. Sonuçta hazırlanan miseller 63.76±14.78 - 123.1±5.10 nm

arası misel büyüklüğü, 0.689±0.056 - 0.838±0.069 PDI değeri ve %97.56-%98.77 arası enkapsülasyon etkinliği göstermiştir. İn vivo çalışmada ise fareler kullanılmış ve serbest TQ, Nigella sativa yağı, gümüş sülfodiazin merhem, TQ miseller, TQ misel yüklü hidrojeller kıyaslanmıştır. Sonuçta en yüksek yara iyileşmesi TQ miseller ve TQ misel yüklü hidrojellerde görülmüş ve histopatolojik olarak incelendiğinde ise TQ misel yüklü hidrojeller tüm gruplara göre daha fazla epidermal tabaka, fibroblast, kan damarı, organize kolajen lifleri ve daha az inflamasyon göstermiştir.[137]

5. Referanslar

1. Baktir, G. (2020). Wound Repair and Experimental Wound Models. Experimed 9, 130–137.

2. Tepebaşı, M. Y. & Calapoğlu, N. Ş. (2017). Yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler mekanizması Cellular and molecular mechanism of wound healing. SDÜ Tıp Fakültesi Derg. 23,140-146.

3. Robson, M. C. (2001). Wound Healing: Biologic Features And Approaches To Maximum Healing Trajectories. Curr Prob Surg 2001:38; 61-148. Curr. Probl. Surg. 38, 72–141.

4. Özkorkmaz Gökalp, E. & Özay, Y. (2009). Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler. Derleme Derg. 2, 63–67.

5. Wild, T., Rahbarnia, A., Kellner, M., Sobotka, L. & Eberlein, T. (2010). Basics İn Nutrition And Wound Healing. Nutrition 26, 862–866.

6. Parsak, C. K., Sakman, G. & Çelik, Ü. (2007). Yara İyileşmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 16,145-159.

7. Broughton, G., Janis, J. E. & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. Plast. Reconstr. Surg. 117, 12–34.

8. Reinke, J. M. & Sorg, H. (2012). Wound Repair And Regeneration. Eur. Surg. Res. 49, 35–43.

9. Fırat Öztopalan, D., Işık, R. & Durmuş, A. S. (2017). Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü. Dicle Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg. 10, 83–88.

10. Yazar, H. & Karaca, İ. R. (2016). Yumuşak Dokuda Yara İyileşmesi, Etkileyen Faktörler ve Skar Revizyonu. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 152–161.

11. Berk, A., Dokumacı, A. H. & Kaymaz, M. B. (2015). Diyabetik ve nondiyabetik böbrek yetmezliği olan hastalarda sistatin c düzeyleri. Sağlık Bilim. Derg. (Journal Heal. Sci. 24, 185–192.

12. Witte, M. B. & Barbul, A. (1997). General principles of wound healing. Surg. Clin. North Am. 77, 509–528.

13. Gence, H. (2008). Fötal Yara İyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 61, 171–179.

14. Velnar, T., Bailey, T. & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. J. Int. Med. Res. 37, 1528–1542.

15. Baum, C. L. & Arpey, C. J. (2005). Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. Dermatologic Surg. 31, 674–686.

16. Guo, S. & DiPietro, L. A. (2010). Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. J. Dent. Res. 89, 219–229.

17. Bishop, A. (2008). Role of oxygen in wound healing. J. Wound Care 17, 399–402.

18. Rodriguez, P. G., Felix, F. N., Woodley, D. T. & Shim, E. K. (2008). The role of oxygen in wound healing: A review of the literature. Dermatologic Surg. 34, 1159–1169.

19. Gosain, A. & DiPietro, L. A. (2004). Aging and Wound Healing. World J. Surg. 28, 321–326.

20. Soybir OC, Gürdal SÖ, Oran EŞ, Tülübaş F, Yüksel M, Akyildiz AI, Bilir A, Soybir GR. (2012). Delayed Cutaneous Wound Healing İn Aged Rats Compared To Younger Ones. International Wound Journal, 9:478–487.

21. Anderson, K. & Hamm, R. L. (2012). Factors That İmpair Wound Healing. J. Am. Coll. Clin. Wound Spec. 4, 84–91.

22. Kutluay Köklü, A. H. & Uğar Çankal, D. A. (2013). Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler İçerisinde Beslenmenin Yeri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekim. Fakültesi Derg. 23, 135–141.

23. Halıcıoğlu, İ. (2018). Güçlü bir antioksidan olan narin yara iyileşmesi üzerine etkisi. Genel Cerrahi Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul:Sağlık Bilimleri Üniversitesi

24. Dindar, B. (2015). Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün (VEGF) Ratlarda Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi. Fen Bilimleri Enstütüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara:Gazi Üniversitesi.

25. Richmond, N. A., Maderal, A. D. & Vivas, A. C. (2013). Evidence-Based Management Of Common Chronic Lower Extremity Ulcers. Dermatol. Ther. 26, 187–196.

26. Örgül, D. (2017). Diyabetik Yara Tedavisinde Kullanilmak Üzere Nanopartiküler Statin ve Kök Hücre İçeren Doku İskelelerinin Formülasyonu ve İn Vitro/İn Vivo Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstütüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara:Hacettepe Üniversitesi.

27. Edlich, R. F., Rodeheaver, G. T., Morgan, R. F., Berman, D. E. & Thacker, J. G. (1988). Principles Of Emergency Wound Management. Ann. Emerg. Med. 17, 1284–1302.

28. Fonder, M. A. Lazarus GS, Cowan DA, Aronson CB, Kohli AR, Mamelak AJ. (2008). Treating The Chronic Wound: A Practical Approach To The Care Of Nonhealing Wounds And Wound Care Dressings. J. Am. Acad. Dermatol. 58, 185–206.

29. Ovington, L. G. (2007). Advances İn Wound Dressings. Clin. Dermatol. 25, 33–38.

30. Mudshinge, S. R., Deore, A. B., Patil, S. & Bhalgat, C. M. (2011). Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. Saudi Pharm. J. 19, 129–141.

31. Weissig, V., Pettinger, T. K. & Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. Int. J. Nanomedicine 9, 4357–4373.

32. Ashtikar, M. & Wacker, M. G. (2018). Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? Adv. Drug Deliv. Rev. 129, 194–218.

33. Kandilli, B. (2019). Antiepileptik Etkin Madde İçeren İlaç Şekillerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu. Sağlık Bilimleri Enstütüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Erzurum:Atatürk Üniversitesi.

34. Şengel Türk, C. T. & Hasçiçek, C. (2009). Polimerik Nanopartikuler İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Yüzey Modifikasyonu. Ankara Univ. Eczac. Fak. Derg. 38, 137–154.

35. Nikam, A. P., Ratnaparkhiand, M. P. & Chaudhari, S. P. (2014). Review Article Nanopartıcles – An Overvıew. Int. J. Res. Dev. Pharm. Life Sci. 3, 1121–1127.

36. Hyeon, T. & Rotello, V. (2012). Nanomedicine Themed İssue And Therapy W. R. Soc. Chem. 41, 2546–2561.

37. Bhatia, S. (2016). Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods And Drug Delivery Applications. In:Natural Polymer Drug Delivery Systems. Switzerland, Springer International Publishing, 34-92.

38. Castro, K. C. de, Costa, J. M. & Campos, M. G. N. (2020). Drug-Loaded Polymeric Nanoparticles: A Review. Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater. 0, 1–13.

39. Jawahar, N. & Meyyanathan, S. (2012). Polymeric Nanoparticles For Drug Delivery And Targeting: A Comprehensive Review. Int. J. Heal. Allied Sci. 1, 217-223.

40. Pinto Reis, C., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J. & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods For Preparation Of Drug-Loaded Polymeric Nanoparticles. Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med. 2, 8–21.

41. Bilensoy, E. (2014). İçinde: Zırh GA. (editör). Nanofarmasötikler ve Uygulamaları, 1. Baskı. İstanbul, 23–39.

42. Amoabediny, G. Haghiralsadat F, Naderinezhad S, Helder MN, Akhoundi K, Elham MA, Javad ZDB. (2018). Overview Of Preparation Methods Of Polymeric And Lipid-Based (Niosome, Solid Lipid, Liposome) Nanoparticles: A Comprehensive Review. Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater. 67, 383–400.

43. Mohanraj, V. J. & Chen, Y. (2007). Nanoparticles - A review. Trop. J. Pharm. Res. 5, 561–573.

44. Parveen, K., Banse, V. & Ledwani, L. (2016). Green Synthesis Of Nanoparticles: Their Advantages And Disadvantages. AIP Conf. Proc. 1724,1-7.

45. Cao, S, Xu S, Wang H, Ling Y, Dong J, Xia R, Sun X. (2019). Nanoparticles: Oral Delivery for Protein and Peptide Drugs. AAPS PharmSciTech 20, 1–11.

46. Çelik SA, Şahbaz S, Uğurlu T, Demir SA. (2020). Preparation And Characterization Of Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanoparticles Containing Tgf-B1 And Evaluation Of İn Vitro Wound Healing Effect. J. Res. Pharm. 24, 277–289.

47. Karri VV, Kuppusamy G, Talluri SV, Mannemala SS, Kollipara R, Wadhwani AD, Mulukutla S, Raju KR, Malayandi R. (2016).Curcumin Loaded Chitosan Nanoparticles İmpregnated İnto Collagen-Alginate Scaffolds For Diabetic Wound Healing. Int. J. Biol. Macromol. 93, 1519–1529.

48. Ali, S. S., Morsy, R., El-Zawawy, N. A., Fareed, M. F. & Bedaiwy, M. Y. (2017). Synthesized Zinc Peroxide Nanoparticles (ZnO2-NPs): A Novel Antimicrobial, Anti-Elastase, Anti-Keratinase, And Anti-İnflammatory Approach Toward Polymicrobial Burn Wounds. Int. J. Nanomedicine 12, 6059–6073.

49. Chereddy, K. K. Coco R, Memvanga PB, Ucakar B, des Rieux A, Vandermeulen G, Preat V. (2013). Combined Effect Of PLGA And Curcumin On Wound Healing Activity. J. Control. Release 171, 208–215.

50. Wang T, Zheng Y, Shen Y, Shi Y, Li F, Su C, Zhao L. (2018). Chitosan Nanoparticles Loaded Hydrogels Promote Skin Wound Healing Through The Modulation Of Reactive Oxygen Species. Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol. 46, 138–149.

51. Rostami E, Kashanian S, Azandaryani AH, Faramarzi H, Dolatabadi JE, Omidfar K. (2014). Drug Targeting Using Solid Lipid Nanoparticles. Chem. Phys. Lipids 181, 56–61.

52. Lingayat, V. J., Zarekar, N. S. & Shendge, R. S. (2017). Solid Lipid Nanoparticles- A Review. Nanosci. Nanotechnol. Res. 4, 67–72.

53. Yoon, G., Park, J. W. & Yoon, I. S. (2013). Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs): Recent advances in drug delivery. J. Pharm. Investig. 43, 353–362.

54. Saupe, A. & Rades, T. (2006). Solıd Lıpıd Nanopartıcles. in Nanocarrier Technologies: Frontiers of Nanotherapy (ed. Mozafari, M. R.) 41–50.

55. Üner, M. (2006). Preparation, characterization and physico-chemical properties of solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): Their benefits as colloidal drug carrier systems. Pharmazie 61, 375–386.

56. Wissing, S. A., Kayser, O. & Müller, R. H. (2004). Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 56, 1257–1272.

57. Paliwal, R., Paliwal, S. R., Kenwat, R., Kurmi, B. Das & Sahu, M. K. (2020). Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents. Expert Opin. Ther. Pat. 30, 179–194.

58. Homan GE, Özer Ö. (2014). Katı Lipid Nanopartiküller. İçinde: Zırh GA. (editör). Nanofarmasötikler ve Uygulamaları, 1. Baskı. İstanbul,77–88.

59. Üner, M. & Yener, G. (2007). Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspective. Int. J. Nanomedicine 2, 289–300.

60. Ganesan, P. & Narayanasamy, D. (2017). Lipid Nanoparticles: Different Preparation Techniques, Characterization, Hurdles, And Strategies For The Production Of Solid Lipid Nanoparticles And Nanostructured Lipid Carriers For Oral Drug Delivery. Sustain. Chem. Pharm. 6, 37–56.

61. Pink DL, Loruthai O, Ziolek RM, Wasutrasawat P, Terry AE, Lawrence MJ, Lorenz CD. (2019). On the Structure of Solid Lipid Nanoparticles. Small 15, 1–10.

62. Garud, A., Singh, D. & Garud, N. (2012). Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method, Characterization and Applications. Int. Curr. Pharm. J. 1, 384–393.

63. Sailaja, A. K., Amareshwar, P. & Chakravarty, P. (2011). Current Pharma Research Formulation of solid lipid nanoparticles and their applications. Curr. pharma Res. 1, 197–203.

64. Sarangi Kumar, M. & Padhı, S. (2016). Solid lipid nanoparticles- A review. J. Crit. Rev. ISSN- 3, 5–12.

65. Yadav, N., Khatak, S. & Singh Sara, U. V. (2013). Solid lipid nanoparticles- A review. Int. J. Appl. Pharm. 5, 8–18.

66. Gad, H. A., Abd El-Rahman, F. A. A. & Hamdy, G. M. (2019). Chamomile oil loaded solid lipid nanoparticles: A naturally formulated remedy to enhance the wound healing. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 50, 329–338.

67. Arantes VT, Faraco André AG, Ferreira FB, Oliveira CA, Martins SE, Cassini VP, Barcelos LS, Ferreira Lucas AM, Goulart Gisele AC. (2020). Retinoic acid-loaded solid lipid nanoparticles surrounded by chitosan film support diabetic wound healing in in vivo study. Colloids Surfaces B Biointerfaces 188, 1-9.

68. Gainza G, Pastor M, Aguirre JJ, Villullas S, Pedraz JL, Hernandez RM, Igartua M. (2014). A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. J. Control. Release 185, 51–61.

69. Sanad, R. A. B. & Abdel-Bar, H. M. (2017). Chitosan–hyaluronic acid composite sponge scaffold enriched with Andrographolide-loaded lipid nanoparticles for enhanced wound healing. Carbohydrate Polymers vol. 173,441-450.

70. Fumakia, M. & Ho, E. A. (2016). Nanoparticles encapsulated with LL37 and serpin A1 promotes wound healing and synergistically enhances antibacterial activity. Mol. Pharm. 13, 2318–2331.

71. Shah, P., Bhalodia, D. & Shelat, P. (2010). Nanoemulsion: A pharmaceutical review. Syst. Rev. Pharm. 1, 24–32.

72. Debnath, S., Satayanarayana & Kumar. (2011). Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, Pharmanest. Pharmanest 2, 72–76.

73. Kumar, M., Bishnoi, R. S., Shukla, A. K. & Jain, C. P. (2019). Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review. Prev. Nutr. Food Sci. 24, 225–234.

74. Lovelyn, C. & Attama, A. A. (2011). Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. J. Biomater. Nanobiotechnol. 02, 626–639.

75. Ali, A., Ansari, V. A., Ahmad, U., Akhtar, J. & Jahan, A. (2017).Nanoemulsion : An Advanced Vehicle For Efficient Drug Delivery Authors Components Required for Nanoemulsion. Drug Res.

76. Vishal, P. & Borawake, D. D. (2018). Nanoemulsion : A Novel Platform for Drug Delivery System Nanoemulsion : A Novel Platform for Drug Delivery System Classification of Nanoemulsions. J. Mater. Sci. Nanotechnol. ISSN 2348-9812 6,1-11.

77. Jaiswal, M., Dudhe, R. & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. 3 Biotech 5, 123–127.

78. Tayeb, H. H. & Sainsbury, F. (2018). Nanoemulsions in drug delivery: Formulation to medical application. Nanomedicine 13, 2507–2525.

79. Sutradhar, K. B. & Amin, L. (2013). Nanoemulsions: Increasing possibilities in drug delivery. Eur. J. Nanomedicine 5, 97–110.

80. 8SSingh Y, Meher JG, Raval K, Khan FA, Chaurasia M, Jain NK, Chourasia MK. (2017).Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. J. Control. Release 252, 28–49.

81. Paquin, F., Rivnay, J., Salleo, A., Stingelin, N. & Silva, C. (2015). Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors. J. Mater. Chem. C 3, 10715–10722.

82. Bhatt, P. & Madhav, S. (2012). A Detailed Review On Oral Mucosal Drug Delivery System. Int. J. Pharm. Sci. Res. 2, 2482–2489.

83. Patel, R. P. & Joshi, J. R. (2012). An overview on nanoemulsion: a novel approach. Int. J. Pharm. Sci. Res. 3, 4640–4650.

84. Thakur, A., Walia, M. K. & Kumar, S. L. H. (2013). Nanoemulsion in enhancement of bioavailability of poorly soluble drugs: a review. Pharmacophore 4, 15–25.

85. Bhosale, R. R., Osmani, R. A., Ghodake, P. P., Shaikh, S. M. & Chavan, S. R. (2014). Nanoemulsion: A Review on Novel Profusion in Advanced Drug Delivery. Indian J. Pharm. Biol. Res. 2, 122–127.

86. Shanmugapriya, K., Kim, H. & Kang, H. W. (2019). A new alternative insight of nanoemulsion conjugated with κ-carrageenan for wound healing study in diabetic mice: In vitro and in vivo evaluation. Eur. J. Pharm. Sci. 133, 236–250.

87. Back PI, Balestrin LA, Fachel FNS, Nemitz MC, Falkembach M, Soares G, Marques MDS, Silveira T, Dal Pra M, Horn AP, Braganhol E, von Poser GL, Dora CL, Teixeira HF. (2020). Hydrogels containing soybean isoflavone aglycones-rich fraction-loaded nanoemulsions for wound healing treatment – in vitro and in vivo studies. Colloids Surfaces B Biointerfaces 196, 1-11.

88. Gundogdu G, Nalci KA, Ugur Kaplan AB, Gundogdu K, Demirci T, Demirkaya Miloglu F, Hacımuftuoglu A, Cetin M. (2020). The Evaluation of the Effects of Nanoemulsion Formulations Containing Boron and/or Zinc on the Wound Healing in Diabetic Rats. Int. J. Low. Extrem. Wounds, 1-10.

89. Valizadeh A, Shirzad M, Pourmand MR, Farahmandfar M, Sereshti H, Amani A. (2020). Levofloxacin nanoemulsion gel has a powerful healing effect on infected wound in streptozotocin-induced diabetic rats. Drug Deliv. Transl. Res.,11,292-304.

90. Alam, P., Shakeel, F., Anwer, M. K., Foudah, A. I. & Alqarni, M. H. (2018). Wound healing study of eucalyptus essential oil containing nanoemulsion in rat model. J. Oleo Sci. 67, 957–968.

91. Dua, J. S., Rana, P. A. C. & Bhandari, D. A. K. (2012). Liposomes - methodology and applications. Int. J. Pharm. Stud. Res. 3, 14–20.

92. Erdoğan S. (2014). Nanolipozomlar. İçinde: Zırh GA. (editör). Nanofarmasötikler ve Uygulamaları, 1. Baskı. İstanbul, 53–63.

93. Dokhani A, Amini J, Gortzi O, Danaei M, Mozafari MR, Maherani, B. (2017). Enhanced Efficacy and Bioavailability of Skin-Care Ingredients Using Liposome and Nano-liposome Technology. Mod. Appl. Bioequivalence Bioavailab. 2, 1–3.

94. Khosravi-Darani, K. & Mozafari, M. (2010). Nanoliposome Potentials in Nanotherapy:A Concise Overview. Int. J. Nanosci. Nanotechnol. 6, 3–13.

95. Rooijen, N. Van & Sanders, A. (1994). Liposome mediated depletion of macrophages: mechanism of action, preparation of liposomes and applications. J. Immunol. Methods 174, 83–93.

96. Nomani MDS, Samy GJ. (2014).Nanoliposome: An alternative approach for drug delivery system. International Journal of Advances in Pharmacy Medicine and Bioallied Sciences, 67–74.

97. Hallaj-Nezhadi, S. & Hassan, M. (2015). Nanoliposome-based antibacterial drug delivery. Drug Deliv. 22, 581–589.

98. Nguyen, T. A., Tang, Q. D., Doan, D. C. T. & Dang, M. C. (2016). Micro and nano liposome vesicles containing curcumin for a drug delivery system. Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol. 7,1-6.

99. Ateeq, R., Veikko, U. & Daniel, L. (2018).Mini review on emerging methods of preparation of liposome and its application as Liposome drug delivery systems. Open J. Pharmacol. Pharmacother. 3, 005–021.

100. Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W. & Zarghami, N. (2013). Liposome : classification , preparation , and applications. 1–9.

101. Vishvakrama, P. & Sharma, S. (2014). Review Article Liposomes : an Overview. 47–55.

102. Alwattar, J. K., Chouaib, R., Khalil, A. & Mehanna, M. M. (2020). A novel multifaceted approach for wound healing: Optimization and in vivo evaluation of spray dried tadalafil loaded pro-nanoliposomal powder. Int. J. Pharm. 587, 1-14.

103. Kianvash N, Bahador A, Pourhajibagher M, Ghafari H, Nikoui V, Rezayat SM, Dehpour AR, Partoazar A. (2017). Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. Drug Deliv. Transl. Res. 7, 654–663.

104. Goudarzi, R, Nasab ME, Saffari PM, Zamanian G, Park CD, Partoazar A. (2020). Evaluation of ROCEN on Burn Wound Healing and Thermal Pain: Transforming Growth Factor-β1 Activation. Int. J. Low. Extrem. Wounds,0,1-10.

105. Li, Z., Liu, M., Wang, H. & Du, S. (2016). Increased cutaneous wound healing effect of biodegradable liposomes containing madecassoside: Preparation optimization, in vitro dermal permeation, and in vivo bioevaluation. Int. J. Nanomedicine 11, 2995–3007.

106. Lu KJ, Wang W, Xu XL, Jin FY, Qi J, Wang XJ, Kang XQ, Zhu ML, Huang QL, Yu CH, You J, Du YZ. (2019). A dual deformable liposomal ointment functionalized with retinoic acid and epidermal growth factor for enhanced burn wound healing therapy. Biomater. Sci. 7, 2372–2382.

107. Bhardwaj, P., Tripathi, P., Gupta, R. & Pandey, S. (2020). Niosomes: A review on niosomal research in the last decade. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 56, 1-17.

108. Kshitij B. Makeshwar, S. R. W. (2013). Organogel : A Novel Drug Delivery System. Asian J. Pharm. Res. 3, 16–20.

109. Yeo PL, Chye SM, Pick A, Ling K, Koh RY, Perkasa JJ, Lumpur K. (2016). Niosome : A Mini Review on Its Structure , Properties , Methods of Preparation and Medical Applications. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 8, 231–239.

110. Chandra, D., Yadav, K. K., Singh, V. K. & Patel, A. (2014). World Journal Of Pharmaceutical Research An Overvıew : The Novel Carrıer For Vesıcular Drug Delıvery System. 3, 1299–1322.

111. Nekkanti, V. & Kalepu, S. (2015). Recent Advances in Liposomal Drug Delivery: A Review. Pharm. Nanotechnol. 3, 35–55.

112. Moghassemi, S. & Hadjizadeh, A. (2014). Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. J. Control. Release 185, 22–36.

113. Osanloo, M., Assadpour, S., Mehravaran, A., Abastabar, M. & Akhtari, J. (2018). Niosome-loaded antifungal drugs as an effective nanocarrier system: A mini review. Curr. Med. Mycol. 4, 31–36.

114. Gharbavi, M., Amani, J., Kheiri-Manjili, H., Danafar, H. & Sharafi, A. (2018). Niosome: A Promising Nanocarrier for Natural Drug Delivery through Blood-Brain Barrier. Adv. Pharmacol. Sci. 2018,1-15.

115. Mujoriya, R. Z., Dhamande, K. & Bodla, R. B. (2011). Nıosomal Drug Delıvery System – A Revıew. 3, 8–11.

116. Ashutosh, L., Suman, R., Sidhyartha, S., Bhai., S. A. & Vandana, Y. M. (2012). A Novel Drug Delivery System: Niosomes Review. J. Drug Deliv. Ther. 2, 129–135.

117. Aghajani, A., Kazemi, T., Enayatifard, R., Amiri, F. T. & Narenji, M. (2020). Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream. Eur. J. Pharm. Sci. 151, 1-12.

118. Priprem A, Damrongrungruang T, Limsitthichaikoon S, Khampaenjiraroch B, Nukulkit C, Thapphasaraphong S, Limphirat W. (2018). Topical Niosome Gel Containing an Anthocyanin Complex: a Potential Oral Wound Healing in Rats. AAPS PharmSciTech, 19, 1681–1692.

119. Ali, M., Motaal, A. A., Ahmed, M. A., Alsayari, A. & El-Gazayerly, O. N. (2018). An in vivo study of hypericum perforatum in a niosomal topical drug delivery system. Drug Deliv. 25, 417–425.

120. Ali, A. M. A., Sarhan, H. A. & Magdy, T. (2014). Preparation and characterization of phenytoin sodium Niosomes for enhanced closure of skin injuries. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 6, 542–546.

121. Farmoudeh A, Akbari J, Saeedi M, Ghasemi M, Asemi N, Nokhodchi A. (2020). Methylene blue-loaded niosome: preparation, physicochemical characterization, and in vivo wound healing assessment. Drug Deliv. Transl. Res. 10, 1428–1441.

122. Aw, M. S., Kurian, M. & Losic, D. (2013). Polymeric micelles for multidrug delivery and combination therapy. Chem. - A Eur. J. 19, 12586–12601.

123. Özsoy Y. (2014). Miseller. İçinde: Zırh GA. (editör). Nanofarmasötikler ve Uygulamaları, 1. Baskı. İstanbul, 111–123.

124. Francis, M. F., Cristea, M. & Winnik, F. M. (2004). Polymeric micelles for oral drug delivery: Why and how. Pure Appl. Chem. 76, 1321–1335.

125. Kedar, U., Phutane, P., Shidhaye, S. & Kadam, V. (2010). Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting. Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med. 6, 714–729.

126. Nishiyama, N. & Kataoka, K. (2006). Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. Pharmacol. Ther. 112, 630–648.

127. Hanafy, N. A. N., El-Kemary, M. & Leporatti, S. (2018). Micelles structure development as a strategy to improve smart cancer therapy. Cancers (Basel). 10, 1–14.

128. Mahmud, A., Xiong, X. B., Aliabadi, H. M. & Lavasanifar, A. (2007). Polymeric micelles for drug targeting. Journal Drug Targeting 15, 553–584.

129. Almeida, M., Magalhães, M., Veiga, F. & Figueiras, A. (2018). Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer. J. Polym. Res. 25,1-14.

130. Cagel M, Tesan FC, Bernabeu E, Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Moretton MA, Chiappetta DA. (2017). Polymeric mixed micelles as nanomedicines: Achievements and perspectives. Eur. J. Pharm. Biopharm. 113, 211–228.

131. Lu, Y. & Park, K. (2013). Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. Int. J. Pharm. 453, 198–214.

132. Yokoyama, M. (2010). Polymeric micelles as a new drug carrier system and their required considerations for clinical trials. Expert Opin. Drug Deliv. 7, 145–158.

133. Alibolandi, M., Mohammadi, M., Taghdisi, S. M., Abnous, K. & Ramezani, M. (2017). Synthesis and preparation of biodegradable hybrid dextran hydrogel incorporated with biodegradable curcumin nanomicelles for full thickness wound healing. Int. J. Pharm. 532, 466–477.

134. Varshosaz, J., Taymouri, S., Minaiyan, M., Rastegarnasab, F. & Baradaran, A. (2018). Development and in vitro/in vivo evaluation of HPMC/chitosan gel containing simvastatin loaded self-assembled nanomicelles as a potent wound healing agent. Drug Dev. Ind. Pharm. 44, 276–288.

135. Zhu J, Jiang G, Hong W, Zhang Y, Xu B, Song G, Liu T, Hong C, Ruan L. (2020). Rapid gelation of oxidized hyaluronic acid and succinyl chitosan for integration with insulin-loaded micelles and epidermal growth factor on diabetic wound healing. Mater. Sci. Eng. C,117, 1-31.

136. Hu C, Zhang F, Long L, Kong Q, Luo R, Wang Y. (2020). Dual-responsive injectable hydrogels encapsulating drug-loaded micelles for on-demand antimicrobial activity and accelerated wound healing. J. Control. Release 324, 204–217.

137. Negi P, Sharma G, Verma C, Garg P, Rathore C, Kulshrestha S, Lal UR, Gupta B, Pathania D. (2020). Novel thymoquinone loaded chitosan-lecithin micelles for effective wound healing: Development, characterization, and preclinical evaluation. Carbohydr. Polym. 230, 1-31.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 10

Yaşlı Bireylerde Yutma Güçlüğü ve Hemşirelik Yönetimi
(Canan Karadaş)

Yaşlı Bireylerde Yutma Güçlüğü ve Hemşirelik Yönetimi

Canan Karadaş
Yozgat Bozok Üniversitesi Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü
E-mail: canan.karadas@yobu.edu.tr

1. Giriş

Yutma güçlüğü (disfaji); yaşlanan toplumumuzda giderek büyüyen bir sağlık sorunudur. Yaşla birlikte meydana gelen yutma fizyolojisi ile ilgili değişiklikler ve yaşla birlikte görülen hastalıklar, yaşlılarda yutma güçlüğü oluşumu için hazırlayıcı faktörlerdir. Yaşlı nüfusun %15'inin yutma güçlüğünden etkilendiği belirtilmekle birlikte; net prevelansını söylemek zordur (Sura, Madhavan, Carnaby, & Crary, 2015). Toplumda yutma güçlüğü 65 yaş üzeri bireylerde %15, serebrovasküler hastalığı olanlarda ise %50-75 oranında görülmektedir (Bahadır, 2018). Günlük yaşantıda yemek yeme çoğunlukla farkına varılmadan gerçekleştirilen bir eylem olsa da, yutma güçlüğü yaşayan bireylerde yeme için ayrılan zaman daha uzun ve sıkıntılı bir hal alabilmektedir. Rahatsız edici olmasının yanı sıra yutma güçlüğü; zamanla malnütrisyon, dehidratasyon ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlara neden olarak hastanede kalış süresinin uzamasına ve ölüme yol açabilmektedir (Boyraz, 2015; Daniels, Anderson, & Petersen, 2013). Ek olarak, yutma güçlüğü yaşam kalitesini ve psikolojik iyilik halini de olumsuz etkilemektedir. Sosyal faaliyetler ve günlük alışkanlıkların seyri bozularak içe kapanma veya sosyal dışlanma ortaya çıkabilmektedir. Bu olumsuz sağlık sonuçlarının önlenmesi için yutma güçlüğünün tanılanması, erken dönemde tedavi ve yönetiminin gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Schepp, Tirschwell, Miller, & Longstreth, 2012).

Bu bölümde; yaşlı bireylerde görülen yutma bozukluğu ve yaşlılık, yutma bozukluğunun nedenleri ve belirlenmesi ile yutma bozukluğunun yönetiminde hemşirelik yönetimine yer verilmiştir.

2. Yutma Fonksiyonu ve Yutma Güçlüğü

2.1. Yutma fonksiyonu

Yutma; ağız boşluğu, farenks, larenks, özofagus ve mideyi içeren, sinir sistemi tarafından kontrol edilen, kompleks ve sıralı hareketlerin görüldüğü hızlı bir süreçtir (Yılmaz, 2021). Yutma ile ilgili yapılar (organ, kas veya sinirler) hasar gördüğünde yutma normal olarak gerçekleştirilemez. Bu durumda; anormal yutma durumu olan yutma güçlüğü (disfaji) veya hiç yutamama (afaji) gelişir. Sağlıklı yutma işlemi, nöromotor koordinasyon ve

korteks-beyin sapının başarılı ilişkisini gerektirmektedir (Palmer, Rudin, Lara, & Crompton, 1992). Yutmanın fazlarına göre yutma güçlüğünde görülen belirtiler aşağıda belirtilmektedir:

- Oral Faz: Tükürük kontrolünün olmayışı, ağız boşluğunda yiyeceklerin birikmesi, oral kavitede biriken yiyeceklerin çıkarılması gibi davranışlar gözlenir.
- Farengeal Faz: Yemek sırasında veya sonrasında sesin boğuklaşması, nazal regürjitasyon, yutma öncesinde, sırasında veya sonrasında boğulma ya da öksürme, stridor, bolusu birkaç kerede yutma (multiple yutma) davranışları gözlenir.
- Özefageal Faz: Uyanma sonrası ağızda hoş olmayan bir tat hissi, nefeste asit kokusu, gastroözefageal reflü (GÖRH), göğüste yanma hissi, hızlı doyma, tıkanma hissi durumlarının varlığına bakılır (Vural, Çiyiltepe, & Aslan, 2004).

2.2. Yutma güçlüğü

Yutma güçlüğüne; yutma eyleminin herhangi bir aşamasında meydana gelen bir bozulma neden olabilir. Bu bozulma nörolojik, anatomik veya fizyolojik anomali kaynaklı olabilir. Yiyeceklerin sıkışması ya da yutma sırasında görülen öksürük nöbetleri yutma güçlüğünü işaret edebilir. Aşağıda belirtilen sebeplerle yutma güçlüğü görülebilir (Palmer, & Metheny, 2008):

- Oral fazda, dudak kapamasında bozulma ağızdan yiyeceklerin düşmesine sebep olabilir.
- Yüzdeki kasların etkin çalışmayışı ya da çalışmaması; yiyeceğin oral kavitenin dışı tarafında kalmasına neden olabilir.
- Ağız tabanı kaslarındaki bozukluk; yiyeceklerin yutulmasının ardından, bolusun ağız tabanında toplanmasına ve orada kalmasına neden olabilir.
- Dil hareketlerinde meydana gelen bozukluk; etkin çiğnemenin kaybolmasına neden olur ve yiyecek bolus haline getirilemez. Sonuç olarak gıda ağız boşluğundan boşaltılamaz. Bolusun arkaya doğru sürüklenememesiyle damakta kalıntı kalır. Yumuşak damakta velofaringeal kapanma bozulmasıyla, yiyeceklerin buruna kaçması görülebilir.

Yaşlı bireylerde ise yutma güçlüğü; başta nöromüsküler hastalıklar olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir. Nörolojik hastalıklar, baş-boyun ve özofagus kanserleri, metabolik bozukluklar gibi geniş bir hastalık kategorisi yutma güçlüğüne neden olabilir. Aşağıda yaşlı bireylerde yutma

aktivitesini olumsuz etkileyen bazı hastalık ve klinik durumlar verilmiştir (Yıldız, 2021):

- Yaşlanma süreci
- Kafa travmaları
- Serebrovasküler olay (SVO)
- Demans
- Myasthenia gravis (MG)
- Guillain–Barre Sendromu
- Poliomiyelitis
- Miyopati
- Parkinson hastalığı
- Romatoid hastalıklar
- Bilinç durumu bozuklukları
- Progresif sistemik sklerozis
- Sjögren hastalığı
- Üst sindirim sisteminde oluşan tümörler
- İyatrojenik hastalıklar
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Entübasyon/trakeostomi
- İlaçlar
- Şiddetli solunum yetmezliği

2.3. Yutma güçlüğü tipleri

Yutma işlevinin yerine uygun olarak getirilebilmesi için, ilgili kas ve sinirlerin koordinasyonlu çalışması gereklidir. İlgili kas veya sinirlerin herhangi birinde meydana gelen fonksiyon bozukluğu, yutma güçlüğüne zemin oluşturabilir. Yutmanın etkilendiği bölgeye göre, yutma güçlüğü üçe ayrılır:

- Oral disfaji: Oral kavitede görülen bir sorundan kaynaklanan yutma güçlüğüdür. Serebrovasküler olay gibi nörolojik bir problem sonrası dil kasında zayıflık, çiğneme güçlüğü ya da yiyeceği ağızda çevirememe gibi sorunlardan kaynaklanır.

- Faringeal disfaji: Boğaz bölgesinde görülen bir sorundan kaynaklanır. Bu bölgedeki sorunlara genellikle sinirleri etkileyen Parkinson hastalığı, inme veya amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörolojik bir hastalık neden olur.

- Özofageal disfaji: Yutma güçlüğüne yol açan sorun özofagustadır. Genellikle bir tıkanıklık veya irritasyon sonucu gelişir.

3. Yutma Güçlüğü ve Yaşlılık

Yaşla birlikte yutma fizyolojisi değişiklik gösterir. Kas kütlesini azalması ve konnektif dokunun elastikiyetini kaybetmesi yutma hareketi açıklığında azalmaya neden olur. Yaşla birlikte görülen bu değişiklikler aşağıdaki gibidir:

- Oral hazırlık evresinin uzaması,
- Yutulan içeriğin taşınmasını sağlayan peristaltik mekanizmanın yavaşlaması,
- Bu değişikliklerin etkisinin zamanla artması ve yutulan içeriğin üst hava yoluna kaçması,
- Yaşla birlikte ağız kuruluğunun artması, tat ve koku duyusundaki azalmaların yutmanın olumsuz etkilenmesine neden olması (Sura, 2012; Palmer, 2008).

Yutma fonksiyonunun yaşla birlikte azalma göstermesine rağmen; yutma fonksiyonu, özellikle 80 yaş sonrası bireyler için tehlike oluşturmaktadır (Nascimento, Cassiani, Santos, & Dantas, 2015).

4. Yutma Güçlüğünün Belirlenmesi

Yutma güçlüğünün kontrol altına alınması ve komplikasyonların önlenmesi için öncelikle erken dönemde tanılanması gerekmektedir (Rofes, Arreola, Mukherjee, & Clavé, 2014; Cheney et al, 2015). Yutma değerlendirmesinde amaç; güvenli yutmanın sağlanması, yeterli beslenmenin sağlanması ve olası diyet değişikliklerine karar vermek için özel tedavilere ihtiyacın belirlenmesidir. Yutma değerlendirmesi; kapsamlı hasta öyküsünü, klinik veya yatak başı değerlendirmeyi ve girişimsel (cihaz kullanımı) değerlendirmeyi kapsar. Hastaya uygun testlerin yapılmasında interdisipliner ekip iş birliği önemlidir. Yutma güçlüğü tanılamasında objektif ve subjektif olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Objektif yöntemler; fizik muayene, kapsamlı nörolojik değerlendirme, videofloroskopik yutma değerlendirmesi gibi sıralanabilir. Subjektif yöntemleri ise hasta öyküsü, yatak başı yutma ve yutma güçlüğü için geliştirilen ve çeşitli hastalık gruplarında kullanılabilen ölçeklerdir. Subjektif testler yutma güçlüğü hakkında önemli bilgiler verse de videofloroskopi olarak da bilinen "*Modifiye Baryum Yutma Çalışması (MBYÇ)*" altın standart olarak belirtilmektedir (Tohara et al, 2003).

5. Yaşlı Bireylerde Görülen Yutma Güçlüğünde Hemşirelik Girişimleri

Yutma güçlüğü yönetimi; en etkili biçimde yaşlı bireyin yeterli ve güvenli beslenmesini amaçlar. Eğer hemşire tarafından yutma işlemi güvenli

bulunmuyorsa; ağızdan beslenmeyi kolaylaştıracak yutma egzersizleri, manevraları veya stratejileri hastaya öğretilmelidir (Carnaby-Mann, & Crary, 2007).

Hasta öyküsü ve fizik muayene: Kapsamlı hasta öyküsünde yutma güçlüğü başlangıcı, ne zaman olduğu, ne kadar süredir devam ettiği, hangi besin veya durumlarda görüldüğü gibi yutmaya ilişkin tanımlayıcı bilgileri sormak önemlidir. Ayrıca hastanın mevcut diyet tercihi, aspirasyon pnömonisi geçmişi, kilo değişimi gibi sorular da sorulmalıdır. Yaşlı bireyin yutmayı etkileyecek hastalıkları ve geriatrik semptomları sorgulanmalıdır. Fizik muayene, kulak-burun-boğaz ve kraniyal sinirlerin değerlendirilmesini içermelidir. Yanı sıra; dudak kapanması, dil kuvveti ve hareketliliği, yüz simetrisi, ses kalitesi ve istemli öksürük kuvveti de değerlendirilmelidir. Yatak başı yutma denemesi yapılması, yutma seslerinin dinlenmesi, yutma esnasında oksijen satürasyonunun değerlendirilmesi gerçekleştirilmelidir (Palmer, 2008; Yıldız, 2021).

Diyet düzenlemeleri: Diyet düzenlemelerinde amaç, yaşlı bireyin ağız yoluyla güvenli, yeterli ve kolay beslenmesi amaçlanır. Yeni diyet düzenine uyumunun az olması veya düşük kabul edilebilirlik gibi sebepler yutma güçlüğü olan yaşlı bireyin yetersiz beslenme riskini artırabilir (Sura, 2012).

Katı besinlerle beslenirken; ekmekler kabuklarından ayrılmalı, besinle küçük parçalar halinde doğranmalı, çok kuru yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Su, kahve gibi açık/ ince sıvılar aspirasyon riskini artırır. Bu nedenle, kalınlaştırılmış/ koyulaştırılmış sıvılar ya da kıvam artıcı ajanlar ile sıvılar güvenli olan kıvama getirilebilir (Aksoy et al, 2015).

Postural düzenlemeler: Rezidü ve aspirasyon riskinin azaltılmasında baş ve vücut değişiklikleri önerilir (Ovayolu & Ovayolu, 2016). Pozisyon değişikliği sayesinde; alınan sıvı ve gıdaların GIS pasajından akışı ve akış süresinde değişiklik sağlanır. Böylelikle güvenli yutma sağlanarak hava yolu açıklığı korunmuş olur. Literatürde yutma esnasında çenenin öne eğilmesinin (chin down technique); etkili bir yöntem olduğu belirtilmektedir. (Palmer, 2008; Sura, 2012). Postür düzenlemesi ile örnekler ve etkileri aşağıda yer almaktadır:

- Semifowler pozisyon: Yutma esnasında yer çekimi etkisini azaltır. Alınan besin içeriği ne uygulanan basıncın artmasını sağlar.
- Lateral poziyon: Güçlü olan tarafa yatılması ile içeriğin yavaş ilerlemesi ve hava yolunun korunması sağlanır.
- Baş ekstansiyounu (chin up): Besin içeriğinin oral kavitenin arka kısmına gönderilmesini kolaylaştırır ve orofarinksin genişlemesini sağlar.
- Baş fleksiyonu (chin tuck): Hava yolu açıklığının korunmasını sağlar.

- Baş rotasyonu (head turn): Başın zayıf olan tarafa doğru eğilmesini içerir. Yutmadan sonraki rezidü miktarını ve aspirasyon riskini azaltır (Sura, 2012).

Yutma egzersizleri: Dudak kapanışı ve yanakların gerginliği hareketleri oral hazırlık fazında besinin ağız içinde kalmasını ve ağız içindeki bolus hareketini kontrol etmeyi sağlar. Dudak, yanak, dil ve çene için ayrı ayrı kas güçlendirme egzersizleri yapılabilir. Ayrıca faringeal yapıların eklem hareket açıklığı egzersizleri de programa eklenmelidir. Bu egzersizlerin uygulanmasında ve başarısında hemşirenin dil konuşma terapisti başta olmak üzere sağlık ekibinin diğer üyeleri ile işbirliği içinde olması önemlidir.

Sonuç olarak yutma güçlüğü, yaşlı bireylerde yaşlanma sürecine ve yaşlılık döneminde sık görülen hastalıklara bağlı olarak yaygın görülen bir durumdur. Kapsamlı değerlendirme, tanısal ve destekleyici yaklaşımların uygun kullanılmasıyla birlikte yaşlı bireylerde yaşam kalitesinin geliştirilmesi sağlanabilir. Hemşireler ise yaşlı bireylerle hastane, bakım evleri ve evde bakım hizmetleri gibi birçok alanda karşılaşabilir. Bu nedenle hemşirelerin yutma fizyolojisine ve yutma güçlüğü yönetimine dair bilgi ve beceri sahibi olması son derece önemlidir.

6. Referanslar

Aksoy, B., Ilgaz, F., Demirel, Z. B., & Özel, H. G. (2015). Disfaji Tedavisinde Kullanılan Kıvam Arttırıcılar ile Hazırlanan İçeceklerin Yapısal ve Duyusal Özelliklerine Etkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi, 43(3), 200-204.

Bahadır A. (2018). Yaşlılık ve Solunum Hastalıkları Kitabı,:Bölüm 23: Yaşlılarda Yutma Bozukluğu ve Aspirasyon Pnömonisi. TÜSAD Kitapları.

Boyraz, S. (2015). İnmeli bireylerde yutma ve beslenme [Swallow and nutrition in stroke individuals]. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Nursing-Special Topics, 1(1), 1-6.

Carnaby-Mann, G. D., & Crary, M. A. (2007). Examining the evidence on neuromuscular electrical stimulation for swallowing: a meta-analysis. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 133(6), 564-571.

Cheney, D. M., Siddiqui, M. T., Litts, J. K., Kuhn, M. A., & Belafsky, P. C. (2015). The ability of the 10-item eating assessment tool (EAT-10) to predict aspiration risk in persons with dysphagia. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 124(5), 351-354.

Daniels, S. K., Anderson, J. A., & Petersen, N. J. (2013). Implementation of stroke dysphagia screening in the emergency department. Nursing research and practice, 2013.

Nascimento, W. V., Cassiani, R. A., Santos, C. M., & Dantas, R. O. (2015). Effect of bolus volume and consistency on swallowing events duration in healthy subjects. Journal of neurogastroenterology and motility, 21(1), 78.

Ovayolu, N., & Ovayolu, Ö. (Eds.). (2016). Temel İç hastalıkları Hemşireliği: ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.

Palmer, J. B., Rudin, N. J., Lara, G., & Crompton, A. W. (1992). Coordination of mastication and swallowing. Dysphagia, 7(4), 187-200.

Palmer, J. L., & Metheny, N. A. (2008). How to try this: Preventing aspiration in older adults with dysphagia. AJN The American Journal of Nursing, 108(2), 40-48.

Rofes, L., Arreola, V., Mukherjee, R., & Clavé, P. (2014). Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. Neurogastroenterology & Motility, 26(9), 1256-1265.

Schepp, S. K., Tirschwell, D. L., Miller, R. M., & Longstreth Jr, W. T. (2012). Swallowing screens after acute stroke: a systematic review. Stroke, 43(3), 869-871.

Sura, L., Madhavan, A., Carnaby, G., & Crary, M. A. (2012). Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. Clinical interventions in aging, 7, 287.

Tohara, H., Saitoh, E., Mays, K. A., Kuhlemeier, K., & Palmer, J. B. (2003). Three tests for predicting aspiration without videofluorography. Dysphagia, 18(2), 126-134.

Vural, H., Çiyiltepe, M., & Aslan, F. (2004). Disfajili Hastanın Beslenmesi ve Hemşirelik Bakımı. Türkiye Klinikleri, 4(3), 202-10.

Yıldız Z. (2021).Yutma Bozukluklarında Tanı Ve Tedavi. Iksad Yayınevi.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 11

Environmental Effects of Inhalation Anesthetics
(Yusuf Ziya Çolak)

Environmental Effects of Inhalation Anesthetics

Yusuf Ziya Çolak
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
E-mail: yzcolak@gmail.com

1. Introduction

In recent years, we have been experiencing many negativities caused by climate changes in our daily lives. Many health authorities have described climate change as the defining challenge for health systems for the 21st century. But the healthcare industry is a leading emitter, accounting for 8% of total carbon dioxide (CO_2) emissions in the United States alone (1). The healthcare system supply chain, pharmaceuticals and medical equipments are seen as the main cause of these emissions (2).

Environmental footprint of perioperative procedures has the highest rate of all health services (3). In recent years, publications emphasizing the global warming potential (GWP) of inhalation anesthetics have been reported and and these reports have raised concerns about the impact of anesthetic practices on the environment (4).

1.1. Anesthetics Gases

The first apparatus for administering anesthetic drug inhalation was metal or glass tubing filled with diethyl ether or chloroform. In 1903, Harcourt used a chloroform inhalation one-way valve, and in 1908 Onberdonne provided a low-resistance air passage using the bladder or cecum of cattle as a rebreathing bag. Liquid nitrous oxide was used by Clover in 1876. Between 1910 and 1930, anesthesia machines similar to those in use today were developed by James Quatway and Sir Geofrey. In 1940, today's modern vaporizers came into use. In recent years, isoflurane, desflurane, sevoflurane and nitrous oxide are the most commonly used inhalation anesthetics.

1.2. Isoflurane

Isoflurane is the most potent of the volatile anesthetics in anesthesia clinics. It is formed by halogenation of methyl ethyl ether. Described as the gold standard anesthetic since the 1970s. Today, with the widespread use of desflurane and sevoflurane, its use has decreased.

1.3. Desflurane

Desflurane is similar to isoflurane. It differs only one atom from isoflurane. But this change has important implications. This reduces blood and tissue solubility. Therefore, the minimum alveolar concentration (MAC) of desflurane is five times higher than that of isoflurane. One of the advantages of desflurane is that it has very little serum metabolism. Thus, immune-mediated hepatitis is rare with desflurane use.

1.4. Sevoflurane

Sevoflurane is fluorinated methyl isopropyl ether. MAC of sevoflurane is two times higher than that of isoflurane. The smell is not bothersome and has a bronchodilator effect. This makes the administration of sevoflurane via facemask a viable alternative to intravenous anesthetics for anesthesia induction. It is metabolized to an acyl halide. A substance called Compound A may occur during the use of sevoflurane. It has been shown that this substance is dose-dependently nephrotoxic in rats. However, it has not been found to be associated with nephrotoxicity in humans.

1.5. Nitrous Oxide

Nitrous Oxide is not used alone for anesthesia. It is used as an adjuvant with opioids and volatile anesthetics. It is analgesic effective and potentiates the effect of volatile anesthetics with which it is used. Nitrous oxide tends to accumulate in confined spaces so it is not used in some surgeries such as tympanoplasty, laparoscopic procedures (5).

2. Greenhouse Gas Effect of Inhalation Anesthetics

A significant amount of inhalation agents administered to the patient for anesthesia are exhaled without being metabolized by the patient. These exhaled agents are directly mixed into the atmosphere. The effects of these halogenated and fluoridated agents mentioned above in the atmosphere have been the subject of research in recent years. About 300 million surgeries are performed each year. Considering that a significant amount of these surgeries are performed with inhalation anesthesia, we are talking about a serious environmental impact. According to a 2014 study, the total annual global impact of inhalation anesthetics is equivalent to the CO_2 emissions of one-third of passenger cars in Switzerland and most of this emission is due to desflurane use. Because desflurane has a high MAC value and a very low metabolism (6). The atmospheric greenhouse gas effect of desflurane is 15 times that of isoflurane and 20 times that of sevoflurane.

Isoflurane and sevoflurane have similar greenhouse gas effect. When these drugs are given with nitrous oxide, emissions are increased by 65% for

isoflurane and by 900% for sevoflurane. When nitrous oxide is used as a carrier gas, it makes a significant contribution to greenhouse gas emissions. In addition, these gases remain in the atmosphere for many years (Sevoflurane 1.2 years, isoflurane 3.6 years, desflurane 10 years, and nitrous oxide 114 years) which means that their atmospheric effects are cumulative (7).

It is also necessary to mention the effects of anesthetic gases in terms of staff working in the operating room environment. Abortion rates were found to be higher in pediatric anesthetists who frequently administer inhalation agents to patients through a face mask (8). Administer of inhalation agents with a face mask increases the amount of waste gas in the working environment. Furthermore, nitrous oxide has potential toxic effects on cell function through inactivation of vitamin B12 and it is also known to have negative effects on embryonic development.

2.1. How to Reduce the Amount of Waste Anesthetic Gas

Inhalation anesthetics are considered medically necessary. Therefore, there is no restriction for their use. However, there are various methods to reduce the amount of anesthetic waste gas. First of all, gas leaks that may occur in the anesthesia machine and breathing circuits should be prevented. For this, the anesthesia machine should be tested before each use, the connection points in the breathing circuits should be checked and the necessary calibrations should be made.

The amount of waste anesthetic gas is directly related to the amount of fresh gas flow (FGF) administered by the anesthesia machine. FGF consists of O_2, nitrous oxide and medical air coming from a central system or cylinders and connected to the anesthesia machine. These gases are also called carrier gases because they allow the inhaler anesthetic agent to reach the patient and they provide the tidal volume of the patient during mechanical ventilation. The most effective way to reduce the amount of waste anesthetic gas is low flow anesthesia (LFA). In short, LFA can be defined as the use of FGF below 1 Lt/min and the reuse of exhaled air after removing CO_2. Thus, the anesthetic gas that is exhaled without being metabolized is captured and reused. When the anesthetic agent used decreases, the amount of waste gas also decreases, and this method also provides financial savings. Also, LFA improves the dynamics of inhaled anesthesia gas, increases mucociliary clearance, maintains body temperature, and reduces water loss (6). It has become quite easy to perform LFA with modern anesthesia machines with advanced sensors, automatic modes and comprehensive software in use today.

Regional anesthesia can be performed in appropriate surgeries. Anesthetizing the patient's area to be operated with local anesthetic drugs creates sufficient conditions for surgery and there is no need to use inhalation anesthesia. Many orthopedic, obstetric and urological surgeries can be performed with regional anesthesia methods such as spinal block, epidural block, axillary block. In addition to not using inhaler anesthesia with these methods, the patient is protected from the side effects of general anesthesia.

Advances in photochemical air purification technology seem promising. This technology can theoretically clean the waste gases and its use in the near future will be beneficial (4). Finally, total intravenous anesthesia (TIVA) can be used in appropriate cases. Propofol is administered as an infusion for unconsciousness. Thus, there is no need to use inhaler anesthetic agents.

As a result, we should know that there are serious environmental effects in anesthesia methods, as in many business sectors, and we should effort to minimize these effects.

3. References

[1] Chung, J.W., Meltzer D.O. (2009). Estimate of the carbon footprint of the US health care sector. JAMA, 302:18, 1970-72.

[2] U.K. Sustainable Development Commission. NHS Eng Carbon Footprinting Report 2009.

[3] Sherman, J.D., Ryan, S. (2010). Ecological responsibility in anesthesia practice. Int Anesthesiol Clin, 48:3, 139-51.

[4] Sherman, J., Le, C., Lamers, V., Eckelman, M. (2012). Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. 114:5, 1086-90.

[5] Barash, P. G. (2017). Clinical Anesthesia: Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.

[6] Colak, Y.Z., Toprak, H.I. (2021). Feasibility, safety, and economic consequences of using minimal flow anesthesia by Maquet FLOW-i equipped with automated gas control. Scientific Reports, 8:11, 20074.

[7] Sherman, J.D., Ryan, S. (2010). Ecological Responsibility in Anesthesia Practice. International Anesthesiology Clinics, 48:3, 139–51.

[8] Gauger, V.T., Voepel, L.T., Rubin, P., Kostrzewa, A., Tait, A.R. (2003). A survey of obstetric complications and pregnancy outcomes. Paediatr Anaesth, 13, 490-5.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 12

Management of Clavicula Fractures in the Emergency Department

(Ömer Yüceer)

Management of Clavicula Fractures in the Emergency Department

Ömer Yüceer
Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Emergency Department
Email:omeryucel33@hotmail.com

Abstract:

The clavicula is one of the most common reasons for admission to the emergency department, which provides the connection between the upper extremities and the trunk, forming an S-shaped articulation with the manubrium sterni medially and the acromion laterally. It is mostly due to traumas such as falls, traffic accidents and sports injuries. The classification of clavicula fractures is based on the anatomical location of the fracture, the degree of displacement and the condition of the ligaments formed by the clavicula. The Neer and Allman classifications are most commonly used. There may be localized swelling, tenderness, and ecchymosis on the fractured clavicula. There may be limitation in movement.

Rib and scapula fractures, pneumothorax, hemothorax, brachial plexus and subclavian vessel injury should be considered in the differential diagnosis. Diagnosis can be made by direct radiography and CT. Conservative or surgical treatment can be applied depending on the condition of the fracture.

1. Etiology

The clavicula is a structure that provides the relationship between the shoulder, upper extremities and the trunk, and plays an important role in the protection of structures such as the lung, subclavian vessels and brachial plexus. Clavicula fractures, which constitute approximately 5% of the fractures admitted to the emergency department, are one of the most common causes of admission to the emergency department and are one of the most common fractures in childhood. Clavicula fractures are due to direct traumas such as falls, traffic accidents and sports injuries, as well as causes such as falling on an open hand. Approximately 80% of these fractures occur in the middle 1/3, 15% in the lateral 1/3, and 5% in the medial 1/3.

2. Anatomy

The clavicula, which begins to ossify long before birth, articulates with the S-shaped manubrium sterni medially and the acromion laterally. This

acromioclavicular and sternoclavicular joint connects the shoulder and upper extremity to the axial skeleton. The acromioclavicular and coracoclavicular ligaments formed here play an important role in ensuring the stability of the acromioclavicular joint formed by the clavicula. The middle 1/3 of the clavicula is the weakest part, and fractures are more common in this part. The subclavian vessels and the brachial plexus have a neighbourhood with this medial part.

3. Classification of Clavicula Fractures:

Classification of clavicula fractures is made according to the location of the fracture, its localization and the degree of the fracture.

Clavicula fractures occur in the middle 1/3 with 80%, lateral 1/3 with 15%, and medial 1/3 with 5%.

The Neer and Allman classifications are most commonly used in the classification of clavicula fractures.

4. Classification of Allman

Middle 1/3 Fractures of the Clavicula: This group of fractures is characterized as non-displaced and displaced. Nondisplaced fractures have less than 100% displacement and are usually treated conservatively. However, in displaced fractures, there is more than 100% displacement and the treatment is surgery.

Lateral 1/3 Fractures of the Clavicula:

They are the most common fractures of the clavicula after middle 1/3 fractures. There are 5 types.

In type 1, the fracture is lateral to the coracoclavicular ligaments. Trapezoidal and conoid ligaments are intact. Conservative treatment is preferred.

In type 2A, the fracture is medial to the coracoclavicular ligaments. Trapezioid and conoid ligaments are intact. Surgical treatment is preferred. In Type 2B, the fracture is between the coracoclavicular ligaments and the conoid ligament is ruptured. Surgical treatment is preferred.

In type 3 fractures, it is distal to the coracoclavicular ligaments and extends to the acromioclavicular joint. Conservative treatment is preferred.

Type 4 fractures are seen in pediatric age groups. It occurs especially in cases where the skeletal system is not developed. Conservative treatment is preferred.

In type 5 fractures, a small fragment of the clavicula is attached to the coracoclavicular ligaments. Surgical treatment is preferred.

Medial 1/3 Fractures of the Clavicula:

It constitutes the least common clavicula fractures. Its clinic is usually asymptomatic. Conservative treatment is preferred.

Fractures of the medial 1/3 of the clavicula may rarely be accompanied by vascular or thoracic injury. In this case, the treatment is surgery.

5. Clinical

Patients with clavicula fracture usually present with localized pain at the fracture site. There may be localized swelling, tenderness, and ecchymosis on the fractured clavicle. There is limitation in movement in the affected extremity. On examination, crepitation or a palpable deformity may be detected by palpation. However, when there is a high-energy injury, care should always be taken in terms of systemic trauma, especially pneumothorax and hemothorax. Because of the proximity of the clavicula to the brachial plexus and subclavian vessels, it is important to perform a complete neurovascular examination.

6. Differential Diagnosis

In the differential diagnosis, acromioclavicular and sternoclavicular joint injuries, rib and scapula fractures, pneumothorax, hemothorax, brachial plexus and subclavian vessel injury should definitely be considered in clavicula fractures.

7. Diagnosis

Radiography is used to detect clavicula and other fractures. However, it should be requested to see this joint on the acromioclavicular radiograph. CT may be needed when some fractures cannot be seen due to overlapping of structures. However, if there is suspicion or examination finding in high-energy traumas in terms of the proximity of the clavicula to the nerve, vascular structures and the lung, it may be necessary to request CT, USG, and angiography when necessary.

8. Treatment

Most clavicula fractures are nondisplaced and are treated conservatively. Conservative treatment includes immobilization with eight bandages and an arm sling. The treatment period is usually about 4-6 weeks in adults and 2 weeks in infants. However, open fractures or fractures with compromised skin integrity due to the fracture, displaced lateral or medial fractures,

fractures with neurovascular injury, fractures associated with coracoclavicular ligament rupture require an orthopedic consultation and surgical treatment is usually applied in these fractures.

9. Complications

There may be neurovascular complications due to the adjacent brachial plexus and subclavian vessels. Nonunion may occur, especially in older adolescents or lateral third fractures. Degenerative arthritis may be seen.

10. References

[1] Özşahin E., Erdem H., Boyan N., Oğuz Ö., (2018). Clinical morfometrisinin Klinik Önemi. Çukurova Medical Journal, 43(Suppl 1)139-145.

[2] Brent W., Sameer N., Samir M., Ryan C., (2018). Management of midshaft clavicle fractures in adults. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Vol.:26.:22. Doi:10.5435/JAAOS-D-17-00442.

[3] Robinson CM., (1998). Epidemiology and classification. The Bone & Joint Journal. https://doi.org/10.1302/0301-620X.80B3.0800476.

[4] Kihlström C., Möller M., Lönn K., Wolf O., (2017). Clavicle fractures:epidemiology, classification and treatment of 2422 fracture in the Swedish Fracture Register; an observational study. BMC Musculoskelet Disord. 15:18(1):82.

[5] Güneri B., Üzel M., (2017). Klavikula cisim kırıkları. Türkiye klinikleri J Orthop & traumatol-special topics. 10(3):204-12.

[6] Hyland S., Charlick M., Varacallo M., (2021). Anatomy, Shoulder and Upper limb, Clavicle. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

[7] Bariş A., (2010). Klavikula kırıklarında uygulanan tedavi yöntemlerinin klavikula uzunluğu fonksiyonuna etkisi. https://acikbilim.yok.gov.tr.

[8] James S., William B., (2021). Classifications in brief: The modified neer Classification for distal-third clavicle fractures. Clinical Orthopaedics and Related Research: 479(1)-205-209.

[9] Tintinali, J.E., (2017).

[10] Robinson CM., (1998). Fractures of the clavicle in the adult. Epidemiology and classifcation. J Bone Jt Surg Br. :80(3):476-84.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 13

Effects of Hypertension and Diabetes on Quality of Life of the Geriatric Population in Konya Province

(Ahmet Çizmecioğlu)

Effects of Hypertension and Diabetes on Quality of Life of the Geriatric Population in Konya Province

Ahmet Çizmecioğlu
Selcuk University Medical Faculty, Department of General Internal Medicine,
E-mail: mdahmet2002@gmail.com

1. Introduction

Aging is a biological process that causes physiological and anatomical changes and affects the entire organism. Aging begins after adulthood and continues throughout life. There is no set start or end time. During this period, physiological, biological, psychological, and functional adaptations occur in all human body systems (Blokzijl et al., 2016). These changes sometimes increase chronic diseases' prevalence due to their harmful effects. So that the chronic diseases that most affect the geriatric population in the world are; are health problems such as hypertension (HT), stroke, diabetes mellitus (DM), cancer, chronic lung diseases, etc (Cigolle, Langa, Kabeto, Tian, & Blaum, 2007). In addition, it is likely to have at least two chronic diseases in late life ("The State of Aging and Health in America," 2007).

One of the most important desires of this group in the advanced age of life is to meet their daily needs without any support. The goal here is not the "normal", but the best possible. For this reason, the quality of daily activities, the coexistence of chronic diseases, blood pressure control, and gender come to be preliminary among the determinants of quality of life (Artaud et al., 2013; King & Guralnik, 2010).

Hypertension is a widespread problem in older adults, with 70-80% prevalence (Muntner et al., 2018). Unfortunately, success rates in blood pressure control are inadequate in this period (Muntner et al., 2018). Although values above 130/80 mmHg are currently classified as hypertensive, isolated systolic hypertension cases above 140/90 mmHg are more common in old age (Staessen et al., 2000). The main mechanisms responsible for increasing systolic values are decreased arterial compliance, anemia, hyperthyroidism, and valve problems such as aortic insufficiency (Chobanian, 2007). At high blood pressure levels, patients are more at risk for myocardial infarction, renal dysfunction, stroke, and cardiovascular risk than hypertension with predominant diastolic values (Messerli et al., 2006; Young et al., 2002). In general, the proposal to improve physical activation, which is among the non-pharmacological treatment recommendations in treating hypertension, becomes more valuable in older ages.

Diabetes mellitus, which exhibits a similar progression with its complications, is also one of the fundamental problems in older ages. With the increase in life expectancy and body size, the prevalence of DM is also increasing. Although having diabetes in a late period brings fewer microvascular complications compared to the younger population, this situation will have the opposite prognostic effect for macrovascular complications. In addition, patients with DM are more prone to geriatric syndromes such as incontinence, encopresis, constipation, and functional deficiencies (Kirkman et al., 2012). Therefore, glycemic targets are as crucial as controlling risk factors. After evaluating the health status, treatment should be planned according to an HbA1c level of 7.5 to 8.5 (Kirkman et al., 2012). As in the treatment of HT, lifestyle changes have an important spot among the non-pharmacological treatment recommendations. Among these suggestions, which are led by increasing physical activity, the regulation of nutrition should not be neglected.

To date, many studies have been conducted on many diseases affecting the geriatric period. In this study, we tried to reveal how the geriatric population, between 11-14% in Konya, is affected by chronic diseases such as DM and HT, which is relatively high in our province, regarding physical functionality (*İstatistiklerle Yaşlılar, 2020*, 2021).

2. Study method

Our research is a prospective, cross-sectional study covering 2020-2021. Prior to the study, approval from the local ethics committee of Selçuk University numbered 2020/525 was obtained. The participants were planned to evaluate in two groups, the patient and the control group. The patient group consisted of patients over 65 years of age who had only DM or only HT, who mainly came to the Selcuk University Faculty of Medicine General Internal Medicine outpatient clinic, and who also wanted to participate in all social areas. The control group consisted of healthy people over 65 years of age without any chronic disease. Patients in the control group with orthopedic disorders secondary to senility were not excluded. The patient group was then divided into two categories according to their disease. Thus, we started to work with three groups consisting of DM, HT, and senile healthy people.

For the aim of the study, the Barthel Index was used to interrogate the quality of life in older ages (Kucukdeveci et al., 2000; Mahoney & Barthel, 1965). In the scale, which evaluates the functionality of the person in 10 categories in total, there is a principle of calculating the status of feeding, bathing, grooming, dressing, defecation control, incontinence, going to the toilet, mobilization ability, immobility, and climbing ability over 0 to 15 points in increments of five points. The total evaluation is made out of 100. Results under 20 points are considered total dependence; 20 to 40 points were

very dependent; 40 to 60 were partially dependent; A score of 60 to 80 was regarded minimally dependent, and a score of >80 was assumed independent. The Barthel Index is preferred in practice because it can also be evaluated with direct observation or with the information obtained from relatives.

Evaluations were made with free smartphone applications (medcalx, MDCalc) and directly filled-in printouts for each participant.

2.1. Statistical evaluation

Data were evaluated with SPSS v22 and GraphPad Prism v8. Ordinal and grouped data were noted according to their distribution. Accordingly, the Pearson data table was considered for data with normal distribution, and the Spearman data table for data with skewed distribution. In the descriptive statistics of the data, firstly, a standard index mean of the patient and control data was calculated. Then, the Independent t-Test was preferred to compare the normally distributed data of the patient and control groups, and the Chi-Square test was preferred for the categorical ones. The Mann-Whitney U test was used for continuous data showing the abnormal distribution of the DM and HT groups. In the evaluation, the limit of statistical significance became apparent when the p-value was less than 0.05.

3. Results

Our study includes a group of 300 patients diagnosed with sole hypertension, 150 patients diagnosed with merely DM, and a control group of 100 patients without any concomitant disease other than physical disability. The mean age was 76.34 ± 4.58 in the HT group, 74.51 ± 5.56 in the DM group, and 72.18 ± 3.72 in the control group. When the groups were evaluated totally, 54% of the participants (n = 297) were men, and 74.5% (n = 410) used medication due to their disease. The mean Body Mass Index (BMI) was 28.29 ± 3.87, and the mean disease year in those with HT and DM was 14.06 ± 10.14. While the mean total score according to the Barthel index was 83.32 ± 18.20, in the graded evaluation according to this score, three patients (0.5%) were total dependent, 23 patients (4.2%) were very dependent, and 49 patients (8.9%) were partially dependent, 81 patients (14.7%) were minimally dependent, and 394 patients (71.6%) were independent.

When we compared Hypertension and Diabetes patients with the control group as a common share, the mean BMI was 28.49 ± 3.70 in the patient group, while it was 27.43 ± 4.45 in the control group, and this difference was statistically significant (p = 0,029, df = 131,08, η = 0,008) (Figure 1a). There was no statistical difference in terms of gender (p = 0,824). According to the Barthel Index, the statistical significance of the total mean score between the

patient and control groups was as in Figure 1a (p = 0,05, df = 548, η = 0,013). Moreover, while it was as low as 82.61 ± 18.31 in the patient group, it was 86.55 ± 17.41 in the control group. There were more disabilities (28.9% to 26%) in the patient group in functional evaluations (p = 0,01).

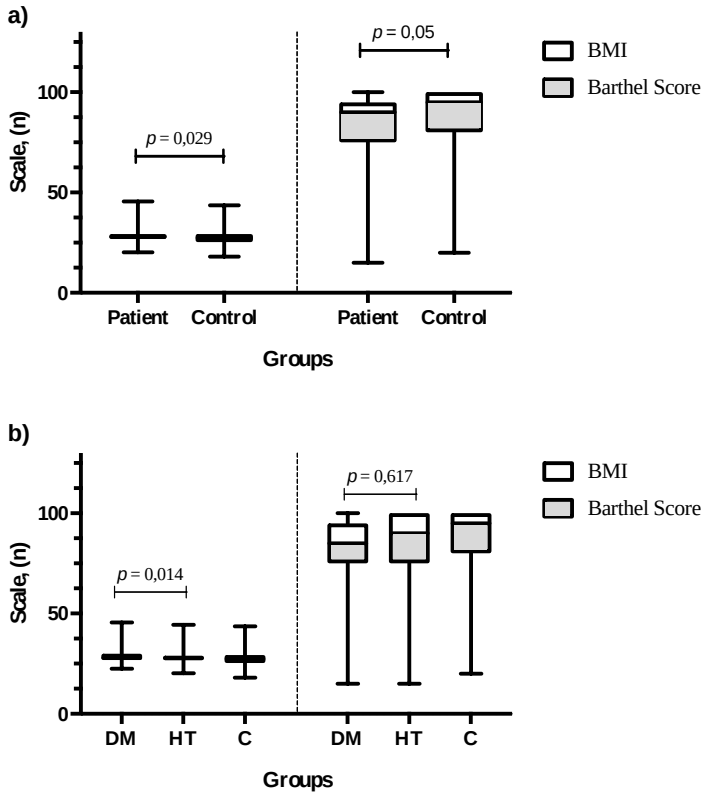
Descriptive statistics among patient groups are given in Table 1, and inferential statistics are given in Figure 1b.

Notable correlations were following; while BMI was negatively correlated with gender (p = 0.08, r = -0.112), Barthel score (p = 0.01, r = -0.350), level of disability (p = 0.01, r = -0.345), again, BMI was positively correlated with disease duration (p = 0.01, r = 0.169). Disease duration was negatively correlated with drug use (p = 0.01, r = -0.279), Barthel score (p = 0.01, r = -0.341), and dependency level (p = 0.01, r = -0.234).

Table 1: Demographic and functional data of patient groups

Evaluations	Diabetic (n = 150)	Hypertensive (n = 300)	*p* value
Gender, (M/F) (%)	44 / 56	46.7 / 53.3	0.592
BMI	29.15 ± 4.28	28.15 ± 9.56	0.014
Drug use, (%)	98	87.7	0.001
Disease duration, (year)	16.5 ± 9.4	15.7 ± 9.5	0.394
Barthel score	82 ± 16.61	82.9 ± 19.13	0.617
Disability (+), (%)	28.7	29	0.284
Total dependence, n (%)	1 (0.7)	2 (0.7)	0.999
Very dependent, n (%)	2 (1.3)	9 (3)	0.276
Partially dependent, n (%)	16 (10.7)	29 (9.7)	0.738
Minimally dependent, n (%)	24 (16)	47 (15.7)	0.927
Independent, n (%)	107 (71.3)	213 (71)	0.941

p values were calculated between diabetic and hypertensive groups, Independent T-test and Chi-square test were applied. BMI, Body mass index.



BMI, Body mass index; **C**, Control; **DM**, Diabetes Mellitus; **HT**, Hypertension

Figure 1: Comparison of body mass index and Barthel score; a) Between the patient and control groups, b) Between the Diabetic, Hypertensive and Control groups.

4. Discussion

Our study aimed to evaluate the influences of two critical chronic diseases such as DM and HT on the quality of life of the geriatric population in Konya. Both DM and HT individually achieved high scores in the Barthel index scores that we used to assess the quality of life.

As well as the adverse effects of chronic diseases on the geriatric period, aging also has predictive effects on chronic diseases. In an experienced but equally weary metabolism, there will be resistance to diseases or errors and deficiencies in process management. We found that the two significant chronic disease groups we had the opportunity to evaluate had lower quality of life scores than the control group. When the scores in the index were converted into categories, the patient group showed a nearly 3% higher

percentage of physical disability than the control group. Interestingly, the patient group was significantly overweight. Here, the issue limiting functionality can be obesity or chronic disease complications. Of course, it may be possible to evaluate obesity as a complication of chronic disease. On the other hand, the relationship between low BMI and geriatric syndromes was particularly emphasized in a study on geriatric conditions (Cigolle et al., 2007).

There was no difference between the total Barthel index scores between the HT and DM groups in the subgroup evaluation. However, the greater significance of the obese group in the diabetic group indicates that the share of chronic diseases is also significant in the index score differences between the patient and control groups.

Another subgroup evaluation revealed that the dependence rate was higher in the hypertensive group compared to the diabetic group. This can be considered hypertension being at a more practical level in the quality of the physical activity. Moreover, diabetes mellitus acquired in the later period of life has been explained by the lack of sufficient time to reveal microvascular complications (Kirkman et al., 2012). In addition, the long-term effects of hypertension, particularly systolic hypertension, may have a more significant impact on morbidity.

The use of random sampling type in our study may cause problems in detecting the further away patient, but the fact that the sampling was primarily from patients who came to a 3rd level hospital supports the fact that only local patients were omitted. In addition, more than the minimum number of samples (385) to represent the society for Konya province was taken.

In conclusion, chronic diseases affect physical performance quality in older ages. As well as the cumulative effects of chronic diseases, high BMI also affects the quality of life in old age. For Konya province, the performance quality of hypertensive patients is lower than that of diabetics.

5. References

Artaud, F., Dugravot, A., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Tzourio, C., & Elbaz, A. (2013). Unhealthy behaviours and disability in older adults: three-City Dijon cohort study. *BMJ*, *347*, f4240. doi:10.1136/bmj.f4240

Blokzijl, F., de Ligt, J., Jager, M., Sasselli, V., Roerink, S., Sasaki, N., van Boxtel, R. (2016). Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature*, *538*(7624), 260-264. doi:10.1038/nature19768

Chobanian, A. V. (2007). Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med, 357*(8), 789-796. doi:10.1056/NEJMcp071137

Cigolle, C. T., Langa, K. M., Kabeto, M. U., Tian, Z., & Blaum, C. S. (2007). Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med, 147*(3), 156-164. doi:10.7326/0003-4819-147-3-200708070-00004

İstatistiklerle Yaşlılar, 2020. (37227). (2021). Retrieved from https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2020-37227

King, A. C., & Guralnik, J. M. (2010). Maximizing the potential of an aging population. *JAMA, 304*(17), 1944-1945. doi:10.1001/jama.2010.1577

Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., . . . Older, A. (2012). Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc, 60*(12), 2342-2356. doi:10.1111/jgs.12035

Kucukdeveci, A. A., Yavuzer, G., Tennant, A., Suldur, N., Sonel, B., & Arasil, T. (2000). Adaptation of the modified Barthel Index for use in physical medicine and rehabilitation in Turkey. *Scand J Rehabil Med, 32*(2), 87-92. Retrieved from https://www.ncbi. nlm.nih.gov/ pubmed/10853723

Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J, 14*, 61-65. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950

Messerli, F. H., Mancia, G., Conti, C. R., Hewkin, A. C., Kupfer, S., Champion, A., . . . Pepine, C. J. (2006). Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med, 144*(12), 884-893. doi:10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005

Muntner, P., Carey, R. M., Gidding, S., Jones, D. W., Taler, S. J., Wright, J. T., Jr., & Whelton, P. K. (2018). Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation, 137*(2), 109-118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582

Staessen, J. A., Gasowski, J., Wang, J. G., Thijs, L., Den Hond, E., Boissel, J. P., . . . Fagard, R. H. (2000). Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet, 355*(9207), 865-872. doi:10.1016/s0140-6736 (99)07330-4

The State of Aging and Health in America. (2007). In C. f. D. C. a. P. a. T. M. C. Foundation (Ed.). Whitehouse Station, NJ: The Merck Company Foundation.

Young, J. H., Klag, M. J., Muntner, P., Whyte, J. L., Pahor, M., & Coresh, J. (2002). Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol*, *13*(11), 2776-2782. doi:10.1097/01.asn.0000031805.09178.37

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 14

İmmatür Granülosit Sayımı ve İmmatür Granülosit İndeksi Geriatrik Hastalarda Pnömoni Şiddetini ve Mortaliteyi Belirlemede Etkili midir?

(Hilal Akay Çizmecioğlu)

İmmatür Granülosit Sayımı ve İmmatür Granülosit İndeksi Geriatrik Hastalarda Pnömoni Şiddetini ve Mortaliteyi Belirlemede Etkili midir?

Hilal Akay Çizmecioğlu
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği,
E-mail: drhilalakay@hotmail.com

1. Giriş

Pnömoni akciğer parankiminin enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık her yıl 450 milyon kişiyi etkilemekte ve 4 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Pnömoni yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda daha agresif seyretmektedir (Dambrava et al., 2015). Pnömoni şiddetinin belirlenmesi; hastanın takip edileceği sağlık biriminin belirlenmesi, tedavi süresi ve tedavi seçimi için yol göstericidir. Ayrıca hastalığın mortalitesi hakkında fikir vermektedir.

Pnömoni şiddetini belirlemek amacı ile CURB-65 ve PSİ (pnömonia severity index) skoru sıklıkla kullanılmaktadır. CURB-65 skoru hesaplanırken bilinç bulanıklığı, hasta yaşı, solunum sayısı, diastolik kan basıncı ölçümü, kan BUN seviyeleri bilinmelidir. CURB-65 skoru 0 olan hastalara oral tedavi verilir, CURB-65 skoru 1- 2 olan hastalara kısa süreli hastane yatışı yapılır. CURB-65 skoru 3- 4- 5 olan hastalar yoğun bakımda takip gerektirir.

PSİ ise; yaş, cinsiyet ve bakımevinde kalma, konjetif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kanser, böbrek ve karaciğer hastalığı, taşipne, taşikardi, kan basıncı, konfüzyon, arteryel pH, üre, sodyum, glukoz, hematokrit ve arteryel oksijen basıncı, plevral sıvı varlığı ayrı ayrı puanlanarak hesaplanır. Pnömoni tanı, takip ve tedavisi sırasında birçok biyokimyasal test kullanılmaktadır. Bunlar PCT (prokalsitonin), CRP (C-reaktif protein), WBC (White blood cell) gibi belirteçlerdir (Brown, 2009; Muller et al., 2007; Niederman, 2008), bununla birlikte, İGC (immatür granülosit sayısı), İGİ (immatür granülosit indexi) gibi yeni kullanılan belirteçlerde enfeksiyonun göstergesidir (Ansari et al., 2003). İGC kanda bulunan olgunlaşmamış granülosit sayısını gösteren bir hemogram parametresidir. İGİ ise olgunlaşmamış granülositlerin olgun granülositlere oranını ifade eder ve çoğu klinisyen tarafından yeterince bilinmeyen bir inflamasyon belirtecidir (Park et al., 2017). Normalde sağlıklı insanlarda, gebelik ve yenidoğan dönemi dışında görülmeyen olgunlaşmamış granülositler, kemik iliği aktivasyonunun ve ciddi enfeksiyonun bir

göstergesidir (Park et al., 2017; Senthilnayagam et al., 2012). Otomatik hematolojik analizörlerde teknolojik ilerlemeler nedeniyle İGC ve İGİ, rutin bir tam kan sayımı (CBC) ile kolayca ve hızlı bir şekilde ölçülebilir (Ansari et al., 2003).

Son çalışmalar İGİ' nin ciddi sepsis ve kan enfeksiyonlarını belirlemede beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, CRP ve PRC gibi geleneksel belirteçlerden daha etkili bir belirteç olduğunu göstermiştir (Park et al.,2017; Ünal, 2018). Biz bu çalışmada 2019 Ocak- 2019 Haziran tarihleri arasında üniversite hastanesi iç hastalıkları kliniğinde, pnömoni tanısı ile yatarak tedavi alan hastaların CURB-65 ve PSİ skorları ile İGC, İGİ arasındaki ilişkiyi irdeledik. Bu yeni parametrenin hastalık aktivitesini ve mortaliteyi yansıtmadaki gücünü araştırdık.

2. Gereç ve yöntemler

Bu çalışma; retrospektif, kohort çalışması olarak planlandı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulunun 10.07.2019 tarih ve 2019/1973 karar onayı sonrasında örneklem Dahiliye kliniğinde 6 aylık süreçde yatırılarak tedavi edilen toplam 655 hastanın epikrizleri geriye yönelik taranarak, 65 yaş üzerindeki pnömoni tanılı 60 hastadan oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastaların epikrizleri incelenerek CURB-65 skoru ve mortalite durumları belirlendi. Hastaların rutin hemogram ve basit biyokimya testleri retrospektif olarak hastane medulla sisteminden incelendi. CRP, WBC, PRC, İGC, İGİ değerleri numerik değişken olarak not edildi. Hastalar tanılarına göre 6 gruba ayrıldı. Gruplar; kanser, kronik böbrek hastalığı (KBH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), sepsis, akut böbrek yetmezliği (ABY), diğer (kronik olup inflamasyonla ilgili olmayan hastalıklar) şeklindeydi. Hastaların akıbeti ölüm ve taburcu şeklinde not edildi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri not edildi.

2.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler Microsoft Excel (Microsoft Corp. USA) çalışma sayfasına kayıt edildi. Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22.0 for Windows (IBM software) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler (ortalama, standart sapma, frekanslar) hesaplandı. İki gruplu değişkenleri karşılaştırmada Independent Samples T-test kullanıldı. İki değişken arasında istatiksel olarak ilişki varlığı Spearman testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmamızın verileri şöyleydi; Pnömoni tanısı ile yatan 65 yaş üzeri 60 hastanın 33' ü (%55) erkekti. Olguların yaş ortalaması 72,3 ± 9,2 idi. Hastalar arasında en yaygın tanı grubu kanser 25 (%41,6) ve diğer 23

(%38,3) gruptu. KBY grubundan 4 (%6,6) hasta, KKY grubunda 3 (% 5) hasta, sepsis grubunda 2 (%3,3) hasta ve ABY grubunda da 3(%5) hasta bulunmaktaydı. Olguların takipleri sırasında 25'ü (%41,6) eks olurken 35' i (%58,4) taburcu oldu. CURB-65 ortalaması 3 ± 1,1 idi. PSİ skoru ortalaması 176,5 ± 58,9' du. Diğer tanımlayıcı özellikler tablosu Tablo 1.de verilmiştir.

İGC ve İGİ değerlerinin mortalite ile ilişkisini belirlemek için T testi kullanıldı. İGC - İGI değerlerinin mortalite üzerine etkisi olmadığı görüldü. İGC değerinin eks olan hasta grubundaki ortalaması 0,8 ± 1,7 bulundu, taburcu gruptaki İGC ortalaması 0,5 ± 2,0 bulundu. Eks-Taburcu grup arasında istatistiki anlamlı fark yoktu (p = 0,58).

İGİ'nin eks grubundaki ortalaması 4,0 ± 6,1 idi, taburcu grupta ise ortalama 1,7 ± 2,4 bulundu. Fark istatistiki olarak anlamlı değildi. (p = 0,1). Tablo 2. de İGC - İGİ ile mortalite ilişkisi verilmiştir.

Birçok korelasyonlar arasında önemli not edilebilenler şunlardı; CURB-65 ile PSİ (p = 0,001, r = 0,786), İGC (p = 0,023, r = 0,294) ve İGİ (p = 0,006, r = 0,352) arasında pozitif, PSİ ile İGC (p = 0,029, r = 0,283) ve İGİ (p = 0,005, r = 0,356) arasında orta derecede pozitif ve İGC ile İGİ (p = 0,001, r = 0,772) arasında güçlü pozitif korelasyon vardı.

Tablo 1. Tanımlayıcı Özellikler Tablosu

	YAŞ	CURB-65	PSİ	İGC	İGİ
Ortalama	72,38	3,05	176,58	0,64	2,70
Standart sapma	9,29	1,18	52,88	1,88	4,48

Tablo 2. İGC-İGİ ile mortalite ilişkisi

		n	Mean	P değeri
İGC	exitus	25	0,80 ± 1,74	0,588
	taburcu	34	0,53 ± 2,02	
İGİ	exitus	25	4,00 ± 6,18	0,101
	taburcu	34	1,79 ± 2,44	

4. Tartışma

Çalışmamız pnömoni hasta grubunda İGC, İGİ verileri ile yapılan ilk çalışmadır. Bernstein ve arkadaşlarının 2011 yılında sepsisli hasta grubunda yaptıkları çalışmada İGC ve İGİ' nin ağır sepsis tanısı koymada sensitif ve

spesifik olduğu sonucuna vardılar. Aynı çalışma PRC' nin sepsis tanısı koymada duyarlı olduğunu fakat CRP' nin duyarlı olmadığı sonucuna vardı (Bernstein et al., 2011). Yaptığımız çalışmada İGC- İGİ' nin pnömoni şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna ulaştık. Çalışmamız İGC-İGİ değerlerinin mortalite ile ilişkisi olmadığı sonucuna ulaştı. Bu bağlamda İGC-İGİ değeri pnömoni şiddetini ön görmekte iken mortaliteyi öngöremedi.

Ayres ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada 2' nin altındaki İGİ değerleri sepsis tanısını dışlamada duyarlı iken 3 ve üzerindeki İGİ değerleri sepsis tanısı için oldukça spesifikti (Ayres et al., 2019). Bizim çalışmamızda İGC ve İGİ' nin tanısal duyarlılığı değil mortalite ve hastalık şiddeti ile ilişkisi değerlendirildi. İGİ değişkeni ortalaması eks olan hasta grubunda taburcu gruba göre belirgin yüksekti fakat istatistiki olarak bu yükseklik anlamlı değildi.

Ansari ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışma sepsis grubu üzerinde yapılmış, 3 üzeri İGİ değerlerinin sepsis için spesifik olduğu bulunmuştur (Ansari et al., 2003). Bizim çalışmamızda hasta sayısı kısıtlılığı nedeni ile İGC ve İGİ' nin katagorik verileri çalışmamızda kullanılmamıştır.

Cornet ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada İGC ve İGİ' nin sepsis tanısı koyma ve prognozu öngörmede başarılı olduğu sonucunu buldular (Cornet et al., 2015). Bizim çalışmamızda ise İGC ve İGİ değerlerinin hastalık şiddeti ile ilgili olduğu fakat prognozu öngörmediğini bulduk.

Mathew ve arkadaşlarının 2014 yılında, akut apandisitli çocuklarda yaptığı bir başka çalışmada İGC perforasyonu yani şiddetli hastalığı öngörmede başarılı bulunmuştur, İGİ ise aynı başarıyı sağlayamamıştır (Mathews et al., 2014). Nierhaus ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışma ise İGC değişkeninin SIRS ve sepsisi saptamada başarılı olduğu fakat mortaliteyi öngörmediği sonucunu gösterdi (Nierhaus et al., 2013). Bizde çalışmamızda İGC-İGİ ile mortalite arasında ilişki bulamadık.

2018 yılında yapılan bir çalışmada İGC değerinin şiddetli bakteriyel enfeksiyon varlığını göstermede değerli olduğu sonucuna varıldı (Pavare et al., 2013). Biz de çalışmamızda hastalık şiddeti ile İGC-İGİ değerlerini ilişkili bulduk.

Park ve arkadaşlarının 2014' te yaptıkları çalışma İGİ değerinin sepsis şiddetini yansıttığı, mortaliteyi yansıtmadığı ve DİC ile ilişkili olduğunu saptadı. Bu çalışma kan İGİ ve laktat seviyelerinin komplikasyonları yansıtmada CRP, PRC, Wbc' den daha başarılı olduğunu gösterdi (Park et al., 2016). Çalışmamızda İGC- İGİ değerleri ile hastalık şiddetinin ilişkili olduğu sonucuna vardık, çalışmanın retrospektif planlanması nedeni ile laktat değerlerine ulaşılamamıştır.

Ünal ve arkadaşlarının 2019 yılında pankreatit tanılı hastalar arasında yaptığı çalışma İGİ değerinin nekrotizan pankreatit gelişiminin bir habercisi yani şiddetli hastalığın işareti olduğunu gösterdi (Ünal et al., 2019).

Sonuç olarak; çalışmamızın verileri ışığında İGC- İGİ geriatrik yaştaki pnömoni hastalarında, hastalık aktivitesini göstermektedir sonucuna ulaştık. Çalışmamız pnömoni tanılı hastalarda İGC-İGİ parametreleri ile yapılan ilk çalışmadır. Bu özelliği ile yol gösterici niteliktedir. Ancak çalışmanın spesifik yaş grubunda yapılmış olması, şiddet skoru düşük olan yani ayaktan tedavi verilen hastaların çalışmaya alınamaması ve hasta sayısının az olması nedeni ile çalışma sonuçlarını genellemek zordur. Hasta sayısının yüksek tutulduğu ve şiddet skorlarına göre hasta dağılımı homojen olan çalışmalar pnömonide hastalık şiddeti-mortalite-İGC-İGİ ilişkisini aydınlatmakta fayda sağlayacaktır.

5. Referanslar

Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. (2003) Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. Am J Clin Pathol. 120(5):795-799.

Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. (2019) Immature granulocytes index as early marker of sepsis. Int J Lab Hematol. 41(3):392-396.

Bernstein LH, Rucinski J (2011). Measurement of granulocyte maturation may improve the early diagnosis of the septic state. Clin Chem Lab Med. 49(12):2089-2095.

Brown JS. (2009) Biomarkers and community acquired pneumonia. Thorax 64: 556–558.

Cornet E, Boubaya M, Troussard X. (2015) Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. Int J Lab Hematol.37(5):e123-e126.

Dambrava PG, Torres A, Valles X, J Mensa, M A Marcos, G Peñarroja at al. (2015) Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur Respir J 32; 892- 901.

Mathews EK, Griffin RL, Mortellaro V, Beierle EA, Harmon CM, Chen MK et al. (2014) Utility of immature granulocyte percentage in pediatric appendicitis. J Surg Res. 190(1):230-234.

Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J et al. (2007) Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis 7: 10.

Niederman MS.(2008) Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. Clin Infect Dis 47:S127–32.

Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, Eismann NM, Whicman D Hedke J, et al. (2013) Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study. BMC Immunol.14:8. Published 2013 Feb 12.

Park JH, Byeon HJ, Lee KH, Lee JW, Kronbichler A, Eisenhut M, et al. (2017) Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Res 66: 863–70.

Park SH, Ha SO, Cho YU, Park CJ, Jang S, Hong SB. (2016) Immature platelet fraction in septic patients: clinical relevance of immature platelet fraction is limited to the sensitive and accurate discrimination of septic patients from non-septic patients, not to the discrimination of sepsis severity. Ann Lab Med.36(1):1-8.

Pavare J, Grope I, Gardovska D. (2018) Assessment of Immature Granulocytes Percentage to Predict Severe Bacterial Infection in Latvian Children: An Analysis of Secondary Data. Medicina (Kaunas).54(4):56. Published 2018 Aug 10.

Senthilnayagam B, Kumar T, Sukumaran J, M J, Rao K R. (2012) Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and utility in routine clinical practice. Patholog Res Int 2012:483670.

Ünal Y. (2018) A new and early marker in the diagnosis of acute complicated appendicitis: immature granulocytes. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 24: 434–9.

Ünal Y, Barlas AM. (2019) Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 25(2):177-182.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 15

Evaluation of Direct Light Transmittance of Composite Resins during Polymerization: A Radiometric Study

(Bilal Özmen, Zeynep Kaya, Hatice Zehra Bodur Güney)

Evaluation of Direct Light Transmittance of Composite Resins during Polymerization: A Radiometric Study

Bilal Özmen[1], Zeynep Kaya[2], Hatice Zehra Bodur Güney[3]
[1]*Ondokuz Mayıs University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics,*
E-mail: bilalozmen@hotmail.com
[2] *Ondokuz Mayıs University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics,*
E-mail: zeynepkaya.2508@hotmail.com
[3]*Giresun University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics,*
E-mail: dt.haticezehra91@hotmail.com

1. Introduction

With the emphasis on aesthetics as well as people's health, the use of restorative materials in tooth color has also started to increase in dental treatments. The most commonly used of these are light-cured composite resins. Composite resins are preferred by dentists because of their advantages such as they do not contain mercury, are biocompatible, can be attached to dental tissues, allow for conservative cavity preparation, support dental tissues remaining after caries cleaning, can be finished in a single session and low thermal conductivity; and preferred by patients because they are tooth-colored [1].

Composite resins consist of three main components: organic resin matrix, inorganic fillers and binding agent. It is formed by bonding the inorganic filler particles dispersed in the matrix phase with the intermediate binder silane agent, which is the intermediate linker [2]. The organic matrix contains high molecular weight dimethacrylates (Bis-GMA) and low viscosity dimethacrylates (TEGDMA). Other components in the composite resin material are; color stabilizers, color pigments and polymerization activation systems.

Composite resins are initially in the form of monomers and polymerized by various methods and become polymer. For the polymerization of light-cured composite resins, light with a minimum wavelength of 400-500 nm is required [3]. Today, the most common “light emitting diode” (LED) light devices are used for the polymerization of composite resins. These are produces visible light in the effective spectrum of 450-490 nm effective spectrum, which is close to ideal for composites [4,5]. LEDs are high-efficiency light sources. It is one of the advantages that it does not produce heat and, therefore, does not cause gingival or pulp irritation.

The degree of polymerization is one of the most important factors affecting the clinical success of composite resins. In order to understand that the degree of polymerization is sufficient, radiometers that can measure the power density of light sources with a wavelength of 400-525 nm in mW / cm^2 are used [6]. Radiometers can be analog or digital.

For maximum polymerization of composite resins, light should be applied in an appropriate wavelength range, at an effective intensity, in sufficient time and to reach the entire surface of the restoration. If these conditions are not met, ideal polymerization of the material cannot be mentioned. Incomplete polymerization reduces the hardness and elasticity module, preventing the physical and mechanical properties of the material from being at an optimum level, increasing the water absorption and solubility, causing cytotoxicity and coloration in restoration and there may even be a loss of restoration [7]. The polymerization of composite resins is based on some variables such as shade, translucency and size of fillers. Studies have shown that the color shade of composite resins can affect the polymerization process, dark composites weaken the energy passing through the composite so polymerization problems can occur [8].

Polymerization cannot be fully realized when composite resins more than 2 mm. Therefore, a more uniform polymerization can be achieved when the composite resin thickness is 2 mm [9]. In this study, it was aimed to evaluate the direct light transmittance of four different composite resins with the same color shade (A1) according to the VITA scale. According to the manufacturer's instructions, two of them can applied in 2.5 mm thickness and others are 2 mm.

The null hypothesis was that the direct light transmittance values of composites with different thicknesses are different from each other.

2. Materials and Methods

In this in vitro study, A1 color shade composite resin from 4 different brands was used. Manufacturers and contents of the materials used are shown in Table 1. Ten samples were prepared cylindrically type, for group A (Filtek Z250, 3M ESPE, USA) and group B (G-aenial Posterior, GC, Japan) 2.5 mm thicknesses and 8 mm diameter were prepared according to manufacturer’s instructions; for group C (Estelite Posterior, Tokuyama Dental, Japan) and group D (Ice Restorative System, SDI, Australia) 2 mm thicknesses and 8 mm diameter were prepared according to manufacturer’s instructions. Transparent strip was placed on a glass and the mold was placed on transparent strip. Composite resins were placed in the slot inside the mold and the excess was removed. Transparent tape and another glass were placed on it and pressure was applied slightly. Samples were placed on the reader of

a digital radiometer (SDI, Australia) without polymerization. The polymerization was carried out for 20 seconds with an electric LED light device (Woodpecker Led G, China) with 1000 mW / cm^2 light power intensity. The calibration of the device was done by Optomed company (Optomed, Measurement Calibration Electric. Medical. Sist. San. and Tic. Ltd. Şti, Istanbul). The light device was kept perpendicular to the sample for the polymerization process. A black rubber ring was applied to the end of the light device in order to prevent the light coming from the light device from spreading to the environment, to come directly to the sample and not to be exposed to daylight. During the polymerization, direct light intensity values passing through the sample were recorded at the 1st, 5th, 10th, 15th and 20th seconds of the measurements using a digital radiometer (SDI, Australia). Measurements were made at 21 ± 2 ºC room temperature.

The normality assumption of the data was examined by Shapiro Wilk test and it was determined that the data were normally distributed ($p>0.05$). Variance homogeneity tests were examined with Levene test and variances were found to be homogeneous. For these reasons, one-way analysis of variance was used in the analysis of the data. Duncan multiple comparison test was used to determine the differences between the groups. SPSS software (V 22.0) program licensed by Ondokuz Mayıs University was used in the analysis of the data. Descriptive statistics were mean ± standard deviation.

Table 1. Brand and contents of composites used in the study

Brand	Material Type	Material Content	Manufacturer	Lot no	Filler Rate
Filtek Z250 Anterior/ posterior (Grup A)	Microhybrid Composite	Bis-GMA, UDMA, Bis-EMA	3M ESPE, USA	N994523	weight %78 volume %60
G-aenial Posterior (Grup B)	Microhybrid Composite	UDMA, dimethacrylate co-monomer	GC, Japan	1903281	weight %76 volume 62
Estelite Posterior (Grup C)	Nano-hybrid composite	Bis-GMA, TEGDMA, Bis-MPEPP	Tokuyama, Japan	W131	weight %84 volume %70
Ice Restorative System Anterior/ posterior (Grup B)	Nano-hybrid composite	UDMA, Bis-EMA, TEGDMA	SDI, Australia	180435	weight %77,5 volume %61

Bis-GMA (bisphenol A-glycidyl methacrylate)
UDMA (urethane dimethacrylate)
Bis-EMA (bisphenol A diglycidyl methacrylate ethoxylated)
TEGDMA (tetraethyleneglycol dimethacrylate)
Bis-MPEPP (bisphenol A polyethoxy methacrylate)

3. Results

In this study, which was made with A1 color shade composites of four different brands and analyzed direct light transmittance, when the measurement times were taken into account, significant statistical differences were observed between the groups as shown in Table 2 ($p<0.001$). According to the table, the lowest direct light transmittance value was observed in group B in the first second, and the maximum direct light transmittance value was observed in group D in the 20th second. In group comparisons; in groups A and C, the direct light transmission value in the first second is lower than the subsequent measurement values ($p<0.002$). In both groups (A and C), it was understood that the direct light transmittance values at other measurement

times were similar, and the highest direct light transmittance value was observed at the measurement in 20 seconds. In group B, statistically significant differences were found between the first and 5th seconds measurements and, between the other values and the first and 5th seconds measurements (p<0.001). It was found that Group D had a more stable light transmittance from the beginning (p=0.121), but it had high light transmittance values than other groups at all measurement times (p<0.001) (Figure 1).

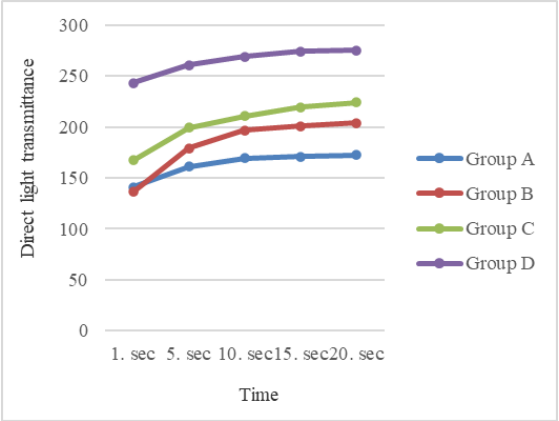


Figure 1. Example of a curve showing the increase in direct light transmittance values of composite resin samples (mW/ cm^2)

Table 2. Direct light transmittance values of composite resin samples

Time	**1**	**5**	**10**	**15**	**20**		
Groups	Mean ± Std error	Mean ± Std error	Mean ± Std error	Mean ± Std error	Mean ± Std error	F	P
Group A	141,06 ± 3,95cB	161,30 ± 4,59cA	169,65 ± 5,41cA	171,13 ± 5,52cA	172,63 ± 5,40cA	6,839	<0,001
Group B	136,61 ± 3,48cC	179,18 ± 3,96bcB	196,74 ± 4,14bA	200,90 ± 3,42bA	203,89 ± 3,18bA	58,209	<0,001
Group C	167,28 ± 7,43bB	199,40 ± 9,52bA	211,00 ± 10,07bA	219,35 ± 9,94bA	224,40 ± 11,18bA	5,495	<0,002
Group D	243,45 ± 7,69aA	260,73 ± 9,42aA	269,06 ± 9,79aA	274,10 ± 9,59aA	275,30 ± 10,01aA	1,971	0,121
F value	68,854	34,687	28,909	32,230	28,122		
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		

ABC (capital letters) indicates that there is a difference between the columns. abc (lowercase letters) indicates that there is a difference between lines.

4. Discussion

The direct light transmittance values of composites with different thicknesses are different from each other. Therefore null hypothesis of the study was accepted.

Composite resins are produced in different color shades for aesthetic reasons. In dentistry, colors are mostly expressed using the VITA scale. In this scale, the colors are basically divided into 4 as reddish brown, reddish yellow, gray and reddish gray. In order to give these shades to composite resins, various coloring agents are added to the composite structure. The polymerization depth of dark colored composite resins is less than composites produced in light color. In some studies, it was stated that the reason for this was the coloring agents added to the composite resin [10,11].

In this study, considering the effects of coloring agents on the light penetration of composites, all sample groups were selected in A1 color shade according to VITA scale. As a result of this study, direct light transmittance values of composite groups were found to be different. Even if the samples have the same color shade, different light transmittance values can be attributed with the material's content differences.

Composite resins can be classified according to the size of the filling particles; as Macro fillers (10-100 µm), Midi fillers (1-10 µm), Mini fillers (0.1-1 µm), Micro fillers (0.01-0.1 µm) and Nano fillers (0.005-0.01 µm) [12]. Studies on light scattering during the polymerization of composite resins have reported that this depends on the filler size contained in the material [13,14]. The light given to the composite surface for polymerization reflects from the surface of the filling particles during its passage through the composite resin and some of the light is scattered [14]. Using nano and micro hybrid filler types in our study, it was found that the filler type affected the direct light transmittance values. In the present study, nano-filled composites showed higher direct light transmittance values.

Composite resins organic matrix part contains various monomers such as UDMA (urethane dimethacrylate), Bis-GMA (bisphenol A-glycidyl methacrylate), TEGDMA (tetraethyleneglycol dimethacrylate), EGDMA (ethylene glycol dimethacrylate). While Bis-GMA and UDMA are high molecular weight, TEGDMA is low molecular weight and dissolves faster than other monomers [15,16]. In our study, direct light transmittance values of composites containing TEGDMA were higher. This may be related to the molecular weights of the monomers in the composites.

In the results of our study, the reason for the increase of light transmittance of Group B with time can be attributed to UDMA. Likewise, the reason why Group D has high transmittance at the start seconds can be

attributed to TEGDMA and its nanohybrid structure. In addition, the fact that the samples are 2.5 mm thick in Group B and 2 mm thick in Group D is another reason to consider.

In the polymerization process, as the thickness of the resin increases, the intensity and effectiveness of the applied light decreases inversely [11]. In previous studies, the polymerization amounts of composites of different thicknesses were tried to be evaluated and it was reported that the ideal polymerization was 2 mm thick except for bulk-fill composites. In conditions where the thickness of the composite resin exceeds 1.5 - 2 mm, the intensity of the light may be insufficient for polymerization, especially when using a dark colored composite [17,18]. In our study, 2 mm and 2.5 mm composite samples were prepared based on the manufacturer's instructions. It was observed that the direct light transmittance of the samples prepared 2.5 mm was less than 2 mm samples. Similar to this information, it was concluded that thickness significantly affects the direct light transmission values.

Photoinitiators are used to initiate polymerization in light-cured aesthetic restorative materials. The most well-known of these is the yellow colored camphoroquinone and it is sensitive to blue light with a wavelength of 450-470 nm. With the application of polymerization in sufficient time and power, the camphoroquinone loses its yellow color and becomes colorless [19,20]. In this study, where the light transmittance of the composites of 4 different brands of the same color shade was evaluated during polymerization; it is thought that the light transmittance increases from the beginning to the 20th second, and this situation may be related to the yellow photoinitiators becoming colorless over time.

Composite resins are produced in monomer structure and they rapidly transform from monomer structure to polymer structure with the onset of polymerization [11]. The increase in direct light transmittance from the beginning of the polymerization to the 20th second may be related to this structure change.

Different types of light sources or devices with high power can be used in polymerization. UV light devices, traditional halogen light devices, high energy intensity (turbo type) halogen light devices, plasma arc light units, laser polymerization units and light emitting diodes (LED) are some of them. LED light devices are generally the first choice because of their advantages such as not needing much power to operate, long life, slight and cordless, producing less heat compared to other devices [5,21]. In our study, a LED light source with electric was preferred to eliminate the differences regarding the light device.

5. Conclusions

In this study, direct light transmittance values of composite resins of different fill type (micro-nanohybrid), thickness (2 mm and 2.5 mm) and brand (4 brands) were evaluated during polymerization. It was found that the direct light transmittance values, which were initially low, increased in the following periods and the direct light transmittance values of the samples prepared in nano hybrid structure and 2 mm thickness were higher.

Even though the composites have the same color shade and thickness, it is thought that the differences in content can directly change the light transmittance values.

Considering the direct light transmittance values of composite samples, it has been proposed that the selection of nano-filled composite resins in restorative treatments can lead to an advantageous polymerization.

6. References

[1] Erçin Ö., Berkmen B., Durukan E., Arhun N. (2020) Awareness about dental amalgam among Turkish dentists and patients: a questionnaire and search engine based cross-sectional study. Int Dent J. Sep 29. doi:10.1111/idj.12610.

[2] Lopes-Rocha L., Mendes J.M., Garcez J., Sá A.G., Pinho T., Souza J.C.M., Torres O. (2021). The Effect of Different Dietary and Therapeutic Solutions on the Color Stability of Resin-Matrix Composites Used in Dentistry: An In Vitro Study. Materials (Basel) Oct 21;14(21):6267. doi:10.3390/ma14216267.

[3] Moldovan M., Balazsi R., Soanca A., Roman A., Sarosi C., Prodan D., et al. (2019). Evaluation of the Degree of Conversion, Residual Monomers and Mechanical Properties of Some Light-Cured Dental Resin Composites. Materials (Basel) Jun 30;12(13):2109. doi:10.3390/ma12132109.

[4] Eriwati Y.K., Khasanah K.N., Harahap S.A., Triaminingsih S. (2018). Effect of different light-curing sources on diametral tensile strength of bulk fill composite resins. Journal of International Dental and Medical Research May1;11(2):491-494.

[5] Drost T., Reimann S., Frentzen M., Meister J. (2019). Effectiveness of photopolymerization in composite resins using a novel 445-nm diode laser in comparison to LED and halogen bulb technology. Lasers Med Sci. 34:729–736. doi:10.1007/s10103-018-2651-1.

[6] Peris J.A.F., Cvitko E., Denehy G.E., Swift E.J. (1993) Effects of curing tip distance on light intensity and composite resin microhardness. Quintessence Int 24:517-521.

[7] Bakkal M., Yılmaz B., Durmus A., Durmus Z., Ozalp S. (2019). Polymerization characteristics of colored compomers cured with different LED units. J Appl Biomater Funct Mater. Jan-Mar;17(1). doi:10.1177/2280800019827805.

[8] Thome T., Steagall Jr W., Tachıbana A., Braga S.R.M., Turbino M.L (2007). Influence of the distance of the curing light source and composite shade on hardness of two composite. J Appl Oral Sci 15(6):486-491. doi:10.1590/s1678-77572007000600006.

[9] Hardy C.M.F., Bebelman S., Leloup G., Hadis M.A., Palin W.M., Leprince J.G. (2018) Investigating the limits of resin-based luting composite photopolymerization through various thicknesses of indirect restorative materials. Dent Mater. Sep 34(9):1278-1288. doi:10.1016/j.dental.2018.05.009.

[10] Kawaguchi M., Fukushima T., Miyazaki K. (1994). The relationship between cure depth and transmission coefficient of visible-light-activated resin composites. Journal of Dental Research 73:516–521. doi:10.1177/00220345940730020601.

[11] Hyun H.K., Christoferson C.K., Pfeifer C.S., Felix C., Ferracane J.L. (2017). Effect of shade, opacity and layer thickness on light transmission through a nano-hybrid dental composite during curing. J Esthet Restor Dent 29(5):362-367. doi:10.1111/jerd.12311.

[12] Cangul S., Adiguzel O. (2017). The latest developments related to composite resins. International Dental Research Aug31;7(2):32-41.

[13] Arimoto A., Nakajima M., Hosaka K., Nishimura K., Ikeda M., Foxton R.M., Tagami J. (2010). Translucency, opalescence and light transmission characteristics of light-cured resin composites. Dent Mater 26:1090-1097. doi:10.1016/j.dental.2010.07.009.

[14] Elgendy H., Maia R.R., Skiff F., Denehy G., Qian F. (2019). Comparison of light propagation in dental tissues and nano-filled resin-based composite. Clin Oral Invest 23:423–433. doi:10.1007/s00784-018-2451-9.

[15] Lempel E., Czibulya Z., Kovács B., Szalma J., Tóth Á., Kunsági-Máté S., Varga Z., Böddi K. (2016). Degree of conversion and BisGMA, TEGDMA, UDMA elution from flowable bulk fill composites. Int J Mol Sci 17:732. doi:10.3390/ijms17050732.

[16] Pratap B., Gupta R.K., Bhardwaj B., Nag, M. (2019). Resin based restorative dental materials: characteristics and future perspectives. Japanese Dental Science Review 55:126–138. doi:10.1016/ j.jdsr.2019.09.004.

[17] Dayangaç B. (2000). Kompozit Rezin Restorasyonlar. Ankara: Güneş Kitabevi LTD. Şti.

[18] Duruk G., Kızılcı E., Kılınç Ç.M. (2015). Rezin Kompozitlerin Mikrosertliğine Kompozit Kalınlıkları ve Işınlama Sürelerinin Etkisi. Turkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics 1(1).

[19] Jagtap T.A., Sonvane B.A., Dukare S.S., Sakhare M.D., Mahajan A., Tiwari H. (2020). Role of Photoinitiators on Commercial Resins: A Review. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research Sep1;8(9):22-25.

[20] Saraç D., Saraç Ş., Külünk T., Külünk Ş., Ural Ç. (2006). Kompozitlerin renk stabilitelerine ışık kaynaklarının etkisi. Hacettepe Dişhekimliği Dergisi 30(2):77-82.

[21] Hadole P.G., Daokar S.S. (2019). Light curing unit (devices). Int J Orthod Rehabil. 10:121-133.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 16

Optik Nörit
(Hasan Yaşar)

Optik Nörit

Hasan Yaşar
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD,
E-mail: yasar_hsan@hotmail.com

1. Giriş

Optik nörit (ON) tanısı esas olarak öykü ve klinik muayene ile konulmaktadır, 1.4-33/100000 oranında görülmektedir (1) ve etiyolojide demiyelinizan hastalıklar, enfeksiyonlar, inflamasyonlar, toksik nedenler ve genetik bozukluklar bulunmaktadır.

1.1. İdiopatik Optik Nörit

ON etiyolojisi için yapılan araştırmalarda genelde sebep birçok durumda bulunamayabilir ve bu durumda idiopatik ON olarak adlandırılır (2). Daha çok tek taraflı ve kadınlarda görülür, ağrılı göz hareketleri ve diskromatopsi ile karakterizedir, daha çok 18 yaş üstü ve 50 yaş altında görülmektedir, ancak bilateral olarakta görülebilmektedir. Görme keskinliği ve görme alanında bozulma ortaya çıkar ancak birkaç ay içinde düzelme eğilimindedir. Hastaların 2/3'ünde optik disk normaldir, 1/3 hastada optik diskte ödem tespit edilebilir. ON idiopatik görülebileceği gibi Multipl Skleroz (MS) ile ilişkili olabilir (3).

ON patogenezinde, aktive periferik T hücreleri, kan-beyin bariyerini geçerek sitokinlerin ve diğer inflamatuar mediatörlerin salınıma neden olur. Nöronal hücre kaybına ve aksonal dejenerasyona yol açarlar. Sıklıkla 4 şekilde görülmektedir. Hastaların görme şikayetlerinin olduğu ancak muayenede optik diskin normal olduğu retrobulber nörit, optik diskin ödemli olarak görüldüğü papillit, optik sinir kılıfının tutulduğu perinörit ve optik diskte ödem ve makula eksudalarının görüldüğü nöroretinit şeklinde görülebilmektedir. Papillit ve retrobulber nörit en sık MS ile ilişkilidir. Perinörit ve nöroretinit daha çok enfeksiyöz ve inflamautar hastalıklarla ilişkilidir (4). Genellikle tüm hastalarda diskromatopsi görülür. Çoğu kişi, kırmızı-yeşil ve mavi-sarı karışık renk kusurları gösterir, bunlardan biri veya diğeri baskındır. Etkilenen gözde pupiller ışık refleksi azalır, klinik olarak relatif afferent pupil defekti (RAPD) denir. Objektif, ancak spesifik olmayan bir optik nöropati belirtisi olarak saptanır. Bilateral vakalarda veya diğer gözde önceden optik nöropatisi olan vakalarda RAPD belirgin olmayabilir. ON hastalarında ek klinik şikayetler olarak Uhthoff fenomeni ve Pulfrich

fenomeni görülebilir. Uhtoff fenomeni, hastaların %50'sinde tanımlanabilen görsel semptomların egzersize veya ısıya bağlı olarak artmasıdır. Pulfrich fenomeninde ise optik sinirlerdeki iletim hızının asimetrisi nedeniyle bir nesnenin hareket yönünün anormal algılanmasının meydana gelmesi ve derinlik algısının bozulmasıdır (5).

MS ile ilişkili optik nörit ağırlıklı olarak genç kadınlarda ortaya çıkar, genellikle prognozu iyidir, iyileşme hızlıdır. ON tanısı konulan hastalar orbital ve santral sinir sistemi MR taramaları ile değerlendirilmelidir (3). Orbital MR, kompresif optik nöropati gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanının yapılmasını ve ON alt tiplerinin belirlenmesinin sağlar. Kontrastlı, yağ baskılı T1 ve T2 ile ince kesitli (≤ 2mm) orbital MR çekimi ile ON ayırıcı tanısının ve sınıflandırmasının yapılması amaçlanır (1). Yağ baskılı orbital MR ile optik sinirde, T1 ağırlıklı kesitlerde kontrast tutulumu veya T2 ağırlıklı kesitlerde optik sinir hiperintensitesi görülebilir. İdiopatik ve MS ilişkili ON ataklarında kontrastlı orbital MR'da optik sinir ön bölgesinde kontrastlanma görülmesi beklenmektedir (3).

MR ve lomber ponksiyon (LP), tanıyı doğrulamaya ve MS geliştirme riskini sınıflandırmaya yardımcı olabilir (1). MR'da demiyelinizasyonla uyumlu beyin beyaz cevher lezyonlarının varlığı, gelecekte MS'e dönüşüm riski taşıdığını göstermektedir (5). Yapılan çalışmalarda, omurilik lezyonlarının varlığı MS'e dönüşüm riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. MS ile uyumlu beyin lezyonları demiyelinizan karakterde, çoğunlukla beyaz cevherde periventriküler olarak yerleşmiş ve ventrikülere doğru uzanım gösteren, 3 mm'lik oval lezyonlarla karakterizedir (2). Normal beyin MR bulguları olan hastalarda 5 yıllık MS gelişme riski %16, 1-2 lezyonlu hastalarda %37, 3 veya daha fazla lezyonlu hastalarda %51 olarak bildirilmiştir (6). Beyinde en az bir lezyonu olan ON hastalarının yarısının 15 yıl içinde kesin MS tanısı aldığı bildirilmiştir (1).

McDonald kriterleri, demiyelinizan hastalığın mekanda ve zamanda yayıldığını kanıtlamak için gereken klinik, radyolojik ve laboratuvar kanıtlarını özetlemektedir. MS teşhisi için, ilgili beyin lezyonları ile en az iki nörolojik atak olduğuna dair klinik kanıtlara sahip olmak gerekir. Optik sinir, MS için tipik bir lezyon yeri olarak kabul edilmez. Bu nedenle 2017 McDonald kriterlerine göre, ON olan ve normal beyin MR'ı olan, ON olan ve MR'da tipik bir adet MS lezyonu olan hastalar MS için McDonald kriterlerini karşılamaz (3). Tanı için optik sinir harici MR bulguları, zaman ve mekanda yayılma için kullanılabilir (1).

Optik atrofi ve disk solgunluğu 4-6 haftada gelişir (2). Optik koherans tomografi (OCT), retina sinir dokularının ve retina sinir lifi tabakalarının (RSLT) kalınlığını değerlendirmek için kullanılan yeni bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda RSLT kalınlığının ölçülmesinin aksonal dejenerasyon

ve atrofiyi belirleyebildiği gösterilmiştir, düşük RSLT değerleri, bozulmuş görme fonksiyonu ile ilişkilendirilebilmektedir. OCT takipleri ile RSLT kalınlığının değerlendirilmesi, bir ON atağından sonra hastalığın seyri ile ilgili önemli bilgiler verebilmektedir (2). Çalışmalarda ON hastalarında ganglion hücre tabakalarının OCT ile incelenmesi sonrası, RSLT'den de önce etkilenmenin ve incelmenin başladığı bildirilmiştir (7).

Görme kaybının düzelmesi %80 oranında 2-3 hafta içinde kendiliğinden başlar ve 1 yıla kadar düzelmeye devam eder (5). Hastaların çoğu, tedavi görmese bile ilk ay içinde görme fonksiyonu düzelmeye başlar. İntravenöz yüksek doz kortikosteroidler görsel iyileşmeyi hızlandırır, ancak tedavi olmaksızın bile uzun vadeli görsel sonuçlar olumludur (3). Yapılan çalışmalarda IV metil prednizolon (IVMP) 1000 mg/ 3-5 gün önerilmiştir. Tedaviden sonra daha hızlı iyileşme görülmüş, ancak uzun vadeli görsel sonuçlarda plasebo ile arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Birçok nörolog ve oftalmolog, IV steroid tedavisinden sonra oral tedavi önermez. Düşük doz oral kortikosteroidler, etkili olmadıkları ve tekrarlama riskini artırdıkları için optik nörit tedavisinde kullanılmamalıdır. ON tedavisinde oral 1250 mg prednizon verilmiş ve IV yüksek doz steroid verilen grupla arasında iyileşme sonuçları arasında fark bulunmamıştır (3).

Bilateral olması, erkek cinsiyet, ağrısız olması, başlangıç yaşının 18 yaş altı ve 50 yaş üstünde olması, optik disk ödeminin ön planda olduğu, retinal eksudalar ve peripapiller kanamaların olduğu, iki haftadan daha uzun süren progresif görme kaybı olan, MR 'da optik sinir posterior kısımlarının ön planda tutulduğu, sinirin yarısından fazla uzun seyirli kontrast tutulumu olan, optik kiazmanın tutulduğu ve optik sinirde periferal kontrastlanmanın görüldüğü, tekrarlayan ON atağı olan hastalarda ON nedeni olarak nöromyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD), myelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ilişkili hastalık (MOGAD) ve diğer otoimmün, enfeksiyöz, inflamatuar nedenlerden kaynaklanabilmesi nedeniyle ileri araştırmalar yapılmalıdır (3, 5).

1.2. Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları

Nöromiyelitis optika, optik sinirleri ve omuriliği etkileyen bir inflamatuar, demiyelinizan hastalıktır. NMOSD, tek veya çift taraflı optik nörit (NMOSD-ON), beyin sapı, serebral ve diensefalik yapıları tutmaktadır. Astrosit aquaporin-4 su kanallarına karşı antikorlar (AQP4-IgG) tespit edilebilmektedir. Antikor tespit edilemeyenlere seronegatif NMOSD denmektedir. Antikorlar compleman aktivasyonu ile astrositleri hedefler ve oligodendrosit hasarına neden olmaktadır (1). AQP4-IgG pozitif olan NMOSD'de optik nörit genellikle şiddetlidir. Görme kaybı tipik olarak hızlı ve derindir. Kadınlarda daha fazla görülmektedir, ortalama başlangıç yaşı 40'tır ve MS'den daha yüksektir. MR'da T1'de optik sinirde kontrastlanma

veya T2'de hiperdens lezyonlar genellikle optik sinir uzunluğunun %50'sinden fazlasını etkiler ve posterior optik sinire veya kiazmaya uzanır. NMOSD hastalarında transvers miyelit, spinal MR'da en az 3 vertebral segmenti kapsayan uzunlamasına geniş intramedüller lezyonlar olarak görülür (3). Seropozitif NMOSD tanısı için AQP4-IgG pozitifliği bulunmalıdır. Bunun yanında optik nörit, akut myelit, area postrema sendromu (açıklanamayan inatçı hıçkırık veya bulantı ve kusma), akut beyin sapı sendromu, NMOSD'ye özgü tipik diensefalik MR bulgusu ile semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik sendrom, NMOSD'ye özgü beyin lezyonları ile semptomatik serebral sendrom bulgularından en az biri bulunmalıdır. Eğer AQP4-IgG antikoru negatifse alternatif tanılar dışlandıktan sonra sırasıyla ilk 3 bulgudan en az biri olmalı, diğer maddelerdende an az biri bulunmalıdır. NMOSD olan hastalarda, beraberinde romatolojik ve paraneoplastik hastalıklar bir arada bulunabilmektedir. Beraberinde araştırılması gerekir.

Tedavide beş gün boyunca günde 1000 miligram IVMP ile erken tedavi önerilmektedir. Semptomlar kötüleşirse veya düzelmezse plazma değişimini önerilmektedir. En iyi klinik sonuçlar, semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde IVMP ve plazma değişimi ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. NMOSD tanısı doğrulandıktan sonra uzun süreli immünosupresyon önerilir. Uzun süreli immünosupresyon için, azatioprin ve rituksimab en yaygın olarak reçete edilenlerdir ve birinci basamak tedaviler olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda rituximab'ın NMOSD'de azatioprin, prednizon ve mikofenolat mofetile göre relapsı önemli oranda azalttığı gösterilmiştir. Mikofenolat mofetil, metotreksat ve mitoksantron ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir.

AQP4-IgG seropozitif NMOSD'li yetişkinler için kullanılan diğer bir ilaç ekulizumab'tır. Ekulizumab, kompleman proteini C5'e bağlanan ve kompleman yolağı aktivasyonunu durduran hümanize bir monoklonal antikordur. Relapsları plaseboya göre önemli oranda azaltmıştır. İnebilizumab anti cd-19 monoklonal antikorudur ve NMOSD'de kullanılan bir diğer ilaçtır. IL-6 monoklonal antikoru satralizumab NMOSD-IgG pozitif hastalarda önemli oranda atakları azalttığı gösterilmiştir ve onay almış bir diğer ilaçtır.

1.3. Myelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru İlişkili Hastalık

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), oligodendrositlerin yüzeyinde bulunan bir proteindir (8). MOG antikorlarının (MOG-IgG) hedefi oligodendrositlerdir (9). Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve beyin sapı ensefaliti ile ilişkili olabilir. Çocuklar ADEM ile başvurabilirler (8). MOGAD nedeniyle oluşan optik nörit'in (MOGAD-ON) kadınlarda ve iki taraflı tutulumu sık görülür. Hastaların çoğunda optik disk ödemi vardır ve

tekrarlayan optik nörit ataklarına sahiptir. MOG-IgG pozitif hastalarda, romatolojik hastalık birlikteliği daha az yaygındır (1).

MR‘da MOGAD-ON, NMOSD-ON'dan farklı olarak optik sinirin ön kısmında kontrastlanma sergileme eğilimindedir ve optik sinirin yarısından fazlasını etkilemektedir. Ancak MOGAD-ON, vakaların %15 kadarında optik kiazmayı etkileyebilir. MOGAD-ON’da optik sinirde periferal kontrastlanma sık görülmektedir ve ayırıcı tanıda önemlidir. Beyindeki MOGAD’da oluşan demiyelinizan lezyonlar genellikle MS’ten farklı olarak jukstakortikal ve derin beyaz cevher, beyin sapı ve 4. ventrikülün çevresine lokalizedir (8). Ancak MOGAD hastalığındaki beyin MR çoğu kez normaldir (1). MOGAD’ta transvers miyelitin özelliği kontrast tutmayan, daha çok konus medullarisi tutan ve gri madde ile sınırlı olarak gözlemlenmektedir. Geçici seropozitifliğin monofazik hastalık ile, tekrarlayan bir hastalığın ise kalıcı seropozitiflik ile korele olduğu bildirilmiştir.

MOGAD-ON monofazik olabilir, ancak %85'inde tekrarlayan bir hastalık özelliğindedir. Yüksek doz IVMP (1000 mg) 3-5 gün verilir ve genellikle hızlı iyileşme ile sonuçlanır, 1-2 hafta sonra düzelme olmazsa plazma değişimi yapılabilir. İki ile altı aya kadar oral steroid (1mg/kg/gün) azaltılarak kullanılabilir, nedeni ise ortalama nüks zamanının ilk 6 ay içerisinde olduğunun gösterilmesidir. Uzun süreli, düşük doz oral steroid kullanımı ile erken nüks riskinin azaldığı gösterilmiştir (8). İlk ataktan sonra görme iyileşmesi kötüyse veya birden fazla atak geçirmiş hastalarda uzun süreli immünosupresyonun düşünülmesi gerektiğini önerilmektedir. Optimal tedavi ve tedavi süresi belirsizliğini koruyor, ancak en sık kullanılan tedaviler, rituksimab, IVIG, mikofenolat mofetil ve azatioprindir (1).

2. Sonuç

AQP4-IgG ve MOG-IgG antikorları pozitif olan hastalarda ON sıklıkla steroide yanıt verir veya bağımlıdır, bu nedenle IVMP'nin görsel sonucu etkilemediği idiopatik ve MS ile ilişkili optik nöritten farklıdır (9).

ON, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu, Sjögren sendromu, sarkoidoz, ve primer santral sinir sistemi vasküliti dahil sistemik inflamatuar hastalıkların bir belirtisi olabilir. Ayrıca sifiliz, tüberküloz, lyme hastalığı, batı Nil virüsü ve hıv gibi enfeksiyon etkenleriylede oluşabilir. Bazen paranazal sinüsleri içeren enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanabilir veya sistemik bir viral enfeksiyon sırasında ortaya çıkabilir (6).

3. Referanslar

[1] 1. De Lott LB, Bennett JL, Costello F. The changing landscape of optic neuritis: a narrative review. J Neurol. 2022;269(1):111-24.

[2] Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. Eye Brain. 2016;8:195-202.

[3] Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. Surv Ophthalmol. 2019;64(6):770-9.

[4] Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, Plant GT, Lee AG. Optic neuritis. Eye (Lond). 2011;25(7):833-42.

[5] Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. Int MS J. 2009;16(3):82-9.

[6] Pedro-Egbe CN, Fiebai B, Ejimadu CS. Visual outcome following optic neuritis: a 5-year review. Niger J Clin Pract. 2012;15(3):311-4.

[7] Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(9):1837-53.

[8] Gospe SM, 3rd, Chen JJ, Bhatti MT. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. Eye (Lond). 2021;35(3):753-68.

[9] Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2019;6(4):e572.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 17

Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Bifosfanatlar
(İrfan Üstündağ, Bahadır Sancar)

Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Bifosfanatlar

Arş. Gör. İrfan Üstündağ[1], Doktor Öğretim Üyesi Bahadır Sancar[2]
[1] *İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi,*
E-mail: irfan.ustundag@inonu.edu.tr
[2] *İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi,*
E-mail: bahadir.sancar@inonu.edu.tr

1. Bifosfanatların Tarihçesi

Bifosfonatlar, 19. yüzyılda Alman bilim adamlarının çalışmaları sayesinde sentezlenmesiyle, önceleri çeşitli sanayii türlerinde kullanılmıştır. Günümüzde fotoğraf teknolojisi ve bazı sanayii alanlarında halen kullanılmaya devam etmektedir. 1960'lı yıllarda bifosfanatların, hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engelleyip bu sayede kemik rezorpsiyonunun önüne geçtiğinin görülmesinden sonra tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak anti-tartar ajanı olarak diş macunlarının içinde ve tanısal radyolojide radyoaktif maddelerin kemiğe taşınması amacıyla kullanıldı(1). Ancak günümüzdeki asıl kullanım amacına başlanması, 1990'lı yılların başında en yaygın kullanıma sahip nitrojen içerikli bifosfonatlardan pamidronatın piyasaya sürülmesiyle malign hiperkalseminin tedavisinde intravenöz (IV) yolla kullanılmaya başlandı. Ardından Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan alendronat (Fosamax) oral yolla farmasötik olarak tablet şeklinde kullanımı ile osteoporozun güncel tedavisinde kullanılmaya başlandı(2). 2001 yılında FDA onayı alan zoledronik asitin IV uygulamalarının başlamasıyla artık metastatik kemik tümörlerini ve multiple myeloma tedavisinde en çok kullanılan ajanlardan biri haline geldi(3). Zoledronik asit; tümörleri önlemek, hastaların ağrı semptomlarını azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmek amacı ile sıklıkla kullanılan ilaçlardır.

2. Bifosfanatların Kimyasal Yapısı

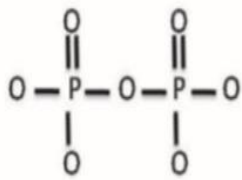
Tüm bifosfonat grubu ilaçlar, kemik mineralizasyonunu endojen düzenleyen inorganik pirofosfonatlara benzer kimyasal yapıdadır. Aralarındaki kimyasal farklılık sonucunda bifosfonatlar; asidik ortamda hidrolize olmaz ve bu sayede dokularda daha uzun sağkalım süresine sahiptir(4). Pirofosfat molekülü ortada bir oksijen atomunun iki fosfat grubuna (P-O-P) fosfoanhidrid bağları ile bağlanması sonucu meydana gelirler (Şekil 1). Bifosfonatlar ortada bir karbon atomunun iki fosfat grubuna (P-C-P), fosfoeter bağları ile bağlanması sonucu meydana gelir

(Şekil 1). Her bifosfonat, merkezi karbon atomuna bağlı farklı bir R1 veya R2 yan zincirine sahiptir (Şekil 1). Bu zincirler; R1 kemikteki hidroksiapatite bağlanarak kemiğe olan ilgiden, R2 farklı kimyasal gruplar bağlanabilmesinden dolayı antirezorptif mekanizmadan sorumludur ve antirezorptif etkinin potensini belirler.

Genel olarak, bir nitrojen atomu barındıran yan zincirler, nitrojen olmayan bifosfonatlardan daha güçlüdür. R2 zincirlerinde nitrojen içermeyen bifosfonat grubunda ilk sentezlenen bifosfonat bileşikleri yer almaktadır. Bu grup ayrıca 1. jenerasyon grubu olarak da adlandırılır. Etidronat, tiludronat ve klondronat, nitrojen içermeyen eski nesil bifosfonatlardır.

Nitrojen içeren bifosfonatlar 'Aminobifosfonatlar' olarak da adlandırılırlar. R2 zincirinde bulunan halkaya nitrojen grubunun eklenmesiyle 2. jenerasyon bifosfonatlar olan alendronat ve pamidronat elde edilmiştir. Daha sonra, 3. jenerasyon olarak bilinen heterosiklik halka yapısında nitrojen içeren daha kompleks bifosfonatlar (ibandronat, risedronat ve zoledronik asit) geliştirilmiş olup, potens etkileri arttırılmıştır(5).

Bifosfanat



Pirifosfat

Şekil 1: Temel pirifosfat ve bifosfonat molekülünün kimyasal yapısı

Nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde önemli bir görevi vardır. Güncel bir ilaç olup FDA onaylı Denosumab inhibitör RANKL'nın aktivatör reseptörüdür. Denosumab kemik metastazı yapan tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Denosumab da kemik dokusunda bifosfonatlara benzer etki gösterir ama etki mekanizmaları farklılık gösterir. Bifosfonatlar kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanarak etki gösterirken denosumab kemiğe bağlanmaz RANKL'dı inhibe edip osteoklastların gelişmesini ve aktivasyonunu engelleyerek kemiğin remodellingine negatif yönde etki gösterir(6). Bunun haricinde, denosumabın metastatik kemik tömür ve osteoporoz tedavisinde bifosfonatlardan daha başarılı olduğu ve doz uygulama süresinin daha kolay sağlandığı da görülmüştür(7). Denosumab, bifosfonatlardan farklı olarak, 25-30 günlük bir yarılanma ömrüne sahiptir ve kemiğe bağlanmamasından dolayı tedavi kesildikten sonraki 6 ay içinde eliminasyon beklenir ve osteonekroz riski azalmaktadır(8)(9).

Anjiojenik inhibitörler, çeşitli sinyal moleküllerine bağlanıp yeni kan damarlarının oluşmasını engeller(3). Bu ajanlardan Çenelerin İlaçla İlgili Osteonekrozuna (MRONJ) sebep olabilecek 2 ilacın olduğu ve bunların sunitinib ve bevacizumab'ın olduğu bildirilmiştir(10)(11). Denosumab, sunitinib ve bevacizumab gibi bifosfanat dışında ilaç kullananlarda da çene kemiğinde osteonekroz gelişimi izlendiğinden dolayı Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin (AAOMS) 2014'te yayımladığı bildiride, MRONJ adlandırılması, en son isimlendirme değişikliğidir(12).

3. Bifosfanatların Etkileri

Oral yolla kullanılan 1. jenerasyonlardan olan klondronat veya etidronat gibi bifosfonatlar, osteoklast apoptozunu indükleyerek etki gösterirler(13). 2. jenerasyon grubundaki alendronat, risedronat, pamidronat, zoledronat gibi bifosfonatlar mevalonat yolu enzimlerinden farnesil pirofosfat sentaz'ı inhibe ederek osteoklastların aktiviteleri için gerekli olan proteinlerin üretilmesini engelleyerek etki gösterir(14). Bifosfonatlar osteoklastlara, hidroksiapatitlere ve kemik yapımını indükleyen yerlere bağlanarak etki gösterir(15).

Bifosfonat grubundan olmayan ama MRONJ yapabilen denosumab yüksek ilgi ile RANKL'a bağlanarak etki gösterir. RANK reseptörlerine bağlantıyı engellemiş olup RANKL'dını inhibe eder. Bunun neticesinde osteoklastların gelişimesini, aktive olmasını engelleyerek antirezorptif etki gösterir(15).

Denosumab ve bifosfonat türevi ilaçların kemik dokusu üzerindeki etkileri benzer olmalarına rağmen etki mekanizmaları birbirinden farklılık gösterir. Bifosfonatların osteoklastlar üzerindeki etkisi, kemik mineral yapısına bağlanmaları ve sonrasında kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkmaları sonucunda olgun osteoklastlar tarafından ortamdan alınmaları ile gerçekleşir. Bunun sonucunda osteoklastların etkileri inhibe olmuş olur; fakat ortamda yapısal olarak normal olmayan osteoklastlar olabilir(16). Denosumabın etki mekanizması osteoklastların gelişmesi ve aktive olmasının engellenip ortamda osteoklastların bulunmaması şeklindedir. Ayrıca denosumab kemikte birikme eğilimi göstermez. Yarı ömrü yaklaşık 25-30 gündür ve ilaç bırakıldıktan sonra 6 ay içerisinde etkisinin eliminasyonu beklenir(15).

Anti anjiojenik ilaçlar ile antirezorptif ilaçlar kombine kullanıldığında MRONJ riskinin yükseldiği görülmüştür(17). Ancak yalnızca antianjiojenik ilaç (bevacizumab, sunitinid) kullanan hastalarda da MRONJ vakaları da bidirilmektedir. Tek başına anti anjiojenik ilaç kullanımına bağlı oluşan kemik osteonekrozu nadir görülmekte ve tam olarak insidansı bilinmemektedir(18).

4. MRONJ Olgularının Tanısı

Çene osteonekrozları klinik olarak birçok hastalıkta görülebilir. İlaçlara bağlı gelişen çene osteonekrozları; osteitis deformans, metastatik kemik tümörler, osteoradyonekroz ve multiple myeloma gibi hastalıklar klinik yada radyolojik olarak benzer olabilir, bunların ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir(19)(20). Bu doğrultuda Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) MRONJ tanısı için 3 kriter tanımlamıştır:

(1) Medikal hikayesinde antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç tedavisi görmüş olmalı,

(2) Maksillofasiyal bölgede 8 hafta yada daha uzun süreyle nekrotik ve ekspoze kemiğin bulunması,

(3) Baş-boyun bölgesine radyoterapi görmemiş ve metastatik kemik tümörü olmayan hastalar.

4.1. MRONJ'un Klinik Bulguları

Klinik olarak belirginleşmeden önce dental bir sebeple açıklanamayan diş ve çene ağrıları, maksiller sinüs ağrısı, oral ülserasyonlar, dişlerde patalojik mobilite varlığı gibi belirtiler(21); İlerledikçe ekspoze kemik yüzeyi(Resim 1) ve fistülizasyon varlığı, abse, selülit, alt dudakta parestezi ya da anestezi gibi semptomlar görülebilir(22).

Resim 1: IV bifosfonat kullanımına bağlı maksillada gelişen MRONJ'un klinik görüntüsü

(Resim yazara aittir.)

4.2. MRONJ'un Radyografik Bulguları

MRONJ vakalarındaki radyografi bulguları Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği tarafından rapor edilmiştir:

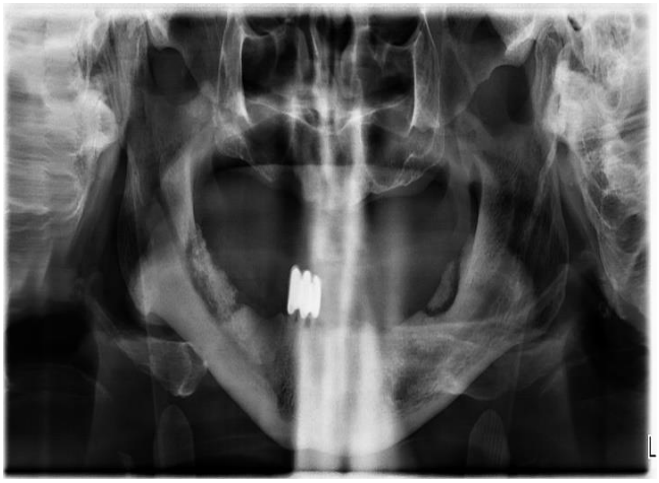
Lamina duranın osteosklerozisi, kortikal kemiğin erozyonu,

Periosteal reaksiyon, yeni kemik oluşumu ve sekestr oluşumu,

Trabeküler kemiğin bozulması, çekim soketinde gecikmiş remodeling,

İlerledikçe radyolusent alanlar daha çok görülür ve nadiren çene kemiği fraktürleri görülebilir.

MRONJ'un tanısı için bir çok radyolojik görüntüleme yöntemi kullanılır. Panoramik radyografiler (Resim 2), konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) en çok kullanılan yöntemlerdendir(23). Panoramik radyografiler erken dönemde bulgu vermezken KIBT'ler osteolitik lezyonları, çenedeki periosteal reaksiyonlardan gelişen sklerotik bölgeleri tespit etmede üç boyutlu görüntüleme ile yardımcı olur. MRG ise yumuşak doku tutulumunda tercih edilir(24). Ayrıca yeni gelişmekte olan Radyonükleotid görüntüleme (sintigrafi) kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini görüntülemede başarılı yöntem olup, erken tanı koyulmasında iyi bir alternatif olarak değelendirilebilir.



Resim 2: IV bifosfonat kullanımına bağlı mandibula çene kemiğinde gelişen MRONJ'un panoramik radyografi görüntüsü

(Resim yazara aittir.)

4.3. MRONJ'un Histolojik Bulguları

MRONJ lezyonlarının histopatolojik incelemeleri sonucunda;

Devital osteositlerin bulunabildiği nekrotik kemik(25), fekrotik kemik yüzeyinde eroziv alanlar(26), fibrozisle birlikte akut-kronik inflamatuar hücreler(27), mikrobiyolojik incelemede özellikle aktinomiçes bakterileri(27).

5. MRONJ İçin Risk Faktörleri

AAOMS; MRONJ gelişmesinde rol oynayan risk faktörlerini 3 grupta inceler. Bunlar;

1) İlaçla ilgili faktörler,

2) Lokal faktörler,

3) Sistemik ve demografik faktörler olmak üzere 3 grupta incelenir.

1) İlaçla İlgili Faktörler

a) Kullanılan ilacın nitrojen içerip içermemesi,

b) İlacın intravenöz yada oral olarak uygulanma şekli,

c) İlacın kullanılma süresi şeklinde.

2) Lokal Faktörler

a) Diş çekimi, periodontal cerrahi, dental implant uygulamaları gibi kemiği içeren cerrahi uygulamalar.

b) Kötü oral hijyeni, diş çürüğü, periodontal hastalık, protez kullanımı.

3) Sistemik Ve Demografik Faktörler

a) İleri yaş, cinsiyet, kemoterapi ya da radyoterapi görmek, tütün kullanımı, diyabet, otoimmün hastalıklar, steroid tedavisi, romatoid artrit.

6. MRONJ'un Evrelendirilmesi ve Tedavisi

Öncelikle bifosfonat tedavisine başlamadan önce hastanın tüm dental tedavileri bitmiş olmalıdır.

MRONJ tedavisinde amaç ağrı kontrolü, enfeksiyonu kontrol altına almak, kemik osteonekrozunu önleme, gelişmiş ise kemiğin çıkarılması veya ilerleyişini durdurmaktır.

MRONJ'un belirtileri klinik olarak 4 evrede görülmektedir(28).

Evre 0: Ekspoze kemiğin olmadığı ama nonspesifik semptomlar bulunduğu durum.

Evre 1: Enfeksiyon bulgusu yok ancak klinik olarak nekrotik ve ekspoze kemiğin olduğu durum.

Evre 2: Ağrı ve pürülan drenajda olabilen enfeksiyon belirtileri ile birlikte klinik olarak nekrotik, ekspoze kemiğin olduğu durum.

Evre 3: Evre 2'ye ek olarak alveol proçesin ilerisine uzanan nekrotik kemik varlığı, ekstraoral pürülan akışı, veya patolojik fraktürü gibi bulguların bir veya daha fazlasının olduğu durum.

Evrelere göre tedavi protokolü:

Evre 0: Semptomatik tedavi, oral hijyen için hasta eğitimi. Enfeksiyon belirtileri varsa antibiyotik tedavisi.

Evre 1: Oral hijyen için antibakteriyel ağız gargarası, takip edilmeli (3 ayda bir).

Evre 2: Antibakteriyel ağız gargarasına ek olarak antibiyotik tedavi, cerrahi debridman (enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla).

Evre 3: Evre 2 tedavisine ek olarak uzun dönem ağrı ve enfeksiyon varlığında rezeksiyon.

Çene osteonekrozuna neden olacak ajanları kullanan bireylerin tedavisine yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Bifosfanatların kemiğe bağlanmaları gerçekleştikten sonra yarılanma ömürleri yaklaşık 12 sene olduğundan, kemikte bozulmaksızın kaldığından ve hastalığın patofizyolojisi hala tam olarak belirlenmediğinden tedavisi tartışmalıdır(29). Genel olarak tedavi prensipleri koruyucu tedavi olarak mümkün olduğunca konservatif düşünme, MRONJ oluşumunun önlenmesi ya da oluşmuşsa semptomlara yönelik nekrotik ve ekspoze kemiğin alınması gibi yaklaşımlar olmuştur.

Uluslararası Myeloma Kuruluşuna (International Myeloma Foundation) göre bifosfonat kullanan ve cerrahi tedavi görmesi gereken hastaların 2-4 ay ilacı bırakmasıyla osteonekroz gelişme ihtimalinin önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir. Yapılan bazı çalışmalar paratroid hormon kullanımı ile kemikteki rejenerasyonun arttığından dolayı MRONJ gelişen hastaların kullanmasını tavsiye etmektedir. Bifosfonat ajanlara ara verip, 6 ay boyunca paratroid hormon kullanılması, kemiğin rejenerasyon oranını gösteren osteokalsin miktarının %74'e yükselmesini sağlar(4).

7. Alternatif Tedavi Yaklaşımları

MRONJ'un tedavisi için alternatif tedavi protokolleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir. MRONJ tedavisine alternatif olarak ozon gazı (O3) tedavisi(30), hiperbarik oksijen uygulanması(31), fotodinamik tedavi(32), düşük doz lazer uygulamaları(33), cerrahi debridman ya da rezeksiyon uygulamalarının ardından trombositten zengin plazma/fibrin uygulamalarının (34)(35) başarılı olduğu görülmüştür ve çalışmalar devam etmektedir.

8. Referanslar

[1] Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. Bone. 2011;49(1):2–19.

[2] Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clézardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. Cancer Lett. 2007;257(1):16–35.

[3] Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba L de, Hernández G. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. Oral Health Prev Dent [Internet]. 2015;13(5):385–93. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884045

[4] Soydan S, F V, Araz K. Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. Hacettepe Diş Hek Fak Der. 2009;33(3):61–8.

[5] Russell RGG. Bisphosphonates: From bench to bedside. Ann N Y Acad Sci. 2006;1068(1):367–401.

[6] You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2015;120(5):548–53. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2015.07.017

[7] Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol. 2014;19(2):403–10.

[8] Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2012;114(6):671–6. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.439

[9] Adresi Y, Corresponding /, Mehmet :, Şentürk F, Demirel S, Diş Ü, vd. İlaca Bağlı Olarak Görülen Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme Medication Related Osteonecrosis of The Jaws (Mronj): Review. 2017;

[10] Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Bone [Internet]. 2009;44(1):173–5. Available at: http://dx.doi.org/ 10.1016/j. bone.2008.08.132

[11] De Siqueira SRDT, Teixeira MJ, De Siqueira JTT. Orofacial pain and sensory characteristics of chronic patients compared with controls. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2013;115(6):e37–45. Available at: http://dx.doi.org/10. 1016/ j.oooo.2013.02.014

[12] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, vd. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2014;72(10):1938–56. Available at: http://dx.doi.org/ 10.1016/ j.joms.2014.04.031

[13] Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. Curr Osteoporos Rep. 2003;1(2):45–52.

[14] Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Rheumatol Rep. 2003;5(1):65–74.

[15] Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. Cancer Treat Rev [Internet]. 2015;41(5):455–64. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.007

[16] Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone [Internet]. 2011;48(4):677–92. Available at: http://dx.doi.org/ 10.1016/j. bone.2010.11.020

[17] Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, vd. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012;23(5):1341–7.

[18] Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Na \ ve Patient : Hindawi BioMed Res Int Vol. 2018;2018.

[19] Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: Follow-up study by 99mTc scintigraphy. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005;34(5):576–8.

[20] van der Waal RIF, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: Report of 24 cases. Br J Oral Maxillofac Surg. 2003;41(1):3–6.

[21] Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet]. 2015;27(4):479–87. Available at: http://dx.doi.org/ 10.1016/j.coms.2015.06.008

[22] Mânea HC, Urechescu HC, Balica NC, Pricop MO, Baderca F, Poenaru M, vd. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw – Epidemiological, clinical and histopathological aspects. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(3):825–31.

[23] Treister NS, Friedland B, Woo S Bin. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology [Internet]. 2010;109(5):753–64. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.12.005

[24] Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Nucl Med. 2009;50(1):30–5.

[25] Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, vd. Bisphosphonate-related jaw necrosis - Severe complication in Maxillofacial surgery. Cancer Treat Rev. 2007;33(1):58–63.

[26] Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, vd. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol. 2005;32 (11):1123–8.

[27] Dannemann C, Grätz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws: A new entity for clinicians. Swiss Med Wkly. 2006;136(31–32):504–9.

[28] Laimer J, Steinmassl O, Hechenberger M, Rasse M, Pikula R, Bruckmoser E. Intraoral Vacuum-Assisted Closure Therapy—A Pilot Study in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2017;75(10):2154–61. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.02.033

[29] Şahin O, Odabaşı O, Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Aliyev T. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;128(1):78–86.

[30] Ripamonti CI, Cislaghi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. Oral Oncol [Internet]. 2011;47(3):185–90. Available at: http://dx.doi.org/10. 1016/j. oraloncology. 2011.01.002

[31] Freiberger JJ. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2009;67(5 SUPPL.):96–106. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.003

[32] Mendonça JJ, Juiz-Lopez P. Regenerative facial reconstruction of terminal stage osteoradionecrosis and other advanced craniofacial diseases with adult cultured stem and progenitor cells. Plast Reconstr Surg. 2010;126(5):1699–709.

[33] Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: A retrospective analysis of 11 cases. Photomed Laser Surg. 2014;32(8):468–75.

[34] Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, vd. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41(11):1410–5.

[35] Şahin O. Leucocyte-Rich and Platelet-Rich Fibrin(L-PRF) for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) with Long Term Follow-up. Biomed J Sci Tech Res. 2018;2(2).

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 18

Pişme İşlemi Sırasında Oluşan Gıda Kirleticileri

(Merve Becit Kızılkaya)

Pişme İşlemi Sırasında Oluşan Gıda Kirleticileri

Merve Becit Kızılkaya
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD, Afyonkarahisar-Türkiye.
E-mail: merve.becit@afsu.edu.tr

1. Giriş

Gıda katkı maddeleri dışında kalan ve gıdalara istem dışı olarak bulaşan maddeler gıda kirleticileri olarak adlandırılır. Gıda üretim-tüketim zincirinin her aşamasında pek çok kimyasal; üretim koşullarına, ortamdaki çevre kirleticilerinin varlığına, saklama ve pişme koşullarına bağlı olarak gıdalara bulaşabilir. Hızlı endüstrileşme sonucu hayatımıza giren kimyasal kirliliklerden farklı olarak, pişme işlemi sırasında oluşan gıda kirleticilerine binlerce yıldır maruz kalınmaktadır ancak son yıllarda analitik yöntemlerin geliştirilmesi ile varlıklarının farkına varılmıştır.

Pişme işlemi gıdaların organoleptik özelliklerini geliştirmesi, sindirilebilirliğini artırması ve patojen mikroorganizmaları azaltması bakımından vazgeçilmezdir. Pek çok pişirme yöntemi bulunmaktadır. Kızartma, fırınlama ve kavurma gibi yüksek sıcaklık koşullarındaki pişme işlemi sırasında gıdalarda toksik bileşenlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Gıdalarda bulunan miktarlarda akut toksisiteye yol açmasının beklenmediği ancak uzun süreli maruziyetin farklı organlarda kansere yol açabileceği düşünülmektedir. Günlük hayatta sıklıkla tüketilen ve ısıl işlemlerden geçirilerek üretilen et, balık, patates, kahve ve fırın ürünleri gibi gıdaların tüketimi insan sağlığı açısından risk oluşturmaktadır (1,2).

Pişme işlemi sırasında *Maillard* reaksiyonu ve lipid oksidasyonu gibi bazı reaksiyonlar sonucu gıda kirleticileri oluşabilir. *Maillard* reaksiyonu, yüksek sıcaklığın etkisi ile, gıdalarda bulunan amin yapılı maddeler ile karbonil yapılı maddelerin enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonu olarak bilinir. *Maillard* reaksiyon ürünleri melanoidinlere (pigment) ve uçucu bileşiklere dönüşürler. Uçucu bileşikler karbonillere, esterlere, amidler (akrilamid) ve heterosiklik bileşiklere dönüşürler. Daha sonra furanlar, piroller, tiyofenler, tiyazoller, oksazoller, imidazoller, piridinler ve pirazinlere dönüşebilirler (3).

Günümüzde ısının neden olduğu *Maillard* reaksiyonu veya lipit oksidasyonu sonucunda 800'e yakın bileşik tanımlanmış ve bunların yaklaşık 50'sinin toksisite araştırmalarında mutajenik ve/veya karsinojenik bileşik olduğu gösterilmiştir (4).

Pişme işlemi sırasında oluşan başlıca gıda kirleticileri; heterosiklik aromatik aminler, akrilamid, 5-hidroksimetilfurfural, furan, polisiklik aromatik hidrokarbonlardır. Bu bileşiklerin gıdalarda oluşum mekanizmaları, toksisiteleri ve oluşumun azaltma yöntemleri gibi önemli konular göz önünde bulundurularak bir değerlendirme yapılacaktır.

2. Heterosiklik Aromatik Aminler

Heterosiklik aromatik aminler et ve balık gibi proteince zengin gıdaların yüksek sıcaklıklarda ve/veya uzun süreli pişme işlemi sırasında oluşan (ng/g veya ppb düzeyinde) bileşiklerdir. Mutajenik ve karsinojenik etkili geniş bir kimyasal grubu temsil eder (5).

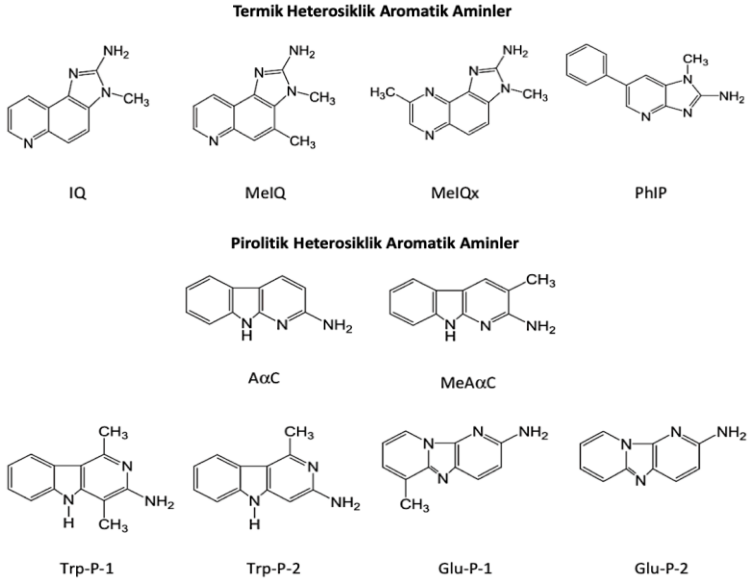
2.1. Heterosiklik Aromatik Aminlerin Kimyasal Özellikleri

1977 yılında gıdalardaki keşfinden sonra, bugüne kadar açıklanan 30'dan fazla bileşik pişmiş gıdalardan izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Bunlardan 10'unun kemirgenlerde mutajenik ve karsinojenik olduğu bilinmektedir (Şekil 1) (6,7).

Heterosiklik aromatik aminlerin 2 ana kimyasal sınıfı bulunmaktadır (8,9):

a. Aminoimidazoazoarenler (Termik heterosiklik aromatik aminler)
   - İmidazokinolinler (IQ tipi)
   - İmidazokinokzalinler (IQx tipi)
   - İmidazopiridinler

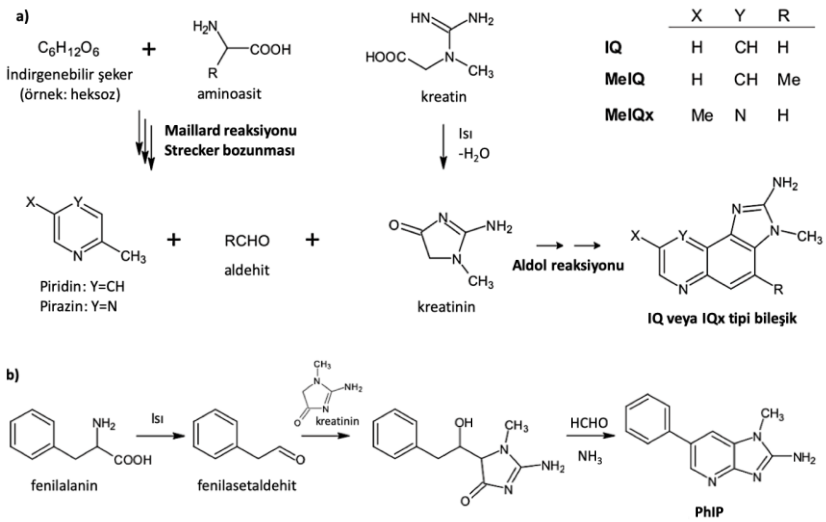
b. Aminokarbolinler (Pirolitik heterosiklik aromatik aminler)



Şekil 1. Karsinojenik heterosiklik aromatik aminlerin yapısı ve yaygın olarak kullanılan kısaltmaları (5)

2.2. Gıdalarda Heterosiklik Aromatik Aminlerin Oluşumu

Aminoimidazoazoarenler kızartma, kavurma gibi pişirme yöntemleri için kullanılan sıcaklıklarda, 100-300°C'de kolaylıkla oluşabilir. *Maillard* reaksiyonunun aminoimidazoazoarenlerin oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşumuna neden olan öncü maddeler: kreatin/kreatinin, aminoasitler ve şekerdir. IQ veya IQx iskeletinin, N-metil-2-aminoimidazol kısmının kreatin/kreatininden oluştuğu ve kalan kısımlarının ise heksozlar ve aminoasitler arasındaki *Maillard* reaksiyonunda oluşan *Strecker* bozunma ürünlerinden (piridin veya pirazinden) oluştuğu varsayılmaktadır. Aldol kümelenmesinin bir *Strecker* aldehiti veya ilgili *Schiff* bazı ile bu iki kısmı birleştirerek IQ veya IQx son ürününün oluşturduğu düşünülmektedir (Şekil 2-a) (8–10). İmidazopiridinler grubundan PhIP (2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b] piridin) ise, grubun diğer üyelerinden farklı olarak, fenilalaninden oluşan fenilasetaldehit ve kreatininin aldol kümelenmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2-b) (9,11,12).



Şekil 2. Aminoimidazoazoarenlerin (termik heterosiklik aromatik aminler) önerilen oluşum mekanizmaları: a) imidazokinolinler (IQ tipi) ve imidazokinoksalinler (IQx tipi) (8) ve b) PhIP (2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b] piridin) (11).

Aminokarbolinler ise daha yüksek sıcaklıklardaki (300 ^{o}C'nin üzerindeki) pişirme sıcaklıklarında, aminoasit veya proteinlerin pirolitik reaksiyonu sonucunda oluşurlar. Aminokarbonillerin oluşumuna neden olan öncü maddeler: kreatin/kreatinin varlığından bağımsız olarak aminoasitler veya proteinlerdir. Bu reaksiyonda yer alan aminoasitler ve proteinler arasında triptofan, glutamik asit, lisin, kazain, soya fasülyesi globülini yer almaktadır (8,9,12). Oldukça yüksek sıcaklıkta gerçekleşen bu reaksiyon, evde pişirme yöntemi uygulanan gıdalarda nadir rastlanır. Serbest radikal reaksiyonları ile aminokarbolin oluştuğu düşünülmektedir. Diğer aminokarbolinlerden farklı olarak norharman ve harman ekzosiklik amino grubu taşımamakta ve ko-mutajenik etkiye sahip oldukları belirtilmektedir (13).

Heterosiklik aromatik aminler en çok kızartma, ızgara ve kavurma yöntemleri ile pişitilmiş et, tavuk ve balıkta (ng/g düzeylerinde) tespit edilmiştir. Heterosiklik aromatik aminlerin oluşumu; gıdanın cinsi, pişirme yöntemi, pişirme süresi ve sıcaklığı, besinin pH'ı ve su aktivitesi, ısı ve kütle transferi, lipid seviyesi ve oksidasyonu, antioksidan kullanımı gibi birçok faktöre bağlı değişkenlik gösterebilir (8,12,14).

2.3. Heterosiklik Aromatik Aminlerin Toksikokinetik Özellikleri

Heterosiklik aromatik aminlerin toksisitesi metabolik aktivasyonuna bağlıdır. Başlıca metabolik aktivasyon yolu faz I ve faz II'dir. Ekzosiklik amino grubunun sitokrom p450 ezimleri (büyük ölçüde CYP1A2) aracılığı ile N-hidroksilasyonu sonucu genotoksik etkili N-hidroksi metaboliti oluşur.

N-hidroksi metabolitleri DNA ile doğrudan etkileşebilir ya da sitozolik enzimler (N-asetil transferaz, sülfotransferaz, prolil tRNA sentetaz ve fosforilaz) ile faz II biyoaktivasyonuna uğrayarak kararsız esterleri oluşturur. Oluşan kararsız ester ürünleri ise, DNA katımı oluşturma yeteneğine sahip reaktif ara ürününü (heteroaril nitronyum iyonu) oluşturur (15–17). Sonuç olarak, reaktif nitronyum iyonları aracılığı ile esterleşmiş N-hidroksi metabolitleri ve deoksiguanozinin C-8 atomunun (dG-C8) reaksiyonundan DNA katım ürünleri meydana gelir. DNA katım ürünleri, mutajenik ve karsinojenik potansiyeli değerlendirmede iyi bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (17,18).

2.4. Heterosiklik Aromatik Aminlerin Toksisitesi

Heterosiklik aromatik aminler kanser etiyolojisinde önemli ve güçlü mutajenlerdir. Heterosiklik aromatik aminlerin olası karsinojenisitesi *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite testleri ve yüksek dozda uzun süreli hayvan çalışmaları ile araştırılmıştır. Ames/*Salmonella typhimurium* testinde ve bazı memeli hücrelerinde mutajeniteye, fare fibroblastlarında morfolojik dönüşüme, insan hücrelerinde mikroçekirdek indüksiyonuna ve DNA zincir kırılmalarına (comet yöntemi ile) neden olduğu ve DNA katım ürünü oluşturduğu gösterilmiştir (5,15,18). Hayvan çalışmalarında ise karaciğer başta olmak üzere pek çok doku/organda kansere neden olabildiği gösterilmiştir (15,18,19).

Uzun süreli hayvan çalışmalarından ve genotoksisite testlerinden elde edilen kanıtlara dayanılarak Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) bazı heterosiklik aromatik aminleri çok muhtemel veya muhtemel insan karsinojeni olarak sınıflandırmıştır (Tablo 1) (6).

Henüz, bu toksik bileşiklerin insan karsinojeni olup olmadığı konusunda yeterli bilimsel kanıt mevcut değildir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar pişmiş etlerin sık tüketimi ile çeşitli kanser türleri arasında pozitif bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (20,21). Heterosiklik aromatik aminlerin gıdalar ile tüketiminin insanlarda kolorektal, prostat, meme, pankreas, akciğer, karaciğer ve gastrointestinal sistem kanser riskini artırabileceği bildirilmiştir (18).

Tablo 1. Çeşitli heterosiklik aromatik aminlerin Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından sınıflandırması (6)

Kimyasal İsim	Kısaltma	IARC Sınıflandırması
2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]kinolin	IQ	Grup 2A: Çok muhtemel insan karsinojeni
2-amino-3,4-dimetilimidazo[4,5-f]kinolin	MeIQ	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]kinokzalin	MeIQx	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b] piridin	PhIP	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
2-amino-9H-dipirido[2,3-b]indol	AαC	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
2-amino-3-metil-9H-dipirido[2,3-b]indol	MeAαC	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido[4,3-b]indol	Trp-P-1	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]indol	Trp-P-2	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
2-amino-6-metil-dipirido[1,2-a:3',2'-d]imidazol	Glu-P-1	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
2-amino-dipirido[1,2-a:3',2'-d]imidazol	Glu-P-2	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni

2.5. Gıdalarda Heterosiklik Aromatik Aminlerin Oluşumunun Azaltılması

İnsanlardaki karsinojenik etkisinin netlik kazanmamasından dolayı pişmiş gıdalarda heterosiklik aminlerin varlığına dair bir limit belirlenmemiştir. Ancak gıdalarda oluşumunun en aza indirilmesi ve maruziyetin azaltılması tavsiye edilmektedir (16). Bunun için pişirme yöntemlerinin değiştirilmesi özellikle ızgara veya kızartma gibi yöntemlerin yerine haşlama veya buharda pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Ayrıca mangalda yapılacaksa mikrodalgada ön pişirme uygulanması, gıdaların ateş ile doğrudan temasının engellenmesi, kızartılmış gıdalar tüketilmeden önce kararmış-yanmış kısımların uzaklaştırılması, et tüketimi ile birlikte salata ve benzeri garnitürler tüketilmesi ve antioksidanların kullanılması tavsiye edilmektedir (14,22,23).

3. Akrilamid

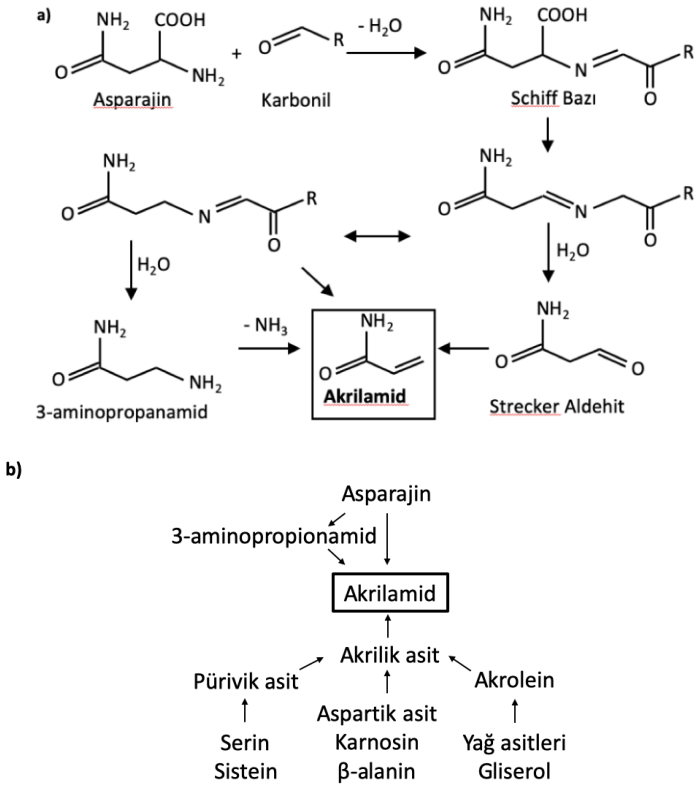
Akrilamid, karbonhidrat içeriği yüksek gıdalarda, ısıl işlem uygulanması ile açığa çıkan bir bileşiktir. Akrilamid günümüzde çeşitli sanayi alanlarında yer alan poliakrilamidin sentezinde monomer olarak kullanılmakta ve ayrıca tütün dumanının bir bileşeni olarak da bilinmektedir. Gıdalardaki keşfi, 2002 yılında İsveç Ulusal Gıda Ajansı ve Stockholm Üniversitesi'ndeki bilim insanlarının araştırmalarına dayanmaktadır (24).

3.1. Akrilamidin Kimyasal Özellikleri

Akrilamid (2-propenamid, CH_2=CH-CO-NH_2), beyaz katı kristal görüntüye sahip, kokusuz, doymamış bir çift bağ içeren bir amiddir. Düşük molekül ağırlığına (71,09 g/mol) sahip olması ve suda çözünürlüğünün yüksek olması, çeşitli biyolojik membranlardan kolaylıkla geçmesini sağlar. Yapısında taşıdığı elektrofilik çift bağ ile biyolojik moleküllerde bulunan amino (-NH_2) ve sülfidril (-SH) gibi nükleofilik gruplar ile kolaylıkla reaksiyona girebilen reaktif bir moleküldür (3,25).

3.2. Gıdalarda Akrilamid Oluşumu

Akrilamid kızartma, kavurma ve fırınlama gibi yüksek sıcaklık (120°C'den fazla) ve düşük nem koşullarındaki pişme işlemleri sırasında, *Maillard* reaksiyonlarının bir ara ürünü olarak meydana gelir. Gıdalarda asparajin aminoasitindeki amino grubu ile indirgen şeker moleküllerindeki karbonil grubu arasındaki reaksiyonun temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (Şekil 3-a) (3,26,27). Akrilamidin tüm oluşum mekanizmaları bilinmese de farklı amino asitler ve farklı mekanizmalar ile gıdalarda akrilamid oluşabileceği düşünülmektedir (Şekil 3-b). Beta-alanin, karnosin ve aspartik asitin akrilik asit oluşumu ile akrilamid meydana gelebilir. Bunun dışında serin ve sisteinin dehidratasyonu ile oluşan pirüvik asit, akrilik asite ve akrilamide dönüşebilir. Ayrıca, yüksek ısıdaki lipidlerin (okside yağ asidi ve gliserol) ve akroleinin akrilamid oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Akrolein lipit, aminoasit ve proteinlerin bozulması ile meydana gelen üç karbonlu aldehittir ve *Maillard* reaksiyonunun ara bileşenlerinden biridir. Akroleinin oksidasyonu sonucu akrilik asit ve akrilamid oluşabilmektedir (1,27).



Şekil 3. Pişme işlemi sırasında gıdalarda akrilamid oluşumu için önerilen mekanizma: a) *Maillard* yolu (26) ve b) alternatif yollar (27).

Gıdalardaki akrilamid maruziyetinin değerlendirmek üzere, FAO/WHO Ortak Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA), akrilamidin 1 µg/kg/gün alımının genel nüfus için ortalamayı temsil ettiği belirtilmiştir (28). Gıdalardaki akrilamid miktarı gıdanın içeriği ve pişme yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Akrilamidin en fazla bulunduğu gıdalar kızarmış patates ürünleri (patates kızartması, patates cipsi), tahıl bazlı gıdalar (bisküvi, kraker, ekmek, kahvaltılık gevrekler) ve kahve olarak açıklamıştır (29–31).

Türkiye'deki gıda analiz çalışmalarında sırası ile kraker (1072 ng/g), patates cipsi (433 ng/g), bisküvi (389 ng/g), kek (204 ng/g), bebek mamaları (149 ng/g), mısır cipsi (132 ng/g), kurabiye (126 ng/g), kahvaltılık gevrek (112 ng/g), ekmek (108 ng/g), ızgara sebzeler (107 ng/g), gofret (106 ng/g) ve çikolatada (57 ng/g) akrilamid seviyesi yüksek görülmüştür (32). Akrilamid çiğ gıdalarda, kaynatma ve buharda pişirme yöntemleri ile pişen gıdalarda tespit edilmemiştir. Araştırmalar derin yağda kızartma yerine hava ile kızartma (*air-frying*) yöntemi ile akrilamid oluşumunun büyük ölçüde azaltılabileceğine işaret etmektedir (33).

3.4. Akrilamidin Toksikokinetik Özellikleri

Gıdalar ile oral yoldan alınan akrilamid, hızla emilerek tüm dokulara dağılabilmekte, plasenta ve anne sütüne geçebilmektedir. Akrilamid, büyük ölçüde sitokrom p450 2E1 aracılığı ile epoksidasyona uğrayarak ve ayrıca glutatyon ile konjuge olarak metabolize edilir. Hem akrilamid hem de reaktif epoksit metaboliti (glisidamid), *in vivo* hemoglobin, serum albüminleri, DNA ve enzimlere bağlanabilmektedir. İnsanlarda glisidamid oluşumunun, hayvanlara kıyasla, daha az önem taşıdığı görülmüştür. İdrarda bulunan hemoglobin katım ürünleri (uzun süreli maruziyet) ve merkaptürik asit metabolitleri (kısa süreli maruziyet) biyogösterge olarak kullanılabilmektedir (34–36).

3.5. Akrilamid Toksisitesi

İn vitro ve *in vivo* memeli çalışmalarında, akrilamidin gelişimsel ve üreme sistemi üzerine de toksik etkileri tespit edilmiştir. Akrilamid hayvan ve insanlar için nörotoksiktir (34,37). Akrilamidin advers etki gözlenmeyen dozu (NOAEL); üreme sistemi toksisitesi çalışmalarında sıçanlarda 5 mg/kg/gün ve nörotoksisite çalışmalarında ise 0.5 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir. Bu değerler, özellikle üreme sistemi toksisitesi için, gıdalarla günlük ortalama alımının (1 µg/kg/gün) oldukça üzerindedir. Bu durum gıdalarda oluşan akrilamid seviyesinin tehlikeli olmadığını düşündürse de akrilamide uzun süreli maruziyetin oluşturabileceği kümülatif etkilerden dolayı tehlikeli olabileceği düşünülmektedir (35,38,39).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda akrilamidin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkisi gösterilmiştir. Akrilamidin gıdalardaki potansiyel genotoksik etkisi ve insanlarda kanser riski endişe oluşturmaktadır. Ancak akrilamid ve kanser arasındaki ilişki için yeterli epidemiyolojik kanıt yoktur (25,30,31). 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (*International Agency for Research on Cancer, IARC)* akrilamidi DNA hasarına ve gen mutasyonuna neden olduğu hayvan çalışmalarına dayanarak "çok muhtemel insan karsinojeni" maddelerin yer aldığı Grup 2A'da listelemektedir (40).

3.6. Gıdalarda Akrilamid Oluşumunun Azaltılması

Gıda yolu ile alınan akrilamid insan sağlığı için potansiyel bir risktir. Gıdalarda akrilamid oluşumunu tümü ile ortadan kaldırmak mümkün olmasa da maruz kalınan düzey azaltılmaya çalışılmaktadır. Akrilamid için mevcut yasal bir limit olmamakla birlikte endüstriyel gıda uygulamasına yönelik ve akrilamid oluşumunu en aza indirmek için çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir ve güncellenmektedir. Kızartma, kavurma, fırınlama ve ızgara gibi pişme yöntemlerinin yerine haşlama ve buharlama yöntemlerinin tercih edilmesi

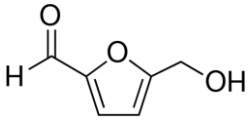
önerilmektedir. Akrilamid oluşturabilecek öncü maddeleri (asparajin, indirgen şeker gibi) düşük miktarda içeren hammaddelerin kullanılması, akrilamid oluşumunu engelleyen gıda katkı maddelerinin kullanılması iyi bir yöntem olacaktır. Gıdalarda akrilamid düzeyinin tayini için güvenilir ve düşük maliyetli metotlar geliştirilebilir. Bunun yanı sıra toplumun bu konuda farkındalığının artırılması sağlanabilir (27,30,34,35).

4. 5-hidroksimetilfurfural (HMF)

5-hidroksimetilfurfural (HMF), pişme işlemi sırasında ekmek, kahve ve alkollü içecekler dahil olmak üzere birçok yiyecek ve içecekte bulunabilen *Maillard* reaksiyonunun ürünüdür ve asidik koşulların etkisi ile şeker moleküllerinin doğrudan dehidrasyonu sonucu oluşabilen bir bileşiktir (41).

4.1. HMF'nin Kimyasal Özellikleri

5-hidroksimetilfurfural ($C_6H_6O_3$, 5-HMF), alkol ve aldehit fonksiyonel grupları içeren altı karbonlu heterosiklik bir bileşiktir (Şekil 4). Hafif kokulu, sarı renkli, düşük erime noktasına sahip (31,5-34°C) ve su, metanol, etanol, etil asetatta serbestçe çözünebilen bir kimyasaldır (41,42).



Şekil 4. 5-hidroksimetilfurfural kimyasal yapısı

4.2. Gıdalarda HMF oluşumu

Gıdalarda HMF oluşumu için iki yol önerilmektedir. Birincisi *Maillard* reaksiyonu sonucu: aminoasitler ile indirgen şekerlerin reaksiyona girerek amadori dönüşümünden sonra enolizasyona uğraması ile oluşumudur. İkincisi ise asit ortamda şekerlerin ısıl yolla parçalanması ve direkt dehidratasyonu sonucu: kuru ve pirolitik koşullarda 250°C'nin üzerindeki sıcaklıkta sukrozun glukoz ve reaktif fruktofuranosil katyonunu oluşturduğu ve bu katyonun 5-hidroksimetilfurfural oluşumuna neden olduğudur (41,43).

HMF, gıdalarda aroma verici olarak kullanılabildiği gibi ısıl işlem ve depolama koşullarının belirlenmesi için bir gösterge olarak da kullanılabilmektedir (34,41). Örneğin, *Codex Alimentarius* standardında, balda HMF için maksimum 40 mg/kg (tropikal balda 80 mg/kg) limiti belirlenmiştir (44).

Kişi başına düşen günlük HMF tüketimi ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır, 30-150 mg/gün arasında değişebildiği tahmin edilmektedir. Gıdalardaki HMF miktarı, karbonhidrat bakımından zengin gıdalara uygulanan ısı miktarı ile ilişkilidir. HMF içeren başlıca gıdalar: kuru meyve ve kuru meyveler ile

yapılan içecekler (25-2900 mg/kg), karamelize gıdalar (110-9500 mg/kg), kahve (100-1900 mg/l), malt içecekleri (1000-6300 mg/l), kızarmış ekmek (12-88 mg/kg), bal (10-59 mg/kg), sirke (0-21.5 mg/l), meyve suları (2-22 mg/l), reçel (6-38 mg/kg) ve bebek mamalarıdır (0-57 mg/kg). Gıda yolu ile HMF maruziyetini en fazla artıran gıdaların, sık tüketimi nedeni ile, ekmek ve kahve olduğu belirtilmektedir (34).

4.3. HMF'nin Toksikokinetik Özellikleri

HMF'nin metabolizması henüz tam olarak doğrulanamamıştır. Sıçan ve insan çalışmalarında, faz-II enzimatik sülfat konjugasyonu (sülfotransferaz) ile metabolizasyonu sonucu mutajenik olduğu bilinen 5-sülfoksimetil furfural (SMF) oluştuğu belirtilmiştir. Ayrıca, sıçanlarda 5-hidroksimetil-2-furoik asit (HMFA), N-(5-hidroksimetil-2-furoil)glisin (HMFG) ve 2,5-furan dikarboksilik asid (FDCA)'e metabolitlerine rastlanmıştır (45,46). İnsanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek oranda 5-hidroksimetilfurfural içerdiği belirlenen bir içecek tüketen bireylerin idrarlarında, HMFA (%36.9) ve HMFG (% 3.4) saptandığı ve ayrıca 5-karboksilik-2-furonil-glisin (CAFG, % 4.2) ve 5-karboksilik-2-furoilamino-metan (CAFAM, %1.9) saptandığı bildirilmiştir. İnsanlarda FDCA'ya rastlanmamıştır (43,46).

4.4. HMF Toksisitesi

HMF'nin akut toksisitesi çok düşüktür. Oral yoldan maruziyette LD_{50} değerleri sıçanlarda 3100 mg/kg, farelerde ise 1910 mg/kg olarak bulunmuştur. NOAEL değeri ise 80-100 mg/kg'dır (46).

Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar karsinojenik potansiyele işaret etmektedir. HMF'nin genotoksik ve mutajenik reaktif metaboliti SMF ile birlikte, kemirgenlerde kolon kanserinin başlatıcısı olabileceği ve hepatoselüler adenomları indükleyebileceği gösterilmiştir (41,47,48).

Yüksek dozlarda HMF tüketimi insanlar için sitotoksiktir ve üst solunum yollarında, gözlerde, ciltte irritasyona neden olur. Gıda ile maruz kalınan miktarlarda, önemli bir toksik etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmalarından elde edilen veriler ve akrilamid gibi *Maillard* reaksiyonu sırasında meydana gelen toksinlerin oluşumundan sorumlu olduğuna dair şüpheler endişe uyandırmaktadır (41,47).

HMF'nin insan sağlığı üzerindeki etkileri tartışmalıdır. HMF'nin anti-oksidan, anti-karsinojenik, anti-alerjen, anti-hipoksik, anti-apoptotik, anti-inflamatuar gibi yararlı etkilerinin olduğu ve koruyucu özelliğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (41). İnsanlarda HMF maruziyetinden kaynaklanabilecek potansiyel sağlık risklerini değerlendiren veriler yeterli değildir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, yürütülen hayvan

çalışmaları kısıtlı olması nedeniyle HMF'yi henüz kanserojen olarak sınıflandırmamıştır.

4.5. Gıdalarda HMF'nin Oluşumunun Azaltılması

Gıdalarda HMF içeriğini azaltmak için özel olarak ele alınan mevcut bir strateji bulunmamaktadır. Pişme işlemi sırasında *Maillard* reaksiyonu ile oluştuğundan pişirme sürelerini ve/veya pişirme sıcaklıklarının azaltılması gıdalarda oluşumunun azaltılmasında etkili olacaktır. HMF oluşumu ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olduğundan, gıdalarda oluşumunun ve toksikokinetiğinin aydınlatılması faydalı olacaktır. İşleme ve depolama sırasında HMF üretimine oldukça duyarlı olan şeker ve proteince zengin gıdalar için, düzenleyici kurumlar yardımıyla güvenli sınırların standardize edilmesi önerilmektedir (34,41).

5. Furan

Pişme işlemi sırasında oluşan bir diğer bileşik ise furandır. Furan kavrulmuş kahve, çorba ve bebek mamaları gibi gıdalarda oluşabilen ve insanlarda muhtemel karsinojen bir bileşiktir (49).

5.1. Furanın Kimyasal Özellikleri

Furan (C_4H_4O), dört karbon atomu ve bir oksijen atomu içeren beş üyeli heterosiklik yapılı, renksiz bir organik bileşiktir. Düşük molekül ağırlığına (68.07 g/mol) ve düşük kaynama noktasına (31.4 ^{o}C) sahiptir ve lipofiliktir (Şekil 5) (50).

Şekil 5. Furanın kimyasal yapısı

5.2. Gıdalarda Furan Oluşumu

Yüksek sıcaklığın etkisi ile gıdalarda furan oluşumunun mekanizmaları ve öncüleri sıralanmıştır: a) şekerin aminoasitler ile birlikte veya tek başına oluşturduğu termal bozunma (Maillard reaksiyonu), b) bazı amino asitlerin termal bozunması (Stecker reaksiyonu), c) çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA, lipid oksidasyonu), d) askorbik asit, e) karetenoidler (Tablo 2) (51,52). Askorbik asitin furan oluşturma bakımından en yüksek potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Gıdalarda oluşumunun sıcaklık, süre, pH gibi reaksiyon koşullarından etkilendiği saptanmıştır (51,53).

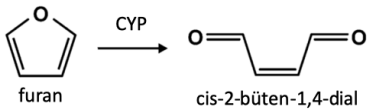
Tablo 2. Farklı öncü maddelerden furan oluşum mekanizmaları (51).

Farklı öncü maddeler	**Furan oluşum mekanizması**
Karbonhidratlar	Şekerlerin termal bozunması, siklizasyon reaksiyonları yolu ile aldotetroz türevi oluşumu
Karbonhidrat ve aminoasit	*Maillard* reaksiyonu: aminoasitlerin amino grubunun ve şekerlerin karbonil grubunun reaksiyonu
Çoklu doymamış yağ asitleri	Reaktif oksijen türleri veya lipoksijenaz tarafından çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu, sonuçta ortaya çıkan hidroperoksitlerin homolitik bölünmesi ve daha sonra siklizasyon ve dehidrasyona uğrayan alkenal türevlerinin üretilmesi.
Askorbik asit	* Aldotetroz ve 2-furoik asit türevleri gibi ara ürünleri oluşumu ile oksidatif bozunması * Askorbik asitin bozunması

2004 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) gibi çeşitli uluslararası gıda kuruluşları gıdalarda furanın varlığını araştırmıştır. Başta bebek mamaları ve konserve-kavanoz ürünleri olmak üzere çorba, meyve suyu ve koruyucuları, soslar, kavrulmuş kahve gibi çeşitli gıdalarda furan varlığı bildirilmiştir. En yüksek furan seviyeleri kavrulmuş öğütülmüş kahvede (3611 µg/kg), çorbalarda (225 µg/kg) ve bebek mamalarında (224 µg/kg) tespit edilmiştir (49).

5.3. Furanın Toksikokinetik Özellikleri

Sıçanlarda furanın gastrointestinal sistem tarafından hızla emildiği, geniş ölçüde metabolize edildiği gösterilmiştir. Sitokrom P450 (büyük ölçüde CYP 2E1) enzimleri ile furanın halka açılması sonucunda biyoaktivasyonu gerçekleşir (Şekil 6). Son derece reaktif, sitotoksik ve genotoksik etkili ana metabolit olan cis-2-büten-1,4-dial'e oksitlenir. Bu metabolit, DNA ve proteinlere bağlanarak katım ürünleri oluşumuna yol açabilir (51,54–56).



Şekil 6. Furanın biyoaktivasyonu (54)

5.4. Furan Toksisitesi

Furanın, kemirgenlerde, muhtemelen genotoksik bir mekanizma (DNA-reaktif metabolit) ile, doza bağımlı karsinojenik etki gösterdiği ve hedef

organın karaciğer olduğu rapor edilmiştir (49). Furan maruziyetinin insan sağlığı üzerindeki etkileri bilinememektedir. JECFA, 2010 yılında yayınladığı furan ile ilgili risk değerlendirmesinde furan maruziyetinin insan sağlığı için risk oluşturabileceğini bildirmiştir (57). IARC, furanı "muhtemel insan karsinojeni" olarak tanımlanan Grup 2B'de sınıflandırmıştır (58). Furan maruziyetinin neden olduğu olumsuz etkilerin net bir şekilde anlaşılması için daha fazla toksikolojik çalışmaya ihtiyaç vardır (54,55,59).

5.5. Gıdalarda Furan Oluşumunun Azaltılması

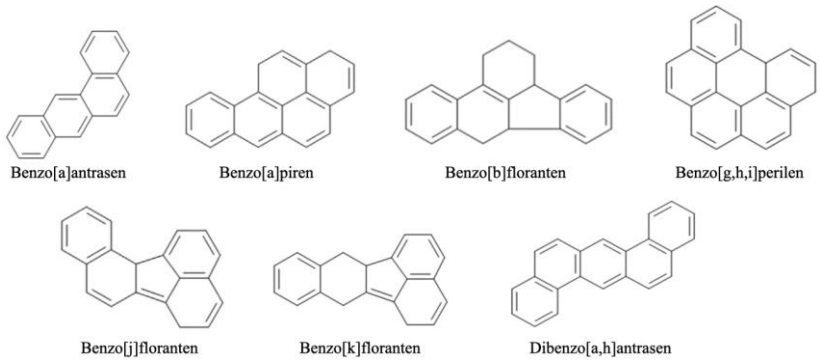
Gıdalarda oluşan furan miktarı, pişme sıcaklığı ve süresi ile doğru orantılı arttığından, uygun pişirme yöntemlerinin uygulanması faydalı olacaktır. Öncü maddelerin azaltılması, gıda katkı maddelerinin ve antioksidanların yararlı olabileceği sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir. Furan, kahve hariç evde hazırlanan yiyeceklerde oldukça düşük düzeyde tespit edilmiştir. Kavanoz ve konserve gibi kapalı sistemlerde gıdaların ısıtılması ile furan birikmiş olabileceğinden kullanımdan önce bu gıdaların açık bir tencerede ısıtılması ve karıştırılması ile buharlaştırılarak bazı gıdalardaki furan içeriğini azaltacaktır. Gıda analizleri ve kapsamlı risk değerlendirilmesinin yapıldığı toksikolojik bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır (51,55,57).

6. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH'lar)

Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) bileşikleri organik maddelerin tamamlanmamış yanması veya pirolizi sonucu oluşur. Mutajenik ve/veya karsinojenik özellikleri ile bilinen en büyük kimyasal bileşikler sınıfını içerir. Çevresel ve gıda kirleticisi olarak kabul edilirler. Çevre kirliliği kaynaklı gıdalara bulaşabildiği gibi pişme işlemi sırasında da gıdalarda bulunabilirler (60–63).

6.1. PAH'ların Kimyasal Özellikleri

PAH'lar iki ya da daha çok sayıda benzen halkasına sahip 200'den fazla farklı organik bileşikten oluşan geniş bir sınıfı temsil etmektedir. İki halkalı olan naftalin, üç halkalı olanlar antrasen ile fenantren ve halka sayısı daha fazla olan PAH'lar ise kendilerine özgü isimlerle ifade edilirler. Aromatik halka sayısına göre hafif (2-3 halkalı) veya ağır (4-6 halkalı) bileşikler olarak sınıflandırılabilirler. Fiziksel ve kimyasal özellikleri molekül ağırlığına göre değişmekte olup çoğu zayıf uçucudur ve suda zayıf çözünür, lipofiliktir (62–65). Başlıca polisiklik aromatik hidrokarbonlar; benzo[a]antrasen, benzo[a]piren, benzo[b]floranten, benzo[g,h,i]perilen, benzo[j]floranten, benzo[k]floranten ve dibenzo[a,h]antrasen'dir (Şekil 7).



Şekil 7. Çeşitli polisiklik aromatik hidrokarbonların yapısı (65)

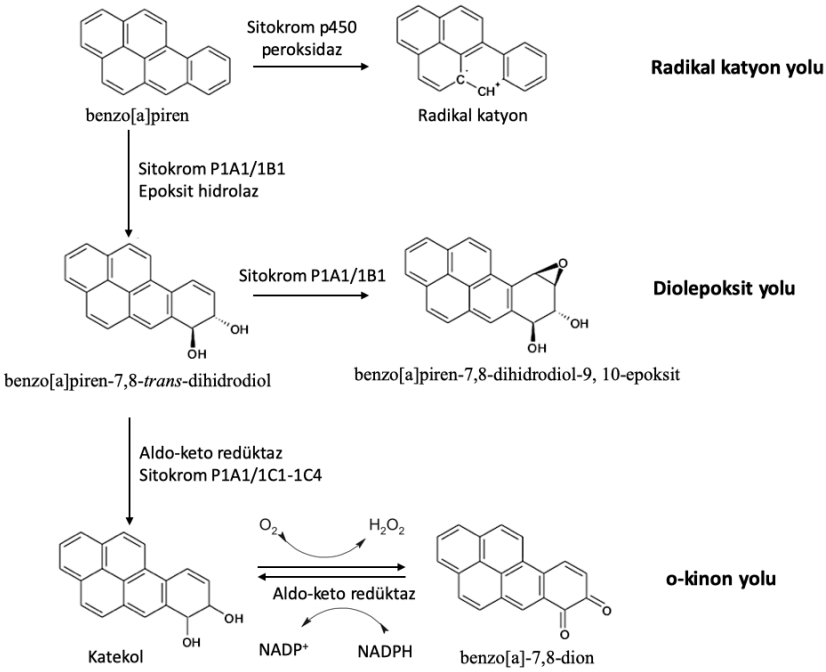
6.2. Gıdalarda PAH'ların Oluşumu

PAH'lara maruziyette, gıdalar önemli bir yoldur. Çevre kirliliği kaynaklı (su, hava ve toprağı etkileyerek besin zinciri ile) gıdalara bulaşabildiği gibi pişme işlemi sırasında da gıdalarda oluşabilmektedir (60–62). Polisiklik aromatik hidrokarbonların gıdalarda üç farklı yol ile oluştuğu düşünülmektedir. İlk mekanizma; proteinler, lipidler, steroidler ve seskiterpenler gibi organik maddelerin yüksek sıcaklıklarda (>200°C) pirolizidir. En yüksek PAH konsantrasyonu yağ hidrolizinden kaynaklanmaktadır. İkinci önerilen mekanizma; kömür ateşi üzerinde pişirilen gıdalardan ayrılan yağ damlalarının sıcak kömüre düşerek yüksek sıcaklığın etkisi ile oluşan PAH bileşiklerinin dumanlanma ile gıda yüzeyine bulaşmasıdır. Üçüncü mekanizma; kömürün tamamlanmamış yanması ile oluşan PAH bileşiklerinin gıda yüzeyine bulaşmasıdır (66,67).

Gıdaların kurutulması, tütsülenmesi gibi işlenmesi sırasında ve ızgara, kızartma, kavurma ve fırınlama gibi yüksek sıcaklıklarda pişirilmesi sırasında PAH bileşikleri oluşabilir. Çeşitli ülkelerde çeşitli maruziyet değerleri bildirilmiştir. Avrupa ülkelerindeki ortalama tüketiciler için, bazı kanserojen ve genotoksik PAH bileşiklerinin gıda maruziyetinin ortalaması 1.73 µg/gün olarak tahmin edilmektedir (60,61,64–67). PAH bileşiklerine gıda yolu ile maruziyette en önemli kaynaklardan birinin et ve et ürünleri (0-130 µg/kg) olduğunu bildirmiştir (60,63). Ayrıca yemeklik yağlarda, yağlı tohumlarda, kakao ve çikolatalarda, meyve ve sebzelerde, süt, süt ürünleri, bebek mamalarında, ekmek ve tahıllarda da polisiklik aromatik hidrokarbon bileşiklerine rastlanmaktadır (61–63). Izgara, kızarma ve mangal gibi yüksek sıcaklıklarda pişme işlemi sırasında gıdalarda oluşan PAH miktarı; gıdanın çeşidine, pişirme yöntemine ve süresine, ısı kaynağı ile gıda arasındaki mesafeye, oksijen konsantrasyonuna bağlıdır (61,66).

6.3. PAH'ların Toksikokinetik Özellikleri

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, memelilerin gastrointestinal bölgelerinden kolaylıkla absorbe edilebilir ve çeşitli dokulara dağılma eğilimindedir. Biyotrasformasyonu karmaşıktır, farklı yollardan birkaç enzim tarafından metabolize edilirler. Sitokrom p450 peroksidaz ve aldo-keto redüktaz yolakları dahil olmak üzere faz I ve faz II enzimlerini içerir. Diol-epoksitler, radikal katyonlar ve o-kinon metabolitleri üreten çeşitli yollar ile biyoaktive edilir (Şekil 8). Bu metabolitler DNA ve proteinlere bağlanarak biyokimyasal bozulmalara ve hücresel hasara yol açan DNA katım ürünlerini oluşturabilir. Bu mekanizma ile karsinojenite, mutajenite, immünosupresyon ve teratojeniteye neden olabilir. Glukuronik veya sülfürik asitlerle konjugasyona uğrayarak elimine edilirler (62,63,68).



Şekil 8. Polisiklik aromatik bileşikler sınıfının en çok araştırılan bileşiği: Benzo[a]piren'in aktivasyonu (68)

6.4. PAH'ların Toksisitesi

Genotoksik ve karsinojenik etkileri ile PAH'lar, bugüne kadar bilinen en büyük kanserojen bileşik sınıfıdır (60). PAH'ların toksisitesi; maruziyet yolu, süresi ve sıklığına bağlıdır. Kısa süreli maruziyetler cilt ve gözde irritasyon, mide bulantısı, kusma ve enflamasyon yanıtın artması ile ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli maruziyetler ise karaciğer ve böbrek toksisitesi, katarakt ve çeşitli kanserler (cilt, akciğer, mesane ve gastrointestinal kanser) ile

ilişkilendirilmiştir. PAH bileşiklerin çoğu genotoksik, mutajenik, teratojenik ve karsinojeniktir. Ayrıca deney hayvanlarında immünotoksik ve teratojenik etkileri de gösterilmiştir (62,63). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar çok çeşitli multi-organ tutumlu karsinojenlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda gıda yolu ile maruziyetin gastrointestinal bölgede, inhalasyon ile maruziyetin akciğerde ve dermal maruziyetin deride kanser riskini artırdığı tahmin edilmektedir. Kanser etiyolojisinde karsinojenik metabolitlere (DNA-reaktif metabolitlere) dönüşerek rol oynar. Sık araştırılan çeşitli PAH bileşiklerinin, IARC tarafından yapılan sınıflandırma bilgileri Tablo 3'de verilmiştir (69).

Tablo 3. Çeşitli polisiklik aromatik hidrokarbonların Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından sınıflandırması (69)

Kimyasal İsim	Kısaltma	IARC Sınıflandırması
Benzo[a]antrasen	BaA	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
Benzo[a]piren	BaP	Grup 1: Kesin insan karsinojeni
Benzo[b]floranten	BbF	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
Benzo[g,h,i]perilen	BghiP	Grup 3: Karsinojenitesi sınıflanamayan
Benzo[j]floranten	BjF	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
Benzo[k]floranten	BkF	Grup 2B: Muhtemel insan karsinojeni
Dibenzo[a,h]antrasen	DBahA	Grup 2A: Çok muhtemel insan karsinojeni"

6.5. Gıdalarda PAH'ların Oluşumunun Azaltılması

Çeşitli uluslararası kuruluşlarca PAH bileşiklerine maruziyetin insan sağlığını olumsuz etkileyebileceği ve gıdalardaki oluşumunun izlenmesi gerektiğini vurgulanmıştır ve yasal düzenlemelerinde bazı limitlere yer vermişlerdir (62,65). Türk Gıda Kodeksi'nde PAH'lardan benzo[a]piren, benzo[a]antrasen, benzo[b]floranten ve krisenin çeşitli gıdalarda bulunmasına izin verilen maksimum değerleri bildirilmiştir (70).

Pişme süresi ve sıcaklığının azaltılması gibi pişme yönteminin değişikliği, gıdanın alev ile doğrudan temasından kaçınılması, dumanlanmayı azaltıcı yöntemlerin geliştirilmesi, ızgarada özellikle yağsız et ve balık tercih edilmesi, baharat, sarımsak ve soğan gibi antioksidan özelliklere sahip bileşikler ile marinasyon gibi stratejiler gıdalarda PAH'ların oluşumunun azaltılmasında faydalı olacaktır (62).

7. Sonuç

Kızartma, kavurma, fırınlama gibi ısıl işlemler sırasında, protein ve karbonhidratça zengin gıdalarda oluşan toksit bileşenlerin insan sağlığı için risk oluşturabileceği bilinmektedir. Günümüzde yüksek sıcaklığın etkisi ile

Maillard reaksiyonu ve lipit oksidasyonu sonucunda gıdalarda oluşan 800'e yakın bileşik tanımlanmış ve bunların yaklaşık 50'sinin toksisite araştırmalarında mutajenik ve/veya karsinojenik bileşik olduğu gösterilmiştir (4).

Maillard reaksiyonunun en bilinen ürünleri olan heterosiklik aromatik aminler, akrilamid, HMF, furan ve ayrıca mutajenik ve karsinojenik potansiyelleri ile bilinen geniş bir kimyasal grubu olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar bu bölüm kapsamında değerlendirilmiştir.

Pişme işlemi sırasında oluşan bahsedilen gıda kirleticilerinin, gıdalarda bulunan miktarlarda akut toksisite oluşturması beklenmemektedir. Ancak uzun süreli ve aşırı tüketimi, kanser riski bakımından endişe oluşturmaktadır. Buna ek olarak, gıdaların pişirilmesi esnasında *Maillard* reaksiyonu veya başka bir mekanizma ile çeşitli gıda toksinleri aynı anda meydana gelebilir ve birbirlerinin toksisite profilini değiştirebilir. Bu yüzden toksikolojik risk değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Pişme işlemi sırasında meydana gelen gıda kirleticilerine maruziyetin azaltılabilmesi için oluşum mekanizmalarının anlaşılması gerekmektedir. Pişme yöntemleri, sıcaklıkları ve süreleri gıdalarda oluşan mutajenik ve/veya karsinojenik bileşiklerin oluşumunu etkilemektedir. Bu nedenle bu koşulların göz önünde bulundurulması toksik bileşiklerin oluşmasını önlemede etkilidir. Bazı antioksidanların kullanımının da faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Bu konu ile ilgili toplumsal farkındalığın artırılması da önem arz etmektedir.

8. Kaynaklar

[1] Mogol BA, Gökmen V. Thermal process contaminants: acrylamide, chloropropanols and furan. Curr Opin Food Sci. 2016;7:86-92.

[2] Murkovic M, Pedreschi F, Ciesarová Z. Process Contaminants: A Review. İn Reference Module in Food Science. Elsevier B.V. 2018. 1-6.

[3] Lingnert H, Grivas S, Jägerstad M, Skog K, Törnqvist M, Åman P. Acrylamide in food: mechanisms of formation and influencing factors during heating of foods. Scand J Nutr. 2002;46(4):159-72.

[4] Skog K. The HEATOX Project. Heat-generated food toxicants: identification, characterisation and risk minimisation. Final report. Lund University. 12 April 2007. Erişim adresi: www.heatox.org.

[5] Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. Cancer Sci. 2004;95(4):290-9.

[6] Internatıonal Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. In Some Natural Occurring Substances: Food Items and Constituents.Heterocyclic Amines and Mycotoxins, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1993, 56: 163–242.

[7] Zamora R, Hidalgo FJ. Formation of heterocyclic aromatic amines with the structure of aminoimidazoazarenes in food products. Food Chem. 2020;313:126128.

[8] Jägerstad M, Skog K, Arvidsson P, Solyakov A. Chemistry, formation and occurrence of genotoxic heterocyclic amines identified in model systems and cooked foods. Z Lebensm-Unters Forsch A. 1998;207(6):419-27.

[9] Murkovic M. Formation of heterocyclic aromatic amines in model systems. J Chromatogr B. 2004;802(1):3-10.

[10] Gibis M. Heterocyclic Aromatic Amines in Cooked Meat Products: Causes, Formation, Occurrence, and Risk Assessment: Heterocyclic amines in cooked meat products. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2016;15(2):269-302.

[11] Zochling S. Formation of the heterocyclic aromatic amine PhIP: identification of precursors and intermediates. Food Chem. 2002;79(1):125-34.

[12] Kizil M, Oz F, Besler HT. A Review on the Formation of Carcinogenic/Mutagenic Heterocyclic Aromatic Amines. J Food Process Technol. 2011;2:5:1000120.

[13] Skog K, Solyakov A. Effects of heating conditions and additives on the formation of heterocyclic amines with reference to amino-carbolines in a meat juice model system. Food Chem. 2000;68(3):299-308.

[14] Öz F, Kaya M. Et ve Et Ürünlerinde Heterosiklik Aromatik Amin Oluşumunun Engellenmesi. Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg. 2007; 38(1):121-126.

[15] Jägerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. Mutat Res Mol Mech Mutagen. 2005;574(1-2):156-72.

[16] Alaejos MS, Pino V, Afonso AM. Metabolism and toxicology of heterocyclic aromatic amines when consumed in diet: Influence of the genetic susceptibility to develop human cancer. A review. Food Res Int. 2008;41(4):327-40.

[17] Turesky RJ, Le Marchand L. Metabolism and Biomarkers of Heterocyclic Aromatic Amines in Molecular Epidemiology Studies: Lessons Learned from Aromatic Amines. Chem Res Toxicol. 15 Ağustos 2011;24(8):1169-214.

[18] Bellamri M, Walmsley SJ, Turesky RJ. Metabolism and biomarkers of heterocyclic aromatic amines in humans. Genes Environ. Aralık 2021;43(1):29.

[19] Ohgaki H, Carcinogenicity in animals and specific organs, in: M. Nagao, T. Sugimura (Eds.), Food-borne Carcinogens. Heterocyclic Amines, Wiley, 2000, pp. 198–228.

[20] Zheng W, Lee S-A. Well-Done Meat Intake, Heterocyclic Amine Exposure, and Cancer Risk. Nutr Cancer. 2009;61(4):437-46.

[21] Sinha R, Rothman N. Exposure assessment of heterocyclic amines (HCAs) in epidemiologic studies. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1997;376(1):195-202.

[22] Meurillon M, Engel E. Mitigation strategies to reduce the impact of heterocyclic aromatic amines in proteinaceous foods. Trends Food Sci Technol. 2016;50:70-84.

[23] Dong H, Xian Y, Li H, Bai W, Zeng X. Potential carcinogenic heterocyclic aromatic amines (HAAs) in foodstuffs: Formation, extraction, analytical methods, and mitigation strategies. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2020;19(2):365-404.

[24] Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. Analysis of Acrylamide, a Carcinogen Formed in Heated Foodstuffs. J Agric Food Chem. 2002;50(17):4998-5006.

[25] Friedman M. Chemistry, Biochemistry, and Safety of Acrylamide. A Review. J Agric Food Chem. 2003;51(16):4504-26.

[26] Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature. 2002;419(6906):448-9.

[27] Krishnakumar T, Visvanathan R. Acrylamide in Food Products: A Review. J Food Process Technol. 2014;5:7:1000344

[28] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA), In: W.W.H. Organisation, Rome. 2005.

[29] European Food Safety Authority (EFSA). Update on acrylamide levels in food from monitoring years 2007 to 2010. European Food Safety Authority, EFSA Journal, 2012;10(10), 2938.

[30] Koszucka A, Nowak A, Nowak I, Motyl I. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(10):1677-92.

[31] Timmermann CAG, Mølck SS, Kadawathagedara M, Bjerregaard AA, Törnqvist M, Brantsæter AL, vd. A Review of Dietary Intake of Acrylamide in Humans. Toxics. 2021;9(7):155.

[32] Şenyuva HZ, Gökmen V. Survey of acrylamide in Turkish foods by an in-house validated LC-MS method. Food Addit Contam. 2005;22(3):204-9.

[33] Sansano M, Juan-Borrás M, Escriche I, Andrés A, Heredia A. Effect of Pretreatments and Air-Frying, a Novel Technology, on Acrylamide Generation in Fried Potatoes: Acrylamide generation in air-frying. J Food Sci. 2015;80(5):T1120-8.

[34] Capuano E, Fogliano V. Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural (HMF): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. LWT - Food Sci Technol. 2011;44(4):793-810.

[35] Rifai L, Saleh FA. A Review on Acrylamide in Food: Occurrence, Toxicity, and Mitigation Strategies. Int J Toxicol. 2020;39(2):93-102.

[36] Park J. Acrylamide-Induced Cellular Transformation. Toxicol Sci. 2002;65(2):177-83.

[37] Shipp A, Lawrence G, Gentry R, McDonald T, Bartow H, Bounds J, vd. Acrylamide: Review of Toxicity Data and Dose-Response Analyses for Cancer and Noncancer Effects. Crit Rev Toxicol. 2006;36(6-7):481-608.

[38] Dybing E. Risk Assessment of Acrylamide in Foods. Toxicol Sci. 2003;75(1):7-15.

[39] LoPachin RM. The Changing View of Acrylamide Neurotoxicity. NeuroToxicology. 2004;25(4):617-30.

[40] Internatıonal Agency for Research on Cancer (IARC). Acrylamide, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, some industrial chemicals 1994, 60: 387-433.

[41] Choudhary A, Kumar V, Kumar S, Majid I, Aggarwal P, Suri S. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) formation, occurrence and potential health concerns: recent developments. Toxin Rev. 2021;40(4):545-61.

[42] van Putten R-J, van der Waal JC, de Jong E, Rasrendra CB, Heeres HJ, de Vries JG. Hydroxymethylfurfural, A Versatile Platform Chemical Made from Renewable Resources. Chem Rev. 2013;113(3):1499-597.

[43] Kowalski S, Lukasiewicz M, Duda-Chodak A, Zięć G. 5-Hydroxymethyl-2-Furfural (HMF) – Heat-Induced Formation, Occurrence in Food and Biotransformation - a Review. Pol J Food Nutr Sci. 2013;63(4):207-25.

[44] Codex Alimentarius Commission, Codex standard for honey, CODEX STAN 12-1981; Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization, Rome, Italy, 2001.

[45] Glatt H, Sommer Y. Health risks of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) and related compounds. In Acrylamide and Other Hazardous Compounds in Heat-Treated Foods. Ed K. Skog and J. Alexander, Cambridge: Woodhead Publishing; 2006, s. 328-57.

[46] Abraham K, Gürtler R, Berg K, Heinemeyer G, Lampen A, Appel KE. Toxicology and risk assessment of 5-Hydroxymethylfurfural in food. Mol Nutr Food Res. 2011;55(5):667-78.

[47] Pastoriza de la Cueva S, Álvarez J, Végvári Á, Montilla-Gómez J, Cruz-López O, Delgado-Andrade C, vd. Relationship between HMF intake and SMF formation in vivo: An animal and human study. Mol Nutr Food Res. 2017;61(3):1600773.

[48] Svendsen C, Husøy T, Glatt H, Paulsen JE, Alexander J. 5-Hydroxymethylfurfural and 5-Sulfooxymethylfurfural Increase Adenoma and Flat ACF Number in the Intestine of Min/+ Mice. Antıcancer Res. 2009;6:1921-26.

[49] European Food Safety Authority (EFSA). Update of results on the monitoring of furan levels in food. EFSA Journal, 2010;8(7), 1702.

[50] Mariotti MS, Granby K, Rozowski J, Pedreschi F. Furan: a critical heat induced dietary contaminant. Food Funct. 2013;4(7):1001.

[51] Batool Z, Xu D, Zhang X, Li X, Li Y, Chen Z, vd. A review on furan: Formation, analysis, occurrence, carcinogenicity, genotoxicity and reduction methods. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(3):395-406.

[52] Yaylayan VA. Precursors, Formation and Determination of Furan in Food. J Für Verbraucherschutz Leb. 2006;1(1):5-9.

[53] Perez Locas C, Yaylayan VA. Origin and Mechanistic Pathways of Formation of the Parent FuranA Food Toxicant. J Agric Food Chem. 2004;52(22):6830-6.

[54] Bakhiya N, Appel KE. Toxicity and carcinogenicity of furan in human diet. Arch Toxicol. 2010;84(7):563-78.

[55] Moro S, Chipman JK, Wegener J-W, Hamberger C, Dekant W, Mally A. Furan in heat-treated foods: Formation, exposure, toxicity, and aspects of risk assessment. Mol Nutr Food Res. 2012;56(8):1197-211.

[56] Gates LA, Lu D, Peterson LA. Trapping of *cis* -2-Butene-1,4-dial to Measure Furan Metabolism in Human Liver Microsomes by Cytochrome P450 Enzymes. Drug Metab Dispos. 2012;40(3):596-601.

[57] Joint, F. A. O., Ng, J. and WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Seventy-second meeting: Summary and conclusions. 2010.

[58] International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals, 1995; 63, 443-465.

[59] European Food Safety Authority (EFSA). Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. EFSA Journal ; 2017,15(10):5005.

[60] European Food Safety Authority (EFSA). Polycyclic aromatic hydrocarbons in food, scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *EFSA J*. 2008;724, 1-114.

[61] Zelinkova Z, Wenzl T. The Occurrence of 16 EPA PAHs in Food - A Review. Polycycl Aromat Compd. 2015;35(2-4):248-84.

[62] Sampaio GR, Guizellini GM, da Silva SA, de Almeida AP, Pinaffi-Langley ACC, Rogero MM, vd. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Foods: Biological Effects, Legislation, Occurrence, Analytical Methods, and Strategies to Reduce Their Formation. Int J Mol Sci. 2021;22(11):6010.

[63] Abdel-Shafy HI, Mansour MSM. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. Egypt J Pet. 2016;25(1):107-23.

[64] Domingo JL, Nadal M. Human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A review of the scientific literature. Food Chem Toxicol. 2015;86:144-53.

[65] Purcaro G, Moret S, Conte LS. Overview on polycyclic aromatic hydrocarbons: Occurrence, legislation and innovative determination in foods. Talanta. 2013;105:292-305.

[66] Alomirah H, Al-Zenki S, Al-Hooti S, Zaghloul S, Sawaya W, Ahmed N, vd. Concentrations and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from grilled and smoked foods. Food Control. 2011;22(12):2028-35.

[67] Singh L, Varshney JG, Agarwal T. Polycyclic aromatic hydrocarbons' formation and occurrence in processed food. Food Chem. 2016;199:768-81.

[68] Ifegwu OC, Anyakora C. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Advances in Clinical Chemistry, Elsevier; 2015; 72:277-304.

[69] International Agency for Research on Cancer. IARC Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures, Monogr Eval Carcinog Risks Hum 92, 2010; 765–771.

[70] Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği, Yayınlanma tarihi: 29 Aralık 2011, Resmi Gazete No: 28157.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 19

Pediatrik Rehabilitasyonda Duyu Bütünleme Teorisi
(Gamze Şaşmaz, Musa Güneş, Metehan Yana)

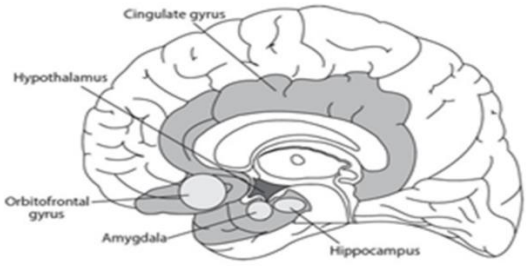
Pediatrik Rehabilitasyonda Duyu Bütünleme Teorisi

Gamze Şaşmaz[1], Musa Güneş[2], Metehan Yana[3]
[1]*Fizyosafran Sağlıklı Yaşam Merkezi, Karabük, Türkiye,*
E-mail: gamzesasmaz@windowslive.com
[2] *Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye, E-mail: musagunes@karabuk.edu.tr*
[3] *Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye, E-mail: metehanyana@karabuk.edu.tr*

1. Otonom Sinir Sistemi ve Limbik Sistem

Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik dalları ile vücuttaki; duyusal, motor, visseral ve nöro-endokrin fonksiyonları aktive ederek bireyin çevresel değişikliklere uyum sağlama yeteneğini düzenlemektedir. Sempatik ve parasempatik dallar gelen uyaranlara adaptasyonu ve içsel düzenlemeyi sağlamak için birlikte çalışmaktadır. Sempatik dal "savaş ya da kaç" gibi ani tepkisel cevapları oluşturmaktadır (1). Parasempatik dal ise; homeostaziyi düzenleyerek herhangi bir stres etkeninden ya da zorluktan kurtulmayı sağlamaktadır (2). Duyusal işleme bozukluğuna sahip çocukların maruz kaldıkları herhangi bir stres etkeninden sonra homeostaziyi tekrar sağlayamama ile birlikte duyulara aşırı ya da yetersiz tepki göstermeleri, bu çocukların otonom sinir sistemi işlevlerinde herhangi bir aksaklık olabileceği sorusunu gündeme getirmektedir (2,3).

Limbik sistem; talamusun lateralinde, serebral korteksin altında ve beyin sapının üstünde konumlandırılmış beyin yapılarının toplamı olarak tanımlanmaktadır (4).



Şekil 1: Limbik sistem (5)

Limbik sistem kavramı ilk ortaya atıldığında duyguları düzenleme görevi olan tek nörolojik sistem olduğu düşünülmekteydi. Şimdi ise beynin belirli kısımlarını içeren bir yapı olduğu anlaşılmıştır. Genel olarak; uzamsal bellek, motivasyon, öğrenme, sosyal ve duygusal işleme süreçlerini kontrol ettiği bilinmektedir (6).

Hipotalamus, homeostazinin korunmasında; olfactorius, koku alma işlevinin gerçekleşmesinde görev almaktadır (7,8). Bu yapılardan gelen bilgiler, işlenmesi için amigdala, orbitofrontal korteks ve hipokampuse aktarılır. Amigdala daha sonra bu bilgiyi işleyip, ilişkili bir öğrenme durumu oluşturmaktadır. Hipokampüs; kısa süreli, uzun süreli ve uzamsal bellek bilgilerinin işlenmesi için önemli bir yapıdır. Amigdala ise; özellikle korku, endişe ve saldırganlık gibi negatif duygusal tepkileri işleyen limbik beyin yapısıdır (9). Amigdala ek olarak hafıza ve karar verme süreçlerinde de görev almaktadır (10). Singulat girus; duygu oluşumu, öğrenme ve bellek ile ilişkilidir. Davranış ve motivasyonu ilişkilendirmekten sorumludur. Özetle; birçok bileşenden oluşan limbik sistem, duygu, hafıza ve sosyal davranışların düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır (4).

2. Duyu Bütünleme Kavramları

2.1. Nörolojik Eşik Kavramı:

Eşik; sistemin ya da tek bir hücrenin etkinleştirilmesi için yeterli girdinin olduğu nokta olarak tanımlanmaktadır. Bir uyaran, eşiği uyaracak kadar kuvvetli olduğunda aktivasyona neden olur. Bir kişinin duyusal eşiği onun tepkilerini düzenlemektedir (11). Örneğin düşük bir eşik değeri mevcutsa kişi uyaranların oldukça fazla farkında olup, buna uygun davranışları sergilemektedir. Yüksek bir eşik değeri mevcutsa sistemin aktive olup kişinin uyaranları fark edebilmesi için daha güçlü uyaranlar olmalıdır. Her insanın eşik değeri farklı olmakla birlikte bu eşikler her duyusal girdi türü için farklı değerde olabilmektedir (12). Örneğin kişi sesleri kolayca fark edebilmekte ancak dokunma duyusunun farkına aynı kolaylıkla varmayabilmektedir (11).

2.2. Self Regülasyon Kavramı:

Öz düzenleme olarak da adlandırılan self regülasyon kavramı duyu bütünleme için bilinmesi gereken önemli bir kavramdır. Kişi bu uyaranlarla başa çıkmak adına pasif ya da aktif bir cevap oluşturarak düzenleme yoluna gitmektedir. Örneğin; oyun oynamakta olan bir çocuk, oyun pasif düzenleme mekanizmasına sahipse alanındaki seslerden rahatsızlık duyup orada kalmaya devam edebilmektedir. Aktif mekanizmada ise sesten rahatsız olup oradan ayrılma cevabı oluşturabilmektedir (11).

Bu iki düzenleme biçimi ve eşik değeri kesiştiğinde ana olarak dört temel duyusal işleme modeli ortaya çıkmaktadır. Her model kendine özgüdür.

Ortaya çıkan bu modeller; yüksek eşik ve aktif bir öz düzenleme stratejisi içeren duyusal arayış, düşük eşik ve aktif bir öz düzenleme stratejisi içeren duyusal kaçınma, düşük eşik ve pasif öz düzenleme stratejisi içeren duyusal duyarlılık ve de son olarak yüksek eşik ve pasif öz düzenleme stratejisidir (12,13).

2.3. Nöroplastisite Kavramı:

Nöroplastisite, amaca yönelik olarak beynin; kişisel deneyime, çevresel uyaranlara ve hastalıklara karşı biyolojik rezonansını yeniden oluşturmak için doğuştan sahip olduğu uyum yeteneği olarak adlandırılmaktadır (14). Nöroplastik değişimi güçlü bir şekilde uyaran stres, çeşitli beyin bölgelerindeki nöronların morfolojisini değiştirmektedir. Ayrıca nöroplastisite; öğrenme, hafıza gibi fizyolojik süreçlerde patolojik durumda hasarlanan dokunun tamirinde ve bozulan işlevlerin yeniden edinilmesinde yararlanılan bir mekanizmadır. Gelişimsel süreçte belirli işlev kazanımlarının olduğu kritik dönemler plastisitenin fazla olduğu dönemlerdir (15). Yaş, aktivite, aktivite türü, cinsiyet, ilgili beyin bölgesi plastisiteyi etkileyen etmenlerdendir ve plastisite, uyaran geldiğinde aktifleşen birçok biyokimyasal elemanın katılımı ile aktifleşmektedir (16). Nöroplastisitenin düzenlenmesi; beslenme, eğitim, fiziksel aktiflik, uyarandan zengin çevre, farklı duyusal girdiler gibi değişken faktörlerle ilişkilendirilmektedir (17).

2.4. Multisensory İntegration Kavramı:

Birçok tür gibi insan da kendisini çevreleyen çevre hakkında mümkün olabilecek en üst düzeyde bilgi sahibi olabilmek için çeşitli duyu sistemleri ile donatılmış durumdadır. Her duyusal girdi çevre hakkında farklı bir bakış açısı kazandırmaktadır. Bununla birlikte aynı anda birkaç duyuyu harekete geçiren durumlara sürekli maruz kalınmaktadır. Çevreden gelen duyusal girdilerin bu kadar yoğun olduğu düşünülürse, başa çıkmak için kararlar ya da motor davranışlar nasıl oluşturulmaktadır? (18).

Beyin, algılanan şeyin tam ve uygun bir temsilini oluşturmak, sonucunda da uygun davranışsal tepkileri oluşturmak amacıyla bu çok duyulu bilgiyi bütünleştirmektedir (18). Örnek verilmesi gerekirse; uzaktan gelen bir sirenin sesini işitip ardından yaklaşan bir araç görüldüğünde görsel ve işitsel girdilerin birlikteliği bizi bir ambulans algılamaya götürmektedir. Algı ve davranış, çeşitli yöntemlerle edinilen bilgilerin birleşiminden bütünsel bir izlenime dayanmaktadır. Bu fenomene multisensory integration adı verilmektedir (19).

3. Duyu Bütünleme Teorisi

Jean Ayres, kariyeri boyunca öğrenme güçlüğü ve davranış problemi yaşayan çocuklar üzerinde çalışmış bir ergoterapist ve nöropsikologdur.

Ayres, öğrenme bozukluğuna sahip çocuklarda meydana gelen duyuların işlenme ve bütünleştirilmesi zorlukları üzerine çalışmalarına dayanarak duyusal bütünleşmenin adaptif davranış için bir temel olduğunu ileri süren duyu bütünleme teorisini ortaya atmıştır (20). Ayres, duyu bütünleme teorisini ortaya çıkarırken "beyin kendi kendini organize etmekte olan bir sistemdir" ve "duyular arası uyum işlev için temel oluşturmaktadır" ilkelerini benimsemiştir (21).

Ayres'in tanımına göre; duyusal entegrasyon, uygun bir yanıt oluşturmak için duyusal bilgileri organize etme yeteneğidir (22). Duyu bütünleme süreci, belirli bir duruma anlamlı bir şekilde yanıt vermek için vücuttan ve çevreden gelmekte olan duyusal girdileri organize eden nörolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (23). Örnek vermek gerekirse, proprioseptif ve vestibüler duyular duruş, denge, kas tonusu ve göz hareketlerinin gelişimini etkilemektedir. Bunlar da yeterli vücut farkındalığı, vücudun her iki tarafını koordine edebilme ve praksis becerisi için temel sağlama adına dokunma duyusu ile etkileşime girer (21). Tüm bu işlevler birleşerek el-göz koordinasyonu, görsel-algısal beceriler, amaca yönelik aktivite gerçekleştirme ve akademik başarıya zemin hazırlamaktadır (23). Duyu bütünleme problemleri yaşayan kişiler; dokunma, işitme, hareket gibi günlük duyusal girdileri yanlış yorumlayabilmektedirler. Girdi bombardımanına tutulmuş gibi hissedebilir, yoğun duyusal girdi ihtiyacında olabilir ya da duyusal girdileri fark etmede ve bunlara yanıt vermede başarısız olabilmektedirler (2).

4. Duyu Bütünleme Problemlerinin Değerlendirilmesi:

4.1. Sensory Integration and Praxis Test (SIPT):

Duyusal ayrımcılık ve sensorimotor bozuklukları değerlendirmek adına kullanılan altın standart bir ölçüdür. 48-107 ay arası çocukları kapsamaktadır. Dört faktörü değerlendiren ve on yedi alt testten oluşan bir bataryadır. Bu dört faktör; dokunsal işleme ve ayırt etme, vestibüler ve proprioseptif işleme, praksis ve ikili entegrasyona ek olarak sıralama becerisi, şekil ve mekan algısı ve görsel-motor koordinasyondur (24).

4.2. Miller Assessment for Preschoolers Manual (MAP):

Okul öncesi çocuklar için Miller değerlendirmesi; duyusal ayırt etme yeteneği, postür ve praksis becerisinin bir profilini sağlamak adına tasarlanmıştır. Ek olarak sınıftaki katılım oranını etkileyebilecek görsel, algısal ve dil gecikmelerini de değerlendirir. SIPT'e oranla daha az karmaşık talimatlar içerir ve nispeten kısa alt test görevleri vardır. Bu açılardan SIPT'e bir alternatif sunmaktadır (22).

4.3. The Sensory Profile: User's Manual:

Duyusal profil ve duyusal işleme ölçütü Dunn'un duyusal işleme ölçütüne dayanmaktadır. 0-14 yaş arası çocuklar için uygundur. Bu yaş grubundaki çocukların ebeveyn ve öğretmenleri için anketler içermektedir. Ek olarak çevresel düzenlemelere odaklanan uygulamalar için kılavuzlar sağlamaktadır. Öğretmen versiyonu da mevcuttur. Bu versiyonda dört faktör değerlendirilmektedir. Birinci faktör; öğrencinin öğrenme faaliyetlerine katılmak için destek ihtiyacı değerlendirilir. İkinci faktör; öğrenme ortamında arayış ve duyarlılık ögeleri ile değerlendirilmekte olan farkındalık faktörü ve öğrencinin dikkat düzeyi. Üçüncü faktör; kaçınma davranışı ve duyarlılık ögeleri ile değerlendirilen öğrencinin öğrenme ortamında gösterdiği tolerans aralığı. Dördüncü faktör; kaçınma davranışı ve kayıt maddeleriyle değerlendirilen öğrencinin, sınıf ortamında öğrenme davranışına uygunluk seviyesi (25).

4.4. The Sensory Processing Measure:

Duyusal işleme ölçümü iki ölçümden geliştirilen bir anket metodudur. Bu ölçümler duyusal işlemenin değerlendirilmesi ve duyusal bütünlemenin okul değerlendirmesi. 3-10 yaş arası çocuklar için kullanılan bir ölçümdür. Farklı alanlar içermekte olup toplamda 62 maddeden oluşur. Sosyal katılım, görme, işitme, beden farkındalığı, denge, dokunma, hareket becerisi ve motor planlama bu 62 maddenin üst başlıklarıdır. Bu test; farklı okul ortamlarında eğitim gören çocukların duyusal işleme, praksis ve sosyal katılım ile ilgili unsurları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu testteki amaç; eğitim verici roldeki öğretmenlerin öğrencilerinin başarılı bir şekilde performans göstermelerine yardımcı olabilmeleridir. Ancak bu yardım öğrenci için duyusal kolaylaştırıcılar ve engeller hakkında bilgi sahibi olduktan sonra yapılabilir (26).

4.5. The Touch Inventory for Elementary School-Aged Children (TIE):

İlkokul çağındaki çocuklar için dokunma envanteri çocukların dokunsal savunmaya yönelik tutumlarının kendileri tarafından ifade edilmesi ile uygulanır. Genel olarak TIE'nin ebeveyn versiyonu ile birlikte kullanılması tavsiye edilir. Ek olarak gelişimsel açıdan geri kalmış ve sözel anlamda iletişim kurulamayan çocuklara uygulanabilecek bir okul öncesi versiyonu da geliştirilmiştir (26).

4.6. The Sensory Experience Questionnaire 3.0 (SEQ-3.0):

Duyusal deneyim anketi; otizm veya gelişimsel geriliğe sahip olan çocuklarda kullanılmaktadır. 2-12 yaş arasını kapsar. Duyusal özelliklerin öğrenilmesi, hiposensitif ya da hipersensitif kalıplarının ayırt edilmesi bakımından faydalıdır (27,28).

4.7. Sensory Sensitivity Questionnaire-Revised (SSQ):

Revize Duyusal Duyarlılık Anketi otizmli çocuklarda kullanılmaktadır. Toplamda altı alanda otizmli çocuklarda hipersensitif ya da hiposensitif duyarlılık gösterip göstermediği ölçülmektedir. Bu altı alan; işitsel, görsel, vestibüler, tat alma, dokunma ve koku alma parametrelerini içermektedir (22).

4.8. Klinik Gözlem:

Yaşları ya da tanıları sebebi ile başka araçlar kullanılarak değerlendirilemeyen çocukları değerlendirmenin en etkili yolu klinik gözlem yapmaktır. Başarılı bir klinik gözlem için, vestibüler-proprioseptif sistem, kortikal fonksiyonlar (eklem pozisyon farkındalığı, praksis becerisi), omurga fonksiyonu (kas tonusu, germe refleksi, dinamik stabilite), subkortikal fonksiyonlar (duruş kontrolü, hareketin akışkanlığı), vestibülo-spinal fonksiyonlar (denge reaksiyonları, ekstansör grup kas tonusu, boyun ve üst gövde kontrolü, stabilitesi), vestibülo-oküler fonksiyonlar, vestibülo-algısal işlevler (uzaydaki hareket etme yeteneği) gibi parametreler incelenerek çocukların objektif bir değerlendirmeye tabi tutulması gerekmektedir (30).

5. Duyu Bütünleme Problemlerinin Sınıflandırılması:

Duyu bütünleme problemlerini karakterize edebilmek için farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. En yaygın olarak kullanılan ve kabul edilen sınıflandırma Miller ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre ana olarak 3 tür bozukluk olduğu ileri sürülmektedir. Bu bozukluklar; duyusal modülasyon bozukluğu, duyusal temelli motor bozukluk ve duyusal ayrımcılık bozukluğudur (22, 31).

5.1. Duyusal Modülasyon Bozukluğu

Duyusal modülasyon bozukluğu üç karakteristik model sunmaktadır:

1) Duyusal duyarlılık (duyusal kaçınma): Günlük yaşamdaki tipik deneyimlere verilen yoğun ve olumsuz tepkiler ile karakterizedir. Kaygı, kaçınma davranışı ve aşırı duyarlılık semptomları mevcuttur. Dokunsal savunmacılık ya da yerçekimi güvensizliği mevcut problemlere eşlik edebilmektedir (32).

2) Duyusal yetersiz yanıt: Tipik duyusal olaylara verilen tepkilerin gecikmesi ya da tepki derecesinin azalması ile karakterizedir. Bu durum uyanıklık durumunu, dikkati, postür ve hareketi, motor koordinasyonu ve sosyal etkileşim seviyesini etkilemektedir. Bu bozukluk genellikle postür bozukluğu ile birlikte ortaya çıkabilmektedir (33).

3) Duyusal arayış: Yoğun duyusal girdi arayışı bulunmaktadır. Sosyal olarak uygun olmayan davranışlar sergilenebilmekte ve görevleri tamamlama konusunda zorluk yaşanabilmektedir. Tehlike farkındalığı düşük olmakla birlikte davranışsal düzensizlik mevcuttur (34).

5.2. Duyusal Temelli Motor Bozukluk

Duyusal temelli motor bozukluklara sahip olan kişiler; motor planlama, motor sıralama, uygulama ve hareketlerdeki akışkanlık konusunda problem yaşamaktadırlar. İki alt tipi bulunmaktadır.

1) Postüral disfonksiyon: Hareket ya da dinlenim esnasında postüral kontrolün sağlanmasındaki zorluk olarak tanımlanmaktadır. Postüral kontrolün sağlanabilmesi için görsel, vestibüler ve proprioseptif sistem arasında sağlıklı bir etkileşim gerekmektedir. Bu etkileşim, statik ve dinamik hareket için gerekli olan göz kontrolü, gövde kontrolü, baş kontrolü ve uzuv hareketlerini koordine etmek için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Hareket kontrolünde eksiklik, denge reaksiyonlarında azalma ve duyusal sistemlerde işlev bozukluğu meydana geldiğinde postüral kontrol güçlükleri yaşanmaktadır (22).

2) Dispraksiyon: Eylemleri başlatma ve devam ettirme yeteneğindeki bozulma durumudur. Praksis becerisi için fikir oluşturma, motor planlama ve yürütme adımlarının gerçekleştirilmesi gerekir. Dispraksiyon problemi yaşayan çocuklar vücutlarının uzaydaki hareketlerini gerçekleştirmede zorluk yaşamakta ve hareket fikri oluşturmak için daha fazla efor sarf etmektedirler (22).

5.3. Duyusal Ayrım Bozukluğu

Duyusal girdinin kalitesine ek olarak duyusal girdinin zamansal ve uzamsal özelliklerinin yorumlanmasını etkileyen duyusal işleme kalıplarını ifade etmektedir. Ayrımcılık bozuklukları birden fazla sistemde görülebilir. Duyusal ayrım bozukluğunda, girdilerin arasındaki konum, süre, sıklık ve yoğunluk açısından benzerlikler veya farklılıkları belirleme becerisinde problemler görülür. Ek olarak bozulmuş motor planlama, öğrenme güçlükleri, düşük özgüven ve zayıf bir vücut şeması sergileyebilmektedirler (22,31).

6. Duyu Bütünleme Uygulamaları

Duyu bütünleme temel olarak gelişimsel süreçte ya da davranış bakımından bozukluğa sahip çocuklara yönelik bir müdahaledir. Duyu bütünleme müdahaleleri, duyusal sistemi organize etmek amacıyla vestibüler, proprioseptif, işitsel ve dokunsal uyaranlar içermektedir (35,36). Bu tür uyaranlar; fırçalar, salıncaklar, toplar, trambolinler ve proprioseptif, taktil ve

vestibüler uyaranların verilebileceği ekipmanlar kullanılarak sağlanabilmektedir. Bu uyarıların oyun içinde sağlanması tercih edilmektedir (37). Yapılan aktivitelere ek olarak duyu bütünleme; derin basınç, eklem kompresyonu ve ağız içi egzersizlerini de içerebilmektedir (38). Uygulamaların çocuğun seviyesine uygun şekilde belirli bir zorluğu aşmayı hedeflemesi gerekmektedir. Uygulamalar genellikle aynı anda birden fazla duyu sistemini ele alarak kas ve eklemlerin propriyoseptörlerini, iç kulaktaki reseptörleri, işitsel, görsel ve dokunsal reseptörleri uyarmaktadır (36).

Duyu bütünleme uygulamaları, deneyim yolu ile sinir sistemini uyarmayı hedefleyen nöroplastisite üzerine kurulu bir mekanizmayı içermektedir. Oyunla yapılan duyusal ve motor aktiviteler, yaşanan deneyimin bir sonucu olarak adaptif davranışlara yol açacak olan nöroplastisiteyi uyarmaktadır. Bu kapsamda duyusal bütünleme aktiviteleri; eğitim ve sosyal ortamlardaki odaklanma yeteneğinin gelişmesi, kendine ya da çevresine zarar verme gibi uygunsuz davranışların azalması ve dil gelişimi, okuma gibi etkinliklerde gelişen sinirsel işlevlerin üzerinde yarar sağlamaktadır (21).

Duyusal eksiklikler; çocuk değerlendirme araçları kullanılarak, çocuğun davranışları gözlemlenerek ve ebeveyn görüşmeleri yapılarak oluşturulan duyu profili aracılığı ile ölçülmektedir. Verilerin değerlendirme sürecinden sonra çalışılacak hedefler oluşturulmaktadır (37).

6.1. Serebral Palsi ve Duyu Bütünleme:

Serebral Palsi (SP); spastisite, hareket açıklığında azalma, kas zayıflığı, duyusal disfonksiyonlarla karakterize olmakla birlikte motor koordinasyon zayıflığı, duruş ve hareket yetersizliklerinin de yaşandığı bir hastalık grubudur (39). Serebral palside hasar genellikle ana duyusal yollardan biri olan talamokortikal yolda bulunmaktadır. Bu hasar bireye duyusal problemler olarak geri dönmektedir (40). Serebral palsili bireylerin %50'den fazlasının motor bozuklukların yanı sıra duyusal alanda da problemler yaşadığı belirtilmektedir (41). Dokunsal eksiklikler; iki nokta ayrım problemleri, doku tanıma problemleri, grafestazi ve stereognozdaki eksiklikler; kinestezi problemleri ve eklem pozisyon hissi kaybı gibi propriyoseptif duyuda meydana gelen disfonksiyonlar yaşanılan problemlere örnek olarak gösterilmektedir (39).

Pavão ve arkadaşları tarafından SP'li çocukların sahip olduğu duyusal işleme problemlerinin postür üzerindeki etkisini inceleyen sistematik derleme çalışmasında duyusal girdilerin postür kontrolü üzerine etkili olduğu belirtilmektedir (42). Serebral palsili çocuklarda duyusal profilin incelenmesi amacıyla yapılan başka bir çalışmada, Duyusal Profil Ölçeği sonuçlarına göre SP'li çocukların nispeten daha kötü bir duyusal profile sahip olduğu vurgulanmaktadır (43). Aynı zamanda duyusal girdilerin motor performans

üzerinde pozitif etkileri olduğu da bildirilmektedir (44). Yapılan çalışmalar SP'li çocukların sağlıklı çocuklara kıyasla kötü bir duyusal profil sergilediğini (43), motor performansın geliştirilmesi için duyu bütünleme müdahalelerine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (44).

6.2. Down Sendromu ve Duyu Bütünleme:

Down Sendromu (DS), en sık zihinsel engellilik içeren genomik bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Vücutta 21. Kromozomun (HSA21) trizomisinden kaynaklanmaktadır (45). Down sendromu birçok vücut sistemini etkileyerek hastalığa özgü bir fenotipe neden olmaktadır. Kas iskelet sistemi, nörolojik ve kardiyovasküler sistemler etkilenen sistemler arasındadır. Down sendromlu bireylerde genellikle; boy kısalığı, kas hipotonisi, atlantoaksiyal instabilite, nöronal yoğunlukta azalma, serebeller hipoplazi, zihinsel engellilik ve doğuştan gelen kalp rahatsızlıkları bulunmaktadır. Down sendromu tüm popülasyonlarda görülebilmektedir. Annenin gebelik yaşı DS'ni etkileyen en önemli faktörlerdendir (45,46).

Down sendromu üzerine yapılan çalışmalar, DS'nin duyusal açıdan problemlere neden olduğunu göstermektedir (46,47). Sosyal uyum gibi gündelik yaşantıyı etkileyen faktörler ile birlikte (46), aktivite katılımı ve fonksiyonel anlamda kullanılan becerilerin geliştirilmesi için DS'li çocuklarda duyu bütünleme tedavisinin etkin olduğu belirtilmektedir (47). Will ve arkadaşları tarafından DS'li çocuklarda duyu bütünleme bakımından uyumsuz davranışlar değerlendirildiği çalışmada, DS'li çocukların karmaşık bir duyusal işleme sürecine sahip oldukları ve yaşanan en büyük problemin hiposensitivite kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca uyumsuz davranış olarak nitelendirilen yıkıcı, anti sosyal ve bencillik, duyusal açıdan problemli DS'li çocuklarda daha fazla gözlenmiştir (46). Down sendromlu okul çağı çocuklarında duyusal işleme ve görsel organizasyon yeteneği arasındaki ilişkinin incelendiği diğer çalışmada, aktivite katılımı ile ilişkili olan fonksiyonel becerilerin kazanılmasında, duyusal anlamda vücut fonksiyonlarını iyileştirmeye ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (47). Dolayısıyla DS'li bireylerin duyu bütünleme eğitimine katılımlarının, bireylerin fonksiyonel düzeylerinde ilerleme için gerekli olduğu gözlenmektedir.

6.3. Otizm ve Duyu Bütünleme:

Otizm spektrum bozukluğu; sosyal iletişim ve dil gelişimindeki eksikliklere ek olarak hastalık tarafından sınırlandırılmış ilgi alanları ve tekrarlayan davranış kalıpları içeren nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm spektrum bozukluğuna sahip bireyler genellikle yoğun görsel uyaran arayışında veya yoğun görsel uyarandan kaçış halinde olmaktadır (48-50). Otizm spektrum bozukluğu ile yaygın olarak tanımlanan psikolojik ve bilişsel

bozukluklar arasında; anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve zihinsel engellilik durumu yer almaktadır. Ayrıca uyku bozuklukları, epilepsi ve bağışıklık sistemi anormallikleri de eşlik edebilmektedir (51).

Otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklarda değişen duyusal işleme ve algı ile birlikte duyusal problemler yaygın bir şekilde görülmektedir (52,53). Davis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 9 yaşındaki otizmli bir çocuğun ağırlıklı yelek kullanımının kendine zarar verme olarak belirlenen ısırma davranışında herhangi bir olumlu etkisi olmadığı gözlemlenmiştir (54). Başka bir çalışmada otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylerin dış dünyayla iletişim kurmada sağlıklı bireylere nazaran dezavantajlı oldukları belirlenmiştir (49). Pastor-Cerezuela ve arkadaşları duyusal işlemenin bilişsel işlevler üzerine etkisi inceledikleri çalışmada, otizmli grupta işitsel sürekli dikkat ve kısa süreli sözel bellek gibi belirli alanlarda bilişsel işlev bozuklukları olduğunu saptamıştır. Duyusal müdahalenin bu alanlarda olumlu etkilerinin araştırılması gerektiği de belirtilmiştir (55).

Otizmli çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda otizmli çocuklarda duyusal işlemede cinsiyetsel farklılıkların olabileceği ve kadın cinsiyetinin bu konuda erkeklere göre nispeten dezavantajlı olduğu görülmektedir (56). Otizmli çocuklar duyu bütünleme problemleri yaşamakta ve bu problemler dış dünya ile iletişimlerini (49), bilişsel işlevlerini (55) ve akademik başarılarını (57) negatif yönlü etkilemektedir. Otizmli çocukların bu alanlarda başarılı olabilmeleri için duyu bütünleme müdahalelerinin faydalı olabileceği belirtilmektedir (49,55,57). Ancak sonuçların genellemek için yetersiz olduğu belirtilerek (54), bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gözlenmektedir.

6.4. Rett Sendromu ve Duyu Bütünleme:

Rett sendromu genellikle kadınları etkileyen, nörogelişimsel bir bozukluktur (58). Rett sendromunun klinik özellikleri ise değişkenlik göstermektedir. Gelişim ilk 6-18 ay boyunca normal olarak ilerlemekte ancak sonrasında Rett sendromuna sahip hastalar iletişim kurma yeteneği ya da el hareketleri gibi önceden kazanılmış becerileri kaybettikleri gelişimsel bir durgunluk dönemine girmektedir (59). Genel olarak 1-4 yaşından sonra ise bu çocuklar otizm spektrum bozukluğuna benzer hareketler sergilerler. Örneğin sosyal etkileşime ilgisizlik, dil becerilerinde gerileme, basmakalıp el hareketleri. Bu dönemde hastalarda genellikle apne veya hiperventilasyon sendromu, düzensiz uyku ritmi, yutma güçlükleri, nöbetler ve agresiflik davranışları geliştiği bildirilmektedir (60).

Tüm bu problemlere ek olarak Rett sendromuna sahip çocuklar dispraksi ve duyusal aşırı duyarlılığın dahil olduğu duyusal işleme problemlerine sahiptir. Rett sendromlu çocuklar düşünceyi eyleme dönüştürme sürecinde

zorluk yaşamaktadırlar. Bu da sözlü taleplere geciken ya da gerçekleştirilemeyen motor yanıt olarak geri dönmektedir. Örneğin klinik uygulamalar sırasında Rett sendromuna sahip bir çocuk herhangi bir nesneye ulaşmak istediğini belli etmesine rağmen kolları sıkışmış gibi bir davranış sergileyebilmektedir. İstediği nesneye ulaşmak için kol ve el hareketlerini nasıl sıralayacağını ve hareketi nasıl başlatacağını bilemediği gözlemlenmektedir (58).

6.5. Diğer

Duyusal problemler herhangi bir fiziksel hastalık tanısı almış çocuklarda görülmesinin yanı sıra zihinsel engelli çocuklarda da görülebilmekte ve yapılan müdahaleler bu gruba da çeşitli faydalar sağlayabilmektedir. Zihinsel engelli okul öncesi ve ilkokul çocukları için duyusal stimülasyon ve eş zamanlı motor egzersizin el becerileri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, 9-12 yaş arası çocuklarda, duyusal ve motor tekniklerin eş zamanlı kullanıldığı durumda, duyu bütünlemenin el becerileri üzerine pozitif etkilerinin olduğu belirlenmiştir (61). Duyusal özelliklerin çocuğun yaşamını olumsuz anlamda etkilemesinin önüne geçilmesi için bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Duyusal işlemleme bozuklukları ve sosyal katılım ilişkisine bakıldığında, duyusal işlemleme bozukluğuna sahip çocukların sağlıklı olanlarla benzer aktiviteleri tercih ettiği ancak katılım yoğunluğu ve keyif alma bakımından benzer etkiler göstermediği vurgulanmaktadır (62).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde duyusal özelliklerin, sağlıklı çocuklarda da bu konuda incelenmesi gerektiği sonucuna varılabilir. Nitekim; Sara Jorquera-Cabrera ve arkadaşları tarafından 3-11 yaş arası çocuklarda duyusal özellikleri incelemek üzere yapılan sistematik bir derleme çalışmasında, duyusal algı, ayrım, entegrasyon, modülasyon, praksis, duruş, denge ve iki taraflı motor koordinasyon gibi diğer motor becerilerin değerlendirilmesi, kişisel özerkliğin gelişimini etkileyen duyusal ve motor faktörleri belirlemede gerekli olduğu belirlenmiştir. Tüm kültürlerin duyusal işlemenin tüm boyutlarının değerlendirilmesi için özel araçları yoktur. Bu durumlarda, hedef kitle için standartlaştırılmış araçların kullanımı, özellikle ince ve kaba motor beceriler, motor planlama, praksis, sıralama, akışkanlık ve hareket kontrolü gibi duyusal işleme için gerekli belirli boyutların değerlendirilmesi için yararlı olabilmektedir (22).

7. Sonuç

Duyusal farklılıklar; yaş, hastalık tanısı, cinsiyet farkı gözetmeksizin her çocukta bulunabilmektedir. Bu farklılıkların yaşam kalitesini olumsuz etkileyip, işlevselliği azalttığı durumlar göz önünde bulundurulduğunda duyu bütünleme eğitiminin her çocuğun eğitim ve rehabilitasyon sürecine dahil

edilmesi gerektiği görülmektedir. Ayrıca duyusal disfonksiyonların belirlenmesinde geliştirilen değerlenme ölçeklerinin artışı da duyu bütünlemenin gittikçe öneminin artmasına sebep olmaktadır. Bu kapsamda duyu bütünlemenin etkinliğinin kanıtlanabilmesi adına yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu da görülmektedir.

8. Kaynaklar

[1] Nance P. W., Hoy C. S. (1996). Assessment of the autonomic nervous system. Physical Medicine and Rehabilitaion, 10, 15–35.

[2] Schaaf, R. C., Benevides, T., Blanche, E. I., Brett-Green, B. A., Burke, J. P., Cohn, E. S., Koomar, J., Lane, S. J., Miller, L. J., May-Benson, T. A., Parham, D., Reynolds, S., & Schoen, S. A. (2010). Parasympathetic functions in children with sensory processing disorder. Frontiers in integrative neuroscience, 4, 4.

[3] McIntosh, D. N., Miller, L. J., Shyu, V., & Hagerman, R. J. (1999). Sensory-modulation disruption, electrodermal responses, and functional behaviors. Developmental medicine and child neurology, 41(9), 608–615.

[4] Torrico, T. J., & Abdijadid, S. (2021). Neuroanatomy, Limbic System. In StatPearls: StatPearls Publishing.

[5] Roxo, M. R., Franceschini, P. R., Zubaran, C., Kleber, F. D., & Sander, J. W. (2011). The limbic system conception and its historical evolution. The Scientific World Journal, 11, 2428–2441.

[6] Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. Neuroreport, 11(1), 43–48.

[7] Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. Progress in neurobiology, 14(2-3), 69–97.

[8] Royet, J. P., & Plailly, J. (2004). Lateralization of olfactory processes. Chemical senses, 29(8), 731–745.

[9] Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., Habel, U., Schneider, F., & Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. Anatomy and embryology, 210(5-6), 343–352.

[10] Blair, H. T., Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rodrigues, S. M., & LeDoux, J. E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. Learning & memory, 8(5), 229–242.

[11] Dunn, W. (2007). Supporting Children to Participate Successfully in Everyday Life by Using Sensory Processing Knowledge. Infants & Young Children, 20(2), 84–101.

[12] Dunn, W. (1997). The impact of sensory processing abilities on the daily lives of young children and families: A conceptual model. Infants & Young Children, 9(4), 23–35.

[13] Dunn, W. (2001). The sensations of everyday life: empirical, theoretical, and pragmatic considerations. The American journal of occupational therapy, 55(6), 608–620.

[14] Fuchs, E., & Flügge, G. (2014). Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. Neural plasticity, 2014, 541870.

[15] Anlar, B. (2013). Beyinde Plastisite ve Bozuklukları. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler, 9(4), 129-137.

[16] Mufson, E. J., Mahady, L., Waters, D., Counts, S. E., Perez, S. E., DeKosky, S. T., Ginsberg, S. D., Ikonomovic, M. D., Scheff, S. W., & Binder, L. I. (2015). Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease. Neuroscience, 309, 51–67.

[17] Kandasamy, M., & Aigner, L. (2018). Neuroplasticity, limbic neuroblastosis and neuro-regenerative disorders. Neural regeneration research, 13(8), 1322–1326.

[18] Simon, S. S. (2008). Merging of the senses. Frontiers in neuroscience, 2(1), 13–14.

[19] Dionne-Dostie, E., Paquette, N., Lassonde, M., & Gallagher, A. (2015). Multisensory integration and child neurodevelopment. Brain sciences, 5(1), 32–57.

[20] Ayres, A. J. (1955). Proprioceptive facilitation elicited through the upper extremities. III. Specific application to occupational therapy. The American journal of occupational therap, 9(3).

[21] Lane, S. J., Mailloux, Z., Schoen, S., Bundy, A., May-Benson, T. A., Parham, L. D., Smith Roley, S., & Schaaf, R. C. (2019). Neural Foundations of Ayres Sensory Integration®. Brain sciences, 9(7), 153.

[22] Jorquera-Cabrera, S., Romero-Ayuso, D., Rodriguez-Gil, G., & Triviño-Juárez, J. M. (2017). Assessment of Sensory Processing Characteristics in Children between 3 and 11 Years Old: A Systematic Review. Frontiers in pediatrics, 5, 57.

[23] Holmlund, M., & Orban, K. (2021). Translation and cross-cultural adaptation of the performance-based test- Evaluation in Ayres Sensory Integration®. Scandinavian journal of occupational therapy, 28(8), 609–620.

[24] Ayres, J. (1989). Sensory Integration and Praxis Tests (SPIT). Los Angeles: Western Psychological Services.

[25] Dunn, W. (1999). The Sensory Profile: User's Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

[26] Parham, L. D., Ecker, C., Miller, H., Henry, D. A., Glennon, T. J. (2007). Sensory Processing Measure. Los Angeles: WPS.

[27] Royeen, C. B. (1986). The development of a touch scale for measuring tactile defensiveness in children. The American journal of occupational therapy, 40(6), 414–419.

[28] Little, L. M., Freuler, A. C., Houser, M. B., Guckian, L., Carbine, K., David, F. J., & Baranek, G. T. (2011). Psychometric validation of the Sensory Experiences Questionnaire. The American journal of occupational therapy, 65(2), 207–210.

[29] Ausderau, K., Sideris, J., Furlong, M., Little, L. M., Bulluck, J., & Baranek, G. T. (2014). National survey of sensory features in children with ASD: factor structure of the sensory experience questionnaire (3.0). Journal of autism and developmental disorders, 44(4), 915–925.

[30] Blanche, E. I., Bodison, S., Chang, M. C., & Reinoso, G. (2012). Development of the comprehensive observations of proprioception (COP): validity, reliability, and factor analysis. The American journal of occupational therapy, 66(6), 691–698.

[31] Zetler, N. K., Cermak, S. A., Engel-Yeger, B., & Gal, E. (2019). Somatosensory Discrimination in People With Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review. The American journal of occupational therapy, 73(5), 7305205010p1–7305205010p14.

[32] Miller, L. J., Nielsen, D. M., & Schoen, S. A. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder and sensory modulation disorder: a comparison of behavior and physiology. Research in developmental disabilities, 33(3), 804–818.

[33] Blanche, E. I., Parham, D., Chang, M., & Mallinson, T. (2014). Development of an Adult Sensory Processing Scale (ASPS). The American journal of occupational therapy, 68(5), 531–538.

[34] Schoen, S. A., Miller, L. J., & Sullivan, J. C. (2014). Measurement in Sensory Modulation: the Sensory Processing Scale Assessment. The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association, 68(5), 522–530.

[35] Kashefimehr, B., Kayihan, H., & Huri, M. (2018). The Effect of Sensory Integration Therapy on Occupational Performance in Children With Autism. OTJR: occupation, participation and health, 38(2), 75–83.

[36] Drobnyk, W., Rocco, K., Davidson, S., Bruce, S., Zhang, F., & Soumerai, S. B. (2019). Sensory Integration and Functional Reaching in Children With Rett Syndrome/Rett-Related Disorders. Clinical medicine insights. Pediatrics, 13, 1179556519871952.

[37] Guardado, K. E., & Sergent, S. R. (2021). Sensory Integration. In StatPearls: StatPearls Publishing.

[38] Schaaf, R., & Blanche, E. I. (2011). Comparison of behavioral intervention and sensory-integration therapy in the treatment of challenging behavior. Journal of autism and developmental disorders, 41(10), 1436–1441.

[39] Poitras, I., Martinie, O., Robert, M. T., Campeau-Lecours, A., & Mercier, C. (2021). Impact of Sensory Deficits on Upper Limb Motor Performance in Individuals with Cerebral Palsy: A Systematic Review. Brain sciences, 11(6), 744.

[40] Yeo, S. S., Jang, S. H., & Son, S. M. (2014). The different maturation of the corticospinal tract and corticoreticular pathway in normal brain development: diffusion tensor imaging study. Frontiers in human neuroscience, 8, 573.

[41] Yekutiel, M., Jariwala, M., & Stretch, P. (1994). Sensory deficit in the hands of children with cerebral palsy: a new look at assessment and prevalence. Developmental medicine and child neurology, 36(7), 619–624.

[42] Pavão, S. L., Silva, F. P., Savelsbergh, G. J., & Rocha, N. A. (2015). Use of sensory information during postural control in children with cerebral palsy: systematic review. Journal of motor behavior, 47(4), 291–301.

[43] Pavão, S. L., & Rocha, N. (2017). Sensory processing disorders in children with cerebral palsy. Infant behavior & development, 46, 1–6.

[44] Isabelle Poitras, Ophélie Martinie, Maxime T. Robert, Alexandre Campeau-Lecours, Catherine Mercier (2021) Impact of Sensory Deficits on Upper Limb Motor Performance in Individuals with Cerebral Palsy: A Systematic Review, 11(6):744.

[45] Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. Nature reviews. Disease primers, 6(1), 9.

[46] Will, E. A., Daunhauer, L. A., Fidler, D. J., Raitano Lee, N., Rosenberg, C. R., & Hepburn, S. L. (2019). Sensory Processing and Maladaptive Behavior: Profiles Within the Down Syndrome Phenotype. Physical & occupational therapy in pediatrics, 39(5), 461–476.

[47] Wuang, Y. P., & Su, C. Y. (2011). Correlations of sensory processing and visual organization ability with participation in school-aged children with Down syndrome. Research in developmental disabilities, 32(6), 2398–2407.

[48] Mohammad-Rezazadeh, I., Frohlich, J., Loo, S. K., & Jeste, S. S. (2016). Brain connectivity in autism spectrum disorder. Current opinion in neurology, 29(2), 137–147.

[49] Thye, M. D., Bednarz, H. M., Herringshaw, A. J., Sartin, E. B., & Kana, R. K. (2018). The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder. Developmental cognitive neuroscience, 29, 151–167.

[50] Reis, H., Eusébio, I., Sousa, M., Ferreira, M., Pereira, R., Dias, S., & Reis, C. I. (2021). Regul-A: A Technological Application for Sensory Regulation of Children with Autism Spectrum Disorder in the Home Context. International journal of environmental research and public health, 18(19), 10452.

[51] Baranek, G. T., Watson, L. R., Boyd, B. A., Poe, M. D., David, F. J., & McGuire, L. (2013). Hyporesponsiveness to social and nonsocial sensory stimuli in children with autism, children with developmental delays, and typically developing children. Development and psychopathology, 25(2), 307–320.

[52] Cheung, P., & Lau, B. (2020). Neurobiology of sensory processing in autism spectrum disorder. Progress in molecular biology and translational science, 173, 161–181.

[53] Eeles, A. L., Spittle, A. J., Anderson, P. J., Brown, N., Lee, K. J., Boyd, R. N., & Doyle, L. W. (2013). Assessments of sensory processing in infants: a systematic review. Developmental medicine and child neurology, 55(4), 314–326.

[54] Davis, T. N., Dacus, S., Strickland, E., Copeland, D., Chan, J. M., Blenden, K., Scalzo, R., Osborn, S., Wells, K., & Christian, K. (2013). The effects of a weighted vest on aggressive and self-injurious behavior in a child with autism. Developmental neurorehabilitation, 16(3), 210–215.

[55] Pastor-Cerezuela, G., Fernández-Andrés, M. I., Sanz-Cervera, P., & Marín-Suelves, D. (2020). The impact of sensory processing on executive and cognitive functions in children with autism spectrum disorder in the school context. Research in developmental disabilities, 96,103540.

[56] Osório, J., Rodríguez-Herreros, B., Richetin, S., Junod, V., Romascano, D., Pittet, V., Chabane, N., Jequier Gygax, M., & Maillard, A. M. (2021). Sex differences in sensory processing in children with autism spectrum disorder. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research, 14(11), 2412–2423.

[57] Butera, C., Ring, P., Sideris, J., Jayashankar, A., Kilroy, E., Harrison, L., Cermak, S., & Aziz-Zadeh, L. (2020). Impact of Sensory Processing on School Performance Outcomes in High Functioning Individuals with Autism Spectrum Disorder. Mind, brain and education: the official journal of the International Mind, Brain, and Education Society, 14(3), 243–254.

[58] Gold, W. A., Krishnarajy, R., Ellaway, C., & Christodoulou, J. (2018). Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities. ACS chemical neuroscience, 9(2), 167–176.

[59] Fonzo, M., Sirico, F., & Corrado, B. (2020). Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. Brain sciences, 10(7), 410.

[60] Leven, Y., Wiegand, F., & Wilken, B. (2020). Sleep Quality in Children and Adults with Rett Syndrome. Neuropediatrics, 51(3), 198–205.

[61] Mollajani, R., Taghavi, S. S., Hosseini, A. F., Farhadi, M., Jameie, M., Jameie, M., & Jameie, S. B. (2019). Simultaneous use of sensory stimulation and motor exercise improves the manual skills of educable children with mental retardation at preprimary and primary school levels. Medical journal of the Islamic Republic of Iran, 33, 148.

[62] Cosbey, J., Johnston, S. S., & Dunn, M. L. (2010). Sensory processing disorders and social participation. The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association, 64(3), 462–473

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 20

Ankle Trauma
(Mübarek Köseoğlu)

Ankle Trauma

Mübarek Köseoğlu
Niğde Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital
E-mail: doktor_mubarek@hotmail.com

1. Introduction and Purpose

Ankle fractures are common fractures among orthopedic emergencies in daily life and are mostly caused by low-energy rotational trauma. It is common in athletes, especially in elderly patients, and in the general population.

Reasons:

— often observed after ankle sprains

— traffic accidents and falls from height

— the shape of the foot and the severity of the trauma, the type of fracture varies

— classifications made according to the mechanism of fracture

helps determining the treatment as well

=> Fractures can occur with 4 different mechanisms; (1,2)

1- Abduction strain (pronation-abduction)

Depending on the severity of the trauma, partial or total tears in the medial-lateral fibers occur, and a rupture fracture occurs in the internal malleolar due to the pulling of the deltoid ligament. If the force continues, it may cause a rupture in the lateral corner of the distal articular surface of the tibia due to the pushing of the talus and a fracture of the outer malleolus or the pulling of the tibiafibular ligament (Tillaux fracture). The talus, which loses its support from the outside with a fracture of the lateral malleolus or with tibiofibular diastasis, may displace laterally. (Ankle dislocation)

2- Adduction strain (supination-adduction)

Tearing of the talofibular ligament and rupture of the outer malleolus occur. If the strain continues, fracture of the inner malleolus may occur due to the pushing of the talus.

3- Lateral rotation strain

When the foot is forced to external rotation while in supination, first the anterior talofibular ligament is torn.

4- Compression strain

It occurs as a result of falling from a height. They cause multi-component fractures in the distal metaphysis of the tibia, involving the joint.(2-4)

2. External Malleolus Fracture

In adduction strain, due to the pulling of the ligaments, in abduction strain, due to the pushing of the talus, the outer malleolus may be broken. There is pain, edema and ecchymosis around the outer malleolar. Ankle movements are painful. Diagnosis is made by 2-way radiography. Conservative treatment is applied in nondisplaced fractures of the outer malleolar or lower end of the fibula. For this, 4-6 weeks of short leg plaster fixation is sufficient. In displaced fractures or in cases where the talus is laterally displaced, open reduction and internal fixation should be performed. Depending on the fracture shape, intramedullary nailing (Rush pin or long screw), plate screw or tension band can be applied. In cases with tibiofibucar diastasis, diastasis is removed with a screw to be sent from the fibula to the tibia.(2,4)

3. Bimalleoli Fracture

It is a sudden shortening of both the inner and outer malleolar. Also called Pott-Dupuytren fracture, there are findings of both malleolar fractures. Diagnosis is made radiologically, open reduction of both malleoles is performed surgically, and internal fixation is performed with the methods described in isolated malleolus fractures.(3)

4. Trimalleoli Fracture

It is also called Corton's fracture. In addition to the inner and outer malleolus, there is a fracture in the posterior part of the distal articular surface of the tibia, called the posterior malleolus. The ankle is completely painful, edematous and swollen. Any movement is very painful. If the posterior malleolar fracture is large and ankle stability is impaired, posterior subluxation of the ankle may have occurred. Bimaoles are treated as in fracture treatment. If the posterior malleolus fracture affects stability, it is reduced and fixed with a screw.(2-4)

5. Maisonneuve Fracture

Oblique-spinal body fracture may occur in the region close to the neck of the fibula together with internal malleolus fracture with abduction and external rotation force. Only internal malleolar fracture is detected.

6. Vertical Compression Fracture

If the fracture on the distal articular surface of the tibia is multi-part, it is treated conservatively. By applying skeletal traction from the calcaneus, stretching the ligaments (ligamen totaxis) method, the fractured parts are expected to be spontaneously reduced. A short leg cast is then applied. In other fractures, open reduction and fixation are made with appropriate anatomical plates according to the shape of the fracture.(1-4,5)

7. Treatment

Conservative treatment is applied in fractures that do not show subluxation, dislocation or displacement. A short leg cast for 8-12 weeks is sufficient. If the integrity of the joints and articular surfaces is impaired, it is surgery. Open anatomical reduction and internal fixation are required.

8. Complications

1- Skin necrosis

2- The lack of healing of the bone, the absence of complete union

3- Avascular necrosis, especially in talus neck fractures, the vessels feeding the talus body are damaged and avascular necrosis develops

4- Degenerative arthritis in the subtalar and talonavicular joints in the late stage

5- Joint mouse can be seen due to osteochondral fracture.

9. Foot

Foot bone fractures account for 10% of all fractures. Standard radiographs, AP (dorsoplantar), 35° medical summary and literature graphics, and axial projection (haris beath graphy) can be used for calcaneal fractures. The graph of the talus neck (canale-kelly) is drawn painfully towards the tube 15° cranially while the foot is at 15° pronation. Broden's radiographs taken from various angles with the foot in neutral dorsiflexion and internal rotation can be used to evaluate the subtalar joint. Today, however, CT has replaced these radiographs. Ankle AP, lateral and mortise graphs can be added in talus fractures and dislocations. Accessory bones in the foot should not be confused with fractures in trauma patients. The most common ones are; os

trigonum (posterior of the talus), os peroneum (at the cuboid neighborhood), and os tibiale externum (medial to the navicula) fractures.(7)

Calcaneus fractures: It is the largest and most commonly broken tarsal bone of the foot. The calcaneus has 4 articular surfaces and 75% of fractures are intraarticular. Although the presence of a fracture is detected radiographically, CT may be required for the 3-dimensional evaluation of the extension and displacement of the fracture to the articular surfaces due to the complex anatomical structure of the calcaneus. The Bohler angle, which is used to evaluate the calcaneus in lateral radiographs, is the angle between the line drawn from the highest point of the anterior calcaneus protrusion to the highest point of the posterior articular surface and the line drawn from the highest point of the posterior articular surface to the upper edge of the tuberculosis calcanei. Normally it should be 20°-40°. Even if the fracture line is not visible, the decrease in this angle is indicative of the collapse of the posterior articular surface. The two main types of fractures are compression and avulsion fractures. Compression fractures are bilateral in 10% and vertebral fractures accompany in 10% of cases. It is most commonly seen as a result of jumping or falling from high to the heel area.(8)

Talus fractures: Talus; It has 60-70% articular surface with tibiotalar, talofibular, subtalar and talonavicular articular surfaces. Talus fractures; It is classified as head, neck, body, lateral process and posterior process fractures. Neck fractures are the most common and may be associated with talar dislocations. Due to poor arterial blood supply to the talus, there is a risk of avascular necrosis after trauma. Hawkins classification modified by Canale-Kelly is used for fractures of the talus neck.(9)

Metatarsal fractures: Metatarsal fractures are common fractures in practice. It usually occurs on the metatarsal body and neck as a result of a heavy object falling on the foot. The second and third metatarsals are the bones where stress fractures are most common. Initially, the fracture line may not be seen radiographically, but the diagnosis of stress fracture can be made with callus formation and periosteal reaction on late radiographs. Avulsion fractures are most common in the 5th metatarsal. It is caused by traction of the peroneus brevis tendon or the lateral band of the plantar aponeurosis when the foot is forced into inversion in plantar flexion. Apophysis, which extends longitudinally on the lateral of the 5th metatarsal basis in children, should not be confused with fractures. Jones fracture (dancer's fracture) is transverse fractures that occur in the proximal 5th metatarsal, 10-15 mm distal from the basis.(3,9,10)

10. References

[1] Bauer M, Bengnér U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Supination-eversion fractures of the ankle joint: changes in incidence over 30 years. Foot & Ankle International. 1987;8(1):26-8.

[2] Beynnon BD, Renström PA, Alosa DM, Baumhauer JF, Vacek PM. Ankle ligament injury risk factors: a prospective study of college athletes. Journal of Orthopaedic Research. 2001;19(2):213-20.

[3] Tank P, Gest T. Atlas of Anatomy. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2009

[4] Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Briggs SM, Helfet DL, Lorich DG. The ability of the Lauge-Hansen classification to predict ligament injury and mechanism in ankle fractures: an MRI study. Journal of orthopaedic trauma. 2006;20(4):267-72.

[5] Williams GN, Jones MH, Amendola A. Syndesmotic ankle sprains in athletes. The American journal of sports medicine. 2007;35(7):1197-207.

[6] O'leary C, Ward FJ. A unique closed abduction-external rotation ankle fracture. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1989;29(1):119-21.

[7] Tortora GJ, Nielsen MT, Thomas M. Principles of human anatomy: John Wiley; 2012.

[8] McKinnis LN. Fundamentals of musculoskeletal imaging. Philadelphia: F. A. Davis Company, 2010..

[9] FENG, Ting, et al. The feasibility study of the transmission mode photoacoustic measurement of human calcaneus bone in vivo. Photoacoustics, 2021, 23: 100273.

[10] Harris J, Fallat L. Effects of isolated Weber B fibular fractures on the tibiotalar contact area. The Journal of foot and ankle surgery. 2004;43(1):3-9

[11] Geusens E, Pans S, Van Breuseghem I, Brys P. Ultrasound in acute trauma of the ankle and hindfoot. Emergency radiology. 2002;9(5):283-8.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 21

Aşı Karşıtlığı ve Hemşirelik
(Neslihan Özcanarslan)

Aşı Karşıtlığı ve Hemşirelik

Neslihan Özcanarslan
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
E-mail: coskunneslihan@yahoo.com

1. Aşı

Aşı, insanları zararlı hastalıklarla temasa geçmeden korumanın basit, güvenli ve etkili bir yoludur. Belirli enfeksiyonlara karşı bağışıklık sağlamak üzere vücuda çeşitli yollarla verilen ve vücudumuzun enfeksiyona karşı doğal savunmasını güçlendiren biyolojik ürünlere aşı denir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022; WHO, 2021).

Bağışıklama, her yıl milyonlarca hayatı kurtaran küresel önlemdir. Aşılar, koruma oluşturmak için vücudumuzun doğal savunmalarıyla birlikte çalışarak hastalığa yakalanma risklerini azaltır. Aşılar, bağışıklık sistemimizi bir hastalığa maruz kalındığında olduğu gibi antikorlar oluşturmak için eğitir. Bununla birlikte, aşılar yalnızca virüs veya bakteri gibi öldürülmüş veya zayıflatmış mikroorganizma formları içerdiğinden hastalığa neden olmazlar (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022; WHO, 2021).

2. Aşıların Önemi

Aşılar, bulaşıcı hastalıklarda salgınlara karşı hastalıkların önlenmesi ve kontrolü bakımından kritik öneme sahiptir. Vücudumuz aşılanmayla birlikte, bağışıklık sistemimizi harekete geçirir. İnsanlar aşılanmadığında, kızamık, menenjit, zatürre, tetanoz ve çocuk felci gibi hastalıklara risk altındadır. Aşılar böyle hastalıkları önleyerek insanların daha uzun ve sağlıklı yaşamasına yardımcı olmaktadır. Bağışıklama, birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında yer alan en önemli insan hakkıdır ve sağlık çalışanlarının büyük özverileri ile yürütülür (WHO, 2021; TTB, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), çocukluk çağı aşılarının tek başına her yıl 4 milyondan fazla hayat kurtardığını tahmin etmektedir. Bazı hastalıklar nadir görülse de, bunlara neden olan mikroorganizmalar dünyanın bazı bölgelerinde veya tüm bölgelerinde dolaşmaya devam eder. Günümüz dünyasında, bulaşıcı hastalıklar sınırları kolayca aşabilir ve korunmayan herkese bulaşabilir. Aşı kendimizi ve çevremizdekileri korumak amacıyla yapılır. Çok küçük bebekler, şiddetli hastalığı olanlar veya belirli allerjileri olan bireylere aşı uygulanamayacağından bu bireylerin aşıyla önlenebilir hastalıklara karşı güvende olmaları başkalarının aşılanmasına bağlıdır (WHO, 2021).

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), tüm sağlık personeli için çeşitli konular ve formatlarda çok sayıda eğitim ve öğretim programı sunmaktadır. Bu programlar özellikle aşılar ve önledikleri hastalıklar hakkında Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) tarafından yapılan aşı tavsiyelerine dayanmaktadır. Bu programlarda her aşı için, aşının kimlere yapılması gerektiği, ne zaman uygulanması gerektiği ve hastaların veya ebeveynlerin bu konuda neleri bilmesi gerektiği ile ilgili bilgilere ulaşılabilmektedir (WHO, 2021).

Aşılar en başarılı ve uygun maliyetli halk sağlığı araçları arasındadır. Aşılar, yalnızca aşılanmış kişinin potansiyel olarak ciddi bir hastalık geliştirmesini engellemekle kalmaz, aynı zamanda bulaşıcı ajanların yayılmasını azaltarak tüm toplulukların korunmasına yardımcı olur (sürü koruması). Hiçbir ilaç, tıbbi prosedür veya aşı tamamen risksiz olarak nitelendirilemez ancak sağladığı yarar olası risklerden çok daha fazladır. Yararlar ve riskler dengesi dinamiktir ve yeni veriler ortaya çıktıkça zamanla değişebilir. Yarar-risk dengesi, bağışıklamanın topluma yararlarını (salgın hastalıkların önlenmesi, tedaviyle ilişkili maliyetlerin azaltılması ve üretkenliğin artması gibi) ve bireye yararlarını (hastalığın ve olası sekellerinin önlenmesi) risklere karşı değerlendirir (Di Pasquale, 2016).

3. Aşı Karşıtlığı, Aşı Tereddütü ve Aşı Reddi

Dünya Sağlık Örgütü, aşı tereddütünü küresel sağlığa yönelik 10 tehditten biri olarak görmektedir. Aşı karşıtlığı hareketlerinde, aşılamanın iddia edilen tehlikeleri ve sonuçlarıyla ilgili mesajları kitle iletişim araçları ile gönderilmekte ve böylece insanların önlenebilir bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklama konusunda isteksiz olmalarına neden olmaktadır (Dhaliwal ve Mannion, 2020).

Aşı karşıtlığı kavramı çok eskilere dayanmakla birlikte aşıyla önlenebilir hastalıkların oranlarını düşürecek durumların kontrolü bakımından olumsuz etkileri olmaktadır. Aşıların güvenliği ve gerekliliği toplum tarafından her zaman sorgulanmış olsa da aşılar güvenli ürünlerdir. Ancak son zamanlarda bireylerin aşıya karşı kuşku duymaları, aşının etkinliğini sorgulamalarına, aşıların ciddi sağlık problemlerine neden olabileceği ve hatta sebebi bilinmeyen hastalıkların da temelinde etkisi olduğunu gündem konusu yapmalarına neden olmuştur (Kader, 2019).

Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF)'nun beraber hazırladığı raporda aşı reddi ile aşı tereddütünün farklı iki kavram olduğu ifade edilmiştir. Aşı reddi, hali hazırda yer alan aşıların bireylerin kendi rızasıyla yaptırmayı reddetmesini içerirken, aşı tereddütü aşıya veya aşı hizmetini sağlayan yapılara güvenmeme durumunu ifade eder (Talip, 2020). Aşı reddi, pratikte halk sağlığı aşılama hizmetlerinin

yerine getirilmesine rağmen aşılamanın geciktirilmesi veya kabul edilmemesi, kendi iradesi ile aşıyı yaptırmama olarak tanımlanmaktadır. Tüm dünyada ve ülkemizde bulaşıcı hastalıkların artış göstermesi ile birlikte aşı karşıtlığı hareketi başlamıştır. Aşıya karşı terreddütü olan bireylerde aşıya karşı kararsızlık olsa bile aşıların tamamını yaptırabilir (Talip, 2020; MacDonald ve The Sage Vaccine Hesitancy Working Group. 2015;WHO, 2012).

3.1. Aşı Reddini Etkileyen Faktörler

Aşılama isteksizliği veya reddi, hemen hemen tüm aşılama programlarında yaygın olarak görülmektedir. Genellikle algılanan enfeksiyon riski ve ciddiyeti, aşılara olan güven, değerler ve duygular ile çevresel ve sosyal bağlamlar gibi faktörlerin bir kombinasyonunun sonucudur. Özünde, aşı reddi karar verme sürecinden kaynaklanan davranıştır ve önerilen programa uygun olarak aşıların bir kısmını veya tamamını kabul etme kararını etkileyebilecek bir dizi faktörü yansıtır. DSÖ aşılamayı engelleyen faktörleri aşağıdaki gibi ifade etmektedir;

Bağlamsal Etkiler: Toplum üzerinde etkisi olan aşı karşıtı kişiler, kitle iletişim araçları, tarihi etkiler, sosyodemografik özellikler, coğrafi engeller, ilaç endüstrisi, politikalar/ yasalar (WHO, 2012; Karahan ve Kaplan, 2020; The Sage Vaccine Hesitancy Working Group, 2013).

Birey ve Grup Etkileri:, sağlık uygulamalarına karşı inanç ve yaklaşımlar, Geçmiş aşı uygulamaları deneyimleri farkındalık ve yarar/ zarar ilişkisi, sosyal normlar, bilgi birikimi (WHO, 2012; Karahan ve Kaplan, 2020; The Sage Vaccine Hesitancy Working Group, 2013).

Aşı ve Aşılamaya Ait Etkiler: Sağlık çalışanlarının rolü, Aşı programlarının düzenlenmesi aşının kitlelere ulaştırma biçimi, uygulama şekli, aşılama takvimi, aşı kaynaklarına ulaşım, Bilimsel kanıtlara dayalı riskler ya da yararları, yeni aşı veya yeni formülasyonların tanıtımı, maliyet (WHO, 2012; Karahan ve Kaplan, 2020; The Sage Vaccine Hesitancy Working Group, 2013).

3.2. Türkiye'de Aşı Karşıtlığı

Son yıllarda Avrupa ve Amerika'da ortaya çıkan ve Türkiye'de de etkisini gösteren aşı karşıtlığı hareketi, insan sağlığı üzerinde büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Aşı olmayan her yaştan insanın, önlenebilir hastalıklar ile karşı karşıya kalmasına neden olmakta ve bunun sonucunda ise koruyucu sağlık hizmeti sistemi üzerinde ağır yükler getirmekte, ayrıca hastalar üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkileri bulunmaktadır (Yalçın ve Demir ,2021).

Ülkemizde ise son yıllarda "aşı karşıtlığı" hareketi gündeme gelmeye başlamıştır. Aşıyı reddetme oranlarımızın önceden düşük olmasına rağmen, 2015 yılında "aşı uygulaması için ebeveynden onam alınması" ile ilgili bir hukuk mücadelesinin ve aşı karşıtı söylemlerin sık sık medyada yer alması ile hızla artış göstermiştir. Türkiye' de çocukların aşılanma oranı son yıllarda azalma gösterirken aşı reddi ile ilgili vaka sayılarında artış görülmektedir. Ülke genelinde 2017 yılında 85 çocukta kızamık görülürken, 2018'in ilk üç ayında kızamık vaka sayısı 44'e ulaşmıştır. Böylelikle kızamık insidansı 2016 yılında yüz bin nüfusta 0,01 iken, günümüzde yüz binde 0,10 düzeyine yükselerek on kat artış göstermiştir (Gür, 2019).

3.3. Aşı Karşıtlığı ve Hemşirelik

Aşılar tarihteki en büyük halk sağlığı çalışmalarından biridir. Bağışıklama, 21. Yüzyıla kadar, aşı ile önlenebilir hastalıkların yükünü önemli ölçüde azaltmıştır. Hemşireler sağlık hizmeti sunumunun ön saflarında yer alır ve birçoğu rutin olarak aşıları uygular (CDC, 2011).

Aşıyla önlenebilir birçok hastalıktan kaynaklanan hastalık ve ölüm oranları önemli ölçüde düşmüş olsa da bilimsel kanıtlarla dayanmamasına rağmen aşıya karşı endişeler ve aşı güvenliği sorunları hala devam etmektedir (Salmon ve ark, 2011; Larson ve ark., 2011). Örneğin, Tıp Enstitüsü'nün kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) aşısının otizme neden olmadığına dair bilimsel kanıtları ve sonucuna dair kapsamlı incelemesine rağmen bu inanç hala bazı insanlar arasında devam etmektedir (Stratton ve ark, 2012). Bilim adamlarının "aşı tereddütü" olarak adlandırmaya başladığı şey, giderek artan sayıda ebeveyn ve çocukları ve kendileri için önerilen aşıları reddetmesine veya geciktirmesine neden oluyor (Siddiqui ve ark2013).

Geçtiğimiz birkaç on yılda aşı tereddütü, kızamık gibi bulaşıcı enfeksiyon salgınlarına sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Aşı reddinin nedenleri karmaşıktır ve coğrafi ve kültürel bağlama göre farklılık gösterir. Bununla birlikte, aşı güvenliğine ilişkin endişeler, çoğu bağlamda aşı alımının azalmasının önemli bir itici gücü olmaya devam etmektedir (Larson ve ark., 2014).

Sağlık personelleri, aşı programlarının başarısında kritik bir rol oynamaktadır. Tavsiyelerin aşı kabulü üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Aşı kararını etkileyen belirli faktörleri anlamak ve ele almak için bireyselleştirilmiş veya özel toplum temelli değerlendirme ve özel yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Hemşireler genellikle aşıları uygulayanlardır ve bu nedenle ebeveynlere ve hastalara aşıların hayat kurtarıcı işlevi ve aşı güvenliği hakkında bilgi vermede merkezi bir rol oynarlar. 2005 yılında

yapılan bir araştırmaya göre, ebeveynlerin aşılarla ilgili temel bilgi kaynağı sağlık uzmanlarıdır (Public Health Ontario,2021; Salmon ve ark, 2005).

Bu endişe, yanlış bilgilerle besleniyor ve organize aşı karşıtı gruplar, sosyal medya ve ünlü destekleri aracılığıyla yayılıyor. Hâlihazırda önerilen aşıların güvenliğini destekleyen çok sayıda bilimsel veriye rağmen, aşı tereddütlü popülasyonları ikna etmek için yanlış bilgilerle mücadele etmek zorlu olmaya devam ediyor. Bu nedenle, ön saflardaki sağlık çalışanlarının mevcut güvenlik verilerini anlamaları ve bilimsel kanıtlarla desteklenen güçlü tavsiyeler verme konusunda kendilerini yetkin hissetmeleri önemlidir (Smith ve ark., 2017).

Covid-19 pandemi süreci ile yoğun biçimde insanlığın gündemine girmesi ile toplum sağlığını etkilemesi nedeniyle aşılanmanın bir zorunluluk olması gerekliliği tartışma konusu haline gelmiştir. Aşı reddinin son zamanlarda artış göstererek toplum için tehlike arz etmesi nedeniyle DSÖ' nün 2019' da çözüme kavuşturulması gereken 10 konudan biri kabul edilmiştir. Halkın aşılamaya karşı değişime açık ve iknaya dayalı bilgilendirme politikalar ile güvenini pekiştirerek aşıyı zorunlu hale getirmek gerekmektedir (Tafuri ve Ark, 2014).

3.4. Aşı Reddinin Sonuçları

Dünyadaki aşı reddi vakalarının son yıllarda hızla artması ve tehlikeli boyutlara ulaşması üzerine; Dünya Sağlık Örgütü 2019'da çözüme kavuşturmayı planladığı 10 küresel sağlık sorunun başında "aşı karşıtlığı" na yer vermiştir (CDC, 2011). Aşı reddi toplum sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yayınlanan bir raporda, 2019 yılında dünya genelinde kızamık vakalarının 869.770'e yükselerek, 1996 yılından bu yana bütün DSÖ bölgelerinde bildirilen en yüksek seviyeye ulaştığı vurgulandı. 2016 yılı itibariyle bütün dünyada kızamıktan kaynaklanan ölümlerde yaklaşık yüzde 50 artış görülürken sadece 2019 yılında 207.500 kişinin bu nedenle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (TTB, 2018; UNICEF, 2020).

3.5. Aşı Karşıtlığı/ Reddine Karşı Yapılacaklar

Aşı uygulamalarına yönelik eylemler planlarının hazırlanması, bireylere yönelik eğitim, toplum sağlığını da ilgilendirmesi nedeniyle önemli olan aşıların zorunlu hale getirilmesi kitle-iletişim araçlarına destekleyici mesajları ve ilgili düzenlemelerin yapılması, ülke şartlarına göre aşı üretiminin desteklenmesi, aile sağlık merkezlerinde ve okullarda aşı karnelerinin daha iyi takip edilmesi, aşılanmayı engelleyen durumları inceleyen çalışmalara yer verilmesi, toplumsal işbirliği kapsamında

öğretmenlerin, dini otorite olarak kabul edilen kişilerin, siyasi otoritelerin toplumu bilgilendirme çalışmalar yapması ve birinci basamakta koruyucu hekimlik çalışmalarının güçlendirilmesi (Üner ve ark., 2020).

4. Sonuç

Bağışıklama programlarının uygulanması için, aşılamayı kabul etme veya reddetme kararlarının altında yatan mekanizmaların derinlemesine anlaşılması önemlidir. Bulaşıcı hastalıklara karşı toplumun aşılanması en temel kavramı toplum bağışıklığını sağlayarak önlenebilir bulaşıcı hastalık salgınların azalması toplumda yer alan bireyleri de korumaktadır. Aşı karşıtlığı, toplum sağlığını tehdit eden bir durumdur. Toplum bağışıklığının sağlanamaması durumunda salgınlara neden olarak ve toplumda sağlık konusunda en zayıf kesimleri başta olmak üzere tüm toplum zarar görecektir. Bu yüzden aşı konusunda tereddüt, aşı reddi ve aşı karşıtlığı, ciddiyetle ele alınması gereken, halk sağlığı alanının en önemli konularından biridir. Aşılama programları isteğe bağlı olması nedeniyle toplumdaki bireylerin bu konuda değerlendirilmesi çok önemlidir.

5. Referanslar

Bekis Bozkurt, H. (2018).Aşı reddine genel bir bakış ve literatürün gözden geçirilmesi. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, , 8(1), 71-76.

Building Confidence in Vaccines - Public Health Ontario. https://www.publichealthontario.ca › 2021/04 Erişim Tarihi: 15.01.2022.

(CDC). Ten great public health achievements United States, 2001 – 2010. Morbidity and Mortality. Centers for Disease Control and Prevention Weekly Report. (2011) ;60 (19):619–623.

Dhaliwal D, Mannion C. (2020). Antivaccine Messages on Facebook: Preliminary Audit. JMIR Public Health Surveill, 20;6(4):e18878.

Di Pasquale A., Bonanni P., Garçon N. Et Al.(2016). Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. Vaccine 34 (6672-6680.

Gür E. (2019). Aşı kararsızlığı–Aşı Reddi. Türk Pediatri Arşivi. https:// www.journalgent.com Erişim Tarihi:20.01.2022.

Kader Ç. (2019) Aşı Karşıtlığı: Aşı Karasızlığı ve Aşı Reddi. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.;4(3):377-88.

Karahan S, Kaplan F. (2020). Türkiye'de Kızamık Hastalığının Son Yıllarda Artma Nedenleri. Bandırma On yedi Eylül Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. Cilt2, Sayı 3, ss/pp. 175-183.

Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. (2011). Addressing the vaccine confidence gap. The Lancet. ;378(9790):526–535.

Larson, H. J., Jarrett, C., Eckersberger, E., Smith, D. M., and Paterson, P. (2014). Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature. Vaccine 2007-2012. 32, 2150–2159.

MacDonald N.E., The Sage Vaccine Hesitancy Working Group. (2015). Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants .Vaccine, 33(34), 4161-4.

Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, DeHart MP, Stokley S, Halsey NA. (2005). Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. Archives of Pediatric and Adolescent Medicine. 159(5):470–476.

Salmon DA, Pavia A, Gellin B.(2011). Editors' introduction: Vaccine safety throughout the product life cycle. Pediatrics. ;127(Suppl 1):S1–S4.

Siddiqui M, Salmon DA, Omer SB. (2013). Epidemiology of vaccine hesitancy in the United States. Human Vaccines & Immunotherapeutics. ;9(12):2643–2648.

Smith, L. E, Amlot R, Weinman J, Yiend, J, and Rubin, G. J. (2017).A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. Vaccine, , Volum 35. Issue 45. 6059-6069.

Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW. (2012).Institute of Medicine. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press;

Tafuri, S, et al., (2014). Addressing the anti-vaccination movement and the role of HCWs. Vaccine, 32(38): p. 4860-4865.

Talip Y. (2020). Aşı Karşıtlığı ve Fikri Gelişimi. International Journal of Social Humanities Sciences Research (JSHSR) 7(53):1244-1261.

T.C. Sağlık Bakanlığı Covıd-19 Aşısı bilgilendirme Platformu. (2022). https://covid19asi.saglik.gov.tr Erişim Tarihi: 14.01.2022

The Sage Vaccine Hesitancy Working Group. (2013).What Influences Vaccine Acceptance: A Model of Determinants of Vaccine Hesitancy. http://www.who.int/immunization Erişim Tarihi: 16.01.2022

(TTB). Türk Tabipler Birliği – Aşı konusunda yaşanan tereddütler, aşı reddi ve aşı karşıtlığı konusunda TTB etik kurul görüşü.(2018). Erişim Tarihi: 20.01.2022.

(TTB). Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi. (2018). https://www.ttb.org.tr/kutuphane/asi_rehberi.pdf. Erişim Tarihi: 01.01.2022

(UNICEF). Dünya-genelinde-kızamıktan-kaynaklanan-ölümler-2016-2019-yılları-arasında-50-artış. (2020). https://www.unicef.org/turkey Erişim Tarihi: 25.01.2022.

Üner S, Çelik K, Turan S (Adt). (2020). Çocuk Aşılarında Artan Kararsızlık Nedenleri Farklı Aktörlerin Deneyiminden Anlamak., Mayıs, Hipokrat Yayınevi.

(WHO). Report of the sage working group on vaccine.(2012). http://www.who.int/wer/2012/wer8701. pdf Erişi Tarihi: 15.12.2021

(WHO). Vaccines And İmmunization: What İs Vaccination?.(2021). https://www.who.int. Erişim Tarihi: 11.12.2021

Yalçın Balçık P, Demir H. (2021). Aşı Karşıtlığı ve Ekonomisi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 24(2), 375-398.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 22

Sağlık Çalışanları ve İş Stresi
(Neslihan Özcanarslan)

Sağlık Çalışanları ve İş Stresi

Neslihan Özcanarslan
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
E- Mail: coskunneslihan@yahoo.com

1. Giriş

Çalışma, insan hayatında önemli bir yere sahiptir. İnsanlar iş hayatında iç ve dış çevreden kaynaklanan birçok uyaranla karşılaşır ve bunlardan olumlu ya da olumsuz etkilenir. Olumlu uyaranlar genel olarak bireyleri mutlu ederken, olumsuz uyaranlar karşısında stres oluşabilmektedir (Barutçu ve Serinkan, 2008).

Stres, bedensel veya zihinsel gerginliğe neden olan fiziksel, zihinsel veya duygusal bir faktördür. Stresörler harici (çevresel, psikolojik veya sosyal faktör) veya dahili (hastalık veya tıbbi bir prosedüre ikincil) olabilir. Stresle ilgili en büyük endişe, fark edilmediği takdirde tükenmişliğe yol açabileceğidir. Tükenmişliğin etkileri sadece profesyonel iş vizyonuna değil aynı zamanda ev ve sosyal hayata da yansır. Akut ve kısa süreli stres bile bireyin yaşam kalitesine açıkça zarar verirken, tedavi edilmediği takdirde anksiyete, depresyon ve hatta intihara neden olabilir (M. Williams ve G. Lewis, 2020).

- Sağlık çalışanları için stres ve tükenmişlik literatürde giderek artan bir ilgi görmektedir. Önemli idari, toplumsal ve politik değişiklikler, çalışanların rollerini ve üstlenmeleri beklenen sorumlulukları etkilemiştir (Lloyd ve ark., 2002).
- İş yerindeki stresin, yorgunluk, tükenmişlik, anksiyete ve depresyon gibi zihinsel ve davranışsal bozuklukların yanı sıra kardiyovasküler hastalık ve kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi diğer fiziksel bozukluklar dahil olmak üzere sağlık üzerinde bir takım etkileri olabilir (ILO, 2016). İran'da yapılan bir araştırma, işyeri stresinin risk faktörlerinin cinsiyet, hastane koğuşu ve vardiyalı çalışma olduğu sonucuna varmıştır (Gorgich ve ark., 2017). Sağlık meslekleri en stresli ilk altı meslek arasında yer almaktadır. Genel olarak, sağlık çalışanları strese ve mesleki tükenmişliğe daha yatkındır, çünkü insan hayatından sorumludurlar ve eylemleri ya da eylemsizlikleri hastaları üzerinde ciddi bir etkiye sahip olabilir (Koinis ve ark., 2015).

Birçok çalışma, dünyadaki milyonlarca insanın işyerinde stres yaşadığını ve farklı fiziksel ve psikolojik sorunlardan muzdarip olduğunu göstermiştir. Farklı mesleki seviyelerdeki iş ve iş performansları ile ilgili stres, yüksek stres türleri listesinde yer almaktadır (Falah Salame ve ALBashtawy, 2019).

Mesleki stres, sağlık bakım sektöründe uzun süredir devam eden bir endişe kaynağıdır. Çalışmalar, sağlık bakım çalışanlarının diğer mesleklere göre daha fazla oranda madde bağımlılığına sahip olduğunu, iş stresi nedeniyle anksiyete, depresyon ve intihar etme durumlarının daha fazla görüldüğünü göstermektedir (CDC, 2008).

Sağlık çalışanları arasında yapılan anketler, hemşirelerin sıklıkla mesleki faaliyetlerle ilişkili çeşitli stresörlerle karşı karşıya olduğunu ve bu durumların iş verimliliklerini azalttığını ortaya koymuştur (Happell ve ark., 2013).

İş stresi kavramı ise çalışanın kontrolü dışında ortaya çıkan ve belirsizlik içeren bireyleri fiziksel ve duygusal anlamda tehdit eden ve çalışma şartlarına karşı gösterilen reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (Çankaya, 2020).

2. İş Stresi ve Hemşirelik

Hemşireler sağlık hizmetlerinin sunumunda, sayıca en fazla yer alan bir meslek grubudur. Hemşirelik, yüksek ve karmaşık talepleri olan yorucu bir iş olarak algılanmaktadır. Yüksek iş talepleri ve çok fazla sorumluluk ile çok az yetkinin birleşimi, hemşirelik personeli arasındaki mesleki stresin başlıca kaynaklarından bazıları olarak tanımlanmıştır (Üstün, 2001; Sarafis ve ark., 2016).

Mesleki stres, hemşirenin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve aynı zamanda bakım kalitesini de azaltabilir. Açıkçası stres, bireyle çevresi arasında zayıf bir uyumun varlığını göstermektedir. Hemşire stresinin nereden geldiğini anlamak, onu ele almanın en önemli adımlarından biridir (Duquesne University School of Nursing, 2021).

- Hemşirelik yüksek düzeyde beceri gerektirir: Hemşirelik mesleği, üst düzey becerilerin ve teknik zekanın sürekli kullanımını gerektirir. “Kontrol etme” veya otomatik pilotta çalıştırma fırsatlarına izin vermeyen, zihinsel olarak zorlu bir iştir.

-Sağlık ortamında ekip çalışması gerektirir: Hemşirelerin doktorlar ve diğer hemşirelerle sorunsuz bir şekilde çalışması gerekir. İletişim sorunları ve kişilik çatışmaları kaçınılmazdır; strese ve hayal kırıklığına yol açabilir.

-Hemşirelik “24 saatlik” bir iştir: Hemşireler genellikle duygusal olarak yorucu ve fiziksel olarak yorucu olabilen aşırı uzun vardiyalarda çalışırlar.

-Hemşireler duygusal yüklerle karşı karşıyadır: Hemşireler, önemli duygusal gerginliğe yol açabilecek hastalık, ölüm ve yasla düzenli olarak yüzleşmelidir.

-Hastalar ve aileleriyle etkileşim kurmak zor olabilir: Hemşireler, hastalar ve yakınlarıyla iletişim kurmakta zorlanabilir. Hemşireler, zorlu olabilecek teşhis ve tedavileri açıklarken empati kurmalıdır (Duquesne University School of Nursing, 2021).

3. İş Yerindeki Stres Faktörleri

Stresi tetikleyen özelliklere "stresör" denir. Bu stresörler şunları içerir (Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion (European Commission), 2011).

Çalışma Görevlerinden Kaynaklanan Stresörler

- Aşırı titiz niteliksel ve niceliksel gereksinimler (hastalar, asistanlar, klinik tablolar)
- Zaman ve zaman baskısı altında çalışması
- Bilgi yükü fazlalığı
- Doktorlar, kıdemli hemşireler, hemşirelik hizmetleri yöneticileri tarafından çelişkili çalışma talimatları

İş ile İlgili Rollerden Kaynaklanan Stresörler

- Beceri ve deneyim eksikliği
- Sorumlulukların fazla olması
- Görev tanımlarındaki belirsizlikler
- Destek ve yardım eksikliği

İş Yeri Ortamına Bağlı Stresörler

- Gürültü, elektrikli aletler, soğuk veya sıcak ortamlar gibi istenmeyen çevresel koşullar
- Toksik maddeler, biyolojik ajanlar ve delici kesici alet yaralanmaları
- Karmaşık teknik sistemler. İnsanın düşünme ve yargıda bulunma kapasitesinin aşırı yüklenmesi, bilgiyi alma/ işleme kapasitesinin aşılması
- Yardım eksikliği

Sosyal Çevreden Kaynaklanan Stresörler

- Kötü çalışma ortamı

- Zayıf ve kötü iletişim
- Meslektaşlarla veya üstlerle çatışma yaşamak
- İşin, çevrenin ve çalışma arkadaşlarının sürekli değişmesi
- İş yerindeki yapısal değişimler
- Bilgi eksikliği (ör: vardiya değişikliği durumunda)
- Aile ve iş uyumluluğuna yeterli önemin verilememesi
- Personel eksikliği

İş Yeri Entegrasyonundan Kaynaklanan Stresörler

- İş yerinde yalnız olma (Ör: hafta sonu veya gece)
- Uzun mesafelerin, koğuşların, boş odaların, yerleşim alanlarının, katların benzerliği

Personelin Kendinden Kaynaklanan Stresörler

- Görev korkusu, suçlanma ve yaptırımlar
- Kendi hatalarından korkma
- Sosyal ve iletişim becerilerinin eksikliği
- Davranış stilindeki eksikliklerin olması
- Aile çatışmaları

4. İş Stresinin Etkileri

İş stresinin kişi ve iş yerine olmak üzere iki farklı yönde etkileri vardır.

4.1. İş Stresinin Bireyler Üzerine Etkileri

Stres, farklı bireylerde farklı tepkilere neden olur. Stres, insanların immün sistemini bozarak enfeksiyonlarla savaşma yeteneğini olumsuz etkiler. İş stresi, işyerinde olağandışı davranışlara neden olarak, fiziksel ve zihinsel sağlığı olumsuz etkilemektedir. İnsanlar iş stresiyle etkilendiğinde; giderek sinirli ve stresli olma, rahatlayamama veya konsantre olamama, mantıklı düşünmede ve karar vermede güçlük çekme, işten zevk alamama, depresif, olma, anksiyete ve yorgun hissetme, uyku problemi yaşama, kalp hastalıkları, sindirim sistemi bozuklukları, baş ağrısı ve kan basıncında yükselme, kas-iskelet sistemleri bozuklukları gibi sorunlarla karşı karşıya kalabilmektedirler (WHO, 2003).

4.2. İş Stresinin Kuruluşlar Üzerine Etkileri

Kilit pozisyondakiler veya çalışanların büyük çoğunluğu iş stresinden etkilenirse, iş yeri sağlığına ve performansına zarar verebilir. İş stresi nedeniyle kuruluşlar; devamsızlıkların artması, işe bağlılığın azalması, performans ve üretkenliğin azalması, hastaların şikayetlerinde artma, personel alımlarının olumsuz etkilenmesi, stres altındaki işçilerin yasal eylem yapması ve yasama organlarına şikayet etmesi gibi sorunlarla karşılaşabilmektedir (WHO, 2003).

5. İş Yerinde Stres Yönetimi

Kuruluşların, bireylerin strese maruz kalmasının etkilerini en aza indirmelerine veya stresle daha etkin bir şekilde başa çıkma tekniklerini öğrenmelerine yardımcı olması olağandır. Stres kontrolüne yönelik kurumsal yaklaşımın üç ayrı düzeyi vardır (Weinberg, Suthherland ve Cooper, 2010).

5.1. Birincil Düzey Stres Yönetim Yaklaşımı

Bu tür bir strateji veya yaklaşım, bir stres kaynağını ortadan kaldırdığı, azalttığı veya kontrol ettiği için stres etkenine yöneliktir. Amaç iş stresini önlemektir. Esasen, işyerinde stresin azaltılması veya ortadan kaldırılmasına yönelik bu "stres etkenine yönelik" stratejiler üç şekilde kategorize edilebilir:

1) Makro çevrede değişiklik: Organizasyon kültürü ve liderlik, fiziksel çalışma koşulları ve iş yükünün azaltılması, ortamının güvenliğinin sağlanması, kariyer geliştirme programları düzenlenmesi ve işyerinde zorbalığın önlenmesi,

2) Mikro çevrede değişiklik: Sistemlerin ve görevlerin yeniden tasarımı, alternatif çalışma düzenlemeleri, vardiyalı çalışma ve rol müzakeresi gibi iletişim alıştırmaları,

3) İşçi kontrolü algılarının iyileştirilmesi; karar verme fırsatlarının arttırılması (Weinberg ve ark., 2010).

5.2. İkinci Düzey Stres Yönetim Yaklaşımı

Bu yaklaşım, bireysel çalışanların veya işçi gruplarının strese tepkilerini ve stres belirtilerini tanımalarına yardımcı oldukları için tepkiye yöneliktir. Bu sayede çalışanlar, kendilerine ve kuruluşa zarar vermeyecek şekilde tepki verebilirler. Eğitim ve öğretim yoluyla strese dayanıklılık ve uyarlanabilir başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır (Weinberg, Suthherland ve Cooper, 2010).

Kurumsal düzeyde stres kontrolü ve stres önleme müdahalelerinin, daha kalıcı bir etkiye sahip oldukları için bireysel düzeyde başa çıkma stratejilerinden daha etkili olduğu görüşü desteklense de tüm olumsuz stres

kaynaklarının önlenmesinin mümkün olmadığı açıktır. Bu nedenle, bireyin stresle başa çıkma süreçlerini iyileştirmeye yönelik tekniklerin kullanılmasıyla strese maruz kalmanın etkilerinin en aza indirilebileceği önerilmektedir. Newman ve Beehr (1979), bu stratejileri aşağıdakileri hedefleyen dört kategoride gruplandırmıştır (Weinberg ve ark., 2010; Newman ve Behr, 1979):

1) Psikolojik durum
   - Önceden planlamak, hayatını yönetmek
   - Öz farkındalık
   - Gerçekçi beklentiler
2) Fizyolojik veya fiziksel koşullar
   - Diyet
   - Uyku
   - Egzersiz
   - Gevşeme ve meditasyon
   - Öfke kontrolü
3) Davranış değişikliği
   - Eğlence ve tatil için zaman ayırmak
   - Strese neden olan davranışların belirli yönlerini değiştirmek
   - Evde ve işte sosyal destek ağları oluşturmak
   - Daha iddialı olmak
4) Çevreyi değiştirmek
   - Taleplerin az olduğu yeni bir işe geçmek
   - Yeni bir organizasyona geçmek

5.3. Üçüncü Düzey Stres Yönetimi Yaklaşımı

Bu müdahale biçimi semptomlara yöneliktir. Amaç, stresli ve sıkıntılı çalışanların tedavisine ve rehabilitasyonuna yardımcı olmaktır. Stres nedeniyle sağlık sorunları yaşayan veya bu durumdan muzdarip olan kişilerin rehabilitasyon ve iyileşme süreciyle ilgilenir. Bu seviye şunları içerir (Weinberg ve ark, 2010).

- Kuruluşun ihtiyaç değerlendirmesi
- Stres sonuçlarının belirlenmesi

- Örgütsel stres faktörlerinin belirlenmesi
- Organizasyonel değişim stratejilerinin tanıtılması
- Program etkililiğinin değerlendirilmesi

6. Sonuç

Sağlık çalışanları, örgütsel faktörler, işteki talep, beceri ve sosyal destek dengesizliğinin veya bunların herhangi bir kombinasyonunun sonucu olarak işle ilgili veya mesleki stresten muzdarip olabilir. Bu durun, bazı koşullar altında, ciddi sıkıntıya, tükenmişliğe veya psikosomatik hastalıklara ve bunun sonucunda yaşam kalitesinde ve hizmet sunumunda bozulmaya yol açabilir. Zihinsel ve fiziksel gevşeme teknikleri, stresli düşünce ve duygulardan uzaklaştırır ve dayanıklılık sağlar. Örgütsel müdahaleler, iş uygulamalarını, çalışanların yeteneklerini daha iyi kullanmaları ve eşleştirmeleri için ayarlayarak stresli olayların meydana gelmesini veya stres veya tükenmişlik hissinin gelişmesini engelleyebilir.

7. Referanslar

Barutçu, E., Serinkan, C. (2008). Günümüzün önemli sorunlarından biri olarak tükenmişlik sendromu ve Denizli'de yapılan bir araştırma. Ege Akademik Bakış, 8(2): 541-561

CDC. Exposure To Stress Occupational Hazards İn Hospitals. (2008). https://www.cdc.gov › niosh › docs › pdfs.)

Çankaya, M. (2020). Hastane Çalışanlarındaki İş Stresinin İşten Ayrılma Niyeti Üzerindeki Etkisi. *Business & Management Studies: An International Journal.* 8(1): 121-143.

Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion (European Commission). Occupational Health and safety risks in the healthcare sector.(2011). https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b29abb0a-f41e-4cb4-b787-4538ac5f0238.

E. Newman, J., A. Behr, T. (1979). Personal And Organızational Strategies For Handling Job Stress: A Revıew Of Research And Opinion. Personnel Psycology. 32. doi.org/10.1111/j.1744-6570.1979.tb00467.x

Falah, Salame. H., B. ALBashtawy. (2019). Managing Workplace Stress Among Health Care Providers. Ec Psychology And Psychiatry.8: 792-794.

Gorgich, EAC, Zare, S., Ghoreishinia, G., Barfroshan, S., Arbabisarjou, A., Yoosefian, N. (2017). Job stress and mental health among nursing staff of educational hospitals in South East Iran. Thrita, 6(1):e45421.

Happell, B., Dwyer, T., Reid-Searl, K., Burke, KJ., Caperchione, CM., Gaskin, CJ. (2013). Nurses and stress: recognizing causes and seeking solutions. *Journal of Nursing Management.* ; 21 :638. doi: 10.1111/jonm.12037

(ILO). International Labour Organization. Workplace Stress: A collective challenge. (2016).

https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/ed_protect/protrav/safework/documents/publication/wcms_466547.pdf.)

Koinis, A., Giannou, v., Dranktaki, V., Angelaina, S., Stratou, A., ve Saridi, M. (2015). The Impact of Healthcare Workers Job Environment on Their Mental-emotional Health. Coping Strategies: The Case of a Local General Hospital. Health Psychology Research. 13; 3(1): 1984. doi: 10.4081/hpr.2015.1984.

Lloyd, C.,Kral, R., Chenoweth. (2002). Social work, stress and burnout: A review. Journal of Mental health. Volume 11, Issue 3.

M. Williams, I. ve G. Lewis, W. (2020). Stress in the workplace for healthcare professionals. https://www.ncbi.nlm.nih.gov doi: 10.14814 /phy2.14496.

Sarafis, P., Rousak, E., Tsounis, A., Malliarou, M., Lahana, L., Bamids, P., Niakas, D., Papastavrou, E. (2016). The impact of occupational stress on nurses' caring behaviors and their health related quality of life. BMC Nursing. Article number: 56.

Strategies For Managing Nurse Stress İn The Workplace: The Ultimate Guide. Duquesne University School of Nursing. 2021. https://onlinenursing.duq.edu/blog/managing-nurse-stress/

Üstün ,B. (2001). Hemşirelik Ve Tükenmişlik. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*. 17 (1-3) ; 87-96

Weinberg, A., J.Suthherland, V., Cooper, C. (2010). Organizational Stress Management: A Strategic Approach/ Options for the Management of Stress in the Workplace: An Organizational Approach. Ss 153-243

(WHO). S Leka, A Griffiths, T Cox, World Health Organization.(2003). Work organisation and stress: systematic problem approaches for employers, managers and trade union representatives. Ss.8-9. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42625/9241590475.pdf

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 23

Acil Serviste Erişkin Hastada Herediter Anjioödem'e Güncel Yaklaşım

(Özge Atik, Fatma Merve Tepetam)

Acil Serviste Erişkin Hastada Herediter Anjioödem'e Güncel Yaklaşım

Özge Atik[1], Fatma Merve Tepetam[2]
[1]*S.B.Ü. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmunoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul*
[2]*S.B.Ü. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmunoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul*
E-mail: fatmamervealan@hotmail.com

Özet

Herediter anjioödem (HAÖ), fatal larinks ödemine ve gastrointestinal sistem tıkanıklığına benzeyen bulgulara yol açabilen, tekrarlayıcı anjioödem ataklarıyla karakterize, nadir görülen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.Anjioödem atakları genellikle aniden oluşur, sıklıkla tahmin edilemez ve tipik olarak ekstremite, gövde, yüz, karın, genital organlar ve üst solunum yollarını tutan şişliklere yol açar.Atakları sıklıkla travma, stres, hormonal tedaviler ve ACE inhibitörleri tetikler. Ataklar önemli derecede işlevsel bozukluğa, yaşam kalitesinin azalmasına ve larengeal atak olgularında ise ölüme yol açabilir. Herediter anjioödemin karın tutulumuyla giden atağı genelde tanıda gecikme ve uygunsuz tedaviye neden olan ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve apandisit gibi bazı akut batın durumlarını taklit eder. Tanı, C4 ve C1 inhibitör düzeylerindeki düşüklüğün ve C1 inhibitör fonksiyonundaki azalmanın gösterilmesiyle konur. Herediter anjioödem tedavisi kısa ve uzun süreli proflaksi ile atak tedavilerini içerir. Günümüzde kullanılan dört tür akut/atak tedavi seçeneği arasında, plazma kaynaklı C1-INH konsantresi, rekombinant C1-INH konsantresi, ecallantide ve ikatibant sayılabilir.

Abstract

Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disease characterized by recurrent episodes of angioedema which can cause fatal laryngeal oedema and features mimicking gastrointestinal tract obstruction. Angioedema attacks are generally sudden, often unpredictable and causing swelling typically affecting the extremities, trunk, face, abdomen, genitalia, and upper airways. Attacks are usually precipitated by trauma, stress, hormonal therapy and ACE inhibitors. Attacks may lead to significant functional impairment, decreased quality of life, and fatality due to laryngeal attacks. Abdominal attack of HAE usually resembles several acute abdominal situations, such as familial mediterranean fever (FMF) and appendicitis causing a deferral of exact diagnosis and unfitting therapies. The diagnosis is

confirmed by the presence of a low serum C4 and reduced C1 inhibitor level or function. Treatment for HAE involves long- and short-term prophylaxis as well as management of attacks. Among four attack treatment options, plasma-derived C1-INH concentrate, recombinant C1-INH concentrate, ecallantide, and icatibant are utilized nowadays.

1. Giriş

Genellikle C1 esteraz inhibitör (C1-INH) eksikliğine bağlı oluşan herediter anjioödem (HAÖ) cilt, barsak submukozası ve üst solunum yollarını tutan; kaşıntı ve ürtiker olmadan tekrarlayan anjioödem ataklarıyla giden otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır [1]. Sınırları net seçilemeyen ve ağrının eşlik etmediği bu şişlik, plazmanın postkapiller venüllerden derinin dermal tabakalarının arasına sızması sonucu gelişir. Bu sızıntı temel olarak C1 inhibitör adı verilen bir proteinin eksikliği veya yetersiz işlev görmesinden kaynaklanmaktadır. HAÖ ile ilgili ilk yayınlar 1800'lü yılların sonunda yayımlanmaya başlamasına rağmen günümüzde belirtilerin başlamasından itibaren ortalama tanı koyma zamanı 10 yılı geçmektedir.Nadir görülmesine rağmen acil serviste atak tedavisinde yaşanan gecikme ve sıkıntılardan dolayı; bu derlemede öncelikle HAÖ hastasına acil serviste çalışan bir hekimin tanısal ve sonrasında tedavi açısından nasıl yaklaşması gerektiği anlatılmaya çalışılacaktır. Ayrıca Dünya'da ve ülkemizde güncel uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerine değinilecektir.

1.1. Herediter Anjioödemli Hastaların Acile Başvuru Sıklığı

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada ömür boyu görülen anjioödem ve/veya ürtiker prevalansı toplumda %25 oranında saptanmış ve yılda 1.000.000 üstünde acil vizitine yol açtığı hesaplanmıştır. Bunların yaklaşık 110.000/yıl anjioödem (herediter veya akkiz); 979.400'ü de alerjik reaksiyon şeklinde kodlanmıştır [2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100.000 acil vizitinin 2'si, İtalya'da ise 10.000'nin 37'sinin sadece HAÖ kaynaklı olduğu bildirilmektedir [3-5]. Acil vizitlerinin herhangi bir nedene bağlı anjioödem ilişkili olma oranı İtalya'da: 4/1.000, Kanada'da ise 1/1.000 olarak saptanmıştır.

1.2. Herediter Anjioödemin Prevalansı

Nadir görülen bir hastalık olmasına ve Türkiye'de nüfusa göre 500- 7.500 hasta olduğu tahmin edilmesine rağmen, tiplerine göre HAÖ sıklığının 1/50.000- 400.000 arasında değiştiği düşünülmektedir [6,7].

Bu hastalık kalıtsal özellik gösterir ve otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu şu anlama gelir; hastalık kuşak atlamaz ve her kuşakta ortaya çıkar. Diğer otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi olguların %25'inde aile öyküsü bulunmaz. Bilinen etnik veya cinsiyet farkı yoktur. Erkek ve kadınlarda eşit

sıklık ve şiddette seyretmesinin beklenmesine karşın çoğu klinisyen, kadınlarda baskınlık olduğunu gözlemlemiştir. Bu noktada bir seçim hatası olabileceği gibi hormonal etkiler de rol oynuyor olabilir.

1.3. Herediter Anjioödemin Acilde Karşılaşabileceğimiz Klinik Tipleri

Herediter anjioödem esas olarak C1-INH yapısal / işlevsel eksikliği olup olmadığına göre, son zamanda iki büyük gruba ayrılmaktadır. C1-INH'ün yapısal / işlevsel eksikliğine bağlı tip C1-INH-HAÖ ve önceden Tip III de denilen normal C1-INH serum düzey ve işlevleriyle giden tip nC1-INH-HAÖ şeklinde sınıflanmaktadır [8]. C1-INH'ün yapısal (antijenik / proteinsel) eksikliğine bağlı C1-INH-HAÖ tipi, tip I ve tip II olarak ayrılmaktadır. Tip I daha sık rastlanmakta olup (<%80-85)serum antijeninin düşüklüğüne bağlıdır. Tip II daha nadir olup (<%15) C1-INH işlevsel eksikliğine bağlıdır [9,10].

Klinik olarak benzemekle beraber, nC1-INH-HAÖ'nün patofizyolojisinde son zamanlarda koagülasyon Faktör 12 (sadece %25'inde), Plazminojen (PLG) , Anjiopoetin-1 (ANGPT-1), Kininojen 1 ve son zamanlarda heparan sülfat gen mutasyonları saptanmıştır (Şekil 3). Kadın hastalarda daha sık görülmesi ve östrojen, anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-I) gibi ilaçlarla sık alevlenme göstermesi bu tipin karakteristik özelliklerindendir[11-13].

1.4. Atakları Başlatan Nedenler

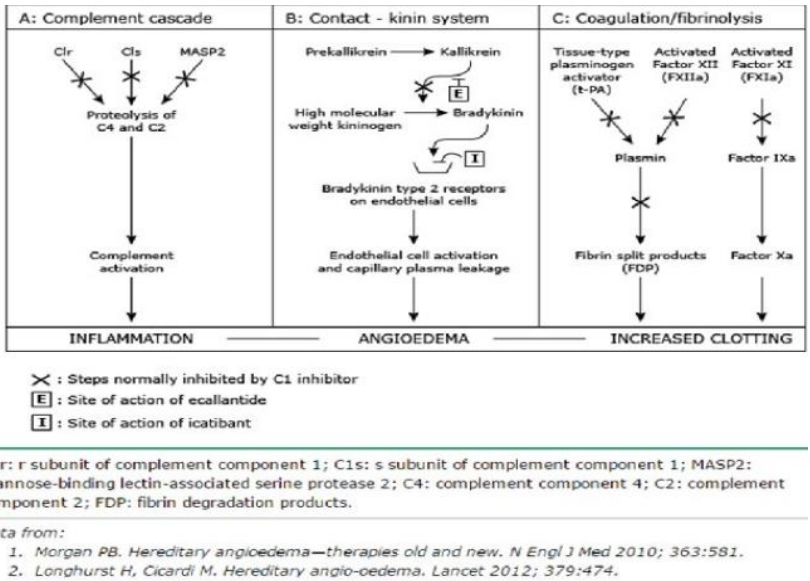
Atakları neyin başlattığı konusu her zaman net olmamakla birlikte olguların 1/3'ünde basınç veya travma; yine 1/3'ünde stres tetikleyici faktör olabilir [13]. Özellikle orofarinks cerrahisi ve diş çekimi gibi medikal girişimler atakları tetikleyebilir. Hastalar genellikle bu tür girişimlerle ilgili olumsuz tecrübeler yaşamışlardır ve bu nedenle diş doktoruna gitmekten çekinebilirler. Bunun dışında infeksiyonlar, ACE inhibitörleri ve hormonal tedaviler de atağı uyarabilir[11-13]

2. Patofizyoloji

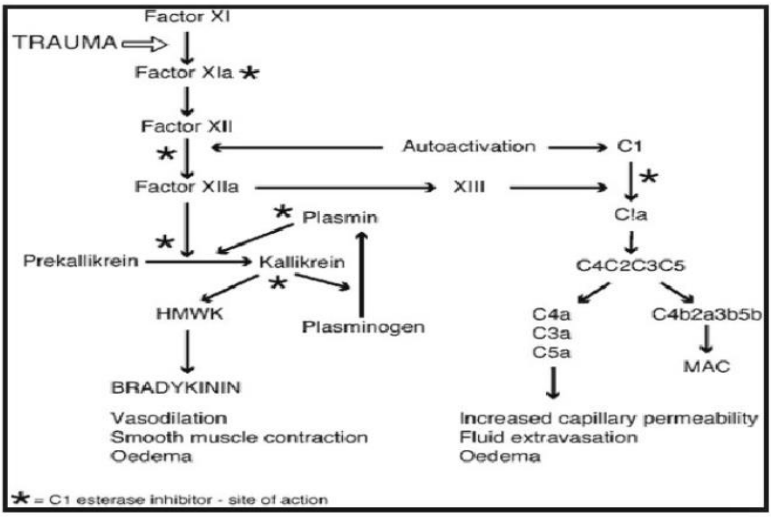
Herediter anjionörotik ödem, C1INH daki kalitatif ya da kantitatif protein eksikliğine bağlı gelişir. Otozomal dominant kalıtılmakla beraber anti C1INH antikorunun yol açtığı edinsel anjioödem tipi de mevcuttur [11]. C1INH serpin proteazların bir üyesidir. Hepatositlerde, daha az miktarda da monositlerde sentezlenir. Androjenler tarafından sentezleri stimüle edilir.

Kompleman sisteminde C1INH, C1 aktivasyonunu ve diğer klasik kompleman yolu aktivasyonunu engeller. Aynı zamanda fibrinolitik sistem, kinin ve pıhtılaşma sistemi komponentlerini, özellikle de Hageman faktör (faktör 12) ve kallikreini de inhibe eder. Bu proteinin eksikliği klasik

kompleman sistemi ve diğer yolların kontrolsüz aktivasyonuna sebep olur [11-12]. Diğer anjionörotik ödem tiplerinden farklı olarak HAÖ'de histamin patogenezde rol almaz. Bazı araştırıcılar, kinin sistemi ve artmış bradikinin konsantrasyonunu klinik bulgularla bağlantılı bulmuşlardır. Bradikinin, nötrofil kemotaksisi, kapiller dilatasyon, düz kas relaksasyonu yapan önemli bir inflamatuar mediatördür. Anjioödemin diğer formasyonlarıyla da ilişkilidir (4,5)(şekil1-2)



Şekil 1:Anjioödem patofizyolojisi ve tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizması



Şekil 2:Anjioödem patofizyolojisi

3. Herediter Anjioödemin Tanısı Nasıl Konulur?

Tanıdaki en büyük sorun HAÖ'nün akla gelmemesidir. Bu nedenle tanı sıklıkla gecikir.

HAÖ hastalığı ya C1-INH gen ya da koagülasyon aktivasyon sistemini ilgilendiren Faktör 12, PLG veya damar endotel yapısıyla ilişkili ANGPT-1 gen mutasyonları sonucu artmış mediatör bradikinin birikimine veya endotelden sızmaya bağlı oluşan şişliklerle kendisini gösterir [1,8-13].

Diğer hastalıklarda olduğu gibi, öykü, fizik muayenedeki klinik bulgular, laboratuvar testleri (C4, C1-INH antijeni düzeyi, C1-INH fonksiyonel düzeyi vb.) ve genetik testler (SERPING1, Faktör 12, PLG, ANGPT-1, KİNİNOJEN 1 mutasyon analizi) ile tanı kesinleştirilir [14-17].

4. Acile Gelen Hangi Hastalarda Düşünülmelidir?

Tekrarlayan ve nedeni açıklanamayan, 24 saati geçen, anti-histaminiklere cevap vermeyen, ürtikerin eşlik etmediği, bazen larenks ödemi veya barsak ödemi sonucu kolik tarzında karın ağrısı geliştirebilen ve aile öyküsü olan anjioödem vakalarında HAÖ tanısının düşünülmesi gereklidir [1,5,18].

5. C1-INH-HAÖ (Tip I ve II) Tanısı İçin Kriterler

Literatürde rehberlerde belirtilen üç majör klinik, 1 minör klinik ve 3 laboratuvar bulgusu tanımlanmıştır. Rehberlere göre, 1 major klinik bulgu ve 1 laboratuvar bulgu ile tanı konulabilir [1,17]. Tanıda aile öyküsü şart değildir ve olguların yaklaşık %25'inde aile öyküsü bulunmaz (spontan mutasyonla hastalık oluşur).

Major klinik bulguların içinde;

i-) ürtikerin eşlik etmediği, 12 saati aşan, nonenflamatuar anjioödem,

ii-) tekrarlayan larenks ödemi

iii-) kendinden gerileyen ve organik nedene bağlı olmayan karın ağrısı atakları ve tek minor klinik bulgu olarak ailede tekrarlayan larenks ödemi, karın ağrısı veya anjioödem öyküsünün olması denilmektedir.

Laboratuvar bulgusu olarak da genetik mutasyonun (C1-INH) saptanması ya da C1-INH antijen düzey/işlevinde %30'dan fazla azalma kriter olarak konulmuştur.

6. nC1-INH-HAÖ tanısı için kriterler

Yukarıdaki kriterler C1-INH-HAÖ (Tip I ve II) tanısı için konulmakla beraber, nC1-INH-HAÖ tanısı için laboratuvar kriterlerinde farklılıktan bahsedilebilir. Ürtiker olmadan nedensiz tekrarlayan anjioödemde, C1-INH düzey/ işlevi (kompleman C4 düzeyi ile beraber) normalse; genetik olarak F12, PLG, ANGPT-1,KİNİNOJEN 1 mutasyonunun saptanması veya aile öyküsü ile beraber anti-histaminiğe cevapsızlığın gösterilmesi gerekmektedir [17,19].

7. Herediter Anjioödem'in Acilde Daha Sıklıkla Karşılaşılan Klinik Bulguları

Fasiyal anjioödem ataklarının 1/608'i , total anjıoödem ataklarının 1/ 2134'ü sıklığında görülen ve atak başladıktan 1-7 saat sonra gelişebilen hava yollarında (larenks/gırtlak) şişlik ,ölümcül olup acil müdahale gerektirir. Yine anjioödem olmadan da gelişebilen şiddetli kolik tarzı karın ağrısı ile de hasta gelebilir ve bu hastalara çoğu zaman eksploratris (tanısal) laparoskopi ve appendektomi yapılmak zorunda kalınmaktadır [1,5]. Hastalıkta görülen karın ağrısı atakları FMF ile de karıştırılabilir, fakat çok nadiren de olsa HAÖ'nün FMF ile beraber görüldüğü literatürde bildirilmiştir [18].

8. Herediter Anjioödemin Tanısında Laboratuvar Yöntemleri

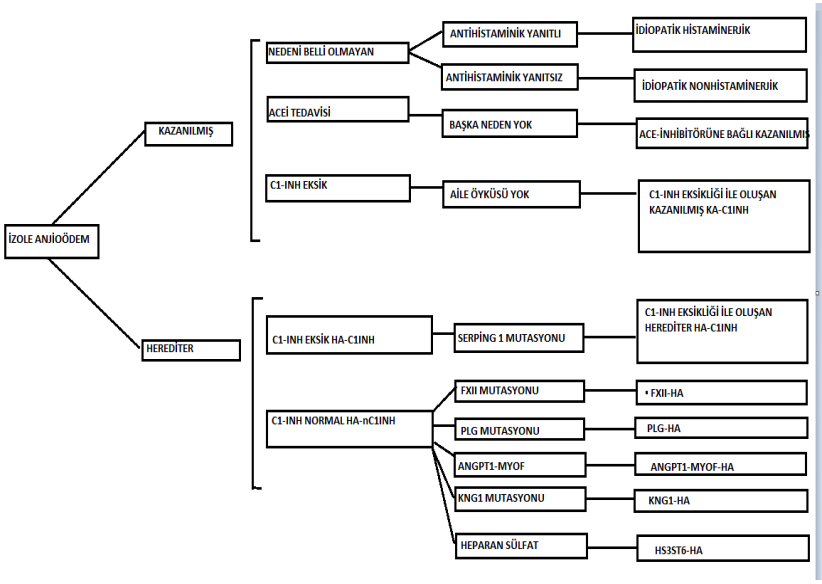
HAÖ'lü olguların hemen tümünde C4 düzeyleri hem ataklar sırasında hem de ataklar arasında düşük; C1 ve C3 düzeyleriyse normaldir. Bu nedenle HAÖ tanısında C4 oldukça iyi bir tarama testidir.

C1-INH-HAÖ (Tip I) tanısı için laboratuvar yöntemleri olan C4 ve C1-INH antijen düzey saptanması günümüzde Türkiye'de çoğu hastanede mümkün olmakla beraber, sonuçların elde edilmesi geciktiğinden, yine C1-INH işlevi ve mutasyonlar çoğu yerde çalışılamadığından acil şartlarında HAÖ tanısı koymak zordur. Ama asıl problem, nadir görüldüğünden acil şartlarda hekim tarafından HAÖ hastalığının akla gelmemesidir [1,20].

9. Bradikininerjik Anjioödemin Histaminerjik Olandan Ayrılması

Histamin –aracılı (histaminerjik, alerjik) ve ACE-i gibi ilaçlara bağlı Bradikinin-aracılı (bradikininerjik) meydana gelen anjioödem tiplerinin daha sık, ancak HAÖ'nün daha nadir görüldüğünün bilinmesi gerekmektedir. HAÖ, özellikle ürtikersiz (kabarıksız) anjioödemin –angioedema without wheals: AEWoW- ayırıcı tanısına girer. AEWoW denilen bu tip, histamin-aracılı (IgE/direkt/kompleman üzerinden Mast hücrenin uyarılmasına bağlı veya nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç: NSAID alerjisi) ya da bradikinin-aracılı (ACE-inhibitörü, kazanılmış anjioödem, HAÖ) olabilmektedir [1,21-23].

Histaminerjik anjioödem daha kısa süreli olması ve antihistaminik tedaviye cevap vermesi dışında, alerjenle tetiklendiğinden ürtiker-anjioödemden başlayıp tip I / IgE-aracılı reaksiyonu hatırlatan tipte anaflaksiye kadar ilerleyebilir. Bradikininerjik anjioödem travmayla tetiklenmesi, daha uzun / şiddetli olması, antihistaminiklere cevap vermemesi ve larenks ödemi daha sık görülmesine rağmen anafilaksiye dönmemesi ile tanınır [24-26].



Şekil 3: İzole anjioödem tipleri

10. Ayırıcı Teşhis

Herediter anjioödem dışında altta yatan başka hastalıklar da bradikininerjik anjioödeme yol açabilir. HAÖ'nün histaminerjik anjioödem yapan nedenler dışında bu tip anjioödeme neden olan hastalıklardan da ayrılması zorunludur. Örneğin akkiz C1-INH eksikliği malign (lenfoproliferatif hastalık) veya Lupus gibi otoimmun hastalıkta artmış C1-INH proteininin katabolizmasına bağlı oluşabilir. Yine erişkinlerde ACE-i dışında diğer bazı ilaçların (Renin inhibitörü, DPP-4 inhibitörleri, r- tPA, sirolimus, everolimus, vb.) da anjioödeme yol açabileceği bilinmelidir. Yine bazı sendromların Muckle-Wells sendromu (amiloid birikimi), Melkersson-Rosenthal sendromu (granülömatöz), Laff er Ascher's sendromu, Gleich's sendromu, vb. anjioödem benzeri şişliklerle seyredebildiği bilinmelidir. Yine, sistemik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu); vücutta nodül, eozinofili, romatizma, dermatit ve şişme oluşumu ile karakterize NERDS sendromu, eozinofilik fasiit ve deri amiloidozu ayırıcı tanıda akılda

tutulmalıdır [1,21,24,26,27]. Anjioödem ayırıcı tanısını anlatan detaylı tabloya bakılabilinir (Tablo 1).

Tablo 1:Herediter ve Akkiz anjioödem tiplerinin klinik özellikleri

	Herediter AÖ (HAÖ)			Akkiz AÖ (AAÖ)			
Klinik Özellikleri	C1-INH	FXII	Bilinmeyen/ Diğerleri	Histm. AÖ	Non Histm. AÖ	C1-INH AAÖ	ACE-i AÖ
Ekstremitede Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	++	+/-
Dilde Anjioödem	+	+	+	++	++	++	+++
Gırtlakta Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	+++	+++
Gastrointestinal Anjioödem	+++	+++	+++	+/-	+/-	++	+/-
Östrojenin etkisi	++	+++	+	-	-	-	-
Başlangıç Süresi (< 6 saat)	+	+	+	+++	++	+	++
Atak Uzunluğu (> 48 saat)	+++	+++	+++	+	+	+++	++
Aile öyküsü	+++	+	+++	-	-	-	-
Görülme yaşı	3-20	>20	>20	>30	>30	>50	>30
Cinsiyet	E≈K	K	K	E≈K	E≈K	E≈K	E≈K
Ürtiker birlikteliği	-	-	-	+	-	-	-
Prodromal eritema marginatum	+	-	-	-	-	-	-
Serum C4	↓	N	N	N	N	↓	N
Serum C1q	N	N	N	N	N	↓	N
C1 INH antijen düzeyi	↓	N	N	N	N	N, ↓	N
C1 INH fonksiyonu	↓	N	N	N	N	↓	N
Antihistaminiğe yanıt	-	-	-	+	-	-	-

Kısaltmalar: AÖ: anjioödem; C1-INH: C1 esteraz inhibitör; FXII: koagülasyon faktör 12; ACE-i: anjiyotensin konverting enzim inhibitör; C1-INH HAÖ: C1-INH eksikliğine bağlı herediter anjioödem; FXII-HAÖ: faktör 12 gen mutasyonuna bağlı herediter anjioödem; Histm. AÖ: rekürren idiopatik ailevi olmayan antihistaminiğe duyarlı anjioödem; Non-Histm. AÖ: rekürren idiopatik ailevi olmayan antihistaminiğe duyarsız/cevapsız anjioödem; C1-INH AAÖ: rekürren ailevi olmayan sekonder /tüketim sonucu C1-INH eksikliğine bağlı akkiz anjioödem; ACE-i AÖ: rekürren ailevi olmayan anjiyotensin konverting enzim inhibitör kullanımına bağlı akkiz anjioödem, N: normal, : düşük, K: kadın, E: erkek; ≈: yaklaşık eşit.

11. Günümüzde Acil (Atak, Gereği) Durumda Kullanılan İlaçlar

Tedavide yaklaşım olarak, yapılabilirse tetikleyici faktörlerden sakınılarak atakları önleme ya da azaltma ilk planda düşünülebilir. Her zaman tetikleyicilerden sakınma mümkün olamayacağından, burada özellikle akut (atak/acil) tedavi üzerinde durulacaktır[28,29]. Günümüzde acil/atak tedavisi terimi yerine, hastanın tedaviyi yönlendirebilmesi (kontrolüne sahip olması) ve tedaviye erişimin engellenmemesi için ihtiyaç halinde / gereğinde –'on demand' tedavi deyiminin kullanımı daha çok tercih edilmektedir.

Profilaktik tedaviye rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı ya da herhangi bir tetikleyici ile beklenmeyen durum ve zamanda aniden gerçekleşen HAÖ ataklarında acil ya da ihtiyaca bağlı tedavi zorunlu olabilir. Acil hekimi açısından en önemli nokta, acile başvuran hastada HAÖ atağının diğer karıştırılabilen histaminerjik ve bradikininerjik anjioödeme bağlı atak türlerinden ayrımının öncelikle yapılmasıdır [1].Ayrıca bu ataklarda antihistaminik, adrenalin ve kortikosteroid gibi ilaçların etkisiz kaldığı acilde çalışan hekimlerce bilinmelidir [30-32].

Aşağıda öncelikle, acil tedavide günümüzde literatürde bildirilen tüm ilaçlardan bahsedildikten sonra, ülkemizde kullanılan ilaçlar daha detaylı anlatılacaktır.

12. Literatürde Bildirilen ve Atak Tedavisi İçin Geliştirilmiş Tüm İlaçlar

Tedavideki amaç, vücutta plazma kontakt (kallikrein-kinin) sisteminin son ürünü olan ve HAÖ atağına neden olan kininlerin birikimini ya da etkisini engelleyerek atağın kontrolünün sağlanmasıdır. Bu, vücutta eksik C1-INH proteininin yerine konulması ve/veya plazma koagülasyon sisteminin (F12/PLG üzerinden) bradikinin üretiminin ya da aşırı çalışmasının önlenmesi yoluyla başarılmaya çalışılır [28-32].

Acil tedavide bugüne kadar geliştirilen tüm ilaçları aşağıda 6 grup halinde sınıflayabiliriz [6,18,20,33-38].

I. **Antifibrinolitikler:** Epsilon (ε) -amino kaproik asit ve traneksamik asit

II. **Zayıf (anabolik) androjenler:** Danazol, stanozolol, metiltestosteron, oksandrolon

III. **Plazma kaynaklı ya da rekombinant C1-INH antijeni içeren ürünler:** Plazma konsantresi (Cinryze®/Berinert®) ve rekombinan antijen (Rhucin®/Ruconest®) [39-41]

IV. **Plazma kallikrein inhibitörleri:** subkutan uygulanan Ecallantide (DX88, Kalbitor®),

V. **Bradikinin reseptör inhibitörü:** Icatibant içeren ürünler (Firazyr®, İcatin®, Bradikant®)

VI. **Solvent deterjan / Taze donmuş plazma [34-37,42-45]**

Birinci ve ikinci gruptaki ilaçlar ilk zamanlar hem atak hem de proflaktik tedavi için kullanılsalar bile, atak sırasındaki etkinlikleri gecikmeli ve zayıf olduğundan kullanımları tartışmalıdır. Günümüzde 3.-5. arası gruptan ilaçlar tercih edilmelidir. Çaresiz kalındığında yine birinci ve ikinci gruptan ilaçlar kullanılabilir. Altıncı grup ise, acilde hiçbiri yoksa son çare olarak kullanılabilecek ilaçtır. Solvent deterjan plazma, ülkemizde yaygın kullanılmamaktadır.

Ülkemizde kısmen yeni ilaçlar olan rekombinan C1-INH antijeni (Rhucin®/Ruconest®) ve Ecallantide (Kalbitor®) içeren ürünler bulunmamaktadır.

13. Ülkemizde Acil'de Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Günümüzde ülkemizde aktif olarak acil tedavi için halen kullanılan tüm ilaçları aşağıdaki gibi grup halinde daha detaylı şekilde anlatabiliriz.

13.1. Antifibrinolitik ilaçlar

Daha önceki yıllarda epsilon (ε) amino kaproik asit (EACA) kullanılsa dahi, sonraki yıllarda yerini Traneksamik asit'e bırakmıştır. EACA'nın erişkin dozu günde 2 kere 2 gr (1- 4 gr)' dır.Traneksamik asit'in erişkin dozu günde 2 kere 1 gr (0.25-1.5 gr) 'dır.Bunlar, plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek etkili olur. Androjenlere göre daha zayıf etkilidirler. Postural hipotansiyon, kas krampları, ishal, retinal tümör gelişimi ve karaciğer işlev bozukluğuna yol açma gibi yan etkileri olabilir. İlaç kullanımına başlanılmadan trombo-embolizm / trombofili açısından zorunlu incelemeler yapılarak tedavi başlanılmalı ve kullanırken de buna dikkat edilmelidir[28,29]. İlk zamanlar atak ve profilaksi tedavisinde kullanılsa bile, günümüzde çok tercih edilmemektedir. Androjenlerle karşılaştırıldığında daha az etkin olmakla birlikte, traneksamik asit, diğer ilaçların elde edilmesi mümkün olmadığı durumlarda atakta denenebilir[18,46-50].

13.2. Zayıf /anabolik androjenler

Tüm Dünya'da en iyi bilinen ve en sık kullanılan ürün Danazol'dür. Ülkemizde de Danazol'un HAÖ tedavisinde SGK tarafından geri ödemesi bulunmaktadır. Stanozolol Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından çocuklarda kullanımı onaylanmış olmasına rağmen, ülkemizde bulunmamaktadır. Metiltestosteron çaresiz kalındığında erkeklerde denenebilir.

Androjenler, karaciğerden C1-INH protein sentezini artırarak etkisini göstermektedirler. Bazı rehberlerde özellikle yan etki riskinden dolayı, hastalardan yazılı onam alınıp başlanılsın denilmektedir. Tedavinin yan etkileri olarak, kilo alma, virilizasyon, menstruel bozukluk, karaciğer enzim yüksekliği ve hepatoselüler adenomaya yol açabildiği bildirilmiştir.

Danazol tedavisine başlamak için (Milan ve Budapeşte) protokolleri önerilmiştir. Milan protokolünde kısmen yüksek doz (400 mg/gün) ile başlanıp, gerekirse 600 mg'a kadar çıkılıp, aylık aralarla doz 50 mg/gün, 5 gün/hafta dozuna inilmeye çalışılır. Budapeşte protokolünde kısmen düşük doz (200 mg/gün) ile başlanır, gerekirse doz 400 mg'a artırılır ve daha sonra 2-4 hafta ara ile 50 mg/gün dozuna indirilmeye çalışılır [6,18,20, 34-37].

Anabolik androjenler ağızdan kullanım kolaylığı olan ve daha ucuz ilaçlar gibi görünse de, kas krampları, psikiyatrik problemler, obezite, hiperlipidemi gibi komplikasyonlara yol açmaları nedeniyle bu tedavinin dolaylı maliyeti yükselebilmektedir [38].

Androjenler gibi antifibrinolitik ilaçlar eskiden kullanılmış olmakla beraber yeni çıkan ilaçlara göre daha etkisiz görüldüğünden günümüzde terk edilmişlerdir. Danazol tedavisinin etkisi ortalama 1 ile 2 gün içinde başlamaktadır. Bu nedenle atak tedavisinde iyi bir seçenek olmadığı düşünülse de, genel yaklaşım olarak uzun dönem profilaksi tedavisi alan hastalarda kullandıkları doza rağmen atak geçirme durumunda danazol tedavisinin dozunu 2 katına çıkılması önerilmektedir [18,46-50].

13.3. Plazma Kaynaklı C1-INH İçeren Ürünler

Atakta, kısa-uzun süreli proflakside ve gebelik sırasında uygulanabilir. Plazma konsantresi olarak ülkemizde Cinryze® ve Berinert® bulunmaktadır.(tablo 3) Diğer ülkelerde bunlara ilaveten atak tedavisinde yine intravenöz verilen rekombinan C1-INH antijeni (Rhucin/ Ruconest®) de kullanılmaktadır.

Cinryze® preparatı Amerikan FDA tarafından kullanımı onaylanmış çözücüsüyle beraber 500 ünite/5 ml liyofilize flakon halinde damar içi uygulanan bir ticari ürün olup, mümkünse +2 - +8 °C arasında, mutlaka 25°C altında saklanmalıdır. Çalkalama yapılmadan eritilip hazırlanmalıdır. Vücut ağırlığı 25 kg'dan düşük ise 500 ünite, 25 kg'ın üzerinde ise 1.000 ünite verilir. Uygulamaya hazır solüsyon oda ısısında en fazla 8 saat süreyle bekletilebilir. Periferik venlerden damar içine verilir. İnfüzyonun yavaşça verilmesi (1 ml/dakika) gerekmektedir. İnfüzyon toplam süresi 5 dakikadan daha az olmamalıdır. Kandan elde edilen bir ürün olduğundan kanla bulaşan bazı viral hastalıkları bulaştırma riskini diğer kan ürünlerindeki gibi taşımaktadır [19,20].

Berinert® 500 IU/10 ml flakon halinde damar içi uygulanan bir ticari ürün olup,30 °C altında saklanmalıdır. Çalkalama yapılmadan eritilip hazırlanmalıdır. Uygulamaya hazır solüsyon oda ısısının altındaki sıcaklıkta 8 saat içinde kullanılmalıdır. Akut anjiödem atak tedavisinde vücut ağırlığı kg'ı başına 20 IU/kg uygulanır .Kısa dönem proflakside diş çekimi veya cerrahi işlemden 6 saatten daha az bir süre önce 1000 IU uygulanır.Periferik venlerden damar içine verilir.İnfüzyon yavaş infüzyonla (1000 IU 10 dakikada) uygulanmalıdır.Gebelik kategorisi C'dir.

C1- inhibitör yerine koyma tedavisinde uygulanan ticari ürünler 2 yaş ve üstünde kullanılabilir. Ataklar sırasında C1- inhibitör damar içi verilmesi durumunda 30-60 dakikada semptomlar hafifler ve 24-48 saat içinde tamamı kaybolur. Kan dolaşımındaki yarılanma ömrü, HAÖ atağının şiddetine bağlı olarak 31- 46 saat arasında değişmektedir. Ülkemizde bulunan C1 INH içeren ilaçların yarılanma ömrü ve klinik düzelme süreleri tablo 2'de verilmiştir. İlacın yan etkileri nadir görülmekle beraber anaflaksiyi düşündüren türde reaksiyon (hızlı ve oda ısısına getirmeden infüzyona bağlı), ürüne karşı

inhibitör türünde antikor geliştirme, bölgesel kızarıklık, ateş, baş ağrısı, yorgunluk gibi semptomları içerir [51,52]

Tablo 2: Plazma kaynaklı C1 INH içeren ilaçlar

	Cinryze®	**Berinert®**
Pik	1,2 saat	4 saat
Yarılanma ömrü	56-62 saat	16,7-62 saat
Fayda görme(relief)	2 saat	15-19,8 dakika
Tam düzelme	12,3 saat	8,4-11 saat

13.4. Bradikinin B2 Reseptör Antagonisti / İnhibitörü

Ülkemizde özellikle ataklarda damar içi C1-INH yerine koyma tedavisinin alternatifi olarak görülür. Türkiye'de 2019 yılı başında Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile geri ödemeye alındı. Deri altı yolla uygulanan Icatibant dış ülkelerde Firazyr®, yurdumuzda İcatin® , Bradikant® ya da Estereban® müstahzar adıyla satılmaktadır. Dolaşımdaki kısa olan yarılanma ömrü (1.4±0.4 saat) nedeniyle proflaktik tedavide kullanılmaz. Atak tedavisi sonrasında 'rebound' etkisi (tedavi edilmeye çalışılan semptomların birden nüks etmesi) görülebileceğinden dikkatli olunmalıdır. İlacın kullanımı kolay, uygulamaya hazır enjektör içinde olup oda ısısında saklanabilmektedir. Kandan elde edilen bir ürün olmadığından daha güvenilirdir. Ülkemizdeki fiyatı kısmen yurt dışına göre daha ucuzdur. Hasta ilacı kendine direkt olarak uygulayabildiğinden tedaviye ulaşmada gecikme sorununu çözebilir. En belirgin yan etki olarak, enjeksiyon bölgesinde acı ve yanmaya neden olabilir. Hamile bayanlarda ilacın kullanımı önerilmez (kategori C) [53-57]

Icatibant 30 mg/3 ml çözelti içeren kullanıma hazır enjektörle piyasada bulunur. Yetişkinlerde önerilen pozoloji, cilt altı 30 mg, gerekirse 6 saat sonra ikinci enjeksiyon, 24 saat içerisinde toplamda en fazla 3 enjeksiyon uygulanması şeklindedir. Eğer bir ayda 8 enjeksiyondan fazlası gerekiyorsa hasta uzmana danışmalıdır.

13.5. Taze donmuş plazma (TDP)

Herediter anjioödem atak tedavisinde TDP uygulaması için önerilen doz 10-20 ml/kg, ortalama 1-2 ünite kullanımıdır. Genelde ortalama 45 dakikada etkili olur. Fakat bazı hastalarda TDP içinde bulunan kinin substratlarından (prekallikrein, F12 ya da kininojen artığı) dolayı HAÖ atağının daha da kötüleşebileceği ihtimali akılda tutulmalıdır [6,18,20,33-37,42].

Atak tedavisinde kullanılan bu bahsi geçen ilaçlardan kısa süreli proflaksiye uygun olanlar ve kullanım süreleri tablo 3 'de belirtilmiştir.

Tablo 3 :Kısa dönem proflakside ilaç seçimi

İLAÇ	Yarılanma Ömrü	Etkinlik
PdC1-İNH(IV)Cinryze	=30 saat	Evet-1 saat önce 1000 IU
Icatibant	=1-2 saat	Hayır
Danazol	=10 saat	Olasılıkla-5 gün önce-2 gün sonra 400/600 mg/gün
Ruconestrekombinant C1INH	=3 saat	Olasılıkla

*Taze donmuş plazma 1 saat öncesinden 3 adet verilebilir

14.Acil / Atak (Akut, Gereğinde) Tedavisi Ne Zaman ve Hangi Tutulumda Uygulanmalıdır?

Bu kararın verilmesi hasta ve hekim açısından çok önemlidir. Uluslararası rehberlere göre, yüz ve boyun tutulumu hariç gövde ve ekstremitelerde oluşan cilt şişliklerinde bekle-gör taktiği uygulanabilir. Larenks ve karnı tutan ataklarda beklenmez ve hızlıca atak tedavisi başlanır (tablo 4). Günümüzde ise, her atağın tedavi edilmesi gerektiği görüşü de ön plana çıkmaya başlamıştır [6,18].

Tablo 4: Acil servisde herediter anjioödem akut (atak) tedavisi yaklaşımı

Ciltte şişlik	Diğer organ tutulumları			Strateji
Gövde, Ekstremite	Yüz, boyun	Karın tutulumu	Larenks	
+	±	-	-	Bekle-gör (spontan düzelme)
+	+	+	+	Traneksamik asit
-	±	+	+	C1-INH ya da alternatifleri*
-	-	-	+	YBU (entubasyon, trakeostomi)
Kısaltmalar: +: ilaç verilsin, ±: ilaç verilebilir/verilmeyebilir, C1-INH: C1 esteraz inhibitör, *: C1 esteraz inhibitör, icatibant, ecallantide, rekombinant C1-INH veya hiçbiri yoksa TDP, YBU: yoğun bakım ünitesi				

Yine her acil müdahalede olduğu gibi, HAÖ ataklarında da hastanın hava yolu açıklığının sağlanması ön planda gelmektedir. Günümüzde tüm Dünya'da özellikle dört çeşit ilaç C1-INH plazma konsantresi, rekombinant C1-INH, Icatibant ve Ecallantide atak tedavisinde uygulanmaktadır. Bunların ikisi ülkemizde de mevcuttur. Gerektiğinde ataklarda sıvı-elektrolit yerine koyma ve analjezikler ile destekleyici tedavi uygulanabilir. Tercih edilecek bu 4 ilaçtan biri yoksa, solvent-deterjan plazma varsa kullanılabilir, yoksa yerine taze donmuş plazma da verilebilir [6,20,33,35-37].Atak tedavisinde kullanılabilecek tedavi yöntemleri tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5:Akut atak tedavisinde ülkemizde ve yurtdışından kullanımı önerilen ilaçlar

Ürün	Piyasa adı	Verilme Dozu	Kaynak	Uygulama yolu	Bilinen yan etkileri
	Ülkemizde bulunan				
pdC1-INH	Berinert / Cinryze*	20 IU/kg; 1.000 Ü	Plazma	Damar içi	Tromboz, enfeksiyon riski
Icatibant	İcatin/Firazyr*	30 mg	-	Cilt altı	Enjeksiyon yeri reak-siyonu
Taze donmuş plazma	TDP	10 ml/kg; 400-800 ml	Plazma	Damar içi	Atağın seyir şiddetini artırabilir
	Yurt dışında bunlara ek olarak bulunan				
rhC1-INH	Ruconest/Rhucin*	50 IU/kg	Rekombinan	Damar içi	Anafilaksi
Ecallantide	Kalbitor*	30 mg	-	Cilt altı	Anafilaksi
Solvent-deterjan plazma	SDP	10 ml/kg; 400-800 ml	Plazma	Damar içi	Atağın seyir şiddetini artırabilir
Kısaltmalar: pd: plazma kaynaklı, rh: rekombinan human (insan), C1-INH: C1 esteraz inhibitör					

15. Tedavinin Dikkat Edilmesi Gereken Yan Etkileri

Özellikle damar içi yoluyla verilen plazma kaynaklı C1- INH ürünlerinin (Berinert®, Cinryze® gibi) bugüne kadar bildirilmese de, diğer tüm kan ürünleri gibi viral hastalık bulaştırıcılığı açısından risk taşıdığı bilinmelidir. Rekombinan teknikle üretilen Rhucin® / Ruconest® gibi ticari ürünlerin ise içinde bulundurduğu tavşan proteinlerine karşı geliştirebilecekleri Tip 1 (IgE-aracılı) hipersensitivite reaksiyonu sonucu anaflaksiye yol açabilecekleri bildirilmiştir. Ecallantide ise anaflaksiye yol açan hipersensitivite reaksiyonu oluşturabilen bir ticari üründür. Icatibant ise daha çok enjeksiyon yapılan yerde oluşan lokal reaksiyonlar ile tanınır [6,18,20,33-37]

16. Gebelik ve Herediter Anjioödem

Gebeliğin hastalık üzerine etkileri değişken olsa da, genellikle HAÖ'lü olgular gebelikte daha iyi hissederler[60]Sıklıkla ikinci trimesterdan itibaren atak sıklıklarında azalma meydana gelir. Gebeliğin son dönemiyse neredeyse hayatlarındaki en iyi dönemdir. Genellikle menstrüasyon sırasında daha ciddi semptom yaşayan hastaların, gebelikte de daha ciddi semptomları olduğu kabul edilir. Bazen gebelik döneminde ataklar daha da kötüleşebilir. Bu durumda hastalığın tedavisi güçlüklere neden olabilir. Anabolik steroidler gebelikte kontrendikedir. Bu durumda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Traneksamik asit 1-1.5 g; günde 2-3 defa ilk gün; sonrasında 0.5 g/günde 1-2 defa olmak üzere kullanılabilir[61]Gebelikte karın ağrısı atakları nedeniyle ülkemizde endikasyon dışı onay alınarak uzun dönem proflakside Cynrize® 1000 IU IV haftada 2 kez uygulanabilir.Rejyonel anestezi tercih edilen yöntemdir. Doğumdan sonraki hafta ataklar tekrar başlayabilir. Bazı yazarlar doğum eylemi başladığında 500 veya 1000 ünite C1 inhibitör verilmesini önermektedir.

17. Aile Taraması ve Herediter Anjioödem

Hastanın birinci derece akrabalarına HAE için tanısal testler önerilmelidir.Bu hastalık otozomal dominant kalıtımla geçiş gösterirken %25 denovo mutasyondan kaynaklandığından hasta, ailede etkilenen ilk üye olabilir.HAE'li hastanın çocuklarında bu hastalığa ait mutasyon görülse de semptomlar görülmeyebilir.Ancak semptomlar geliştiğinde tanısal karışıklığı veuygun olmayan tedaviyi önlemek açısından tarama testleri önerilmektedir.C4,C1-INH düzeyi ve C1-INH fonksiyonu ,aile üyelerinin taranması için önerilen testlerdir.HAE-C1-INH hastalığı olan ebeveyni veya kardeşi olan tüm asemptomatik yenidoğanlar,bu tanı dışlanana kadar C1-INH eksikliği olarak kabul edilmelidir.

18. Sonuç

Ürtiker olmaksızın anjioödem atakları bulunan, bu ataklara tekrarlayıcı karın ağrısının eşlik ettiği ve ailesinde benzer klinik yakınmaları bulunan hastalarda HAÖ düşünülmelidir. Tanıdaki en büyük zorluk, HAÖ'nün düşünülmemesidir. Konvansiyonel tedaviler atak sıklığı ve şiddetini azaltmada etkili olsa da; akut atakların tedavisi için tüm hastaların kolaylıkla ulaşabileceği bir tedavi henüz bulunmamaktadır.

Ülkemizde atak tedavisinde daha çok deneyim sahibi olduğumuz ve son 20 yıldır tüm Dünya'da kullanılan C1- INH plazma konsantreleri verilebilir. Yine kısmen daha yeni geliştirilmiş ve yerli muadil müstahzarlar olan Icatin®,Estereban® veya Bradikant® (bradikinin reseptör β2 antagonist) da atak tedavisinde diğer bir seçenek olarak kullanılabilir. Hiçbiri bulunamaz ise, taze donmuş plazma verilebilir (tablo 5)[18]. Kallikrein inhibitörü olarak bilinen Ecallantide (DX88, Kalbitor®) bir ara ülkemize de getirilmiş olup, şu an Türkiye piyasasından çekilmiştir[49,58,59].

19. Kaynaklar

[1] Özdemir Ö. Herediter anjioödemde tanı ve ayırıcı tanı. Turkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics 2011;4(2):21-35.

[2] Kelly M, Donnelly JP, McAnnally JR, Wang HE. National estimates of emergency department visits for angioedema and allergic reactions in the United States. Allergy Asthma Proc. 2013;34:150–4.

[3] Bertazzoni G, Spina MT, Scarpellini MG, Buccelletti F, De Simone M, Gregori M, et al. Drug-induced angioedema: experience of Italian emergency departments. Intern Emerg Med. 2014;9:455–62.

[4] Felder S, Curtis RM, Ball I, Borici-Mazi R. Prognostic factors in outcome of angioedema in the emergency department. Allergy Asthma Proc. 2014; 35(5):362-70.

[5] Bernstein JA, Cremonesi P, Hoff mann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to diff erential diagnosis and management. Int J Emerg Med. 2017; 10(1):15.

[6] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6(1):24.

[7] Özdemir Ö, Elmas B. Türkiye'de bir şehirde indeks herediter anjioödem hastalarının uzak ve yakın test edilmemiş akrabalarında herediter anjioödem prevalans ve klinik belirtileri. JAREM 2017; 7:51-7.

[8] Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(3):884-5.

[9] Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. Am J Manag Care. 2013; 19(7 Suppl):s103-10.

[10] Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Gökmen NM, et al. Herediter anjioödem. Asthma Allergy Immunol 2010; 8: 125–38.

[11] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(2):216-29.

[12] Özdemir Ö. Innovations in Hereditary Angioedema Pathophysiology. South. Clin. Ist. Euras. 2019;30(4):355-361

[13] Ozdemir O. New developments in type of hereditary angioedema with normal CI-inhibitor level. MOJ Immunol. 2019;7(1):1–2.

[14] Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2006; 343:1286-9.

[15] Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy 2018; 73(2):442- 50.

[16] Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loff redo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(3): 1009-17.

[17] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 2014; 69(5):602- 16.

[18] Bahceci SE, Genel F, Gulez N, Nacaroglu HT. Coexistence of hereditary angioedema in a case of familial Mediterranean fever with partial response to colchicine. Cent Eur J Immunol. 2015; 40(1): 115-6

[19] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. Th e international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-Th e 2017 revision and update. Allergy 2018; 73(8):1575-96.

[20] Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10(1):50.

[21] Özdemir Ö . Mast Hücre- Aracılı (Histaminerjik) Anjioödeme Yaklaşım: Klinik Spektrum ve Tanı. Sakarya Tıp Dergisi. 2019; 9(3): 378-369.

[22] Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017; 37(3):467-81.

[23] Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(2):119- 27.

[24] Özdemir Ö. Tekrarlayan anjioödem atakları ile başvuran hastaya akılcı yaklaşım. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2019; 11 (2): 64-73

[25] Betschel S, Avilla E, Kanani A, Kastner M, Keith P, Binkley K, et al. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool (HAE-RT). J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jun 22. pii: S2213-2198(19)30562-8. [Epub ahead of print]

[26] Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. Clin Exp Allergy. 1993; 23(7):571-80.

[27] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2017; 72(2): 300–13.

[28] Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Pediatrics 2016; 138(5). pii: e20160575.

[29] Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. Expert Rev Clin Immunol. 2016; 12(1): 19-31.

[30] Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. F1000Res. 2017; 6.

[31] Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric angioedema. Curr Allergy Asthma Rep. 2017; 17(9): 60.

[32] MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol 2014: 25: 420–7.

[33] Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012; 109 (6): 395-402.

[34] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(6): 1491- 3.

[35] Hakl R, Kuklínek P, Krčmová I, Králíčková P, Freiberger T, Janků P, et al. Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. J Clin Immunol. 2018;38(7):810-5.

[36] Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of select practice parameters, evidence-based treatment algorithms, and international guidelines for hereditary angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51(2):193-206.

[37] Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. Front Med (Lausanne). 2018; 4:245.

[38] Tse KY, Zuraw BL, Chen Q, Christiansen SC. Anabolic androgen use in the management of hereditary angioedema: Not so cheap aft er all. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 118 (4):456-60.e1.

[39] Bernstein JA, Relan A, Harper JR, Riedl M. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 118(4):452-5.

[40] Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-esterase inhibitor to treat acute hereditary angioedema attacks in adolescents. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(4):1091-7.

[41] Riedl MA, Li HH, Cicardi M, Harper JR, Relan A. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditaryangioedema attacks with upper airway involvement. Allergy Asthma Proc. 2017; 38(6):462-6.

[42] Chen M, Riedl MA. Emerging therapies in hereditary angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017; 37(3):585-95.

[43] Lumry WR. Current and emerging therapies to prevent hereditary angioedema attacks. Am J Manag Care. 2018; 24(14 Suppl):S299-S307.

[44] Perego F, Wu MA, Valerieva A, Caccia S, Suff ritti C, Zanichelli A, et al. Current and emerging biologics for the treatment of hereditary angioedema. Expert Opin Biol Th er. 2019: 1-10.

[45] Farkas H. Hereditary angioedema: examining the landscape of therapies and preclinical therapeutic targets. Expert Opin Th er Targets. 2019; 23(6):457-9.

[46] Baysan A, Güleç M. Herediter anjioödemde atakların önlenmesi. Turkiye Klinikleri J Allergy- Special Topics 2011;4(2): 36-43.

[47] Akkor Gelincik A. Herediter anjioödemde akut atakların tedavisi. Turkiye Klinikleri J Allergy- Special Topics 2011;4(2):44-50.

[48] Duff ey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. J Blood Med. 2015; 6:115-23.

[49] Katelaris CH. Acute management of hereditary angioedema attacks. Immunol Allergy Clin North Am. 2017; 37(3):541-56.

[50] Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA Jr, Zuraw BL, Riedl MA, et al. Emergency department management of hereditary angioedema attacks: Patient perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(1):128-34.e4.

[51] Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, eff ectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. Orphanet J Rare Dis 2018; 13(1):51.

[52] Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the use of C1-esterase inhibitor replacement therapy in the acute and prophylactic treatment of hereditary angioedema. Clin Rev Allergy Immunol 2019; 56(2):207-18.

[53] Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A, et al. Th e Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(7):1214-22.

[54] Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Maurer M, et al. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. Clin Exp Immunol. 2017; 188(1):148-53.

[55] Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T, et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. Int Arch Allergy Immunol. 2015;168(1):44-55.

[56] Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment eff ect and safety of Icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(6):1671-8.e2.

[57] Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Maurer M, Fabien V, et al. Th e Icatibant Outcome Survey: treatment of laryngeal angioedema attacks. Eur J Emerg Med 2016; 23(3):224-7.

[58] Craig TJ, Li HH, Riedl M, Bernstein JA, Lumry WR, MacGinnitie AJ, et al. Characterization of anaphylaxis aft er ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(2):206-12.e4.

[59] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(3):629-37.

[60] Visy B, Füst G, Varga L, Szendei G, Takács E, Karádi I, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. Clin Endocrinol 2004;60:508-15.

[61] Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: management. Clin Exper Dermatol. 2005;30:737-40

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 24

Geant-4 Monte Carlo Simülasyon Kodu Kullanılarak Farklı Embolizasyon Malzemelerinin Gamma Knife Arteriyovenöz Malformasyon Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisinin İstatistiksel Analizi

(Özlem Dağlı, Erkan Bostancı, Ö. Hakan Emmez, Fatih Ekinci, Alp Ö. Börcek, Emrah Celtikçi, Mehmet S. Güzel, Burak Karaaslan)

Geant-4 Monte Carlo Simülasyon Kodu Kullanılarak Farklı Embolizasyon Malzemelerinin Gamma Knife Arteriyovenöz Malformasyon Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisinin İstatistiksel Analizi

Özlem Dağlı Dr[1], Erkan Bostancı Doç.Dr[2], Ö. Hakan Emmez Prof[3] Dr, Fatih Ekinci Dr[4], Alp Ö. Börcek Prof Dr[5], Emrah Celtikçi Dr.Öğrt.Üyesi[6], Mehmet S. Güzel Doç.Dr[7] and Burak Karaaslan Dr. Öğrt. Üyesi[8]

[1]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Gamma Knife Ünitesi, Ankara, Türkiye*
E-mail: aozlem150184@gmail.com
[2]*Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Gölbaşı, Ankara, Türkiye*
E-mail: ebostanci@ankara.edu.tr
[3]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
E-mail: hakanemmez@gmail.com
[4]*Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, , Beşevler, Ankara, Türkiye*
E-mail: fatih.ekinci@hotmail.com.tr
[5]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
E-mail: alpborcek@gmail.com
[6]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
E-mail: drceltikci@gmail.com
[7]*Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Gölbaşı, Ankara, Türkiye*
E-mail: mgüzel@ankara.edu.tr
[8]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
E-mail: burakkaraaslan@gazi.edu.tr

1. Giriş

Leksell Gamma Knife® stereotaktik radyocerrahi yöntemi olarak beyinde cerrahisi riskli bölgelerde yerleşmiş lezyonların tedavisinde kullanılan bir cihazdır. Beningn tümörler, malign tümörler, arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) ve trigeminal nevralji hastaları bu yöntemle tedavi edilebilir. Günümüzde yaygın olarak benimsenen bu teknik kullanılarak, radyasyonun kritik beyin dokuları üzerindeki yan etkisini en aza indirmek için tek veya birkaç seansta yüksek ve keskin radyasyon dozu uygulanabilir [1].

AVM'ler, dolaşım sistemindeki, özellikle beyin bölgesindeki, arter ve venlerden oluşan yüksek akımlı şantlardır. AVM'lere bağlı kanama oranı yıllık %2 ile %4 arasında olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [2,3]. Kombine morbidite ve mortalite oranı %50 olarak verilmektedir [4]. AVM tedavisinde kullanılan yöntemler mikrocerrahi, radyocerrahi ve embolizasyon ya da bunların kombinasyonudur[5-9].

Radyocerrahi yöntemlerinden olan Gamma Knife sistemi seneler içinde birçok kez modifiye edilmiştir. (U,B,C,Perfexion modelleri ve yeni Icon model). Gamma knife ünitesinde ^{60}Co kaynakları (U,B,C modellerinde 201, Perffexion ve Icon da 192 tane) kolimatör sistemleriyle uyumlu hale getirilmiştir. Kolimatör sistemindeki her bir bireysel gamma ışınları çok keskin bir doğrulukla hedefe odaklanır. Tek bir kaynaktan çıkan ışın çok düşük doza sahiptir ve çok az biyolojik etkilere sebep olur. Kaynaktan çıkan bütün ışınlar hedefle birleştiği noktada maksimum doza ulaşılır. Bu sayede Gamma Knife çevre sağlıklı dokuya minimum zarar verir.

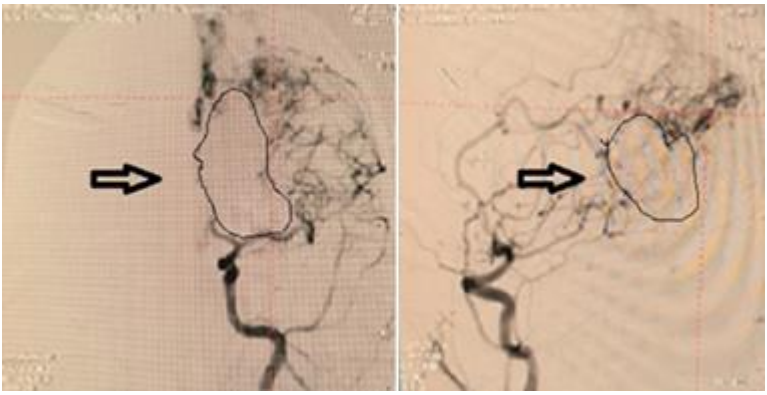
Gamma Knife radyocerrahisi (GKRS), serebral AVM'lerin tedavisinde uzun süredir (1950'lerden beri) önemli bir rol oynar. Bu tekniğin obliterasyon oranı ve komplikasyon oranı açısından değerlendirildiğinde birçok avantajı vardır. Mikrocerrahi ile karşılaştırıldığında GKRS aynı zamanda minimal invaziv bir tedavidir[10-12]. Gamma Knife ile obliterasyon oranları uygulanan dozla ilişkilidir; 25 Gy'lik bir tedavi dozunda, AVM'lerde obliterasyon yaklaşık %60-80'inde meydana gelir. Nidusa verilen doz azaldıkça veya nidus hacmi arttıkça obliterasyon oranı azalır [11].

Şekil 1'de gösterildiği gibi büyük hacimli AVM'lerde, çoklu tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Endovasküler embolizasyon sonrası GKRS bu tedavi yöntemlerinden biridir. Bu yaklaşımın amacı, kan akış hızını azaltmak ve nidus hacmini $\leq$10 cm^{3}'e düşürmek ve böylece GKRS tedavisinin etkinliğini arttırmaktır. 3 cm'den küçük nidus boyutları için radyocerrahi öncesi hacmi azaltmak için embolizasyon gerekli değildir. Doğru uygulanan embolizasyon ile daha büyük AVM'lerde daha başarılı sonuçlar alınabilir. Geleneksel olarak, hızlı polimerize edici bir sıvı yapıştırıcı olan Nbütilsiyanoakrilat (NBCA), bir embolizasyon maddesi olarak kullanılmıştır. Çalışmalar, akışın tahmin edilemezliği ve polimerizasyon hızı nedeniyle bu ajanla çalışmanın zor olduğunu göstermiştir [13-17].

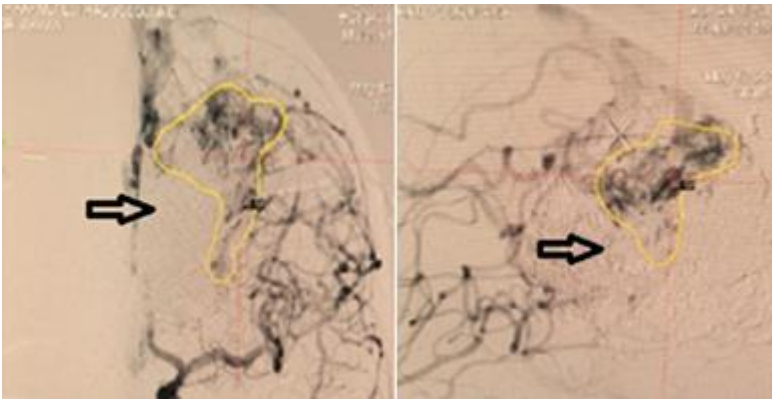
Son zamanlarda daha az yapışkan ve daha yavaş polimerize edici bir ajan olan Onyx (Etilen vinil alkol) ön plana çıkmıştır. Bu ajan, dimetil sülfoksit içinde çözülmüş bir etilen vinil alkol kopolimeridir [18,19].

Embolizasyon; vasküler yolla veya perkütan olarak, radyolojik görüntüleme eşliğinde, çevre sağlıklı dokulara zarar vermeden, özel olarak geliştirilmiş sıvı ya da katı bazı ajanların kontrollü olarak enjeksiyonu ve bu yolla istenilen bölgenin tedavisi olarak tanımlanır. Bu yolla kanamaların kontrolü, cerrahisi mümkün olmayan iyi huylu ya da kötü seyirli tümörlerin palyatif tedavisi, operasyon sırasında kan kaybını en aza indirmek amaçlı preoperatif devaskülarizasyon, kemoterapatik ilaçlardan dolayı meydana gelen yan etkileri minimuma indirmek için kemoembolizasyon ya da

arteriovenöz malformasyon (AVM) ve anevrizma gibi vasküler malformasyon/anomalileri gibi hastalıkların tedavisi yapılabilir.



(a) (b)



(c) (d)

Şekil 4: Nöbet şikayeti ile başvuran kadın hasta, GKS öncesi embolizasyon (embolizasyon sonrası anjiyografi (anterior (a) ve lateral (b)) ve GKS sonrası anjiyografi (anterior (c) ve lateral (d)).

Bu çalışmada; kullanılan onyx, siyanoakrilat ve polivinil alkol (PVA) gibi farklı embolizasyon ajanlarının kullanımına bağlı olarak oluşabilecek doz dağılımı değişiklikleri araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için malzemelerinin kullanımına bağlı olarak Geant4 Monte Carlo simülasyon kodu kullanılarak beyin ve embolizasyon materyalleri için doz dağılımları hesaplandı. Aradaki farklılıklar karşılaştırıldı ve hangi embolizasyon materyallerinin insan beynine daha yakın doz dağılımına sahip olduğunu gözlemlenmeye çalışıldı.

2. Materyal ve Metod

Çalışmada, Gamma Knife cihazı ve beyin fantomu Monte Carlo simülasyon kodu olan Geant4 kullanılarak simüle edilmiştir. Simülasyonda Gamma Knife 4C (GK), 201 kaynaklı model kullanılmıştır. Fantomlar, insan dokusuna eşdeğer olan ve dokudaki doz dağılımlarını incelemek için kullanılan malzemelerdir. İnsan vücudunun büyük bir yüzdesi sudan oluşur ve kasların ve yumuşak dokuların atom numarası Z neredeyse suya eşittir. Temel doz dağılımları kasların, yumuşak dokuların radyasyon absorpsiyon-saçılma özelliklerine çok yakındır ve üç boyutlu olarak ölçülebildikleri için aynı zamanda tekrarlanabilir olduklarından dolayı genellikle katı su fantomunda yapılır. Sıvı suyun fantom olarak kullanılması her zaman pratik olmadığı için daha kullanışlı katı su fantomları geliştirilmiştir.

İdeal olarak, kullanılacak malzemenin doku veya su eşdeğeri olmasını sağlamak için kütle yoğunluğu, kütle başına elektron sayısı ve etkin atom numarası suya eşit olmalıdır.

Bu çalışmada 80 mm yarıçapında bir beyin fantomu kullanılmıştır. Embolizasyon ajanları olarak Onyx, PVA ve Siyonoakrilat seçilmiştir. ICRP'den elde edilen bu ajanların malzeme bileşenleri [20] Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Hesaplamalarda kullanılan embolizasyon materyalleri

Materyalin adı	**Kimyasal formül**	**Yoğunluk**
Onyx	$(C_2H_4O\text{-}C_2H_4)_x$	1,18 g/ml
Cyanoacrylate	$C_2H_5NO_2$	1,10 g/ml
Polyvinyl alcohol	$(C_2H_4O)_x$	1,19 g/ml

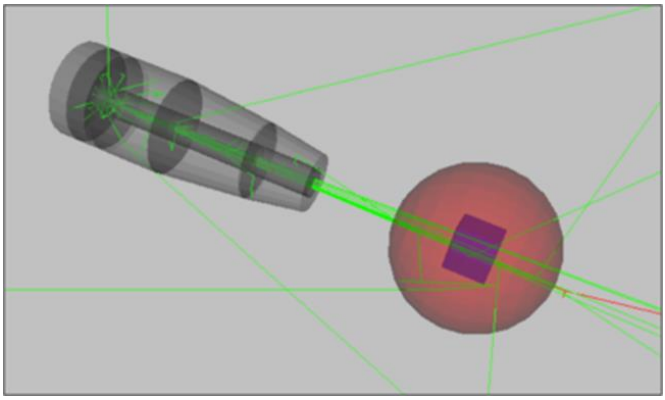
2.1 Geant4

Geant4 araç seti, maddenin içinden geçen parçacıkların simülasyonunu sağlar. Sistem geliştirilirken öncelikle yapısal elemanın tanımlanması gerekir. Bu öğeler, simülasyon ortamındaki malzemeleri, hacimleri ve konumlarını içerir. Bir sonraki aşama, hangi parçacıkların ve fiziksel süreçlerin kullanılacağı gibi ilgili fizik unsurlarının tanımlanmasıdır. Fiziksel parçacıkların oluşumunu tanımlayan mekanizmaların da belirtilmesi gerekir [21].

Simülasyon çalıştırıldıktan sonra geometrik yapı parçacık izleri ile birlikte görüntülenir ve simülasyon çıktıları toplanır. Buradaki amaç, gama ışın profilini belirlemek ve mevcut ışın-kolimatör malzemeleri kullanarak ışın profilini elde etmek için en uygun ve kullanışlı yapıyı ortaya çıkarmaktır.

Simülasyon ortamının geometrik yapısı şu şekildedir: hasta, 4mx4m boyutlarında içi hava dolu olan bir odaya yerleştirilmiş 80 mm yarıçapında bir fantom, fantomun merkezine yerleştirilmiş 90x90x90 mm boyutlarında bir dedektör plakası hedef olarak tanımlanır. Dedektör plakası voksellerden (küçük küpler) oluşur ve doz birikimlerini depolamak için kullanılır. Modelleme süreçleri ve fiziksel hesaplamalar şu şekilde açıklanabilir: Gamma knife cihazı, 201 Co-60 kaynağı ile yarı küresel demir kaplı bir üniteden oluşur. Simülasyonda 201 farklı yönden tek bir kaynak kullanılmış ve dozlar hedef üzerinde toplanmıştır. Gama ışınları farklı yönlerden gelmektedir ve Şekil 2'de gösterildiği gibi hedefe odaklanmaktadır[22]. Simülasyonda 8mm kolimatör kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Hasta kaynak mesafesi 401 mm dir. Co-60 bozunmasından 1.17 MeV ve 1.33 MeV'lik iki gama ışını salınır.

Daha sonra fantomun materyali embolizasyon ajanları ile değiştirilerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Simülasyonda parçacık sayısı arttırılarak hesaplamalar yapılmıştır 10^6 parçacık ile hesaplamalar 4 kez tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir. Parçacık sayısı arttıkça hesaplama süresi de artmıştır.



Şekil 2: 201 yönden gelen ışınların tek bir kaynakta odaklanması (22).

3. Sonuçlar

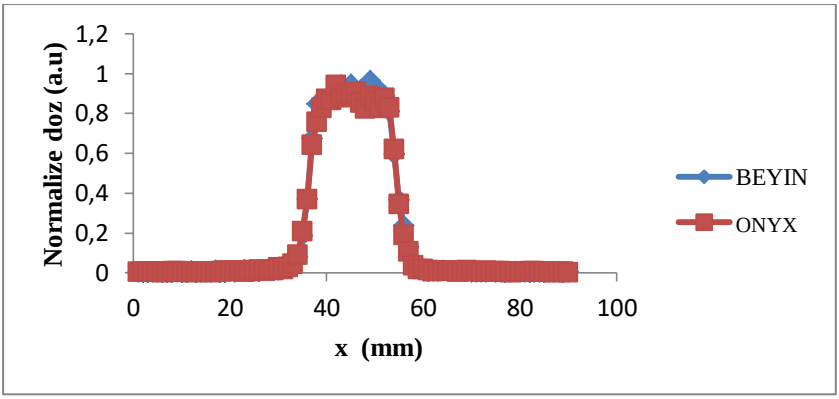
Bu çalışmada, arteriyovenöz malformasyon teavisinde kullanılan üç embolizasyon ajanının dozimetrik etkilerini araştırıldı. Şekil 3-5, embolizasyon ajanlarının beyin dokusu ile bireysel karşılaştırmalarını göstermektedir. Simülasyonda hedef olarak kabul edilen dedektörde toplanan dozlar edep_scorer sonuç dosyasından alınıp 0-1 aralığında normalize edilmiştir.

Simülasyon sonuçları üzerinde t-testi kullanılarak istatistiksel bir değerlendirme yapılmıştır. Tablo 2'de gösterildiği gibi, sonuçlarda Onxy ve Siyanoakrilat arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Sırasıyla Onyx ve Siyanoakrilat için beyin dokusuna kıyasla maksimum doz bölgelerinde

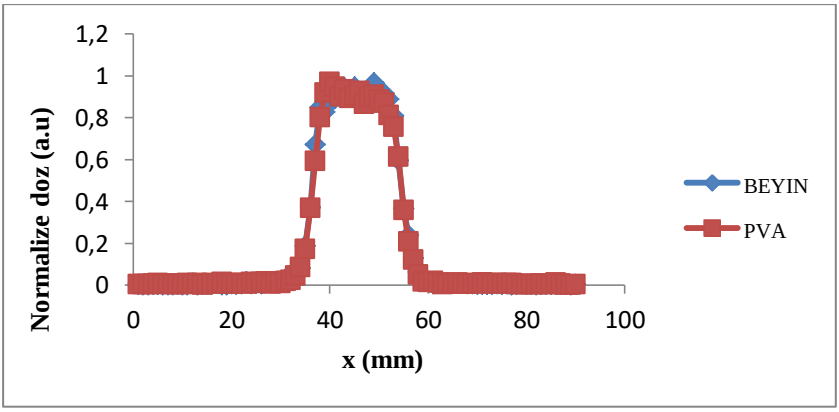
için istatistiksel farklar (2.9432>1.7532, p=0.0051 ve 3.8672>1.7532, p=0.0008) dir. Öte yandan, PVA sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (0.4904<1.7532, p=0.3153).

Tablo2: Beyin ile embolizasyon materyalleri arasındaki doz farklılıklarının t-testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmesi

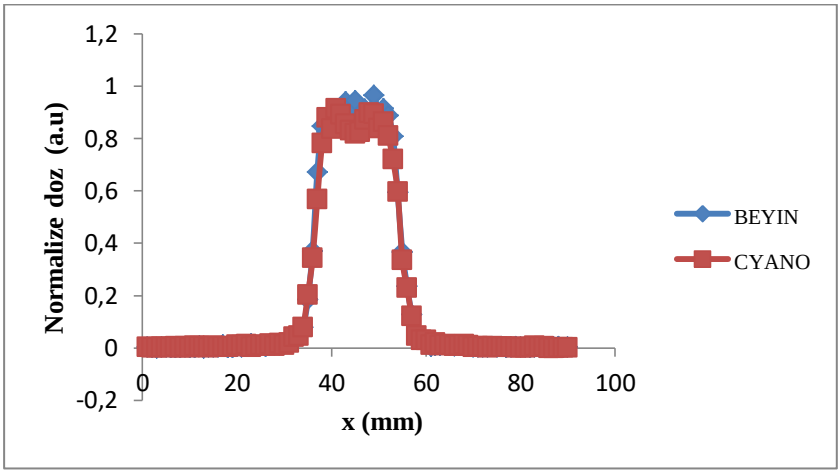
	Onyx	**Cyanaocrylate**	**PVA**
t Stat	2.9432	3.8672	0.4904
P(T<=t) one-tailed	0.0051	0.0008	0.3153
t critical , one tailed	1.7532	1.7532	1.7532
P(T<=t) two-tailed	0.0102	0.0014	0.6308
t critical , two tailed	2.1313	2.1315	2.1313



Şekil 3: 8 mm lik kolimatör çapı kullanılarak onyx embolizasyon materyali ve beyin için x ekseni boyunca normalize doz profilinin karşılaştırılması



Şekil 4: 8 mm lik kolimatör çapı kullanılarak polyvinyl alkol embolizasyon materyali ve beyin için x ekseni boyunca normalize doz profilinin karşılaştırılması



Şekil 5: 8 mm lik kolimatör çapı kullanılarak cyanoacrylate embolizasyon materyali ve beyin için x ekseni boyunca normalize doz profilinin karşılaştırılması

4. Tartışma

Yapılan çalışmalara göre Avm radyocerrahisinden önce embolizasyon yapılmasına karar verirken en önemli nokta büyük hacimli Avm lerde hacim küçülterek radyocerrahiye uyun hale getirmektir. Kompakt embolize edilerek hacmi küçülülen Avm ler radyocerrahi tedavisine iyi yanıt verirken. İyi embolize edilmeyen ya da küçük orta boyutlarda embolize edilen Avm ler radyocerrahi açısından avantaj sağlamaz. Tam tersi planlama esnasında görüntüleme açısından negatif etki yaratarak tedavi başarısını düşürebilir. Embolizasyon malzemelerinin ışınların saçılmasına (Shielding effect) yol açtığını iddia eden çalışmalar olsa da bu etkinin minimal olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Literatür ayrıca X-ışınları için Siyanoakrilat kullanıldığında %10-15 ve gama ışınları ile Onyx kullanıldığında %0.01-%0.2'lik bir doz düşüşü meydana geldiğini göstermektedir [23]. Oniks ve beyin dokusu arasındaki farkın siyanoakrilat ve beyin dokusundan daha düşük olması nedeniyle sonuçlarımız önceki bulgularla uyumludur. PVA için doz birikimlerinin beyin için doz birikimleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yani PVA ile beyin dokukusu arasında fark olmayabilir.

5. Referanslar

[1] Romano F, Sabini MG, Cuttone G, Russo G, Mongelli V, Foroni R. (2007).Geant4-based Monte Carlo Simulation of the Leksell Gamma Knife®; in 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record.

[2] Barrow DL, Reisner A(1993). Natural history of intracranial aneurysms and vascular malformations. Clin Neurosurg, 40, 3–39.

[3] Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K.(1990). The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain. a 24-year follow-up assessment. J. Neurosurg. 73, 387–391.

[4] van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R, SIVMS Steering Committee and the Oxford Vascular Study. (2009). Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage. population-based studies. Brain. 132, 537–543.

[5] Fernández-Melo R, López-Flores G, Cruz-García O, Jordán-González J, Felipe-Morán A, Benavides-Barbosa J, Mosquera-Betancourt G. (2003). Modes of treatment for arteriovenous malformations of the brain]. Rev Neurol 37, 967–975.

[6] Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D.(1996). Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 38, 652–659. discussion 659-661.

[7] Schaller C, Schramm J(1997). Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment. Neurosurgery 40, 664–672. discussion 672-674.

[8] Söderman M, Andersson T, Karlsson B, Wallace MC, Edner G. (2003). Management of patients with brain arteriovenous malformations. Eur J Radiol 46, 195–205.

[9] Yoshimoto T, Kayama T, Suzuki J(1986). Treatment of cerebral arteriovenous malformation. Neurosurg. Rev. 9, 279–285.

[10] Lindquist C, Steiner L.(1988, cited 2019 Sep 4). Stereotactic Radiosurgical Treatment of Arteriovenous Malformations [Internet]; in Modern Stereotactic Neurosurgery. Edited by Lunsford LD. Boston, MA, Springer US, Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1081-5_39

[11] Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ (2003): Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management. results based on a 5- to 14-year follow-up study. Neurosurgery 52, 1291–1296. discussion 1296-1297.

[12] Peker S, Emmez ÖH (2017): Nöroradyocerrahi. (1. Baskı). Ankara, 43-94.

[13] Chun DH, Kim MS, Kim ST, Paeng SH, Jeong HW, Lee WH (2015). Embolization with gamma knife radiosurgery of giant intracranial arteriovenousmalformations. TurkishNeurosurgery. Availablefrom:http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.13280-14.5.

[14] Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ.(1993). The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. J. Neurosurg. 78, 60–69.

[15] van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. (2007). Brain AVM embolization with Onyx. AJNR Am J Neuroradiol 28, 172–177. discussion 178.

[16] Wallace RC, Flom RA, Khayata MH, Dean BL, McKenzie J, Rand JC, Obuchowski NA, Zepp RC, Zabramski JM, Spetzler RF.(1995). The safety and effectiveness of brain arteriovenous malformation embolization using acrylic and particles: the experiences of a single institution. Neurosurgery 37, 606–615. discussion 615-618.

[17] Peker S, Emmez ÖH (2017). Nöroradyocerrahi. (1. Baskı). Ankara. 43-94

[18] Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, Uno A, Yamashita K, Amemiya H.(1990). A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol 11,163–168.

[19] Terada T, Nakamura Y, Nakai K, Tsuura M, Nishiguchi T,Hayashi S, et al.(1991). Embolization of arteriovenous malformations with peripheral aneurysms using ethylene vinyl alcohol copolymer. Report of three cases. J Neurosurg 75,655–660.

[20] https://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/compos.pl?matno=123

[21] Agostinelli S, et al.(2003). GEANT4—A Simulation Toolkit. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, 506, 250-303.

[22] Cuttone G, Pipek J, Romano F, Sabini MG, PAST AUTHORS (2014). Cirrone GAP, Russo G, Russo M.https://twiki.cern.ch/twiki/bin/view/Geant4/AdvancedExamplesGammaknife.

[23] Mamalui-Hunter M, Jiang T, Rich KM, Derdeyn CP and Drzmala RE.(2011). Effect of liquid embolic agents on Gamma Knife surgery dosimetry for arteriovenous malformations.Clinical article. Journal of neurosurgery, 115(2), 364-370.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 25

Dünya'da ve Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi, Türkiye'de Çevre Denetim ve İdari Yaptırım Uygulamalarının İncelenmesi; Aydın İli Örneği

(Tarık Özdemir, Emine Didem Evci Kiraz)

Dünya'da ve Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi, Türkiye'de Çevre Denetim ve İdari Yaptırım Uygulamalarının İncelenmesi; Aydın İli Örneği

Tarık Özdemir[1], Emine Didem Evci Kiraz[2]
[1] *Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çevre Sağlığı (Disiplinlerarası) Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye E-mail:tarik.ozdemir@adu.edu.tr*
[2] *Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye E-mail: devci@adu.edu.tr*

1. Giriş

Bilim ve teknolojinin güçlü olanakları sayesinde, insanoğlunun doğaya karşı üstünlüğü giderek artmıştır. Bu üstünlük sayesinde insan, doğayı sınırsızca ve bilinçsizce kullanmış ve hatta doğaya verdiği zarardan habersiz olarak adeta onu sömürmüştür. Doğanın bu bilinçsizce kullanımı, zamanla bir takım çevre sorunlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Sanayi devrimi ile birlikte doğa üzerindeki baskı giderek artmış ve hızlı bir çevresel kirlenme süreci başlamıştır. Çevre üzerindeki bu hızlı kirlenmenin, insanlar başta olmak üzere diğer canlılara ve ölümler dâhil olmak üzere bir takım zararlar vermeye başlaması, insanları çevre ihlallerinden kaynaklı bir takım önlemler almaya sevk etmiştir. Çevresel kirlilikten kaynaklı ölüm olaylarına örnek olarak, 1952 yılında Londra'daki hava kirliliğinden kaynaklı ölümler gösterilebilir. 13 Aralık 1952'de 4.500 olan ölüm sayısı, Mart 1953'de 13.500'den fazla kişinin hava kirliliği nedeniyle ölümüne neden olmuştur (Bell ve diğerleri,2008). Çevre sorununa karşı ilk adım, 1972 yılında Birleşmiş Milletler (BM) tarafından Stockholm'de bir Çevre Konferansı düzenlenmesi ile atılmıştır. Uluslararası boyutta düzenlenen bu konferans, çevre sorunlarının küresel ölçekte tartışılması bakımından bir dönüm noktası olmuştur (Eryılmaz ve Kılıç, 2018). Çevre sorunlarına karşı atılan bu ilk adımı, ulusal ve uluslararası düzeyde hazırlanan birçok hukuki düzenleme takip etmiştir. Türkiye'de ise devletin çevresel sorunlarla ilgilenmesinin en temel göstergesi, 5 Haziran 1972 yılında Stockholm'de yapılan BM Çevre Konferansına katılması ile olmuştur (Eyyubi, 2004). Doğal kaynakların sürdürülebilir ve dengeli bir biçimde kullanımının sağlanması yalnızca devletin sorumluluğunda olmayıp, aynı zamanda vatandaşında sorumluluğundadır. Nitekim Anayasa'nın 56 ncı maddesinde de belirttiği üzere, "çevreyi geliştirmek, çevre sağlığının korunması ve çevre kirliliğinin önlenmesi" devletimizin ve vatandaşımızın bir görevidir (TC. Anayasası mad.56,1982). Devlet, çevrenin korunması ve çevre kirliliğinin önlenmesi görevini elinde bulundurduğu düzenleme yapma ve denetim yetkisi ile yerine

getirmektedir. Yetkilendirilmiş idare, çevreyi koruyucu yasal ve idari düzenlemelerin hangi ölçüde uygulanıp uygulanmadığını ancak yapacak olduğu denetleme ve uygulamalarla tespit edebilmektedir. Ülkemizde, 2872 sayılı Çevre Kanunu'nda belirtilen hükümlere uyulup uyulmadığını tespit etmek üzere denetleme yetkisi, Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'na verilmiştir (Çevre Kanunu mad.12,1983). Çevre konusundaki denetim ve yaptırım uygulamasını bünyesinde toplayan Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'nın merkez ve Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlükleri 2020 yılında, Türkiye genelinde planlı ve plansız toplam 39.222 çevre denetimi gerçekleştirmiştir. Yapılan bu denetimlerde çevre ihlallerine yönelik olarak ise toplamda 240.274.659,27 TL.'lik idari yaptırım cezası uygulanmıştır (Çevre Denetim İstatistikleri,2020). Aydın ilinde ise, Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü tarafından 2019 yılında, yapılan planlı ve plansız toplamda 1.392 çevre denetimi gerçekleşmiş, hava, su, atık, gürültü kirliliği ve ÇED kaynaklı yapılan çevre ihlallerine yönelik ise toplam 3.977.328,00 TL.'lik bir idari yaptırım cezası uygulanmıştır (Aydın Çevre Denetim Raporu,2019).

Çevre yönetimin en etkili araçlarından birisi şüphesiz çevre denetimleridir. Çevre denetimlerin asıl amacının halk sağlığının ve çevrenin korunması olduğu unutulmamalıdır. Mevzuat çerçevesinde yapılan bu denetimleri, çevresel ihlaller için bir caydırıcılık mekanizması olarak görmek mümkündür. Çevrenin korunmasına yönelik ilkelerden biri olan "kirleten öder" ilkesi, çevresel zararların bedelinin kirleten gerçek veya tüzel kişiler tarafından karşılanmasına yasal bir zemin hazırlamıştır. "Kirleten Öder" ilkesinin uygulanmasının en somut örneği ise, Çevre Kanunu'nun 3/g maddesinde görmek mümkündür. Maddeye göre; "kirlenme ve bozulmanın önlenmesi, sınırlandırılması, giderilmesi ve çevrenin iyileştirilmesi için yapılan harcamalar, kirleten veya bozulmaya neden olan tarafından karşılanır. Kirletenin kirlenmeyi veya bozulmayı durdurmak, gidermek veya azaltmak için gerekli önlemleri almaması veya bu önlemlerin yetkili makamlarca doğrudan alınması nedeniyle kamu kurum ve kuruluşlarınca yapılan gerekli harcamalar, 6183 sayılı Amme Alacaklarının Tahsil Usulü Hakkında Kanun hükümlerine göre kirletenden tahsil edilir." hükmü yazılı bulunmaktadır (Çevre Kanunu mad.3/g,1983). Çevresel sorumluluk çerçevesinde sürdürülebilirlik ilkesine uygun olarak "kirleten öder" ilkesinin uygulama metnini ayrıca, 30 Nisan 2004 tarihli Avrupa Birliği (AB) Resmi Gazetesinde yayımlanan, çevresel zararların önlenmesi ve giderilmesi ile ilgili çevresel sorumluluk hakkındaki AB Çevre Direktifi (2004/35/CE)'nde de görmek mümkündür (Dırectıve Of The European Parlıment and Councıl,2004).

Bu çalışmada, Dünya'da ve Türkiye'de çevre denetimlerinin tarihsel gelişimi, Türkiye'de uygulanmakta olan çevre denetimi ve idari yaptırımların uygulanma esasları ile 2872 sayılı Çevre Kanunu kapsamında, Aydın Çevre,

Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü tarafından, Aydın ilinde 2015-2020 yılları arasında gerçekleştirilen planlı ve plansız denetimler ile uygulanan toplam cezaların sayısı ve hava, su, toprak, atık, gürültü, Çevre Etki Değerlendirme (ÇED) ve diğer çevre ihlallerine yönelik uygulanan ceza miktarları (TL) incelenerek, konularına ve ceza miktarlarına göre en fazla hangi çevre ihlalinin yapıldığını tespit etmek ve çevre denetimleri konularına ilişkin yapılacak olan akademik çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Çevre Denetimi Kavramı

Çevre denetimi kavramını, çevreye yönelik faaliyet ve tesislerin mevcut bulunan mevzuata uygun olup olmadığının kontrol edilmesi veya uygunsuzluğun tespiti halinde bu faaliyet ve tesislerin mevzuatlara uygunluğunun sağlanabilmesi için gerekli idari para cezası gibi bir takım yaptırımların uygulanması şeklindeki bir süreç olarak görmek mümkündür (Alıca, 2011). Çevre denetimi kavramına yönelik bir başka tanım ise, Çevre Denetimi Yönetmeliği'nin 4/ğ maddesinde belirtilmiştir. "Çevre denetimi; tesis veya faaliyetlerin 2872 sayılı Çevre Kanunu ve bu Kanuna dayanılarak yürürlüğe konulan mevzuata uygunluğunu kontrol etmek için, tesis veya faaliyetlere ilişkin bilgilerin tarafsız bir şekilde toplanmasını, değerlendirilmesini, tespitlerin tutanak altına alınmasını, gerektiğinde rapor haline getirilmesini ve uygunsuzluk halinde idari yaptırım kararını verme ile yetkilendirilmiş makama bildirilmesini''şeklinde tanımlanmıştır (Çevre Denetimi Yönetmeliği,2021). Çevre Kanunu ve ilgili mevzuat hükümleri kapsamına giren her türlü kirlilik kaynağı, çevresel ihlallere neden olabilecek tüm tesis ve faaliyetler çevre denetimine tabidir. Çevre denetimi tanımlarından da anlaşılacağı üzere, çevre denetimlerinin asıl amacı, yapılan çevresel faaliyetlerin ilgili kanun ve mevzuaat hükümlerine uygun davranılıp davranılmadığının belirlenmesine yöneliktir.

2.2. Dünya'da ve Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi

Çevre denetimleri Dünya'da ve Türkiye'de çevre sağlığının korunmasına yönelik ve sürdürülebilir bir çevrenin devamlılığının sağlanabilmesi için ihtiyaç duyulan önemli bir denetim türüdür. Ulusal ve uluslararası düzeydeki çevresel çalışmalar, günümüzde çevre denetimlerine olan ilginin giderek artmasına neden olmuştur.

2.2.1. Dünya'da Çevre Denetimin Tarihsel Gelişimi

Çevre denetimine bütüncül olarak bakıldığı zaman, çevre denetiminin ilk önce Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde geliştiği görülmektedir. ABD'de çevreye yönelik en eski kanunlar, 1880'li yıllarda toplumda önemli sıkıntılara neden olan hava kirliliğinin önlenmesine yönelik olarak yerel

fermanlar şeklinde çıkarılmıştır (Ergün, 2014). 1960'lı yıllarda Amerika'da çevrenin korunmasına yönelik konuşmalar giderek hız kazanmıştır. Rachel Carson'un 1962'de pestisitlerin gelişigüzel kullanımı ve öldürücü etkisine dikkat çekmesine yönelik yazdığı "*Silent Spring*" isimli kitabın yayınlanması ile birlikte çevre kirliliğine yönelik endişeler giderek artmıştır. Kaliforniya'daki bir açık deniz petrol kulesinden dökülen milyonlarca galon petrolün sahilleri kirletmesi, Ohio, Cleveland'da kimyasal kirleticiler nedeniyle, Cuyahoga Nehri'nin kendilinden alevler içinde kalması ve 1970'li yıllarda giderek kötüleşen şehir havası ile tehlikeli kimyasallar sonucu kirlenmiş kentsel su kaynaklarının ortaya çıkması, ABD Başkanı Richard Nixon'un çevre konusunda son derece önemli olan meclis ve senatoya 37 maddelik bir mesaj sunmasına neden olmuştur (Environmental Protection Agency, EPA). Bu mesajlar şunları içermektedir:

- Su arıtma tesislerinin iyileştirilmesi için, 4 milyar dolarlık finansal kaynağın ayrılması,
- Motorlu araçların egzoz emisyonlarını azaltmaya yönelik, ulusal hava kalitesi standartlarının ve yönergelerin oluşturulması,
- Otomobilden kaynaklı kirliliğin azaltılması için, federal boyutta finansal araştırmaların oluşturulması,
- Havanın ve suyun kirletilmesine neden olan, federal tesislerin temizlenmesini sağlamak,
- Atıkların, büyük göllere boşaltılmasını engellemek üzere, bir yasanın oluşturulması,
- Benzin içinde bulunan kurşunun katkı maddelerine yönelik olarak, bir takım vergilerin oluşturulması,
- Deniz yoluyla taşınan petrolün, petrol sızıntılarına ilişkin sıkı önlemlerin alınasına yönelik bir planın Kongre'ye iletilmesi ve sızıntıya yönelik bir Ulusal Acil Durum Planının onaylanması,

gibi bir takım tedbirlerin alınması kararlaştırılmış ve başkan Richard Nixon tüm bunların sonunda, çevresel sorumluluğunun tek bir ajans altında birleştirilmek adına 2 Aralık 1970 yılında, Çevre Koruma Ajansı (EPA)'nın kurulmasını sağlamıştır (www.epa.gov/history). Çevresel bu ilk düzenlemenin ABD'de ortaya çıkması, ilk başlarda Amerikan endüstrisinin çevreye yönelik duyarsız kaldığının bir somut göstergesi olarak gösterilebilir (Ayyıldız ve Genç, 2008). Bu bağlamda, 1970 yılının ABD için çevre denetiminde bir dönüm noktası olduğu söylenebilir. Çevre Koruma Ajansı, çevre denetimlerini 1970 yılı sonları ile 1980 yıllarının başlarında yapmaya başlamış olup, ilk denetimlerini daha çok yoğun kirliliğe neden olan petrol ve çelik gibi çevreye kimyasallar yayan endüstriler üzerinde gerçekleş-

tirmişlerdir. ABD'de başlayan çevre denetimleri 1980'li yıllarda Kanada'da yapılmaya başlamış ve 1990'lı yıllarda ise diğer ülkelere yayılmaya başlanmıştır (Ergün, 2014). Avrupa'da ise 1990 yılında kurulan Avrupa Çevre Ajansı (AÇA) ile çevre konusundaki yasa ve önlemlerin hazırlanarak uygulamaya konulması hız kazanmıştır (Bilgili ve Solakoğlu,2020). Avrupa Çevre Ajansı, tarım, hava kirliliği, biyoçeşitlilik, çevre sağlığı, iklim değişikliğini azaltma ve uyum, enerji,toprak,ulaşım su ve deniz ortamı gibi çalışma yaptığı birçok çevresel göstergeler ile üye ülkeler ile politika yapıcılara, çevre politikasının oluşturulması ve düzenlenmesi noktasında yol göstermektedir (www.eea.europa.eu/ims,2021).

Almanya'da ise çevrenin korunmasına yönelik Alman Çevre Ajansı (UBA) faaliyetlerini sürdürmektedir. Görevleri arasında, temiz hava, su, atık önleme, farmasötik ilaçlar, kimyasallar, iklim koruması ve pestisit onayları dâhil olmak üzere birçok alanda çevre kanunu uygulamakla görevlidirler (Umweltbundesamt – UBA,2021). Almanya'da çevre yasalarının ihlal edilmesi durumunda idari para cezası ve hapis cezası ile gerçek ve tüzel kişiler cezalandırılmaktadır. Birçok çevre mevzuatlarında, hangi ihlallerin idari suç teşkil ettiği yazılmaktadır. Örneğin; Federal Emisyon Kontrol Yasası'na yönelik bir ihlal olduğunda, 62.maddenin 1.fıkrasının (1) numaralı fıkrasında, gerekli lisans belgesi olmadan bir tesis inşa etmek idari suçu oluşturmaktadır. İdari suçları oluşturan bu tür hükümleri; Federal Toprak Yasası, Federal Su Yasası, Dairesel Ekonomi Yasası, Kimyasallar Yasası ve Federal Doğa Yasası gibi birçok çevre yasasında görmek mümkündür. Lisans olmadan bir tesisi inşa etmek 50.000 Euroya kadar idari para cezası öngörülebileceği gibi, kamu su teminini tehlikeye atan suçların cezası ise on veya onbeş yıl hapis cezası şeklinde olabilmektedir (www.umwelt bundesamt.de,2021).

2.2.1.1. Çevre Koruma Ajansı (US EPA)'nın Çevre Denetim Uygulamaları

1988 yılında tam kanun uygulama yetkisi verilen EPA, çevre vakalarının soruşturulması, kanıtların toplanması, adli analizlerin yapılması ve kovuşturmalara yardımcı olmak gibi birçok yetki ve sorumluluğa sahiptir (www.epa.gov/enforcement). Çevre denetimlerine yönelik EPA yönetimi, 6 Şubat 2020'de ''Yerinde Sivil Denetim Prosüdürleri Kuralını" imzalamıştır. 9 Ekim 2019 tarihli olan bu Yürütme Emri (EO) 13892, şeffaflık yoluyla hukukun üstünlüğünü çerçevesinde, EPA'ya; "Makul İdari Denetimlerin Sağlanması" başlıklı 7.bölümü uyarınca, çalışanlarına yönelik yerinde sivil denetimlerin nasıl yürütüleceği konusunda talimatları belirlemiştir (www.epa.gov/compliance). ABD'de çevre denetimleri, federal tarafından onaylanmış;

- EPA Sivil Müfettişleri,

- Federal tarafından onaylanmış yükleniciler ve
- EPA adına teftiş yapan Kıdemli Çevre İstihdamı (SEE) çalışanları tarafından gerçekleştirilen yerinde sivil teftişler şeklinde yapılmaktadır (www.federalregister.gov).

Çevre Koruma Ajansı çevreye yönelik önlemleri; Temiz Hava Yasası (CAA), Temiz Su Yasası (CWA), Kapsamlı Çevresel Müdahale, Tazminat ve Sorumluluk Yasası (CERCLA), Federal Böcek öldürücü, Mantar öldürücü ve Rodentisit Yasası (FIFRA), Kaynak Koruma ve Kurtarma Yasası (RCRA), Güvenli İçme Suyu Yasası (SDWA) ve Toksik Maddeler Kontrol Yasası (TSCA) hükümleri çerçevesinde yerine getirmektedir (www.federalregister.gov). EPA müfettişleri, bir tesise yönelik yapacağı çevre denetimlerini önceden haber verip uygulayacağı gibi, haber vermeden de denetleme yapma yetkisine sahiptir.

EPA, Çevre suçunu "bir federal çevre yasasının ihmalkâr, bilerek veya kasıtlı olarak ihlali" şeklinde tanımlamış ve çevre suçunun ancak bir kaza ve hata sonucunda değil, kasten oluşması ile mümkün olabileceğini belirtmiştir (www.epa.gov/enforcement/criminal).

Ceza kovuşturması sonucunda, bir vatandaş sorumlu bulunursa ve anlaşmayı kabul ederse, cezai işlemi aşağıdaki şekilde olmaktadır:

- Para cezası
- İhtiyati tedbir; yani yapmış olduğu ihlali düzeltmek ve uyum sağlamak için gerekli eylemleri yerine getirmek, örneğin olarak kirlilik kontrol ekipmanı kurmak.
- Çevreyi iyileştirmek için ek önlem almak,

Suçlu sanığın mahkûm edilmesi ve suçunu kabul etmesi durumunda ise, cezai işlemi aşağıdaki şekilde olmaktadır:

- ABD Hazinesine para cezası ödemesi
- İade yani, temizlik veya müdahale masraflarının devlete geri ödenmesine ve ihlalin neden olduğu zararın tazmin edilmesi., örneğin asbeste maruz kalan kişiler için tıbbi testlerin masraflarının karşılanması ve hapis cezası şeklindedir (www.epa.gov/enforcement/basic).

ABD'de 2017 yılında kasten çevre ihlaline neden olan kurumsal ve bireysel büyük ceza davalarına ilişkin olarak, ihlal nedenleri ve dava sonucu verilen ceza türlerinin bir kısmı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2: ABD'de Uygulanan Büyük Çevre Suçu Davaları ve Sonuçları (2017 yılı)

İhlal Nedeni	Davalı	Ceza Niteliği	Suç Detayı
Temiz Su Yasasını İhlal	Ahşap Grubu PSN Inc	Para cezası (9,5 milyon dolar)	Meksika Körfezi'ne petrol boşaltması
Temiz Hava Yasasını İhlal	KMTEX, KTX, Crosby ve Ramsey	Para cezası (3,5 milyon dolar)	Teksas'taki kimyasal ve petrol işleme tesislerinde meydana gelen bir tank patlamasının ardından tehlikeli hava kirleticilerini dikkatsizce havaya salınması
1-Temiz Hava Yasasını İhlal ABD'yi dolandırmak ve elektronik dolandırıcılık yapmak 2-Adaletin engellenmesi 3-Yanlış beyanlar yoluyla mal ithalatı	Volkswagen AG	Para cezası ve hapis cezası (2,8 milyar dolar ve Mühendisine 40 ay hapis cezası)	Şirket, dizel araçları satmak için, ABD emisyon testlerinde hile yapmak için tasarlanmış yazılımların tespiti
Kaynak Koruma ve Kurtarma Yasasını İhlal	Richard Delp (Cedar Valley Elektro Kaplama)- Tüzel Kişi	Süper Fona İade cezası (Delp'e temizlik masraflarını ödemek için EPA'nın Süper Fonu'na yaklaşık 800.000 dolar iade etmesi istendi)	Federal yasalar uyarınca tehlikeli atıkları işleme, depolama veya imha etme iznine sahip olmamasına rağmen, tehlikeli atıkları izinsiz olarak bilerek depolamak
Federal İnsektisit Mantar ilacı ve Rodentisit Yasası İhlali	Alden Leeds, Inc. Kimya Şirketi	Hapis cezası, para cezası, denetimli serbestlik	Çin'den ithal edilen yüzme havuzu temizleme maddeleri için iki ayrı fiyat belirlenmesi, yanlış beyan

Kaynak: EPA; https://www.epa.gov/enforcement/2017-major-criminal-cases.

2.2.2. Türkiye'de Çevre Denetiminin Tarihsel Gelişimi

Türkiye'de çevreye ilişkin mevzuat ve denetim uygulamalarının tarihsel geçmişine bakıldığında, Osmanlı Dönemine kadar uzandığını görülmektedir. Fatih Sultan Mehmet'in, Haliç'in temizliği ve denetiminin sağlanması ve yeşil alanların korunmasına yönelik yaptığı çalışmalar, Kanuni Sultan Süleyman, II. Selim ve II. Abdülhamithan döneminde ise hava kirliliği, su kaynakları ile ormanların korunması, halk sağlığı ve genel temizliğe yönelik bir takım düzenleme ve tedbirler bulunmaktadır (Şengün,2015). Çevre sorunlara yönelik önemli düzenlemeler arasında, ormanların korunması ve gelişi güzel sınırsız kullanımını önlemek ve bir ceza sisteminin oluşturulmasına yönelik 1870 tarihinde ilan edilen Orman Nizamnamesi ile savaş zamanında ortaya çıkan ve kent içi yangın yerlerinin yeniden imar edilmesine yönelik ilk imar yasası olan Ebniye Kanunu'nu gösterilebilir (Koç,2005; Yenice 2014).

Cumhuriyet döneminde ise, çevrenin korunmasına yönelik 1930 yılında iki önemli kanundan bahsedilebilir. Bunlardan birisi 1930 tarihli ve 1580 sayılı Belediye Kanunu'dur. 1580 sayılı Kanunun 15.maddesinde, çevrenin

ve insan sağlığının korunmasına yönelik belediyelere, denetim görevi ve ihhal tespiti halinde ise faaliyetten menetme gibi bir takım görevler verildiği görülmektedir (1580 sayılı Kanun/mad.15). 1930 yılında yürürlüğüne giren bir diğer kanun ise, 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'dur. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun ilgili maddesi (1593/Mad.307-Ek mad.2)'nde çevre sağlığı ile ilgili hükümlere uyulmaması halinde, ilgili kanunun 303.maddesinde yazılı bulunan görevlilerce *(Devlet, belediye ve idarei hususiye işlerinde kullanılan tabipler ve Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletinin lüzum göreceği ve mezuniyet vereceği hususlarda tabiplerin maiyetinde bulunan küçük sıhhat memurlar*) para cezası kesilmesine yönelik yaptırım uygulamaları görülmektedir (1583 sayılı Kanun/mad.303 ve mad.307).

Geçmişten günümüze kadar çevrenin korunmasına yönelik farklı bakanlık ve kuruluşlar kendi ilgi alanları ile ilgili olarak faaliyetlerini sürmüşlerdir. 1848 yılından, 2021 yılına kadar olan süreçte çevrenin korunması ile ilgili faaliyet yürüten bakanlık ve kuruluşlar, kronolojik olarak Tablo 2'de gösterilmiştir (Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı,2021).

Tablo 2: ABD'de Uygulanan Büyük Çevre Suçu Davaları ve Sonuçları (2017 yılı)

Kuruluş Yılı	**Kuruluş Adı**
1848	Nafıa Nezareti (Bayındırlık Bakanlığı)
1958	İmar ve İskan Bakanlığı
1973	Çevre Sorunları Koordinasyon Kurulu
1974	Çevre Koordinasyon Kurulu
1978	Başbakanlık Çevre Örgütü
1983	Bayındırlık ve İskan Bakanlığı
1984	Çevre Genel Müdürlüğü (1983 sayılı Çevre Kanununu uygulamakla görevli kılınmıştır)
1989	Özel Çevre Koruma Kurumu Başkanlığı
2003	Çevre ve Orman Bakanlığı
2011	Çevre ve Şehircilik Bakanlığı
2011	Tabiat Varlıklarını Koruma Genel Müdürlüğü
2021	Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı

Kaynak: https://csb.gov.tr/tarihcemiz-i-7012

Tablo 2'de görüldüğü üzere, 29 Ekim 2021 tarihli ve 31643 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan 85 sayılı Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile Çevre ve Şehircilik Bakanlığının ismi, **Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı** olarak değiştirilmiştir (31643 sayılı Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi,2021).

Çevrenin korunması ayrıca; ülkemizde 1982 yılında yürürlüğe giren, 1982 sayılı Anayasa ile güvence altına alınmıştır. 1982 sayılı Anayasası'nın 56. maddesinde belirttiği üzere, "Herkes sağlıklı ve dengeli bir çevrede yaşama hakkına sahiptir, çevreyi geliştirmek, çevre sağlığını korumak ve çevre kirlenmesini önlemek devletin ve vatandaşların ödevidir" hükmü yazılı bulunmaktadır (Kanlı ve Ünal, 2004). Çevrenin korunması vatandaşın doğal bir görevi iken, devlet ise çevrenin korunmasını ve çevresel kirliliklerin önlenmesine yönelik denetim yetkisine; Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'nı yetkili kılmıştır.

Türkiye'de 1983 yılında yürürlüğe giren 2872 sayılı Çevre Kanunu ile çevre kirliliği ihlallerine yönelik çevre denetimleri hız kazanmış ve ilgili kanun kapsamında yetkili kılınmış kişilerce idari ve adli nitelikteki cezai müeyyideler uygulanmaya başlamıştır.

2.3. Türkiye'de Çevre Denetiminin Yasal ve Kurumsal Çerçevesi

Çevre denetimleri sonucunda, tespit edilecek ihlallere yönelik uygulanacak olan cezaların nevi ve miktarı ile çevrenin korunması kapsamında çevre denetimini yapacak olan personelin nitelikleri, "2872 sayılı Çevre Kanunu" ve "Çevre Denetimi Yönetmeliği" kapsamında incelenecektir.

2.3.1. 2872 Sayılı Çevre Kanunu

Türkiye'nin ilk çevre kanunu olan, 2872 sayılı Çevre Kanunu, 9/8/1983 tarihinde kabul edilerek, 11/8/1983 tarihinde Resmi Gazete'me yayımlanarak yürürlüğe girmiştir (Ercan,2021). 2872 sayılı Çevre Kanunu'nun "Denetim, bilgi verme ve yükümlülüğü'' başlıklı 12.maddesinde, denetleme yetkisinin Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'na ait olduğu, 20.maddesinde yükümlülükleri yerine getirmeyenlere verilecek idari para cezalarını ve 26.maddesinde ise ilgili kanunun uygulanmasında yanlış ve yanıltıcı bilgi düzenleyenler ile bildirim ve bilgi verme yükümlülüğüne aykırı hareket edenlere verilecek adli nitelikteki hapis cezasını öngörmektedir (Alıca ve Keleş, 2005).

Bakanlık gerektiğinde, çevre denetimi yetkisini; il özel idarelerine, çevre denetim birimleri kurmuş olan belediyelere, Denizcilik Müsteşarlığına, Türkiye Çevre Ajansına, Emniyet Genel Müdürlüğü ve Jandarma Genel Komutanlığı ile Sahil Güvenlik Komutanlığı'na devredilir (2872 sayılı Çevre

Kanunu/mad.12,1983). 2872 sayılı Çevre Kanunu kapsamında öngörülen idari yaptırım kararları; ilgili Bakanlığın merkez teşkilatında Genel Müdürler, taşra teşkilatında ise Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlerince verilmektedir (2872 sayılı Çevre Kanunu/mad.24,1983). 2872 sayılı Çevre Kanunu'nun 20.maddesi kapsamında öngörülen idari nitelikteki cezaların bir kısmı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: 2872 sayılı Çevre Kanunu Kapsamında, İdari Nitelikte Verilen Cezalar

20.maddenin a) bendi	**Cezanın Nevi**	**Kesilecek Ceza Miktarı (TL)**
1)	Egzoz gazı emisyon ölçümü yaptırmayan motorlu taşıt sahiplerine	**2.067 TL**
4)	Belge olmadan emisyon ölçümü yapanlara	**16.547 TL**
20.maddenin b) bendi	Hava kirliliği yönünden önemli etkileri nedeniyle kurulması ve işletilmesi yönetmelikle izne tâbi tutulan tesisleri, yetkili makamlardan izin almadan kuran ve işleten veya iznin iptal edilmesine rağmen kurmaya ve işletmeye devam eden veya bu tesislerde izin almaksızın sonradan değişiklik yapan veya yetkili makamların gerekli gördükleri değişiklikleri tanınan sürede yapmayanlara	**96.561 TL** **193.135 TL** (Bu tesislerde emisyon miktarları yönetmelikle belirlenen sınırları aşıyorsa,)
20.maddenin c) bendi	Hava kirliliği yönünden kurulması ve işletilmesi izne tâbi olmayan tesislerin işletilmesi sırasında yönetmelikle belirlenen standartlara aykırı emisyona neden olanlara	**24.123 TL**
20.maddenin d) bendi	Hava kirliliği yönünden özel önem taşıyan bölgelerde veya kirliliğin ciddi boyutlara ulaştığı zamanlarda ve yerlerde veya kritik meteorolojik şartlarda yönetmeliklerle öngörülen önlemleri almayan, yasaklara aykırı davranan ya da mahallî çevre kurullarınca bu konuda alınan kararlara uymayanlara	**bu maddenin (b) ve (c) bentlerinde öngörülen cezalar bir kat artırılarak verilir**
20.maddenin e) bendi	ÇED süreci tamamlamadan inşaata başlayan veya faaliyete geçenlere	**proje bedelinin yüzde ikisi oranında idarî para cezası**
	ÇED sürecinde verdikleri taahhütnameye aykırı davrananlara, her bir ihlal için	**40.223 TL**
20.maddenin f) bendi	Kurulması zorunlu olan atık alım, ön arıtma, arıtma veya bertaraf tesislerini kurmayanlar ile kurup da çalıştırmayanlara	**241.424 TL**
20.maddenin g) bendi	Bildirim ve bilgi verme yükümlülüğünü yerine getirmeyenlere	**24.123 TL**
20.maddenin h) bendi	Gerekli önlemleri veya gerekli izinleri almayan veya standartlara aykırı şekilde gürültü ve titreşime neden olanlara	**konutlar için 1.594 TL** **ulaşım araçları için 4.813 TL** **işyerleri ve atölyeler için 16.082 TL** **fabrika, şantiye ve eğlence gürültüsü için 48.275 TL**

Kaynak: 2872 sayılı Çevre Kanunu/mad.20,1983

Çevre Kanunu ve bu kanun uyarınca yayımlanan yönetmeliklere aykırı davranılması halinde, aykırılığı düzeltmek üzere Bakanlıkça veya denetim

yetkisini devrettiği kurum ve mercilerce 1 yılı aşmamak üzere süre verilir. Söz konusu faaliyet, süre verilmemesi halinde derhal, süre verilmesi durumunda ise verilen süre sonuna kadar aykırılık düzeltilmez ise Bakanlıkça ve denetim yetkisini devrettiği kuruluşça kısmen veya tamamen, süreli veya süresiz olarak durdurulur (2872 sayılı Çevre Kanunu/mad.15,1983). Çevre ve insan sağlığı açısından tehlike yaratan faaliyetler ve çevre izni ile çevre lisansı olmayan faaliyetler için ise süre verilmeksizin faaliyet durdurulur.

Çevre denetimi sonucunda oluşacak olan adli nitelikteki cezalar ise, 2872 sayılı Çevre Kanunu'nun 26.maddesi kapsamında belirtilmiş olup, bilgi verme yükümlülüğü çerçevesinde, "aykırı olarak yanlış veya yanıltıcı bilgi verenler için, 6 aydan 1 yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır" hükmü yazılı bulunmaktadır. Ayrıca; bu kanunun uygulanmasında yanlış ve yanıltıcı belge düzenleyenler ve kullananlar için ise, 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun "belgede sahtecilik" suçuna ilişkin hükümleri uygulanmaktadır (2872 sayılı Çevre Kanunu/mad.26,1983).

2.3.2. Çevre Denetimi Yönetmeliği

2872 sayılı Çevre Kanunu'nun 12.maddesinde belirtilen usul ve esasların, "Çevre Denetimi Yönetmeliği"nde düzenlendiği görülmektedir. Çevre Denetimi Yönetmeliği, 12/6/2021 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Amacı; Çevre Kanunu kapsamında, çevrenin korunmasına yönelik tesis veya faaliyetlere ilişkin gerçekleştirecek olan denetimleri, denetimleri gerçekleştirecek olan personelin niteliklerini, ihlallerin tespiti ve idari yaptırım uygulamalarına ilişkin düzenlemeleri kapsamaktadır (Çevre Denetimi Yönetmeliği,2021).

Askeri tesislerde yapılacak olan çevre denetimleri bu yönetmelik kapsamı dışında olup, bu istisnanın gereği ise askeri alanlarda yapılacak olan çevre denetimlerini düzenlemek üzere "Türk Silahlı Kuvvetleri Çevre Denetimi Yönetmeliği'nin yürürlükte bulunmasıdır (Ergün,2014). Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'nın, tesis veya faaliyetleri denetlemekle yetkili olduğu birimleri;

- Çevresel Etki Değerlendirmesi, İzin ve Denetim Genel Müdürlüğü,
- Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü,
- Tabiat Varlıklarını Koruma Genel Müdürlüğü ve
- İl Müdürlükleri

ilgi yönetmeliğinin 7.maddesi kapsamında belirtilmiştir (Çevre Denetimi Yönetmeliği,2021). Yönetmelik ayrıca; çevre ihlallerine yönelik denetimi gerçekleştirecek olan çevre denetçisinde aranacak olan nitelikleri de belirlemiştir. Türkiye'de çevre denetçisi olabilmek için;

- Bakanlık ve İl Müdürlüklerinin çevre birimlerinde görevli olmak,
- Üniversitelerin mühendislik, mimarlık veya fen fakültelerinden mezun olmuş olmak,
- Bakanlıkça düzenlenecek olan Çevre Denetçisi eğitimi almış olmak ve
- Çevre mevzuatları çerçevesinde yapılacak olan çevre denetimlerinin, en az on beş denetimine, çevre denetçisi adayı olarak katılmış olmak zorunludur (Çevre Denetimi Yönetmeliği/mad.9,2021).

Çevre denetiminin üç önemli aşaması bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, denetime tabi olan tesis veya faaliyetin mevzuatın gerekli kıldığı kurallara uygun davranıp davranmadığının tespiti, ikincisi aşaması, faaliyetlerin çevre üzerinde oluşturduğu etkilerin izlenmesi ve üçüncü aşaması ise faaliyetler sonucunda mevzuata aykırılığın tespiti halinde uygulanacak olan cezai yaptırımlar şeklindedir (Küçükçongar, vd., 2017).

Türkiye'de çevre denetçilerinin yanı sıra, birde çevre gönülleri bulunmaktadır. Çevre Denetimi Yönetmeliği'nin 40.maddesinde belirttiği üzere, bir kişinin çevre gönüllüsü olabilmesi için, kamu hizmetlerinden yasaklı olmaması ve Bakanlık tarafından düzenlenecek olan çevre gönüllüsü eğitimlerine katılmış olması gerekmektedir. Çevre gönüllüsü, tesis ve faaliyetlere giderek herhangi bir denetleme yetkisi yoktur ancak; tespit ettiği ihlalleri Bakanlığın merkez veya taşradaki birimlerine iletmekle yükümlüdür.

2.4. Türkiye'de Çevre Denetiminin Uygulanma Usul ve Esasları

2.4.1. Çevre Denetim Ekibinin Görevlendirilmesi

Çevre ihlalinin tespiti veya yapılacak olan genel denetimlerde görev alacak çevre denetim ekibini, denetimle yetkilendirilmiş birimin en üst amiri görevlendirir. Denetim ekibinde en az iki çevre denetçisi bulunur ve ekibe çevre denetçisi adayları da dâhil edilebilir. Bu çevre denetçisi adayları denetim tutanağını gözlemci olarak imzalarlar. Çevre denetim ekiplerinin yapacak oldukları yakıt denetimlerinde; Resmi Gazate'de yayımlanmış ve yürürlükte uygulanmada olan "Isınmadan Kaynaklanan Hava Kirliliğinin Kontrolü Yönetmeliği "ne göre, hayvansal atıklar için yapılacak olan denetimlerde "Koku Oluşturan Emisyonların Kontrolü Hakkında Yönetmeliği "kapsamında ayrıca; "Çevresel Gürültünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi Yönetmeliği", "Egzoz Gazı Emisyonu Kontrolü Yönetmeliği" ve "Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Numune Alma ve Analiz Metodları Tebliği" kapsamında yapacak oldukları denetimlerde ise ekipte en az bir çevre denetçisi olabilir ancak, çevre birimlerinde tekniker olarak görev yapan ve çevre denetimi eğitimi almış bir personelinde bulunması gerekmektedir (Çevre Denetimi Yönetmeliği/mad.8,2021).

2.4.2. Çevre Denetim Çeşitleri

Çevre denetimlerine yönelik ilgili Bakanlık tarafından uygulamakta olduğu denetim tiplerine bakıldığı zaman, çevre denetimlerinin planlı ve plansız denetim şeklinde yapıldığı görmek mümkündür.

2.4.2.1. Planlı Denetim

Planlı denetimler, Bakanlık ve İl Müdürlüklerinin işbirliği ile hazırlanan çevre denetim planları çerçevesinde yürütülmektedir. Planlı denetimler daha çok ulusal, bölgesel veya il bazında yıllık veya planlanan periyotlar aralığında yapılan denetimleri kapsamaktadır (Çevre Denetimi Yönetmeliği/mad.12,2021).

2.4.2.2. Plansız Denetim

Plansız denetimler daha çok kaza ve olay sonrasında veya gerek görülmesi halinde ani olarak gerçekleşen denetimler ile, şikayet ve ihbarlara yönelik denetimleri kapsamaktadır (Hatipoğlu, 2016). Bu denetimler, Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı veya İl Müdürlüklerinin yetkili birimlerince, herhangi bir programa bağlı olmaksızın yapılabilir.

2.4.3. Çevre Denetiminin Uygulanma Usulü

Bakanlığın Merkez veya taşra teşkilatında görevlendirilen çevre denetim ekiplerinin yapmış oldukları denetim ve incelemeler sonucunda, herhangi bir ihlalle karşılaşılması durumunda, ihlali gerçekleştiren tüzel kişiler için (Resim 1) ve gerçek kişiler (Resim 2) için, "Çevre Denetim Tutanağı" düzenlenir. Yapılan ihlallerin tespitinde, fotoğraf, kamera, uydu görüntüsü, çevre bilgi sistemleri vb. teknik cihazlardan yararlanılabilir (Çevre Denetimi Yönetmeliği,2021). Çevre denetim tutanakları sadece, saha denetimlerinde düzenlenmemektedir. Bu denetimlerin haricinde, çevre bilgi sistemleri üzerinden, denetim ekibi tarafından tespit edilen ihlaller neticesinde bu bilgilere dayanılarakta çevre tutanağı düzenlenebilir. Ayrıca; resmi yazı ile veya yapılan ihlalin denetim ekibine bildirilmesi durumunda da, bilgi ve belgelerin yeterli bulunması halinde, çevre denetim tutanağı düzenlenebilir. Yapılan denetimlerde, ihlalin tespit edilmesi için eğer numune alınması gerekiyorsa, numune usulüne uygun olarak ve yeterli miktarda alınır. Etiketlenen ve mühürlenen numunelerin analizi, yetkili laboratuvarlarca yapılır, analiz sonucu, faaliyet sahibine, denetimi gerçekleştiren kuruma bildirilir ve çıkan analiz sonucu delil yerine geçer.

Gerçekleştirilen tüm denetimler sonucunda, Çevre Denetimi Yönetmeliği'nin 18.maddesinde de belirttiği üzere, bir denetim raporu hazırlanır ve bu denetim raporu kırk takvim gününde tamamlanır. Bu kırk

günlük süre, analiz ve ölçüm sonuçları ile istenilen bilgi ve belgelerin denetçiye ulaşması ile başlar. Denetim Raporunda ise;

• Denetim sırasında tespit edilen eksik ve uygunsuzluklar,

• İdari cezayı gerektiriyor ise önerilen yasal ceza ve yasal dayanağı,

• Rapor ekinde, çevre denetim tutanağı, eğer numune alınmışsa analiz sonuç raporu, fotoğraf veya video çekilmiş ise ihlale ilişkin kanıtlar ve diğer belgeler yer alır. Çevre Denetçisi, denetim raporunu ve eklerini idari yaptırım kararını vermeye yetkili mercie sunar. Denetim programına alınan tesis veya faaliyetlere, denetim raporunun bir nüshası gönderilir.

İdari yaptırım karalarına karşı, kişi veya tesislerin itiraz hakkı bulunmaktadır. Bilindiği üzere, kararın tebliğinden itibaren, 2577 sayılı İdari Yargılama Usulü Kanunu'nun 7. maddesine göre 30 gün içinde idari yargıda dava açma hakkı bulunmaktadır (Özlüer, 2015).

EK-1

ÇEVRE DENETİM TUTANAĞI
(Tüzel Kişiler İçin)

T.C.
ÇEVRE VE ŞEHİRCİLİK BAKANLIĞI

Denetim Tarihi ve Saati Başlangıç: .../.../..... .....– Bitiş: .../.../.....	Tutanak Seri No.: Denetim ID.:	Sayfa

DENETLENEN TÜZEL KİŞİNİN

Adı			
Adresi			
Vergi Sicil No		Vergi Dairesi	
Tel. No.		E-posta	
Yetkili Temsilcinin Adı Soyadı		T.C. Kimlik No/ Pasaport No	
Tesis Yetkilisinin Adı Soyadı		T.C. Kimlik No/ Pasaport No	

DENETİM BULGULARI:

(Bu alan yeterli olmadığında boş bir kâğıda işbu tutanağın seri numarası yazılarak bulguların yazımına devam edilir ve denetim bulgularının bitiminde düzenleyenler tarafından paraflanır.)

Denetimi Gerçekleştiren Birim			
Denetim Nedeni	Planlı ☐	Ani ☐	Şikâyet ☐

Düzenlevenlerin

Adı Soyadı	Kurumu ve Unvanı	İmzası	Onay / Görev Yazısı Tarihi ve Sayısı

İşbu tutanak .....madde.....sayfa olarak düzenlenmiştir.

ASIL

Resim 1. Tüzel kişiler için, Çevre denetim tutanağı (Çevre Denetimi Yönetmeliği, 2021).

ÇEVRE DENETİM TUTANAĞI
(Gerçek Kişiler İçin)

T.C.
ÇEVRE VE ŞEHİRCİLİK BAKANLIĞI

Denetim Tarihi ve Saati Başlangıç: .../.../..... ....:.... – Bitiş: .../.../..... ....:....		Tutanak Seri No.: Denetim ID.:	Sayfa
DENETLENEN GERÇEK KİŞİNİN			
Adı Soyadı		T.C. Kimlik No	
Doğum Yeri ve Tarihi		Yabancı ise Pasaport No	
Ev Adresi			
İş Adresi			
E-posta		Cep Telefonu	

DENETİM BULGULARI:

(Bu alan yeterli olmadığında boş bir kâğıda bulguların yazımına devam edilir ve denetim bulgularının bitiminde düzenleyenler tarafından paraflanır.)

Denetimi Gerçekleştiren Birim			
Denetim Nedeni	Planlı ☐	Ani ☐	Şikâyet ☐
Düzenleyenlerin			
Adı Soyadı	Kurumu ve Unvanı	İmzası	Onay / Görev Yazısı Tarihi ve Sayısı
İşbu tutanak .....madde.....sayfa olarak düzenlenmiştir.			

ASIL

Resim 2. Gerçek kişiler için, Çevre denetim tutanağı (Çevre Denetimi Yönetmeliği, 2021).

2.5. Türkiye Çevre Ajansı

Türkiye Çevre Ajansının Kurulması İle Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun, 30 Aralık 2020 tarihinde Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir (7261 sayılı Kanun, 2020). Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığına bağlı olan Türkiye Çevre Ajansı'nın kuruluş amacı, çevre kirliliğinin önlenmesi, yeşil alanların korunması, döngüsel ekonomi ile sıfır atık yaklaşımı kapsamında kaynak verimliliğinin arttırılması, ulusal bazda depozito yönetim sisteminin kurulması, işletilmesi, izlenmesi ve denetimine yönelik faaliyetleri kapsamaktadır.

Ajans özellikle, depozito iade sisteminin daha etkin bir hale getirilerek ambalaj atıklarının daha temiz bir şekilde toplanması ve sıfır atık projelerine önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Ayrıca; yürürlüğe giren "Türkiye Çevre Ajansının Kurulması İle Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun" ile çevre kirliliğinin önlenmesi noktasında caydırıcı etkiye neden olabilmek için, atık yönetim sorumlusu, motor yağlarının yönetimi, eko etiket

gibi çevre ihlallerine yönelik idari para cezalarının uygulanması için de 2872 sayılı Çevre Kanunu'nda önemli düzenlemelere gidilmiştir (www.csb.gov.tr,2020).

7261 sayılı Kanunun uygulanmasına yönelik olarak, Çevre Kanunu'nun "İdari Nitelikteki Cezalar" başlıklı 20.maddesine ek düzenlemeler getirilmiştir. Bu kapsamda, 2872 sayılı Çevre Kanununun 20.maddesine getirilen ek idari ceza türleri ve ceza miktarları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: 7261 sayılı Kanuna Yönelik, Çevre Kanununa Getirilen Ek İdari Nitelikteki Cezalar

Cezanın Nevi	**Kesilecek Ceza Miktarı (TL)**
Sıfır atık yönetim sistemini kurmayanlara ve/veya kurduğunu belgeleyemeyenlere	**20.000 TL**
Sera gazı emisyonu izleme planını sunmayanlara veya süresi içerisinde güncellemeyenlere	**24.000 TL**
Doğrulanmış sera gazı emisyonu raporunu süresi içerisinde sunmayanlara	**36.000 TL**
Yetki belgesi bulunmaksızın motor yağı değişimi yapan işletmelere 60 gün içinde yetki belgesi alınması için yazılı ihtarda bulunulur. Yazılı ihtara rağmen yetki belgesi bulunmaksızın motor yağı değişimi yapan işletmelere	**10.000 TL**
* Depozitoya tabi ürünleri piyasaya sürenlere ve satış noktaları dâhil * Depozitolu ürünleri kullanıcılara/tüketicilere sunanlara ise faaliyet alanının her metrekaresi için	**20.000 TL** **15,16 TL**
Depozito uygulaması toplama sistemine katılım sağlama yükümlülüğünü ve şartlarını yerine getirmeyen satış noktalarına satış alanının her metrekaresi için	**100 TL**
* Yükümlülük getirilen üreticiler, ithalatçılar ve piyasaya sürenlerden bu yükümlülüklere uymayanlara ve * Bu yükümlülüğe konu ürünlerin satışına ve dağıtımına ilişkin düzenlemelere aykırı hareket edenlere	**10.000 TL** **5.000 TL**
Ek 14 üncü maddenin ikinci fıkrasına aykırı faaliyette bulunanlara *(çevre etiketi sisteminin oluşturulması)*	**300.000 TL**

Kaynak: 2872 sayılı Çevre Kanunu/ek maddeler,1983.

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Gereç

Araştırma, 2015-2020 tarihleri arasında, Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı tarafından yayımlanan, Aydın İl Çevre Durum Raporlarındaki veriler ile 2872 sayılı Çevre Kanunu ve Çevre Denetimi Yönetmeliği'ndeki usul ve esaslar kullanılarak gerçekleşmiştir

3.2. Yöntem

Çalışmaya ilişkin veriler, literatür taraması sonucu elde edilen ulusal ve uluslarası dokümanlardan, Google Scholar veri tabanında, "Çevre Denetimi" anahtar kelimesi yazılarak yayımlanan makalelerden, Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı tarafından yayımlanan 2015-2020 yılları arasındaki Aydın İl Çevre Durum Raporlarından, Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü'nden, Üniversitemiz aracılığı ile talep edilen 07.04.2020 tarihli ve E.9299 sayısı resmi yazı ekindeki idari ceza bilgilerden, Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı ile Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü'nün resmi internet sitelerinden, ilgili bakanlıkça yayımlanan mevzuatların temini noktasında www.mevzuat.gov.tr adresinden ve ABD Çevre Koruma Ajansı (US EPA), Avrupa Çevre Ajansı (AÇA), Alman Çevre Ajansı (UBA) gibi uluslararası kuruluşların resmi internet sitelerinden yararlanılarak toplandı. Çalışmada, nitel araştırma yöntemi kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Nitel araştırma yöntemi ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda, Dünya'da ve Türkiye'de çevre ihlallerine yönelik yeterli mevzuatların olduğu ve denetim mekanizmalarının aktif bir şekilde çalıştığı, Aydın ilinde ise, planlı çevre denetimlerinin artırılması gerektiği, su ve atık ihlallerine yönelik ise saha araştırmalarının yapılması gerektiği görüldü.

4. Bulgular

4.1. Aydın İlinde 2015-2020 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Çevre Denetimlerin Sayısı

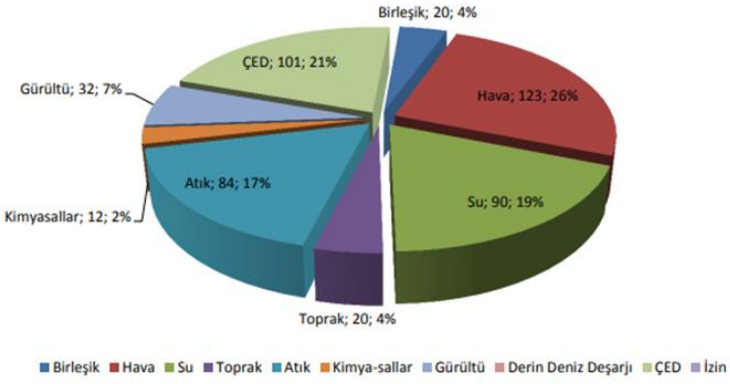
Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü tarafından 2015-2020 yılları arasında 766 adet planlı (rutin) denetim ve 6.452 adet ise plansız (ani) denetim olmak üzere toplam 7.218 adet denetimin gerçekleştiği belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5: Aydın ilinde 2015-2020 yılları arasında gerçekleştirilen çevre denetimlerin sayısı

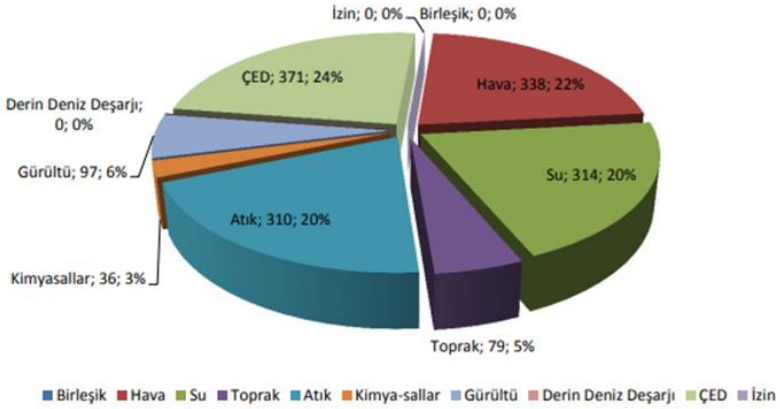
Yılı	Denetimler		Toplam
	Planlı	Plansız	
2015	482	1.545	2.027
2016	117	1.004	1.121
2017	65	731	796
2018	36	790	826
2019	32	1.360	1.392
2020	34	1.022	1.056
Genel Toplam	**766**	**6.452**	**7.218**

Kaynak: https://ced.csb.gov.tr/il-cevre-durum-raporlari-i-82671.

2015-2020 yılları arasında Aydın ilinde yapılan denetimlerin, en fazla 2015 yılında gerçekleştiği Tablo-5'de saptanmıştır. Konusuna göre en fazla gerçekleşen planlı çevre denetiminin 123 **adet** denetim ile hava ihlallerine yönelik olduğu (Şekil 1), en fazla gerçekleşen plansız çevre denetiminin ise **371 adet denetim** ile ÇED kapsamındaki (Şekil 2) ihlallerden kaynaklandığı belirlendi (Aydın İli, Çevre Durum Raporu,2015).



Şekil 1. 2015 Yılında Gerçekleştirilen Planlı Denetimlerin Konularına Göre Dağılımı



Şekil 2. 2015 yılında gerçekleştirilen plansız denetimlerin konularına göre dağılımı

4.2. Aydın İlinde 2015-2020 Yılları Arasında Uygulanan İdari Ceza Miktarları ve Sayısı

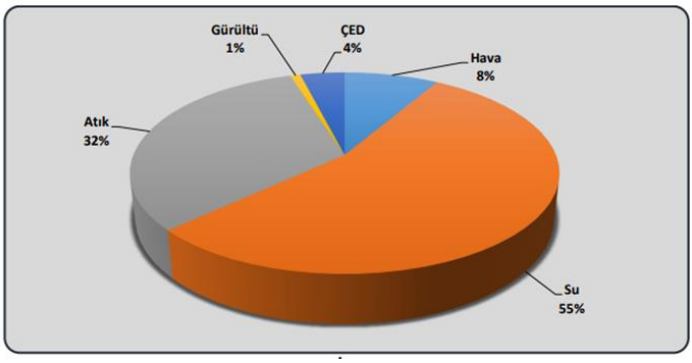
Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü tarafından 2015-2020 yılları arasında uygulanan toplam ceza sayısının 228 adet olduğu ve en fazla uygulanan ceza sayısının ise 63 adet ile 2018 yılında gerçekleştiği, uygulanan en fazla ceza miktarının ise 2019 yılında su ihlallerine yönelik olarak uygulanan 2.174.811,00 TL. tutarındaki idari ceza miktarının olduğu belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6: Aydın ilinde 2015-2020 yılları arasında uygulanan idari ceza miktarları ve sayısı

Yılı	Uygulanan Toplam Ceza Sayısı	Uygulanan Ceza Miktarı (TL)								
		Hava	Su	Toprak	Atık	Gürültü	ÇED	Diğer	Çevre Görevlisi Yönetimi	Toplam (TL)
2015	14	-	135.234	-	93.188	7.746	197.110	11.619	-	444.897
			*(3 adet)		*(3 adet)	*(1 adet)	*(6 adet)	*(1 adet)		
2016	37	-	748.692	2.043,50	49.095	49.092	124.450,50	**98.136,00	8.178,00	1.079.687
			*(1 adet)	(-)	*(1 adet)	*(2 adet)	*(7 adet)	*(13 adet)	*(1 adet)	
2017	23	-	280.374	-	152.925	25.486	277.850	12.736	-	749.371
			*(4 adet)		*(3 adet)	*(1 adet)	*(14 adet)	*(1 adet)		
2018	63	-	3.287.092	50.975	182.255	-	380.698	-	-	3.901.020
			*(40 adet)	*(1 adet)	*(4 adet)		*(18 adet)			
2019	45	335.616,00	2.174.811,00	-	1.272.967,00	36.095,00	157.839,00	-	-	3.977.328,00
		*(8 adet)	*(22 adet)		*(8 adet)	*(1 adet)	*(6 adet)			
2020	46	310.995	1.448.720	-	659.086	56.270	63.343,54	70.029	-	2.608.444
		*(5 adet)	*(18 adet)		*(4 adet)	*(2 adet)	*(5 adet)	*(12 adet)		

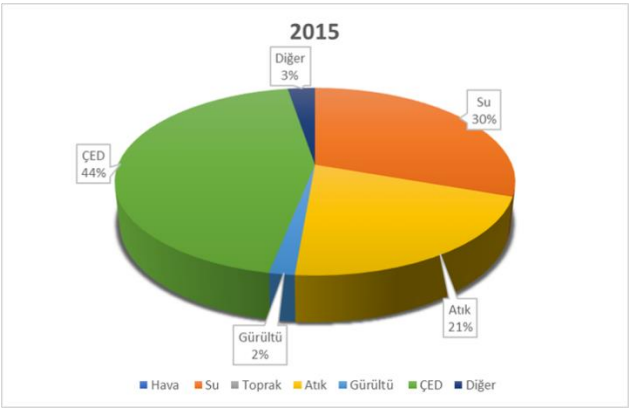
Kaynak: https://ced.csb.gov.tr/il-cevre-durum-raporlari-i-82671. *Konusuna göre uygulanan ceza sayısını göstermektedir.

2015-2020 yılları arasında Aydın ilinde uygulanan idari para cezası miktarının konularına göre dağılımı incelendiğinde, idari para cezasının en fazla 2019 yılında uygulandığı Tablo-6'de saptanmıştır. Konusuna göre en fazla kesilen idari para cezasının % 55 ile su ihlallerine yönelik olduğu (Şekil 3), ardından % 32 ile atık ihlali, % 8 ile hava ihlali, % 4 ile ÇED ihlali ve % 1 ile gürültü ihlallerine yönelik olarak cezaların kesildiği belirlendi (Aydın İli, Çevre Durum Raporu,2019).



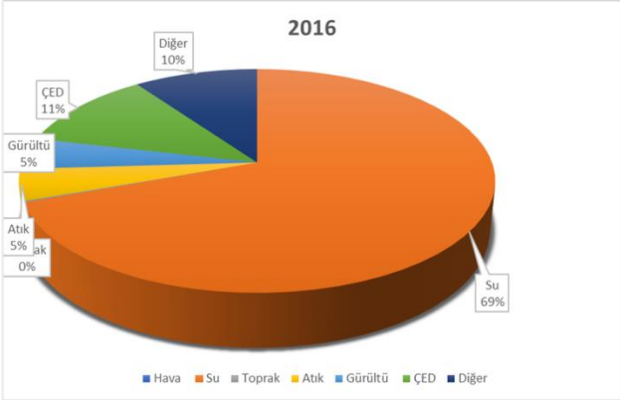
Şekil 3. 2019 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

2015-2020 yılları arasında Aydın ilinde uygulanan idari para cezası miktarının konularına göre genel dağılımı incelendiğinde ise; 2015 yılında en fazla idari para cezasının **%44 ile ÇED** kapsamındaki ihlallere yönelik olarak gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 4).



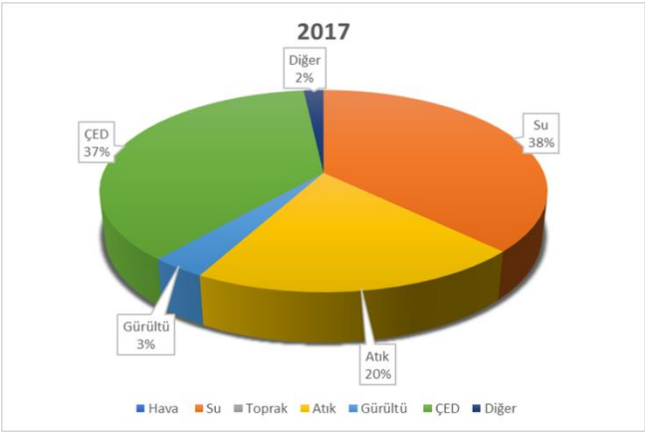
Şekil 4. 2015 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

2016 yılında en fazla idari para cezasının **% 69 ile Su** kapsamındaki ihlallere yönelik olarak gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 5).



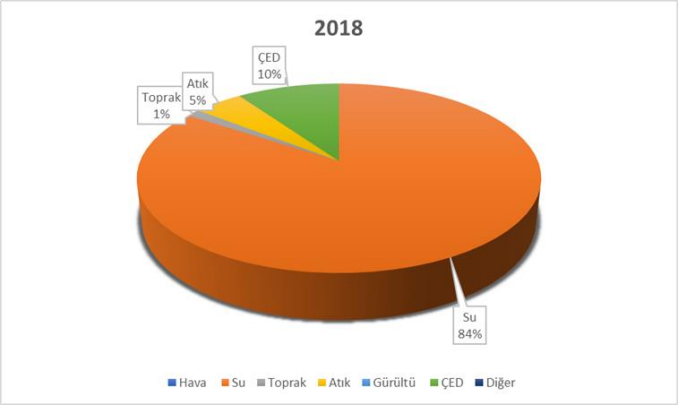
Şekil 5. 2016 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

2017 yılında en fazla idari para cezasının **% 38 ile Su** kapsamındaki ihlallere yönelik olarak gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 6)



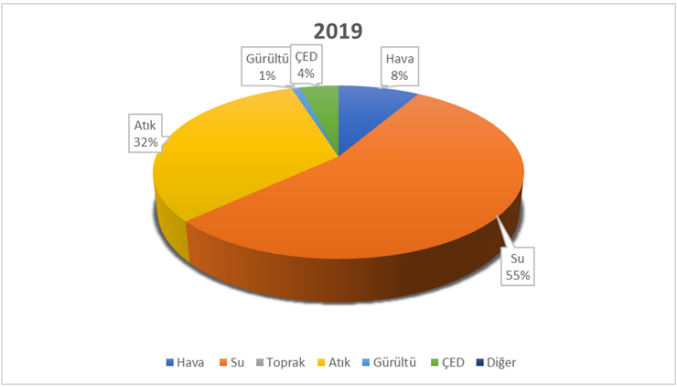
Şekil 6. 2017 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

2018 yılında en fazla idari para cezasının **% 84 ile Su** kapsamındaki ihlallere yönelik olarak gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 7).



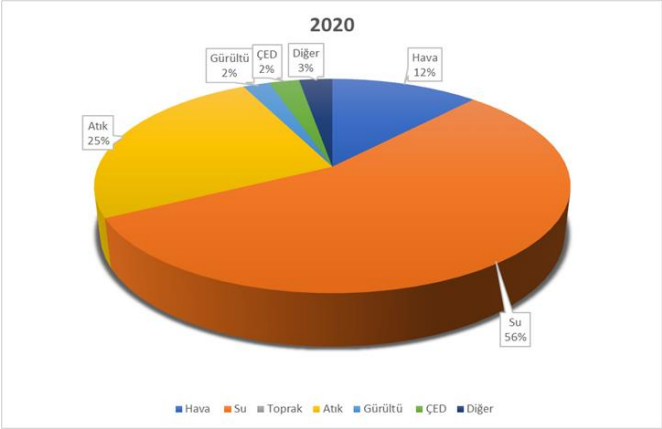
Şekil 7. 2018 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

2019 yılında en fazla idari para cezasının **% 55 ile Su** kapsamındaki ihlallere yönelik olarak gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 8).



Şekil 8. 2019 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

2020 yılında en fazla idari para cezasının **% 56 ile Su** kapsamındaki ihlallere yönelik olarak gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 9).



Şekil 9. 2020 yılında uygulanan idari para cezaları miktarının konulara göre dağılımı

Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü tarafından 2019 yılında uygulanan en fazla ceza miktarının su ihlallerine yönelik olduğu ve bu ihlal sonucunda kişi veya tesislere, en çok 2872 sayılı Kanunun 20.maddesinin ı) bendinin 6.paragrafına göre idari para cezası uygulandığı tespit edilmiştir. Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü'nün E-Denetim sisteminde kayıtlı olan ve 2019 yılında uygulanan idari cezalar Tablo 7'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Aydın ilinde 2019 yılında denetim sonucunda uygulanan idari cezalar

Ceza Türü	Yasal Dayanağı	Kanun Açıklaması	İşlendiği Yer (Aydın/İlçeleri)
Su İhlali	20.madde j) bendi (3 kez uygulanmıştır)	Toprağa atık vermek	Germencik-Kuyucak
	20.madde ı) bendi 6.paragraf (19 kez uygulanmıştır)	Deniz vasıtaları hariç, atık boşaltmak	Efeler,İncirliova,Bozdoğan, Sultanhisar,Söke,Çine, Kuyucak,Germencik,Kuşa dasıNazilli
Atık İhlali	20.madde madde r) bendi (5 kez uygulanmıştır)	Uygunsuz atık işlemleri	Efeler,Didim,Kuşadası, Nazilli
	20.madde madde j) bendi (2 kez uygulanmıştır)	Toprağa atık vermek	Nazilli,Bozdoğan
	20.madde madde v) bendi (1 kez uygulanmıştır)	Uygunsuz tehlikeli atık işlemleri	Efeler
Hava İhlali	20.madde madde b) bendi (4 kez uygulanmıştır)	İzinsiz çalışma ve izin şartlarına aykırı tesis çalıştırma	Efeler, Nazilli,Söke,Bozdoğan
	20.madde madde d) 2. bendi (3 kez uygulanmıştır)	Belgesiz ya da izinsiz katı yakıt işlemleri	Nazilli,Germencik
	20.madde madde d) 1. bendi (1 kez uygulanmıştır)	Kalite standartlarına uymayan katı yakıt	Efeler
ÇED İhlali	20.maddesi e) bendi (5 kez uygulanmıştır)	Taahhüt ihlali	Germencik, Söke
	20.maddesi e) bendi (1 kez uygulanmıştır)	Proje bedelinin %2'si (ÇED süreci tamamlamadan inşaata başlamak veya faaliyete geçmek)	Kuyucak
Gürültü İhlali	20.maddesi h) bendi (1 kez uygulanmıştır)	Gürültüye sebep olmak (fabrika / şantiye / eğlence yeri)	Efeler
Toprak İhlali	20.madde madde j) bendi (1 kez uygulanmıştır)	Toprağa atık vermek	Germencik

Kaynak: Aydın Adnan Menderes Üniversitesinin bilgi talebi doğrultusunda, veriler, Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği İl Müdürlüğü'nün 07.04.2020 tarihli ve E.11681 sayılı yazısı ekinden alınmıştır.

5. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda, Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Müdürlüğü'nün, İl Çevre Durum Raporundan elde edilen verilere göre, Aydın ilinde çevre denetimlerinin daha çok plansız yani şikâyete bağlı olarak gerçekleşen ani denetimler şeklinde olduğu yönündedir. Bu nedenle, planlı denetimler daha fazla yapılarak, ihlal sayısı düşürülebilir. Çünkü denetimin sıklığı kişi ve tesisi mevzuata uyması noktasında tetikleyecektir.

Aydın ilinde, 2015-2020 yılları arasında, en fazla idari para cezasının 2019 yılında kesildiği ve ihlal konusunun ise su ve atık ihlali olduğu görülmüştür. Aydın ilinde 2019 yılında su ihlallerinin Efeler, İncirliova, Bozdoğan, Sultanhisar, Söke, Çine, Kuyucak, Germencik, Kuşadası ve Nazilli ilçelerinde meydana geldiği, atık ihlalin ise Efeler, Didim, Kuşadası, Bozdoğan ve Nazilli ilçelerinde olduğu görülmüştür. Bu ihlali gerçekleştiren kişi veya tesislere yönelik denetimlerin sıklığı arttırılarak, ihlallerin engellenmesi veya azaltılması mümkün olabilir.

Çalışma genel olarak değerlendirildiğinde;

1. Aydın ilinde planlı denetimlerin sayısı arttırılarak caydırıcılık hususu ön plana çıkarılmalıdır.

2. Aydın ilinde, en fazla idari para cezası kesilen su ve atık ihlallerinin gerçekleşmesine neden olan etkenlere yönelik çeşitli saha araştırmaları yapılmalı ve ihlallerin nedenleri saptanmalıdır.

3. Aydında ihlallerin yoğun olarak gerçekleştiği ilçelerde, Aydın Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Müdürlüğü'nce kişi ve tesislere yönelik farkındalık seminerleri ve eğitimleri verilmelidir.

4. İhlallerin azaltılması noktasında, işletme bünyesinde kurulmuş olan çevre yönetim birimi çalışanları, çevre görevlileri ve işletmeye dışarıdan çevre danışmanlık hizmeti veren firmalar ile Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'nın ilgili birimleri arasındaki koordine mekanizması aksaksız yürütülmelidir.

5. Çevre Etki Değerlendirilmesi kapsamında, ''ÇED Gereklidir'' veya ''ÇED Gerekli Değildir'' raporuna, mutlaka halk sağlığı açısından değerlendirilmesi için Halk Sağlığı Uzmanı görüşünün de eklenmesi, önemli bir katkı sağlayacaktır.

6. Mevzuat gereği, var olan çevre gönüllülerine ilaven, tespit ettiği ihlalleri yetkili idareye bildirmekle sorumlu olacak "Fahri Çevre Müfettişi" adı altında yeni bir dinamik yapılanmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu oluşumunda görev almak isteyenler için herhangi bir koşul ve şart aranmaması (iş tecrübesi, eğitim vb.) ve tamamen halk içerisinden bu kişilerin seçilerek, çevrenin korunmasına katkı sağlamaları beklenilebilir.

Çalışmamızda elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde, Dünya'da ve Türkiye'de çevre ihlallerine yönelik yeterli mevzuatların olduğu ve denetim mekanizmalarının aktif bir şekilde çalıştığı görülmektedir. Aydın ilinde ise, planlı çevre denetimlerinin artırılarak, su ve atık ihlalleri başta olmak üzere diğer çevre ihlallerine yönelik saha araştırmalarının yapılması ve ihlal nedenlerine yönelik olarak önlemlerin alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

6. Referanslar

Ayyıldız, H., ve Genç, K. Y. (2008). Çevreye Duyarli Pazarlama: Üniversite Öğrencilerinin Çevreye Duyarli Pazarlama Uygulamaları Ile Iliđli Tutum Ve Davranislari Üzerine Bir Araştirma. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, *12*(2), 505-527.

Eryılmaz, A.G., ve Kılıç, O. (2018). Türkiye'de Sürdürülebilir Tarım ve İyi Tarım Uygulamaları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Doğa Bilimleri Dergisi*, *21*(4), 624–631. https://doi.org/10. 18016/ksudobil.345137.

Alıca S., (2011). Çevre Denetiminde İdarenin Sorumluluğu. *Gazi Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, *15*(2), 87–119.

Alıca, S. S. ve Keleş, R. (2005). *İdari Yargı Kararları Çerçevesinde 2872 Sayılı Çevre Kanunu ve İlgili Yönetmeliklerin Uygulanmasından Doğan Uyuşmazlıklar.* Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Çevre Bilimleri Anabilim Dalı,Ankara.

Bell, M. L., Davis, D. L., ve Fletcher, T. (2008). A retrospective assessment of mortality from the london smog episode of 1952: The role of influenza and pollution. Içinde *Urban Ecology: An International Perspective on the Interaction Between Humans and Nature* (ss. 263–268). https://doi.org/10.1007/978-0-387-73412-5_15

Bilgili, A., ve Solakoğlu, S. (2020). The European Unıon and Envoıron mental Polıcy ın Turkey: EU's Progress Report' Envıronment'Analysıs of Polıcy.

Çevre Kanunu (1983,11 Ağustos). Resmi Gazete (Sayı:1813). https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=2872&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5 (Erişim: 29 Eylül 2021) adresinden erişildi.

Çevre Denetimi Yönetmeliği (2021,12 Haziran). Resmi Gazete (Sayı:31509). https: // www. mevzuat.gov.tr/mevzuat? MevzuatNo= 38696&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5. (Erişim: 30 Eylül 2021) adresinden erişildi.

Çevre Denetimi İstatistikleri: 2020 ÇED, İzin ve Denetim Genel Müdürlüğü-Çevre Envanteri ve Bilgi Yönetimi Dairesi Başkanlığı. https:// web dosya.csb.gov.tr /db/ced/icerikler /2020_cevre_denet-m-_-stat-st-kler--20210429173737.pdf. (Erişim: 29 Eylül 2021) adresinden erişildi.

Eyyubi, S. (2004). Sürdürülebilir Kalkınma Stratejisinin Uygulanmasında Ekosistem Yönetiminden Ülkemizde Bir Yöntem Olarak Yararlanma. *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Peyzaj Mimarlığı Anabilim Dalı.*

Ergün, T. (2014). *Türkiye'de Çevre Denetimi ve Çevre Etiği Bağlamında Yeniden Yapılandırılması*. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Çevre Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara.

Ercan, E. (2021). 2872 Sayılı Çevre Kanunu Uyarınca Verilen İdari Para Cezalarının Tahsilinde Kesinleşme Şartlarının Değerlendirilmesi. *Muhasebe ve Vergi Uygulamaları Dergisi,* 14(2), 923-947.

Federal Register / Vol. 85, No. 41 / Monday, March 2, 2020 / Rules and Regulations. Under Secretary of Commerce for Intellectual Property and Director of the United States Patent and Trademark Office.

Hatipoğlu, M.(2016). Çevrenin Korunmasında İdari Yaptırımların Caydırcılık Açısından Değerlendirilmesi". *Yıldırım Beyazıt Hukuk Dergisi,* (1), 77-118.

Kanlı, İ. B., ve Ünal, Y. (2004). Üst Düzey Planlama Sistemi ve Afet Yönetimi İlişkileri. *İstanbul Teknik Üniversitesi Dergis*i /a, 3(1).

Küçükçongar, S., Küçükçongar, M., ve Ateş, Ö. (2017). Çevre Denetimi Uygulamaları, Sorunları ve Çözüm Önerileri: Konya İli Örne ği. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, *18*(2), 303-322.

Koç, B. (2005). 1870 Orman Nizamnamesi'nin Osmanlı Ormancılığına Katkısı Üzerine Bazı Notlar-Some Notes on 1870 Forest Nizamname's (Regulation) contrubition to the Otoman Forestry. *Tarih Araştırmaları Dergisi*, *24*(37), 231-257.

Özlüer, Ö.I. (2015). İdari Yaptırımların Özellikleri ve Çevre Kanunu. *Ankara Barosu Dergisi*, (1).123-186.

Parliament, T. H. E. E., Of, C., ve European, T. H. E. (2020). Directive 2004/35/CE of the European Parliament and of the Council. *Fundamental Texts On European Private Law*, *2003*(807), 56–75. https://doi.org/10.5040/9781782258674.0022.

Şengün, H. (2015). Türkiye'de Çevre Yönetimi ve Çevre ve Şehircilik Bakanlığının Uygulamaları. *Strategic Public Management Jour nal*, *1*(1), 109-130.

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası (1982,18 Ekim). Resmi Gazete (Sayı:17863 (Mükerrer). https://www.mevzuat.gov.tr/ mevzuat? MevzuatNo=2709&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5. (Erişim: 28 Eylül 2021) adresinden erişildi.

TC. Aydın Valiliği Çevre ve Şehircilik İl Müdürlüğü. (2020). Aydın İli 2019 Yılı Çevre Durum Raporu.https://webdosya.csb.gov. tr/db/ ced/icerikler/ayd-n_-cdr_2019-2020 111 7201211 pdf . (Erişim: 29 Eylül 2021) adresinden erişildi.

Yenice, M. S. (2014). Türkiye'nin Kentsel Dönüşüm Deneyiminin Tarihsel Analizi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *16*(1), 76-88.

https://tr.wikipedia.org/wiki/Amerika_Birle%C5%9Fik_Devletleri_%C3%87evre_Koruma_Ajans%C4%B1.(Erişim: 01 Ekim 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/history/origins-epa .(Erişim: 01 Ekim 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/history (Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.eea.europa.eu/ims(Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/compliance/site-civil-inspection-procedures-rule (Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.federalregister.gov/documents/2020/03/02/2020-03508/on-site-civil-inspection-procedures (Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-02/pdf/2020-03508.pdf (Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/enforcement/criminal-enforcement (Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/enforcement/criminal-investigations (Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/enforcement/basic-information-enforcement(Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.epa.gov/enforcement/2017-major-criminal-cases(Erişim: 04 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/1471.pdf(Erişim: 05 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.1593.pdf. (Erişim: 06 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://csb.gov.tr/tarihcemiz-i-7012(Erişim: 06 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www5.tbmm.gov.tr/kanunlar/k4856.html: (Erişim: 06 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=2872&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5 (Erişim: 12 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/10/20211029-35.pdf(Erişim: 06 Kasım 2021) adresinden erişildi.

https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=38696&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5(Erişim: 12 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://ced.csb.gov.tr/il-cevre-durum-raporlari-i-82671(Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/editordosya/Aydin2015.pdf (Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/editordosya/Aydin_icdr2016.pdf (Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/icerikler/aydin_2017_cdr_son-2018 1005 142227 .pdf (Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/icerikler/aydin_cdr_2018_sonn-20191118140602.pdf (Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/icerikler/ayd-n_-cdr_2019-20201117201211.pdf(Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/icerikler/aydin_2020_-cdr-son-202 11125 091633 .pdf (Erişim: 18 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://www.umweltbundesamt.de/en/the-uba/about-us (Erişim: 19 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/sustainability-strategies-inter national / environmental -law/environmental-administrative-offences-environmental(Erişim: 19 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://www.csb.gov.tr/bakan-kurumdan-turkiye-cevre-ajansi-aciklamasi-bakanlik-faaliyetleri -29836(Erişim: 19 Aralık 2021) adresinden erişildi.

https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=7261&MevzuatTur=1 &MevzuatTertip=5(Erişim: 19 Aralık 2021) adresinden erişildi.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 26

Kök Hücreler ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları

(Tolga Tutar, Yasemin Öznurlu)

Kök Hücreler ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları

Tolga Tutar[1], Yasemin Öznurlu[2]
[1]*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,*
E-mail: tolga.tutar@mku.edu.tr
[2]*Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,*
E-mail: yoznurlu@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Kök hücreler, kendini yenileme ve sınırsız çoğalabilme yeteneğine sahip olan, özelleşmiş hücrelere farklılaşabilen, vücut içerisinde veya laboratuvar ortamında uygun şartlar sağlandığında farklı hücre tiplerine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir.

Kök hücrelerle ilgili çalışmaların başlangıcı yaklaşık yarım yüzyıl öncesine dayanmaktadır. Bu anlamda 1962 yılında yapılan ilk çalışmada hücre çekirdeği transferiyle yeniden programlama hedeflenmiş ve bu amaçla kurbağa bağırsak epitel hücrelerinin çekirdekleri döllenmemiş kurbağa yumurtasıyla birleştirilerek yeni iribaşlar üretilmiştir (Gurdon 1962). Yaklaşık 35 yıl sonra Wilmut ve ark. (1997) meme epitel hücrelerinden somatik klonlama yoluyla üretilen ilk memeli Dolly'nin doğduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar neticesinde farklılaşmış hücrelerin bile organizmanın gelişimi için gerekli tüm genetik bilgileri içerdiğini ve oositlerin somatik hücre çekirdeklerini yeniden programlayabildiğini göstermiştir (Yamanaka 2012). 2001 yılında ise Masako Tada ve ekibi embriyonik kök hücrelerin somatik hücreleri yeniden programlayabilen faktörler içerdiğini göstermiştir (Tada ve ark 2001).

Kök hücreler, iki temel fonksiyonel özellik ile tanımlanır; aynı özelliklere sahip özdeş hücreler üretebilir (*self-renewal*) ve farklılaşmış hücre tipleri oluşturabilirler (Sato ve ark 2003). Bu hücrelerin kendilerini yenileyebilme ve kaynaklandıkları dokuların özelleşmiş hücrelerine farklılaşabilme yetenekleri vardır. Ayrıca özel biyolojik sinyallerle uyarıldıklarında, özelleşmiş doku hücrelerine de dönüşebilirler (Karaşahin 2012).

Kök hücrelerin kendilerine özgü 5 temel özelliği vardır. Bunlar;

1. Kök hücreler uzun süre bölünebilme ve kendini yenileyebilme yeteneğine sahiptirler (*self-renewal*).
2. Kök hücreler özelleşmemişlerdir.

3. Özelleşmiş hücrelere dönüşebilir yani farklılaşabilirler (*differentiation*).
4. Hasarlı dokulara nakledilmeleri durumunda kaynak dokuyu yeniden aktive ederek çoğaltırlar.
5. In vivo ortamda dokuda hasar gerçekleşmese bile enjekte edildikleri dokularda, o dokuya ait kaynak hücrelerine dönüşebilirler (Ural 2006, Cannazik ve Polat 2014, Karaşahin 2012).

2. Kök Hücrelerin Genel Özellikleri

2.1 Kendini yenileme ve bölünme biçimleri

Doku devamlılığı için kök hücreler bölünerek kendi kopyalarını oluşturabilir ve yeni kök hücreleri meydana getirebilirler. Kendini yenileme (self-renewal) olarak adlandırılan bu olay, simetrik ve asimetrik bölünme şeklinde iki farklı şekilde gerçekleşebilir (Ökçesiz ve Ündeğer Bucurgat 2017). Kök hücrelerin kendini yenilemesi, transkripsiyon faktörleri, epigenetik kontrol, mikroRNA (miRNA) düzenleyicileri ve kök hücrelerin bulunduğu mikro çevreden gelen hücre dışı sinyaller aracılığıyla düzenlenir (Shi ve ark 2008). Hücre bölünmesi, hücre bileşenlerinin yavru hücreye aktarılırken eşit veya eşit olmayan şekilde dağılmasına göre simetrik veya asimetrik bölünme olarak ikiye ayrılmıştır (Götz ve Huttner 2005).

Simetrik bölünme; bir hücrenin köken aldığı hücrenin tüm özelliklerine sahip iki yavru hücre meydana getirmesini ifade eder (Öztürk ve ark 2018). Yaralanma sonrası hasarlı hücreleri yeniden şekillendirmek için bu mekanizmanın gerçekleştiği bildirilmiştir (Kolios ve Moodley 2012).

Asimetrik bölünme; köken hücrenin bir kopyasıyla birlikte, köken hücreden farklı bir hücre oluşmasını ifade eder. Kök hücreler bu bölünme yöntemi ile köken aldıkları hücrelerden farklı hücreler şekillendirerek, farklılaşma potansiyelleri sayesinde diğer hücre hatlarının devamlılığını sağlamış olur (Charitos ve ark 2021). Asimetrik hücre bölünmesinde kök hücre kendi yedeğini oluşturabilmek için, bölünme sırasında hücredeki bir takım organelleri, proteinleri ve RNA'yı oluşan yeni hücrelerden sadece birine aktararak gerçekleştirir. Yapılan çalışmalar DNA'nın da eşit dağılmadığını, yeni şekillenen kök hücreye değişmeden geçtiğini ve bu sayede kök hücrenin genetik materyalini koruduğunu, buna karşılık oluşan yeni progenitör hücrede ise yeni DNA sentezlendiğini göstermiştir (Can 2009).

Kök hücrelerin sahip olduğu kendini yenileyebilme yeteneği, kromozomlarının uç kısımlarında bulunan ve tekrarlayan baz dizilimleri içeren (TTAGGG) uzun telomerleri ve yüksek telomeraz enzim aktivitesi ile gerçekleşir. Telomeraz enzimleri sayesinde kök hücreler, telomerlerinin

kısalmalarını önleyerek sınırsız bölünebilme özelliklerini korurlar (Ural 2006, Çerçi ve Erdost 2019). Kök hücrelerin normal şartlarda bölünme hızları yavaştır ancak doku kaybı gibi durumlarda bölünme hızlarını yaklaşık iki kat arttırabilirler (Ören 2019). Kök hücrelerin kendini yenileyebilme kabiliyetleri erken embriyonik dönemde en üst düzeyde iken farklılaşmanın ileri aşamalarında bu yetenekleri azalmaya başlar (Avcılar ve ark 2018).

2.2. Farklılaşma (Plastisite)

Kök hücrelerin işlevsel olarak olgun bir hücre oluşturmak için çeşitli hücre soyları (hatları) ve dokularına farklılaşması plastisite olarak tanımlanmaktadır (Ren ve ark 2015). Laboratuvar şartlarında kök hücrelerin istenilen doğrultuda farklılaştırılmasına yönlendirilmiş farklılaşma denir. Bu olay hücrenin belirli fiziksel ve kimyasal koşullarında ya da genetik materyalinde bir takım değişiklikler meydana getirilerek gerçekleştirilir. Soma hücrelerinin çeşitli viral veya nonviral faktörler aracılığıyla, embriyonik kök hücrelerine has genlerini aktif hale getirmesine geriye farklılaşma (dediferansiyasyon) denir. (Can 2009).

Kök hücrelerin hangi koşullar altında bölünme siklusuna girip, hangi koşullarda çıktığı, hangi durumlarda birden fazla hücre türüne farklılaşabildiği ve farklılaşma sürecini etkileyen moleküler süreçler hala tam olarak açıklanamamıştır (Ören 2019).

2.3. Köklülük (Stemness)

Kök hücrelerini diğer hücrelerden ayıran, kendine özgü hücresel ve moleküler özellikleri köklülük olarak ifade edilir. Sahip oldukları kendilerine özgü bu gen yapısı sayesinde, translasyon sonrası geçirdikleri bir takım değişikliklerin ardından farklılaşma göstermeksizin spesifik yapı ve fonksiyonlarını korurlar (Can 2009). Kök hücre tiplerini belirlemek için yaygın olarak hücre yüzeyinde bulunan CD (Farklanma Kümeleri, Clusters of Differentiation) molekülleri kullanılır. Bu sayede kök hücrelerin çeşidini tespit etmek mümkündür (Can 2009). Örneğin insan kemik iliğinde tüm hematopoetik kök hücrelerde yer almasa da sialomucin CD34 yüzey molekülü, yaygın olarak kullanılan hematopoetik hücre yüzey antijenidir (Alison ve ark 2002).

3. Kök Hücrelerin Sınıflandırılması

Kök hücreler farklılaşma potansiyellerine ve elde edildikleri yerlere (kaynağına) göre 2 ana başlıkta incelenirler.

3.1. Farklılaşma Potansiyeline Göre Kök Hücreler

Farklılaşabilme potansiyeline göre kök hücreler; totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak sınıflandırılır (Avcılar ve ark 2018).

3.1.1. Totipotent Kök Hücreler

Sözcük olarak 'her şey olma kapasitesine sahip' anlamına gelmektedir. Bir canlıyı tam ve eksiksiz olarak oluşturabilme potansiyeline sahip bu hücreler sınırsız farklılaşabilme kabiliyetine sahiptir (Sağsöz ve Ketani 2008). Memelilerde, zigot oluşumundan erken embriyonik dönemin başında şekillenen 8 hücreli blastomer aşamasına kadar olan hücreler totipotent hücre sınıfındadır (Ural AU 2006, Karaşahin 2012). Embriyonik gövdeye ait bütün hücre tabakalarını (endoderm, mezoderm, ektoderm) ve buradan gelişecek tüm organları şekillendirebilme yetenekleri vardır (Mens ve Ghanbari 2018). Ayrıca, plasenta ve ekstra embriyonal dokuları da oluşturabilen ve sınırsız bölünebilen hücrelerdir (Avcılar ve ark 2018).

3.1.2. Pluripotent Kök Hücreler

Fertilizasyonun yaklaşık 5. gününde blastomerler "blastosist" denilen içi boşluklu hücre topluluklarına dönüşürler. Blastosistin iç hücre kitlesinde bulunan embriyoblastlar, endoderm, ekdoderm ve mezodermden köken alan yaklaşık 250 hücre çeşidine farklılaşabilirler. Bu özelliği gösteren hücrelere "pluripotent" hücreler denir (Ural 2006). Blastosistin iç hücre kitlesinden elde edilen bu hücreler plasental yapıları şekillendiremedikleri için tek başlarına bir canlıyı oluşturamazlar ancak canlıdaki tüm doku ve organları şekillendirebilme yetenekleri vardır (Çerçi ve Erdost 2019). İnsan embriyonik kök hücreleri de blastosistin iç hücre kitlesi olan nodus embriyonalis'ten elde edilirler ve pluripotent özelliğe sahiptirler. Bu nedenle pluripotent kök hücrelere aynı zamanda embriyonik kök hücreler de denilmektedir (Bulut ve Belge 2020). Bundan dolayı embriyonik kök hücreler ile indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC) bu gruba dâhil edilirler (Dulak ve ark 2015).

3.1.3. Multipotent Kök Hücreler

Sadece belirli hücreleri oluşturabilen kök hücrelerdir. Pluripotent hücrelerden daha sınırlı sayıda hücre tipine dönüşebilen ve birbirine yakın hücre gruplarını oluşturabilen bu hücrelere "multipotent" hücreler denir (Ural 2006). Kabaca bu hücreler farklılaşmış dokuların arasında yer alan farklılaşmamış hücrelerdir (Ergün 2014). Kemik iliği kök hücreleri bunlara en iyi örnektir (Ural 2006). Multipotent kök hücreler özel koşullar sağlandığında daha çok sayıda hücre tipine dönüşebilmektedir (Bulut ve Belge 2020). Kan kök hücrelerinin sinir hücrelerine, beyin kök hücrelerinin

ise kan ve kas hücrelerine dönüşebilmesi bu duruma örnek olarak gösterilir (Ergün 2014, Bulut ve Belge 2020). Multipotent kök hücrelerin mezenkimal kök hücreler olduğu kabul edilmektedir (Bulut ve Belge 2020). Bununla birlikte hematopoetik kök hücreler, nöronal kök hücreler ve bağırsak kök hücreleri de bu gruba girmektedir (Dulak ve ark 2015). Kemik iliği, kas, göz, sinir, karaciğer ve deri gibi somatik hücrelerde ölen veya hasar gören dokuların yerini almak için multipotent özellikteki bu hücreler farklılaşarak bu kaybı giderirler (Avcılar ve ark 2018).

3.1.4. Oligopotent Kök Hücreler

Oligopotent hücreler kendi kendini yenileyebilme özelliğine sahip, belirli bir dokuda iki veya daha fazla hücre tipine dönüşebilen kök hücrelerdir. Örneğin domuzun oküler yüzeyinde kornea ve konjuktival hücrelerinin ayrı kolonilerini oluşturan oligopotent kök hücreler içerdiği bildirilmiştir (Majo ve ark 2008, Kolios ve Moodley 2013). Yine hematopoetik kök hücrelerinden miyeloid ve lenfoid progenitör hücrelerinin, miyeloid ve lenfoid hücrelerine dönüşebilmesi oligopotent kök hücrelere örnektir (Marone ve ark 2002).

3.1.5. Unipotent Kök Hücreler

Unipotent kök hücreler, kendi kendini yenileyebilir ve yalnızca belirli bir hücre tipine farklılaşabilirler. Örneğin kas kök hücreleri, başka herhangi bir hücreye değil, sadece olgun kas hücrelerine dönüşebilirler (Kolios ve Moodley 2013). İskelet kaslarında bulunan uydu hücreleri ve epidermisin yenilenmesini sağlayan kök hücreleri de unipotent hücrelere örnek olarak verilebilir (Ören 2019, Dulak ve ark 2015).

3.2. Elde Edildikleri Yere (Kaynağına) Göre Kök Hücreler

Kök hücreler temelde elde edildikleri kaynağa göre embriyonik kök hücreler ve embriyonik olmayan kök hücreler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Embriyonik kök hücreler, embriyonun erken gelişim sürecinde blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilen hücrelerdir. Embriyonik olmayan kaynaklardan elde edilen kök hücreler ise; fetal kök hücreleri, erişkin kök hücreler, kadavradan elde edilen kök hücreler, göbek kordonu ve plasenta kök hücreleridir (Tekeli ve ark 2016, Can 2008, Karaöz 2012).

3.2.1. Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücrelerin keşfi ilk olarak fare embriyonik kök hücrelerinin bulunmasına dayanmaktadır (Evans ve Kaufman 1981). İnsan embriyonik kök hücreleri de ilk kez 1998 yılında Thomson ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Thompson ve ark 1998). İmplantasyon öncesindeki erken gelişim döneminde, zigottan sonraki birbirini takip eden bölünme aşamalarıyla blastosist şekillenir. Blastosist evresinde iki tip hücre bulunur;

dış kısımda plesantayı oluşturacak olan trofoblast (trofektoderm) hücreleri yer alırken, iç kısımda trofoblastın iç yüzeyine yapışık halde yerleşmiş ve blastocoel'e sarkmış vaziyette yer alan nodus embriyonalis olarak adlandırılan iç hücre kitlesi bulunur (Karaşahin 2012, Hassa ve Aştı 2010). Embriyonik kök hücreler (EKH), embriyoların iç hücre kitlesinden (ICM) veya epiblastından türetilen karyotipik olarak normal hücrelerdir ve genel anlamda pluripotent olarak tanımlanır (Morgani ve ark 2013).

Pluripotent embriyonik kök hücrelerinin kendini yenilemesinin altında yatan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda embriyonik kök hücrelerinin hücre siklusunun mikroRNA mekanizmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mens ve Ghanbari 2018).

EKH'leri ile ilgili olarak aydınlatılamayan bir başka olgu da trofoblasta farklılaşmasını düzenleyen temel moleküler mekanizmalardır. Bununla birlikte Hayashi ve ark. (2010) tarafında yapılan çalışmada in vitro ortamda BMP4 (Kemik morfogenetik proteini) uygulamasının fare embriyonik kök hücrelerinin trofoblasta farklılaşmasını uyardığı bildirilmiştir.

Günümüze kadar embriyonik kök hücrelerle ilgi çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tachibana ve ark (2013) yaptıkları çalışmada somatik hücrelerin çekirdeklerini, embriyonik kök hücrelerine transfer ettiklerini bildirmişlerdir (Tachibana ve ark 2013). Embriyodaki pluripotent özelliğin düzenlenmesinin moleküler temeli hakkında çok az şey bilinse de birkaç genin pluripotent hücrelerin gelişimi için gerekli olduğu tespit edilmiştir. Bunlar; transkripsiyon faktör Oct-4, transkripsiyon faktör FoxD3 ve transkripsiyon faktörü Taube Nuss geni olarak belirlenmiştir (Verfaillie ve ark 2002).

Embriyonik kök hücreler deneysel olarak çoğaltıldıkları zaman farklılaştıkları ve benzer dokulara dönüştükleri görülmüştür fakat yüksek telomeraz enzim aktivitesi sebebiyle kontrolsüz çoğalma neticesinde kanser hücrelerine dönüşme ihtimalleri yüksek olduğu bildirilmiştir (Thomson ve ark 1998). Embriyonik kök hücrelerin klinik kullanımda transfer edildikleri hastalarda teratomaya sebebiyet verdikleri ve yabancı genoma sahip oldukları için immun reaksiyona neden oldukları, öte yandan pluripotent özellikte oldukları ve erişkin kök hücrelerinde görülen üretim zorluklarının olmadığı bildirilmiştir (Özen ve Sancak 2014).

Bu kök hücrelerin özelliklerini Thomson ve ark. 3 başlıkta toplamışlardır;

1. Gömülme aşamasından önceki (preimplantasyon) dönemde embriyodan elde edilirler
2. Farklılaşma göstermeden, uzun süreli inkübasyon ortamında çoğalabilirler

3. Uzun süreli inkübasyondan sonra bile 3 farklı embriyonik yaprağı şekillendirebilirler (Karaşahin 2012, Thomson ve ark 1998).

Embriyonik kök hücre çalışmalarında direkt embriyodan hücre elde ederek deney amaçlı çalışmak etik açıdan hala tartışma konusu iken ülkemizde insan embriyonik kök hücre alanındaki çalışmalar 2005 yılından itibaren yasaklanmıştır (Karaşahin 2012, Şener 2012). Erişkin kök hücre çalışmaları için herhangi bir yasak dünyada ve ülkemizde bulunmamaktadır (Şener 2012).

Yeniden programlama (reprogramming) denilen yöntemle pluripotens genlerinin somatik bir hücreye aktarılarak (indüksiyon) embriyonik kök hücrelerle benzer işlevi olan hücreler oluşturulabilir. Oluşan bu hücrelere indüklenmiş pluripotent kök hücreler (İPKH) denmektedir (Elçin 2009). Yeniden programlama için Oct3/4, Sox2, Klf4 ve c-Myc transkripsiyon faktörleri retroviral gen aktarımı ile istenilen hücreye aktarılmaktadır (Kolios ve Moodley 2013). Embriyoya bir müdahale olmaması etik sakıncaları ortadan kaldırsa da üretim sürecinde virüs ve plasmidlerin kullanılması ve hala standardize edilememesi bu kök hücrelerin olumsuz yanlarıdır (Avcılar ve ark 2018).

3.2.2. Fötal Kök Hücreler

Fötal kök hücreler, gebeliğin kendiliğinden veya istemli olarak sonlandırılmasıyla fötal dokulardan elde edilir (Bulut ve Belge 2020). 5-9 haftalık fötusun gonadal kıvrımından, mezenter bölgesindeki primordiyal germ hücrelerinden, amniyon sıvısından ve plasentadan elde edilirler (Sağsöz ve Ketani 2008, Ergün 2014). Fötal kök hücrelerde embriyonik kök hücreler gibi pluripotent özelliğe sahiptir ancak gelişimin daha ileri aşamasında oldukları için çoğalma potansiyelleri daha azdır (Ergün 2014). Yüzey markırları açısından bu hücrelerin hem embriyonik hem de yetişkin kök hücrelere benzer özellik gösterdiği anlaşılmıştır (Can 2009) Araştırma ve tedavi amacıyla bu hücrelerin kullanımı ciddi etik problemlere yol açmaktadır. Sadece kendiliğinden düşük yapmış kişilerin bağışı sonucu kullanımına izin verilmesinden dolayı çalışmalar oldukça sınırlıdır (Bulut ve Belge 2020).

3.2.3. Erişkin (Yetişkin) Kök Hücreler

Erişkin tip kök hücreler en basit ifadeyle farklılaşmış dokular içinde bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. İçinde bulundukları dokuların hücre tipleri dışında bir iki hücre tipine daha dönüşebilen multipotent özellikteki kök hücreleridir (Ergün 2014). Kendilerini yenileyebilen bu hücreler ihtiyaç halinde farklılaşma göstererek bulundukları dokuların tamirini, yenilenmesini ve yaşamlarını devam ettirmesini sağlarlar (Çamurdanoğlu ve Kansu 2009,

Cannazik ve Polat 2014). Viral hepatitten sonra karaciğer kök hücrelerinin hepatositler yaparak karaciğeri normale döndürmesi veya cerrahi işlemlerden sonra derinin eski yapısını alarak fonksiyonlarını koruması örnek verilebilir (Özen ve Sancak 2014).

Bu hücreler bulundukları özel mikroçevre içerisinde yüksek telomeraz aktivitesine sahip olmasına rağmen embriyonik kök hücrelerle kıyaslandığında daha kısıtlı bir farklılaşma potansiyeline sahiptir ve daha az sayıda progenitör hücre oluşturabilirler (Ural 2006). Yetişkin kök hücreler canlı organizmada bulundukları sürece kendilerini yenileyebilirler fakat in vitro koşullarda embriyonik kök hücreler gibi spesifik özelliklerini koruyamamaktadırlar (Çerçi ve Erdost 2019).

Yetişkin kök hücreler multipotent özellikte olmasına rağmen yapılan bir çalışmada bazı transkripsiyon faktörleriyle, geriye doğru değişime uğrayarak pluripotent özelliğe sahip kök hücreye dönüşebildiği gösterilmiştir (Abou-Saleh ve ark 2018). Başka bir çalışmada ise burun boşluğunu örten dokudan elde edilmiş kök hücrelerin embriyonik kök hücreler kadar farklılaşma yeteneğinin olduğu belirtilmiştir (Yang ve ark 2015).

Yetişkin kök hücrelerin; kemik iliğinde, akciğerlerde, periferik kanda, kan damarlarında, testislerde, over epitelinde, iskelet kasında, diş dokusunda, miyokardium içinde, karaciğerde, gastro-intestinal sistemde, beyinde, meme dokusunda, deride, medulla spinaliste, paratiroid ve tükrük bezlerinde olduğu gösterilmiştir (Çamurdanoğlu ve Kansu 2009, Ural 2006, Cannazik ve Polat 2014)

Yetişkin kök hücreler canlıda bulundukları bölgelere göre sınıflandırılırlar:

a) Hematopoetik kök hücreler
   i. Kemik iliği kök hücreleri
   ii. Periferal kan kök hücreleri
   iii. Göbek kordon kanı kök hücreleri
b) Mezenkimal kök hücreler
c) Diğer erişkin kök hücreler

a) Hematopoetik Kök Hücreler

Yetişkin tip kök hücre grubunda yer alan hematopoetik kök hücreler, tüm kan hücresi tiplerine dönüşebilirler (Cannazik ve Polat 2014). Doğumdan sonra kemik iliği, periferal kan ve göbek kordonu kanında bulunurlar. Stromada yer alan osteoblastların granülosit koloni stimüle edici faktör, IL-6,

Notch ligandı jagged 1 gibi çeşitli faktörleri sentezlemesiyle hematopoetik kök hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasını etkileyebilirler (Ural 2006).

Kemik iliğinde yer alan hücrelerin %0.5-5'i bu hücrelerden oluşur (Ören 2019). Kemik iliğindeki her 10.000-15.000 hücreden 1'i, dolaşım kanında ise 100.000 hücreden 1'i hematopoetik kök hücresidir (Sargın 2004). CD 34 molekülü bu kök hücrelerin en önemli yüzey belirteçlerinden biridir ve olgun hücrelerde bulunmazken, progenitör hücrelerde bulunmaktadır (Ural 2006, Ören 2019). Hematopoetik kök hücre potansiyeli taşıyan hücrelerin tespitinde kullanılan diğer belirteçler; Vasküler endotelial Growth Factor Receptör-2 (VEGF R-2), CD 90 (Thy-1), CD-117 (c-Kit), CD 164, CxC-Chemokin receptor 4 (CxCR-4), P-glycoprotein, rhodamine 123, Hoechst 33342, Stem cell antigen (Sca-1), AA4, CD 45, Bcrp1/ATP binding casette (ABC)G2'dir (Sargın 2004).

Hematopoetik kök hücrelerin nöral hücrelere, kalp kası hücrelerine, hepatositlere ve pankreas adacık hücrelerine farklılaşabildikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Ural 2006). Kemik iliğindeki pluripotent özelliğe sahip hematopoetik kök hücleri 10 farklı (nötrofil, monosit/makrofaj, bazofil, eozinofil, eritrosit, trombosit, mast hücreleri, dentritik hücreler, B ve T lenfositler) hücre tipini oluşturabileceği bildirilmiştir (Bellantuono 2004).

Hematopoetik hücreleri şekillendiren dokularda, hematopoetik kök hücreler dışında progenitör veya kök hücre yapısında hücre tipleri tanımlanmıştır. Bu hücreler; hematopoetik ve kan damar endotel hücrelerinin prekürsörleri olan hemanjioblast'lar (HB), hematopoetik stromayı destekleyen ve mezodermal kökenli kemik, kıkırdak, kas, nöral hücreler ve adipoziti oluşturan mezenkimal kök hücreler (MKH) ve ektoderm, endoderm ve mezoderm kökenli hücrelerin çoğunu oluşturan multipotent erişkin progenitör hücreler (MAPC) olarak bildirilmiştir (Ural 2006).

Hematopoetik kök hücrelerin diğer kök hücrelere göre daha fazla tercih edilmesinin sebebi olarak kolay elde edilmesi ve hızlı çoğaltılması gösterilmektedir (Bulut ve Belge 2020). 90'lı yıllara kadar pluripotent olduğu kabul edilen hematopoetik kök hücrelerin (Jones ve ark 1990) daha sonraki çalışmalarla farklılaşabilme potansiyelinin multipotent, oligopotent ve hatta unipotent olduğu bildirilmiştir (Ergün 2014).

i. Kemik İliği Kök Hücreleri

Yetişkin kemik iliği iki tür kök hücreye sahip olup; hematopoetik ve mezenkimal kök hücreleri içerir (Kim ve ark 2002). Kemik iliği kök hücreleri kemiklerin içinde yer alan boşluklarda bulunurlar ve aspirasyon ile alınırlar. Pluripotent özellikteki bu hücreler kendini yenileyebilme özelliğinin yanında nötrofil, eozinofil, bazofil granülosit, monosit, trombosit, eritrosit, B ve T

lenfosit gibi kan hücreleri ile makrofaj, mastosit gibi bağ doku hücrelerine de dönüşebilirler (Ergün 2014).

ii. Periferal Kan Kök Hücreleri

Periferal kan kök hücreleri ilk olarak 1960'larda farelerde yapılan çalışmalarda hematopoetik progenitör hücrelerin bulunmasıyla ortaya konmuştur (Amouzegar ve ark 2019). Daha sonra yapılan çalışmalar rekombinant granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) kemik iliğinden hematopoetik kök hücreleri harekete geçirebileceğini ve kanda dolaşan progenitör hücrelerin sayısında önemli bir artışa yol açabileceğini göstermiştir (Dührsen ve ark 1988). CD 34 yüzey antijenine sahip hematopoetik kök hücreler büyüme faktörü veya kemoterapi gibi uyarıcılarla harekete geçirilerek periferal kandan elde edilebilmektedir. (Ünal ve Sarı 2004). 2000'li yılların başlarında, periferal kan kök hücrelerinin transplantasyonu öncesinde yeterli sayıda kök hücre elde etmek için in vitro çoğaltma tekniklerinin başarı şansı düşük olarak değerlendirilirken, günümüzde bu alanda başarılı çalışmalar yapılmıştır (Ünal ve Sarı 2004, Jennane ve ark 2020).

iii. Göbek Kordonu Kanı Kök Hücreleri

Hematopoetik kök hücreler bakımından oldukça zengindir ve erişkin periferal kanıyla kıyaslandığında daha fazla progenitör hücre içerir (Ünal ve Sarı 2004). Doğumdan sonra göbek kordonundaki kandan ve Wharton Peltesi'nden elde edilir ve kök hücreler ayrıştırılarak dondurulur. (Ergün 2014). Ancak dondurma işlemleri sebebiyle kök hücre miktarında azalma olmaktadır. Kordon kanındaki kök hücreler pluripotent özellikte iken Wharton Peltesi'nden elde edilen kök hücreler multipotent özelliktedir (Cannazik ve Polat 2014).

b) Mezenkimal Kök Hücreler

Yetişkin kök hücre grubunda yer alan mezenkimal kök hücreler bağ dokunun ana hücreleridir (Çetinkaya 2009). Farklılaşma yetenekleri sayesinde in vitro koşullarda osteojenik, kondrojenik, adipojenik, miyojenik, tendojenik ve hematopoetik-destekleyici kök hücrelerine dönüşebilmektedir (Andrades ve ark 2011). Kim ve ark (2002) yaptıkları bir çalışmada insan mezenkimal kök hücrelerinin in vitro koşullarda nöroprogenitör hücrelere farklılaşabileceğini bildirmiştir. Mezenkimal kök hücreler bir dokuda hasar olması durumunda, o dokuya geçerek rejenerasyon mekanizmasında görev alırlar (Akgün 2016).

Yer aldıkları dokularda sayıca çok az miktarda bulundukları için in vitro koşullarda pasajlanarak sayıları çoğaltılmaktadır (Özen ve Sancak 2014). Kemik iliği hücrelerinden farklı olarak, kemik iliği kökenli mezenkimal kök

hücreler kültür ortamında flaskın tabanına yapışarak koloni oluştururlar (Çoban ve ark 2016). Pasajlama işlemi sırasında birtakım fenotipik, immünolojik ve biyolojik değişiklikler geçirmeleri bu hücrelerin dezavantajlarıdır (Özen ve Sancak 2014).

İlk kez 1976 yılında Fridenstein tarafından bulunan bu kök hücreler, fötal buzağı serumunda yapılan çalışmalar sonucunda fibroblast kolonilerine benzemeleri, kemik ve yağ hücrelerine dönüşebilmeleri ile dikkat çekmiştir (Çetinkaya 2009).

Embriyonik ve yetişkin dönemde kemik iliği, periost ve iskelet kas dokusundaki bağ dokuları mezenkimal kök hücreleri için depo görevi görürler (Caplan AI 1991). Mezenkimal kök hücrelerin temel yüzey belirteçleri CD73, CD90 ve CD105 olarak kabul edilmektedir (Çoban ve ark 2016).

Kök hücreler arasında ilk kez 2010 yılında isimlendirilen ve adına MUSE (Multilineage differentiating stress enduring) kök hücresi denen yeni bir kök hücre grubu bulunmuştur (Kuroda ve ark 2010). Mezenkimal kök hücre grubu içerisinde yer alan muse hücrelerinin strese (immünolojik değişiklikler, büyüme faktörleri, yangı vs.) dayanıklı oldukları ve akut olaylarda allojenik nakillere elverişli oldukları bildirilmiştir. Bu hücrelerin bağışıklık sistemi hücrelerinden etkilenmemesi ve strese dayanıklı olması ilerleyen zamanlarda hücresel tedavide etkin rol oynaması için beklenti oluşturmaktadır (Coşkun 2020).

Mezenkimal kök hücreler grubunda yer alan ve klinik uygulamalar için üzerinde çalışılan bir diğer kök hücre ise dental kök hücrelerdir. Klinik uygulamalar için dental pulpa kolay erişilebilir kök hücre kaynağı olarak görülmektedir. İnsan diş pulpası kök hücreleri ve dökülen süt dişlerinin diş pulpasından elde edilen kök hücrelerin kemik dokusunda kullanım alanları araştırılmıştır (Leyendecker ve ark 2018). Yapılan bir çalışmada dental pulpadan elde edilen kök hücrelerin 2 yıl dondurularak saklama işleminden sonra farklılaşma özelliğini koruduğunu ve ilgili tüm yüzey antijenlerini eksprese ettiğini göstermiştir (Papaccio ve ark 2006). Başka bir çalışmada dental pulpa kök hücrelerinin kanser üzerine kullanımının uygun olduğunu ve bu tedavi yöntemi sayesinde antikanser ilaçlarının yan etkilerinden kaçınmanın mümkün olduğunu göstermiştir. Çalışmada bu hücrelerin apoptoza uğramadan kanser hücrelerine doğru göç ederek antikanserojenik etki gösterdiği bildirilmiştir (Salehi ve ark 2018).

4. Kök Hücrelerin Kullanım Alanları

Kök hücreler ile ilgili yapılan araştırmalar hızla devam etmekte ve her geçen gün birçok hastalıkta tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Kök hücrelerin rejeneratif tedavide kullanımında birkaç farklı yaklaşım vardır. Otolog

yaklaşımda tedavi için bireyin kendi hücreleri kullanılır. Hücreler canlıdan toplanır, kök hücreler saflaştırılır ve daha sonra aynı canlıya yeniden verilir (Webster ve ark 2012). Allojenik nakillerde aynı türün farklı donörleri kullanılırken, ksenojenik nakillerde de türler arası transplantasyon gerçekleştirilir (Webster ve ark 2012, Kıbrıa ve ark 2015).

4.1. Kan Hastalıklarının Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı

Kök hücrelerin en yaygın kullanıldığı alan kan hastalıklarıdır. Lösemi, lenfoma ve bazı anemilerin neden olduğu kemik iliğinin işlevsel olmadığı durumlarda kök hücreler kullanılmaktadır. Kemik iliği yıkımının onarımında ve yeniden kan üretimi yapabilecek duruma getirilmesinde çok yüksek bir başarı elde edilebilmektedir.

Kök hücre nakli, eski bir tedavi yöntemidir. Bu alanda ilk çalışma 1957 yılında kemik iliği nakli olarak literatüre geçmiştir. Hematopoetik kök hücre grubundaki bu nakillerde hastaların alyuvar ve akyuvar hücrelerini yenilemek için, hasarlı ya da ölü kemik iliğinin yerini alması amacıyla kemik iliği transplantasyonu kullanılmıştır (Thomas ve ark 1957). Yapılan retrospektif bir çalışmada multiple miyelomlu hastalara uygulanan otolog periferik kök hücre naklinde kanın dondurulmadan uygulanabildiği ve düşük toksisite gösterdiği bildirilmiştir (Jennane ve ark 2020). İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ise bu alanda orak hücreli anemi tedavisinde denenmiş ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bu hastalığı tedavi etmeyi başarmıştır. Ancak indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin üretiminde retrovirüs ve onkogenlerin kullanılması insanlarda tedavi seçeneği olarak kullanılmasının önünde büyük bir engel olarak bildirilmiştir (Hanna ve ark 2007).

4.2. Sinir Sistemi Hastalıklarının Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı

Nörolojik hastalıkların tedavileri için kök hücreler bir tedavi seçeneği olarak görülmüş, bu alanda çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu hastalıklarda kök hücre ve rejeneratif yaklaşımlar birkaç kategoride değerlendirilmiştir. Birinci gruptaki kök hücre uygulamaları akut safhadaki hastalıklarda (inmeler, travmatik beyin veya spinal kord yaralanmaları, neonatal hipoksik ve iskemik ensefalopatiler) yapılmaktadır. Ancak akut safhada kök hücre kullanımı gerek etik ve gerekse hukuki açıdan birçok sorunu beraberinde getirmektedir. Yasalarımıza göre her türlü tedavinin uygulanmasından sonra tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kök hücre tedavi yöntemlerinin kullanılması uygundur. İkinci gruptaki kök hücre uygulamaları kronik nörodejeneratif hastalıklarda (ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis), Parkinson, Huntington hastalığı ve Alzheimer hastalığı) yapılmaktadır. Üçüncü grup kök hücre uygulamaları kronik inflamasyon ve immünolojik nedenlere bağlı hastalıklarda (Multiple Sclerosis) yapılmaktadır. Dördüncü grup kök hücre uygulamaları ise özellikle çocuklarda görülen genetik hastalıklarda (Ceroid

lipofuscinosis, Mukopolisakkaridozlar ve Lökodistrofiler) yapılmaktadır (Deda 2008).

Bang ve ark. (2005) otolog mezankimal kök hücreleri inme geçirmiş 30 hastaya farklı yollarla vermişler ve kök hücre tedavisinin fonksiyonel iyileşmeleri de sağlayabilen güvenli bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kronik torasik paraplejili hastalara otolog, makroglia özelliğindeki olfaktör sinir hücreleri ve olfaktorik sinirlere ait fibroblastların intraspinal transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda omurilikteki sinir iletiminde ve alt ekstremite kaslarının aktivitesinde iyileşme gözlendiği bildirilmiştir (Tabakow ve ark 2013). Travmatik spinal kord yaralanmalarında transplante edilen kemik iliği kökenli hematopoetik kök hücrelerin, hasarlı dokulardaki hücreleri yenilediği ve miyelin kılıflarını tamir ettiği gösterilmiştir (Bareyre 2008, Cloutts ve Keirstea 2008, Ohori ve ark 2006). Deda ve ark (2008) spinal kord yaralanması geçirmiş ve FTR dâhil tüm tedaviler uygulanmış hastalara otolog hemotopoetik progenitor kök hücreleri hasarlı bölgelere uygulamış ve ameliyattan 3 hafta sonra bütün hastalarda his seviyelerinde belirgin düzelme ile birlikte kas kuvvetlerinde de tespit edilebilir düzelmeler oluştuğunu bildirmişlerdir.

Keyoung ve Goldman (2007) ve Pluchino ve Martino (2005) kök hücrelerin gerek MS (Multiple Skleroz)'de ve gerekse nöroinflamatuvar hastalıklarda miyelin hasarını düzelterek remyelinizasyonu sağladığını göstermişlerdir.

4.3. Kalp Kası Hastalıklarının Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı

Kalp hastalıklarının tedavisinde kök hücre kullanımı, miyokard dokusunun canlılığının ve işlevinin yeniden kazandırılması noktasında oldukça önemlidir.

Kök hücreler akut miyokard infarktusu geçiren hastalar için bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Yerebakan ve ark (2009) kemik iliğinden elde edilmiş CD 133^+ kök hücrelerini koroner arter baypass cerrahi ile intramiyokardiyal olarak uygulamışlar ve hastaların hiçbirinde aritmiye rastlamadıklarını, ayrıca uzun dönemde anormal doku değişimi, tümör oluşumu ya da kalsifikasyon ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Tse ve ark (2003) ise koroner iskemisi olan hastalarda CD 34^+ kök hücrelerini katater yolu ile uygulamışlar ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Araştırıcılar hücre implante ettikleri bölgede skar ya da tümör dokusu ve kalsifikasyona rastlamamışlar, ventriküler aritmi gözlemlememişlerdir. Şu ana kadar insan çalışmalarından elde edilen veriler gelecekte yapılacak çalışmalar için umut vericidir.

Zebra balıklarındaki yüksek rejenerasyon yeteneği bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve bu alanda çalışmaya yöneltmiştir. Kalbinin bir bölümü çıkarılan zebra balıklarındaki mikroRNA düzeyleri incelenmiş ve mir-99/100 ve let-7a/c ve bunların hedef proteini olan Fnt ve Smarca5 düzeylerinde belirgin bir düşüş tespit edilmiştir. Çalışma fareler üzerine uyarlanmış ve deneysel iskemi sonucu kalp kası hasarı şekillendirilen farelerde in vivo olarak mir-99/100 ve let-7a/c'nin baskılanmasından sonra kalp kasında iyileşme gözlendiği belirtilmiştir (Aguirre ve ark 2014).

4.4. Kanser Hastalığında Kök Hücre Kullanımı

Kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma yetenekleri göz önüne alındığında kemoterapiden sonra zarar gören dokuları onarmak için kullanılabilir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yüksek doz radyoterapi veya kemoterapi tedavisinden sonra yaşam boyu hematolojik iyileşmeyi kolaylaştırmak için klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhang ve ark 2017).

Özellikle genç yaşta ortaya çıkan ve lenfositlere bağlı olarak gelişen lenf dokusunun bir tür kanseri Hodgkin Lenfoma (HL) olarak isimlendirilir. Bu hastalıkta uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye rağmen hastalık tekrar edebilir veya direnç gösterebilir. Tedavi seçeneği olarak kök hücre naklinin uygulandığı çalışmalar hastalarda olumlu sonuçların alındığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada otolog periferik kan kök hücre uygulamalarında olumsuz sonuç alınan hastalara allojenik kök hücre nakli yapılmış ve on hastanın sadece ikisinde hastalığın nüksettiği görülmüştür. Sonuç olarak HL hastaları için allojenik kök hücre naklinin önemli bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (Yaman ve ark 2021).

Non Hodgkin lenfoma olgularında tedavi seçeneği olarak otolog hematopoetik kök hücre nakli önemli bir tedavi protokolüdür. Kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinde zarar gören hücrelerin yeniden işlev görebilmesi için bu tedavi yöntemlerine başlanmadan önce kök hücreler hastadan alınarak daha sonra tekrar hastaya nakledilir (Türk Hematoloji Derneği, 2020).

Kanser tedavilerinde plazmonik fototermal terapi denen yöntemi geliştirmek için yeni çalışmalar devam etmektedir. Plazmanonik fototermal terapi yönteminde kızılötesi ışığı kanserli dokuyu ortadan kaldırabilecek kadar ısıya dönüştüren tümöre lokalize olmuş nano çubuklar kullanılır. Yapılan bir çalışmada deneysel olarak oluşturulan meme tümörünün tedavisinde çevredeki dokuların zarar görmemesi için tümörtropik nöral kök hücrelere biyolojik olarak inert altın nano çubuklar eklenmiş ve bu kök hücreler tümör içi enjekte edilmiştir. Yakın kızılötesi ışınlar verilerek çalışma sonucu değerlendirilmiş ve altın nano çubukların nöral kök hücrelerle birlikte

verilmesinin, serbest halde verilmesinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Mooney ve ark 2014).

4.5. Diyabette Kök Hücre Kullanımı

Diabetes Mellitus (DM), genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle insülin hormonunun eksikliği veya yetersiz salgılanması sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diabetes Mellitus'un Tip I ve Tip II olmak üzere iki tipi vardır. Tip I diyabet beta hücrelerinin otoimmun bir süreç nedeniyle yıkımlanması sonucunda oluşur. Tip II diyabette ise hücrelerin insülin direnci yüzünden bu hormon etkin bir şekilde kullanılamaz. Daha fazla insülin üretmeye çalışan hücrelerde harabiyet şekillenir (Mıcılı ve Özoğul 2007). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya da her 11 kişiden 1'i diyabet hastasıdır (https://www.who.int/ 2021).

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kemik iliğinden elde edilen kök hücreler (Mononükleer kök hücreler) Tip 2 diyabet rahatsızlığı olan on hastaya intraarteriyal (gastroduodenal arter) yolla nakledilmiştir. Otolog kök hücre nakli uygulanan hastaların dışarıdan ihtiyaç duydukları insülin gereksinimleri %50 ve daha yüksek oranlarda azaltılan hasta sayısı yedi olarak bildirilmiştir. Uygulanan tedavinin 7-104 gün (ortalama 47.7±15.8 gün) arasında olumlu sonuçları gösterdiği belirtilmiştir. Tedaviye cevap veren yedi hastadan ikisinin tamamen insülin kullanımını bıraktığı, geriye kalan beşinin ise insülin kullanım miktarının azaldığı belirtilmiştir. 3 hastanın ise tedaviye yanıt vermediği bildirilmiştir (Bhansali ve ark 2009).

İnsan embriyonik kök hücrelerinin kullanıldığı bir çalışmada, kök hücreler farklılaştırılarak diyabet şekillendirilen farelere uygun yöntemlerle nakledilmiş ve bir süre sonra glikoza duyarlı endokrin hücrelerin insülin ürettiği bildirilmiştir (Kroon ve ark 2008). Sonraki yıllarda yapılan başka bir çalışmayla yine insan embriyonik kök hücreleri kullanılarak geliştirilen tedavi yönteminde farelerdeki diyabetin 40 gün içinde tedavi edildiği belirtilmiştir (Rezania ve ark 2014).

Yapılan çalışmalar ileriye dönük umut verici sonuçlar içermektedir. Ancak bazı eksikliklerin giderilmesi için üzerinde durulması gereken konular vardır. Bu sorunlardan biri kök hücrelerden elde edilen insülin üreten hücrelerin normal pankreas beta hücrelerine kıyasla in vitro şartlarda 2-3 kat, in vivo koşullarda ise 4-5 kat daha az insülin sekresyonu gerçekleştirmeleridir. Buna rağmen fare modellerindeki çalışmalarda kan glukoz düzeyinin kontrol altında tutulabildiği belirtilmiştir (Şanlıoğlu 2019).

4.6. Solunum Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Kullanımı

Kök hücre uygulamalarının bir diğer kullanım alanı ise kronik solunum yolu hastalıklarıdır. Akciğer hastalılarının tedavisinde kök hücrelerin kısa ve uzun dönemli etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. ABD, Kanada, Avrupa Birliği, Asya ülkeleri ve Avustralya'da kök hücrelerin akciğer hastalıklarında kullanımına yönelik güvenilir ve onaylı az sayıda klinik çalışması mevcuttur (https://toraks.org.tr/site/news/2574).

Son 2 yıldır dünyayı etkisi altına alan Covid 19 pandemisi nedeniyle dünyanın dört bir yanındaki ilaç ve araştırma laboratuvarları, çeşitli teknolojiler kullanarak yeni tip koronavirüs için aşı ve tedavi geliştirmek için büyük çaba sarf etmektedirler. Hastalığın tedavisinde etkili olabilecek yöntemler üzerine yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmaktadır. Bu yöntemler arasında; geniş spektrumlu anti-viral ilaçların uygulanması, iyileşen hastaların serumlarından elde edilen pasif antikor transferi, ACE2 reseptör inhibitörlerinin ve göbek kordonu kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin uygulanması bulunmaktadır (Atluri ve ark 2020, Lu 2020, Özkan ve Koyutürk 2020).

SARS-Cov-2'nin yol açtığı COVID-19'un, kronik hastalığı olan vakalarda durumu ağırlaştırdığı ve kısa bir sürede akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) şekillendiği görülmüştür (Chen ve ark 2020). Ayrıca COVID-19 ile sitokin düzeylerinde belirgin artış gözlenen hastalarda yoğun bakım tedavisine olan ihtiyacın arttığı bildirilmiştir (Huang ve ark 2020). Akut solunum sıkıntısı sendromu için daha önce yapılan bir çalışmada mezenkimal kök hücreler kullanılmış ve akciğerin tekrar iyileşerek eski fonksiyonuna döndüğü bununla birlikte çoklu organ yetmezliklerinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (Simonson ve ark 2015). Başka bir çalışmada ise insan göbek kordunu kanından elde edilen mezenkimal kök hücreleri yeni doğan ve hiperoksiye bağlı akciğer hasarı şekillendirilen farelere verilmiş, uygulama sonrası (intratrakeal) alveol gelişimiyle anjiyogenezin hızlandığı gösterilmiştir (Chang ve ark 2014). Atluri ve ark (2020) MKH'lerin Covid-19'un tedavisinde etkili olabileceğini, bu hücrelerin kritik durumdaki hastalarda kullanıldığında, hastalığın şiddetini ve ölüm oranını azaltabileceğini bildirmiştir.

5. Kök Hücrelerin Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları

Kök hücreler veteriner hekimlikte de farklı şekillerde etkin rol oynamaktadır. Hâlihazırda bazı hastalıkların tedavisi için geliştirilen kök hücre tedavi yöntemleri şu anda kullanılmaktadır. Ayrıca beşeri hekimlikte gelecekte kullanılmak için olası uygulamalar hayvan modelleri üzerinde incelenmektedir. Bu alandaki yenilikleri geliştirmek için veteriner hekimler ve beşeri hekimler birlikte araştırmalar yapmaktadır (Ribitsch ve ark 2010).

5.1. Nesli Tükenmekte Olan Hayvan Türlerini Korumak İçin Kök Hücre Kullanımı

Üreme teknolojilerinin geliştirilmesi sayesinde, nesli tükenmekte olan hayvan türlerini korumak için spermatogonial kök hücrelerinin kullanımı geliştirilmektedir (Fortier ve Travis 2011). Yeni doğan fare, domuz ve keçilerde yapılan bir çalışmada bu hayvanların testis dokuları bağışıklık sistemi baskılanmış ve kastre edilmiş farelere nakledilmiş ve olgun sperm hücrelerinin üretildiği bildirilmiştir. Nakil sonrası alınan dokularda herhangi bir hastalık veya neoplazi belirtileri gözlenmediği belirtilmiştir (Honaramooz ve ark 2002).

5.2. Veteriner Dermatoloji Alanında Kök Hücrelerin Kullanımı

Veteriner dermatoloji alanında mezenkimal kök hücrelerin kronik iyileşmeyen yaraların tedavisinde intravenöz, subkutan ve topikal uygulamalarda yara iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir. Mezenkimal kök hücrelerin yara dokusu oluşumunu engelleyebilen temel bir fibroblast büyüme faktörü olan hepatosit büyüme faktörü ürettiği gösterilmiştir. Bu sayede atopik dermatit, alopesi ve yara dokularının tedavisinde kök hücreler güncel bir yaklaşım olarak görülmektedir (Harman 2013). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada atmosferik soğuk basınçlı plazma ve mezenkimal kök hücrelerin kombine tedavisi deri üzerindeki yara için denenmiştir. Tedavi edilen yaraların bu ikili tedavi kombinasyonundan sadece birinin uygulanmasında veya hiç uygulanmamasından daha yavaş ancak daha etkili iyileşmesini sağladığı bildirilmiştir (Melotti ve ark 2021).

5.3. Tendon Yaralanmalarında Kök Hücre Kullanımı

Veteriner hekimlikte tendon yaralanmalarında kök hücre tedavisi çoğunlukla atlarda uygulanmaktadır (Ribitsch ve ark 2010). Pacini ve ark (2007) mezenkimal kök hücreler kullanarak yaptıkları bir çalışmada, yarış atlarını tedavi etmek için tendon hasarı bulunan bölgeye bu kök hücreleri enjekte etmiş ve hasarlı tendonların onarıldığını göstermiştir. Otolog mezenkimal kök hücre kullanımının hasarlı tendonların tedavisinde güvenli bir terapötik yöntem olduğunu ve farklılaşmamış hücreler kullanıldığı için ektopik kemik birikiminin de gözlenmediğini bildirmiştir.

5.4. Omurilik Yaralanmalarında Kök Hücre Kullanımı

Köpeklerde omurilik yaralanmaları üzerinde yapılan bir çalışmada, insan göbek kordonu mezenkimal kök hücreleri tedavi amacıyla denenmiş ve 3 yıllık takibin ardından köpeklerde remiyelinizasyon gözlenmiş ve kök hücre uygulamasının yararlı terapötik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark 2011). Sarmento ve ark (2014) kronik omurilik yaralanması olan yetişkin köpeklere fötal köpek kemik iliği kök hücreleri transplante etmiş ve fizik

tedavi uygulamıştır. Ameliyattan 90 gün sonra muayene edilen köpeklerde lokomotor ve duyu fonksiyonlarında Olby ölçeğine göre artış olduğu, sağlık komplikasyonları veya nörolojik fonksiyonda düşüş gözlenmediği bildirilmiştir. Sharun ve ark (2020) omurilik kompresyon kırığı olan köpekler için yaptıkları bir çalışmada sağlıklı köpeklerin kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücreleri perkutan yolla omurgadaki kırık bölgeye transplante etmiş, iyileşene kadar maksimum 4 doz uygulama yapmış ve yapılan uygulamaların terapötik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır. Ancak seçilmiş vakaların standardizasyonu, etkin uygulama yolu, optimum uygulama sıklığı ve hücre dozu gibi parametrelerin belirlenebilmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

5.5. Bazı Kemik Hastalıkları ve Kırıklarda Kök Hücre Kullanımı

Ortopedik lezyonların tedavisinde, iskelet sisteminde görülen bazı kemik hastalıklarında ve özellikle kırık tedavilerinde kök hücreler tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir (Volk ve Theoret 2013). Genç ve yaşlı köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada yağ doku kökenli mezenkimal kök hücrelerin adipojenik, osteojenik ve kondrojenik farklılaşma kapasiteleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar bu kök hücrelerin, genç köpeklerde yaşlılara göre daha hızlı çoğaldığını ve daha fazla farklılaşma kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Yağ dokudan elde edilen kök hücrelerin üretiminin kolay olduğu ve ileriye dönük klinik kullanım alanlarında pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Gül Sancak ve ark 2016).

Legg Calve-Perthes hastalığı, kemik kisti, kemik defektleri ve kaynamayan kemik vakalarının bulunduğu köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, kemik iliği mononükleer hücreleri ve kültürlenmiş kemik iliği stromal hücreleri kullanılmıştır. Lezyonlu bölgelere ameliyatla özel teknikler kullanılarak bu hücrelerin kemik dokuyla birleşmesi sağlanmış ve ameliyat sonrasında ultrason ve röntgenle hastaların takibi yapıldığı bildirilmiştir. Kemik iliği hücreleri toplandıktan sonra aynı gün ameliyat yapılabildiği, klinik açıdan iyi sonuçlar alındığı ve düşük maliyetlerle operasyonun uygulanabildiği belirtilmiştir (Crovace ve ark 2008).

5.6. Kıkırdak Yaralanmaları/ Osteoartritlerde Kök Hücre Kullanımı

Kıkırdak yaralanmalarında kök hücreler tedavi amaçlı kullanılabilmektedir. Wilke ve ark (2006) yaptıkları deneysel bir çalışmada, 6 atta rastgele seçilen sağ veya sol femoropatellar eklemlerden birini cerrahi yöntemlerle açmıştır. Eklemler kontrol ve tedavi grubu olarak seçilen gruplardan birine dâhil edilmiştir. Tedavi grubuna otojen fibrin içeren mezenkimal kök hücreler verilirken kontrol grubuna sadece otojen fibrin verilmiş ve mezenkimal kök hücreleri içeren tedavi grubunun 30 günlük artroskobik değerlendirmede önemli ölçüde iyileştiği aktarılmıştır. Çalışma

neticesinde mezenkimal kök hücre greftlerinin erken iyileşmeyi sağladığı ancak kıkırdak lezyonunun uzun vadeli histolojik görünümünü veya biyokimyasal bileşimini önemli ölçüde iyileştiremediği bildirilmiştir.

Keçiler üzerinde yapılan başka bir deneysel çalışmada, tek taraflı olarak diz eklemindeki medial menisküsün tam eksizyonu ve ön çapraz bağın rezeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu hayvanlara yeşil floresan proteini sentezleyebilen otolog kemik iliği kök hücreleri sodyum hyaluranon çözeltisi içinde verilirken kontrol grubuna sadece sodyum hyaluranon verilmiş ve kök hücre tedavisi gören eklemlerde medial menisküsün belirgin rejenerasyonu tespit edilmiştir. Yetişkin mezenkimal kök hücrelerin yaralı eklemlere lokal olarak uygulanmasının menisküs dokusunda rejenerasyonu uyardığı, ancak eklemlerin hiçbirinde bağın onarıldığına dair bir kanıt bulunamadığı bildirilmiştir (Murphy ve ark 2003).

Avustralya'da allojenik kök hücreler köpeklerde 2010 yılından beri tedavi amaçlı ticari kullanıma sunulmuştur. Adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin dejeneratif artrit teşhisi konan köpekler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada, yürümede topallık, hareket kısıtlılığı ve fonksiyon kaybına neden olan şiddetli kronik ağrılı dejeneratif artrit teşhisi konan 203 köpeğin tedavisi incelenmiştir. Köpekler yaşlarına göre 4 gruba ayrılmış ve 9 yaşın altındakiler genç, üstündekiler ise yaşlı olarak iki ana grupta değerlendirilmişlerdir. İntraartiküler veya intravenöz yolla kök hücreler hastalara uygulanmış ve genç köpeklerin %90'ı ağrı ve hareketlilikte gelişme göstererek normal aktivitelerine devam edebilmiş, yaşlı köpeklerin ise %60'ı iyi bir gelişme göstermiştir. Ancak köpeklerin %12'si semptomlarda herhangi bir değişiklik göstermemiş ve bir köpeğinde semptomlarının kötüleştiği bildirilmiştir (Shah ve ark 2018).

5.7. Oküler Hastalıklarda Kök Hücre Kullanımı

Kök hücre teknolojisinin bir diğer kullanım alanı da göz hastalıklarıdır. Atlarda çok sık görülen ülseretif keratit hastalığında kök hücreler yeni bir tedavi yöntemi olarak denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu kornea ülserlerinin bazı durumlarda çok şiddetli olduğu, hızlı ilerleyebildiği ve bazen görme kaybına neden olabildiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kornea ülseri olan dört at ile retina dekolmanı olan bir atın sonuçları değerlendirilmiştir. İlk vakada bakteriyel ülseratif keratit olgusu, ikinci vakada immun aracılı keratit olgusu, üçüncü vakada eşek arısı sokması sonucu travma olgusu, dördüncü vakada atlarda tekrarlayan üveit olgusu ve son vakada bilateral retina dekolmanı olgusu geliştiği için bu hastaların tümüne intravenöz ve lokal olarak otolog kan kök hücreleri uygulanmıştır. Hastaların tamamında iki hafta ile üç ay arasında değişen sürelerde iyileşme gözlendiği bildirilmiştir (Marfe ve ark 2012).

Mezenkimal kök hücrelerin terapötik potansiyeli göz hastalıklarının tedavisinde değerlendirilmeye devam etmektedir. Bu amaçla kornea hasarı, kornea tranplantasyonu, kuru göz hastalığı, alerjik konjuktivit, konjenital metabolik bozukluklar ve oküler graft versus host hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde mezenkimal kök hücreleri değerlendiren çalışmalar mevcuttur (Sahu ve ark 2019).

5.8. Böbrek Yetmezliğinde Kök Hücre Kullanımı

Kronik böbrek hastalıkları yaşlı kedilerde sık karşılaşılan bir durumdur. Tübülointersitisyel inflamasyon, tübüler atrofi ve intersitisyel fibrozis ile karakterizedir ve ilerleyen durumlarda böbrek fonksiyonunun kaybı ile sonuçlanmaktadır. Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan kedilerde allojenik kriyoprezervasyonlu kök hücrelerin intravenöz uygulamalarda düşük dozda (2×10^6) daha etkili bir tedavi oluşturduğu ve yüksek dozun (4×10^6) ise yüksek yan etki insidansı ve böbrek fonksiyonlarında daha düşük iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (Quimby ve ark 2013).

İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerin böbrek hasarında kullanıldığı bir çalışmada sıçanlar üzerinde iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş ve tedavi için indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden farklılaştırılan renal progenitör hücreler kullanılmıştır. Uygun ortamda farklılaşması sağlanan hücreler deney hayvanlarına transplante edildikten sonra böbrek dokularında nekrozun ve apoptozun hafiflediği, böbrek tübüllerinin oluşumunun ve hücre proliferasyonunun arttığı ortaya konmuştur (Li ve ark 2015).

5.9. Kas Distrofilerinde Kök Hücre Kullanımı

Kas distrofisi, kas zayıflığına neden olan ve ilerleyici kas dejenerasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. (Berry 2015). Zucconi ve ark (2011) yaptığı bir çalışmada muskuler distrofili köpeklerde, insan göbek kordonu ve köpek göbek kordonu kanı mezenkimal kök hücrelerinin in vivo olarak kas hücrelerine ulaşma ve farklılaşma potansiyelini değerlendirmişlerdir. Çalışma neticesinde intra-arteriyel olarak enjekte edilen kök hücrelerin, köpeklerin kas dokusuna yerleşmesinin güvenli olduğu ancak kök hücrelerin kas hücrelerine farklılaşmadığı bildirilmiştir. Mezenkimal kök hücrelerin terapötik etkilerinin, yalnızca hasarlı dokulara doğrudan farklılaşma yoluyla değil, aynı zamanda apoptozu inhibe eden, endojen hücre proliferasyonunu uyaran ve yaralanma bölgesinde dokuda yerleşik kök hücreleri aktive eden parakrin faktörlerin üretimiyle de meydana geldiği düşünüldüğünden çalışmanın ileriye dönük olumlu sonuçları olabileceği düşünülmektedir.

Kas distrofileri alanında yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak deney hayvanları üzerinde yürütülmüş ve bu alanda daha ileri çalışmalar henüz literatüre geçmemiştir.

6. Referanslar

Abou-Saleh H, Zouein FA, El-Yazbi A, Sanoudou D, Raynaud C, Rao C, Pintus G, Dehaini H, Eid AH, (2018). The march of pluripotent stem cells in cardiovascular regenerative medicine. Stem cell research & therapy, 9(1), 1-31.

Aguirre A, Montserrat N, zacchigna S, Nivet E, Hishida T, Krause MN, Kurian L, Ocampo A, Vazquez-Ferrer E, Rodriguez-Esteban C, Kumar S, Moresco JJ, Yates JR, Campistol JM, Sancho-Martinez I, Giacca M, Belmonte JCI, (2014). In vivo activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration. Cell Stem Cell, 15, 589-604.

Alison MR, Poulsom R, Forbes S, Wright NA, (2002). An introduction tos tem cells. Journal of Pathology, 197, 419-423.

Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR, (2019). Peripheral blood or bone marrow stem cells? Practical considerations in hematopoietic stem cell transplantation. Transfusion Medicine Reviews, 33(1), 43-50.

Andrades JA, Claros S, Palomo PJ, Lopez-Puerta JM, Zamora-Navas P, Guerado E, Monleon M, Araque MC, Becerra J, (2011). Skeletal Regeneration by Mesenchymal Stem Cells: What Else? Regenerative Medicine and Tissue Engineering - Cells and Biomaterials, 5, 107-144.

Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA, (2020). Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically Ill COVID-19 patients: The case for compassionate use. Pain Physician, 23, 71-83.

Avcılar H, Saraymen B, Özturan OÖ, Köker MY, (2018). Embriyonik kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler. asthma Allergy Immunol, 16, 1-10.

Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G (2005). Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann Neurol, 57, 874-82.

Bareyre FM, (2008). Neuronal repair and replacement in spinal cord injury. J Neurological Science, 265, 63-72.

Bellantuono I, (2004). Hematopoietic stem cells. Int J Biochem Cell Biol, 36, 607-620.

Berry SE, (2015). Concise Review: Mesoangioblast and Mesenchymal Stem Cell Therapy for Muscular Dystrophy: Progress, Challenges and Future Directions. Stem cells translational medicine, 4(1), 91-98.

Bhansali A, Upreti V, Khandelwal N, Marwaha N, Gupta V, Sachdeva N, Sharma RR, Saluja K, Dutta P, Walia R, Minz R, Bhadada S, Das S, Ramakrishnan S, (2009). Efficacy of Autologous Bone Marrow–Derived Stem Cell Transplantation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Stem Cells and Developmet, 18(10), 1407-1416.

Bulut O, Belge A, (2020). Kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. Harran Üniv Vet Fak Derg, 9(1), 86-89.

Can A, (2009). Kök hücre tanımları. In: Kök hücre biyolojisi ve klinik uygulamalar, 1. Basım, Ankara, Yalçın Matbaacılık, 15-22.

Cannazik O, Polat B, (2014). Kök hücre ve veteriner hekimlikte uygulama alanları. Atatürk üniversitesi veteriner bilimler dergisi, 9(3), 198-205.

Caplan AI, (1991). Mesenchymal stem cells. Journal of Orthopaedic Research, 5, 641-650.

Chang YS, Ahn SY, Jeon HB, Sung DK, Kim ES, Sung SI, Yoo HS, Choi SJ, Oh WI, Park WS, (2014). Critical role of vascular endothelial growth factor secreted by mesenchymal stem cells in hyperoxic lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol, 51(3), 391-399.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L, (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in wuhan, china: a descriptive study. Lancet, 1-7.

Cloutts M, Keirstea HS, (2008). Stem cell for the treatment of spinal cord injury. Expneurol, 209, 368-77.

Coşkun H, (2020). Yeni bir kök hücre tipi: 'muse' hücreleri. Kök Hücre E-Bülteni, 36, 1-2. 29 Haziran 2021 tarihinde http://www.kok hucrebulteni. com/sayilar/KHB-Sayi-36.pdf/ adresinden erişildi.

Crovace A, Favia A, Lacitignola L, Di Comite MS, Staffieri F, Francioso E, (2008). Use of autologous bone marrow mononuclear cells and cultured bone marrow stromal cells in dogs with orthopaedic lesions. Veterinary research communications, 32(1), 39-44.

Çamurdanoğlu BZ, Kansu E, (2009). Erişkin ve hematopoetik kök hücreler. In: Kök hücre biyolojisi ve klinik uygulamalar, 1. Basım, Ankara, Yalçın Matbaacılık, 41-50.

Çetinkaya DU, (2009). Mezenkimal kök hücreler. In: Kök hücre biyolojisi ve klinik uygulamlar, 1. Basım, Ankara, Yalçın Matbaacılık, 53-62.

Çerçi E, Erdost H, (2019). Kök hücre. Atatürk üniversitesi veteriner bilimler dergisi, 14(2), 221-228.

Çoban ZD, Güzel H, Demircan A, Arslan M, Demirhan FS, Karaağaç N, Babayiğit N, Öveç M, Sönmez E, Kaynak M, Bal R, Yurdakul M, Satman M, Ada MF, Akyüz TZ, Ceylan MM, Daştan A, Farahmand N, Güran Ş, (2016). Fareden elde edilen mezenkimal kök hücreler hücre kültüründe erken dönemde yüksek canlılık ve köklülük özellikleri gösterirler. Gülhane Tıp Derg, 58, 389-393.

Deda H, (2008). Nörolojik Hastalıklarda Kök Hücre Tedavileri, Sinir Sistemi Cerrahisi Derg, 1(3), 142-152.

Deda H, İnci MC, Kürekçi AE, Kayıhan K, Özgün E, Üstünsoy GE, Kocabay S, (2008). Treatment of chronic spinal cord injured patients with autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: 1-year follow-up. Cytotherapy, 10, 565-74.

Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkowicz, (2015). Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. Acta Bıochımıca Polonıca, 62(3), 329-337.

Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D, (1988). Effects of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in canser patients. Blood, 72(6), 2075-2081.

Elçin YM, (2009). Embriyonik kök hücreler. In: Kök hücre biyolojisi ve klinik uygulamalar, 1. Basım, Ankara, Yalçın Matbaacılık, 23-28.

Ergün L, (2014). Bağ dokusu. In: Temel histoloji. Eds: Özer A, 2. Baskı. Ankara, Nobel akademik yayıncılık eğitim danışmanlık, 208-210.

Evans M, Kaufman M, (1981). Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. Nature, 292(5819), 154-156.

Fortier LA, Travis AJ, (2011). Stem cells in veterinary medicine. Stem Cell Research & Therapy, 2(1), 1-6.

Götz M, Huttner WB, (2005). The cell bıology of neurogenesis. Nature 6, 777-788.

Gurdon JB, (1962). The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feding tadpoles. J. Embryol. Exp. Morphol, 10, 622–640.

Gül Sancak İ, Özen A, Bayraktaroğlu AG, Ceylan A, Can P, (2016). Characterization of mesenchymal stem cells isolated from the adipose tissue of young and old dogs. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 63, 297-302.

Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, Brambrink T, Wu LC, Townes TM, Jaenisch R, (2007). Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. Science, 318, 1920-1923.

Harman RJ, (2013). Stem cell therapy in veterinay dermatology. Vet Dermatol, 24, 90-96.

Hassa O, Aştı RN, (2010). Embriyoloji. İlk baskı. Ankara, Yorum basın yayın sanayi ltd. şti., s. 61.

Hayashi, Y, Furue MK, Tanaka S, Hirose M, Wakisaka N, Danno H, Ohnuma K, Oeda S, Aihara Y, Shiota K, Ogura A, Ishiura S, Asashima M, (2010). BMP4 induction of trophoblast from Mouse embryonic stem cells in defined culture conditions on laminin. In Vitro Cellular & Development Biology-Animal, 46, 416–430.

Honaramooz A, Snedaker A, Boiani M, Schöler H, Dobrinski I, Schlatt S, (2002). Sperm from neonatal mammalian testes grafted in mice. Nature, 418(6899), 778-781.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B, (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. Lancet. 2020, 1-10.

Jennane S, Hasnaoui N, Mahtat EM, Merimi F, Bougar S, El Maaroufi H, Belmekki A, Zafad S, Essakalli M, Mikdame M, Doghmi K, (2020). Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autologous transplantation in multiple myeloma: Bicentric study. Transfusion Clinique et Biologique, 27(3), 152-156.

Jones RJ, Wagner JE, Celano P, Zicha MS, SharkisSJ, (1990). Separation of pluripotent haematopoietic stem cells from spleen colony-forming cells. Nature, 347, 188-189.

Karaşahin T, (2012). Embriyonik kök hücreler. Erciyes üniversitesi veteriner fakültesi dergisi, 9(1), 65-71.

Keyoung HM, Goldman SA, (2007). Glial progenitor-based repair of demyelinating neurological diseases. Neurosurg Clin N Am, 18, 93-104.

Kıbrıa ASMG, Altunbas K, Yagcı A, (2015). Research and applications of stem cells in veterinary medicine. Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med, 34, 53-61.

Kim BJ, Seo JH, Bubien JK, Oh YS, (2002). Differentiation of adult bone marrow stem cells into neuroprogenitor cells in vitro. NeuroReport, 13, 1185-1188.

Kolios G, Moodley Y, (2013). Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration, 85, 3-10.

Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, Young H, Richardson M, Smart NG, Cunningham J, Agulnick AD, D'Amour KA, Carpenter MK, Baetge EE, (2008). Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nature biotechnology, 26(4), 443-452.

Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, Goda M, Akashi H, Inutsuka A, Niwa A, Shigemoto T, Nabeshimo Y, Nakahata T, Nabeshima Y, Fujiyoshi Y, Dezawa M, (2010). Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(19), 8639-8643.

Lee JH, Chung WH, Kang EH, Chung DJ, Choi CB, Chang HS, Lee JH, Hwang SH, Han H, Choe BY, Kim HY, (2011). Schwann cell-like remyelination following transplantation of human umbilical cord blood (hUCB)-derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. Journal of the neurological sciences, 300(1-2), 86-96.

Leyendecker Junior A, Gomes Pinheiro CC, Lazzaretti Fernandes T, Franco Bueno D, (2018). The use of human dental pulp stem cells for in vivo bone tissue engineering: a systematic review. Journal of Tissue Engineering, 9, 1-18.

Li Q, Tian SF, Guo Y, Niu X, Hu B, Guo SC, Wang NS, Wang Y, (2015). Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived renal stem cells improved acute kidney injury. Cell & bioscience, 5(1), 1-9.

Lu H, Stratton CW, Tang Y, (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol, 92, 401-2.

Marfe G, Massaro-Giordano M, Ranalli M, Cozzoli E, Di Stefano C, Malafoglia V, Polettini M, Gambacurta A, (2012). Blood derived stem cells: an ameliorative therapy in veterinary ophthalmology. Journal of cellular physiology, 227(3), 1250-1256.

Marone M, De RD, Bonanno G, Mozzetti S, Rutella S, Scambia G, Pierelli L, (2002). Cell cycle regulation in human hematopoietic stem cells: from isolation to activation. Leukemia and Lymphom, 43, 493-501.

Majo F, Rochat A, Nicolas M, Jaoude GA, Barrandon Y, (2008). Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface. Nature, 456, 250–254.

Melotti L, Martinello T, Perazzi A, Martines E, Zuin M, Modenese D, Cordaro L, Ferro S, Maccatrozzo L, Iacopetti I, Patruno M, (2021). Could cold plasma act synergistically with allogeneic mesenchymal stem cells to improve wound skin regeneration in a large size animal model?. Research in Veterinary Science, 136, 97-110.

Mens MMJ, Ghanbari M, (2018). Cell cycle regulation of stem cells by microRNAs. Stem Cell Rewiews and Reports, 14, 309-322.

Mıcılı SC, Özoğul C, (2007). Diyabette kök hücreler. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 21 (2), 109-117.

Mooney R, Roma L, Zhao D, Van Haute D, Garcia E, Kim SU, Annala AJ, Aboody KS, Berlin JM, (2014). Neural stem cell-mediated intratumoral delivery of gold nanorods improves photothermal therapy. ACS nano, 8(12), 12450-12460.

Morgani SM, Canham MA, Nichols J, Sharov AA, Migueles RP, Ko MSH, Brickman JM, (2013). Totipotent embriyonic stem cells arise in ground-state culture conditions. Cell Press-Cell Reports, 3, 1945-1957.

Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry F, (2003). Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. Arthrıtıs & Rheumatısm, 48(12), 3464-3474.

Ohori Y, Yamamoto S, Nagao M, Sugimori M, Yamamoto N, Nakamura K, Nakafuku M, (2006). Growth factor treatment and genetic manipulation stimulate neurogenesis and oligodendrogenesis by endogenous neural progenitors in the injured adult spinal cord. J Neuroscience, 26(46), 11948-60.

Ökçesiz A, Ündeğer Bucurgat Ü, (2017). Sitotoksisite çalışmalarında kök hücre. J. Fac. Pharm., 41(2), 1-14.

Ören H, (2019). Stem cells. DEU Tıp Dergisi, 33(3), 271-280.

Özen A, Sancak İG, (2014). Mezenkimal kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanımı. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 61, 79-84.

Özkan S, Koyutürk M, (2020). Covid-19 Hastalarında Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi ve Yeni Yaklaşımlar. Cerrahpasa Med J, 44(2), 57-64.

Öztürk Ş, Çakına S, Yeşil H, Tuğlu Mİ, (2018). Spermatogenezis ve dinamik kök hücreler. Journal of Awarenes, 3(3), 857-864.

Pacini S, Spinabella S, Trombi L, Fazzi R, Galimberti S, Dini F, Carlucci F, Petrini M, (2007). Suspension of bone marrow–derived undifferentiated mesenchymal stromal cells for repair of superficial digital flexor tendon in race horses. Tissue engineering, 13(12), 2949-2955.

Papaccio G, Graziano A, D'Aquino R, Graziano MF, Pirozzi G, Menditti D, De Rosa A, Carinci F, Laino G, (2006). Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: a cell source for tissue repair. Journal of cellular physiology, 208(2), 319-325.

Pluchino S, Martino G, (2005). The therapeutic use of stem cells for myelin repair in autoimmune demyelinating disorders. J Neurol Sci, 233, 117-9.

Quimby JM, Webb TL, Habenicht LM, Dow SW, (2013). Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies. Stem cell research & therapy, 4(2), 1-12.

Ren F, Wang K, Zhang T, Jiang J, Nice EC, Huang C, (2015). New insight into redox regulation of stem cell self-renewal and differentiation. Biochimica et Biophysica Acta, 1850, 1518-1526.

Rezania A, Bruin JE, Arora P, Rubin A, Batushansky I, Asadi A, O'Dwyer S, Quiskamp N, Mojibian M, Albrecht T, Carol Yang YH, Johnson JD, Kieffer TJ, (2014). Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. Nature biotechnology, 32(11), 1121-1133.

Ribitsch I, Burk J, Delling U, Geißler C, Gittel C, Jülke H, Brehm W, (2010). Basic science and clinical application of stem cells in veterinary medicine. Bioreactor Systems for Tissue Engineering II, 219-263.

Sağsöz H, Ketani MA, (2008). Kök hücreler. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 1(2), 29-33.

Salehi H, Al-Arag S, Middendorp E, Gergely C, Cuisinier F, Orti V, (2018). Dental pulp stem cells used to deliver the anticancer drug paclitaxel. Stem cell research & therapy, 9(1), 1-10.

Sahu A, Foulsham W, Amouzegar A, Mittal SK, Chauhan SK, (2019). The therapeutic application of mesenchymal stem cells at the ocular surface. The ocular surface, 17, 198-207.

Sargın D, (2004). Kök hücre plastisitesi. Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu, 254-259.

Sarmento CAP, Rodrigues MN, Bocabello RZ, Mess AM, Miglino MA, (2014). Pilot study: bone marrow stem cells as a treatment for dogs with chronic spinal cord injury. Regenerative medicine research, 2(1), 1-6.

Sato N, Sanjuan IM, Heke M, Uchida M, Naef F, Brivanlou AH, (2003). Molecular signature of human embriyonic stem cells and its comparison with the mouse. Development Biology, 260, 404-413.

Shah K, Drury T, Roic I, Hansen P, Malin M, Boyd R, Sumer H, Ferguson R, (2018). Outcome of allogenic adult stem cell therapy in dogs suffering from osteoarthritis and other joint defects. Stem cells international, 1-7.

Sharun K, Rawat T, Kumar R, Chandra V, Saxena AC, Pawde AM, Kinjavdekar P, Amarpal, Sharma GT, (2020). Clinical evaluation following the percutaneous transplantation of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells (aBM-MSC) in dogs affected by vertebral compression fracture. Veterinary and Animal Science, 10, 100152.

Shi Y, Sun G, Zhao C, Stewart R, (2008). Neural stem cell self-renewal. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 65(1), 43-53.

Simonson OE, Mougiakakos D, Heldring N, Bassi G, Johansson HJ, Dalén M, Jitschin R, Rodin S, Corbascio M, El Andaloussi S, Wiklander OP, Nordin JZ, Skog J, Romain C, Koestler T, Hellgren-Johansson L, Schiller P, Joachimsson PO, Hägglund H, Mattsson M, Lehtiö J, Faridani OR, Sandberg R, Korsgren O, Krampera M, Weiss DJ, Grinnemo KH, Le Blanc K, (2015). In vivo effects of mesenchymal stromal cells in two patients with severe acute respiratory distress syndrome. Stem Cells Transl Med. 10, 1199-1213.

Smith RK, Korda M, Blunn GW, Goodship AE, (2003). Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. Equine Vetrinary Journal, 35, 99-102

Şanlıoğlu AD, (2019). Diyabette Uyarılmış Pluripotent Kök Hücre (uPKH) Teknolojisi: Hastalık Modeli Olarak Potansiyeli ve Terapötik Yaklaşımlardaki Yeri. Kök hücre ve transplantasyon immünolojisi, 1, 1-8.

Şener N, (2012). Kök hücre araştırmaları, etik ve yasal tartışmalar. Hukuk Gündemi, 1, 54-57.

Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Fortuna W, Miedzybrodzki R, Czyz M, Huber J, Szarek D, Okurowski S, Szewcyzyk P, Gorski A, Raisman G, (2013). Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord ınjury. Cell Transplantation, 22, 1591-1612

Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Hedges RT, Ma H, Kang E, Fulati A, Lee HS, Sritanaudomchai H, Masterson K, Larson J, Eaton D, Fredd KS, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer RL, Wolf D, Mitalipov S, (2013). Human embriyonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. Cell, 153, 1228-1238.

Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T, (2001). Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with es cells. Current Biology, 5, 1553-1558.

Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW, (1957). Intravenous ınfusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. The New England Journal of Medicine, 157, 491-496.

Thomson JA, Eldor JI, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM, (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science, 282, 1145-1147.

Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP, (2003). Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. The Lancet, 361(9351), 47-49.

Türk hematoloji derneği, (2020 Ekim). Lenfoma tanı ve tedavi kılavuzu. Sürüm 1.4- Ekim 2020, 33-144. 23 Ağustos 2021 tarihinde https://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf./ adresinden erişildi.

Türk toraks derneği, (2015, Ağustos 23). Kök hücre tedavisinde ne durumdayız. News 2574. 23 Ağustos 2021 tarihinde https://toraks.org.tr/site/news/2574/ adresinden erişildi.

Ural AU, (2006). Kök hücreler. Türk ortopedi ve travmatoloji birliği derneği dergisi, 5, 140-145.

Ünal A, Sarı İ, (2004). Kök hücre kaynağı ve seçimi. Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu, 37-41.

Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp, (2002). Stem cells: hype and reality. American Society of Hematology, 369-391.

Volk SW, Theoret C, (2013). Translating stem cell therapies: the role of companion animals in regenerative medicine. Wound Repair and Regeneration, 21(3), 382-394.

Webster RA, Blaber SP, Herbert BR, Wilkins MR, Vesey G, (2012). The role of mesenchymal stem cells in veterinary therapeutics. New Zeland Veterinary Journal, 60(5), 265-272.

Wilke MM, Nydam DV, Nixon AJ. (2007). Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. Journal of Orthopaedic Research, 25(7), 913-925.

Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS, (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, 385, 810-813.

Word Healt Organization, (2021). Diabetes. 3 Ekim 2021 tarihinde https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1/ adresinden erişildi.

Xıe X, Teknos TN, Pan Q, (2014). Are all canser stem cells created equal. Stem Cells Translational Medicine, 3, 1111-1115.

Yaman Y, Elli M, Özdilli, K, Telhan L, Bayram N, Hazar V, Sarıbeyoğlu ET, Şahin Ş, Anak S, (2021). Hodgkin Lenfoma Nüks ve/veya Kemoterapi Dirençli Olgularda Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Kemoterapi: Tek Merkez Deneyimi. Çocuk Dergisi, 21(1), 7-12.

Yamanaka S, (2012). Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. Cell 10, 678-684.

Yang C, Li J, Lin H, Zhao K, Zheng C, (2015). Nasal mucosa derived-mesenchymal stem cells from mice reduce inflammation via modulating immune responses. PloS one, 10(3), 1-11.

Yerebakan C, Uğurlucan M, Kaminski A, Westphal B, Liebold A, Steinhoff G, (2009). Otolog kök hücre tedavisi ve cerrahi miyokardiyal revaskülarizasyon-Rostock Üniversitesi tecrübesi. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 9(6), 457-464.

Zhang CL, Huang T, Wu BL, He WX, Liu D, (2017). Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. Oncotarget, 8(43), 75756-75766.

Zucconi E, Vieira NM, Bueno CR, Secco M, Jazedje T, Costa Valadares M, Suzuki Fussae M, Bartolini P, Vainzof M, Zatz M, (2011). Preclinical studies with umbilical cord mesenchymal stromal cells in different animal models for muscular dystrophy. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011, 1-9.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 27

Achilles Tendon Rupture
(Mustafa Oğuz Cumaoğlu)

Achilles Tendon Rupture

Mustafa Oğuz Cumaoğlu
Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital
E-mail: mdmoc38@gmail.com

1. Introduction

The Achilles tendon (AT) is the strongest, longest and most likely to rupture tendon in our body. (1) Achilles tendon rupture is an orthopedic emergency resulting from the sudden contraction of the gastrocnemius-soleus muscle groups. It is usually seen during sports activities such as basketball, football, tennis. It can also occur with sudden dorsiflexion of the foot. (2) The incidence of AT rupture varies between 11 and 37 per 10000 people. (3) It is more common in men than in women (4). AT rupture may also occur in cases of ischemia and necrosis secondary to chronic overload, microtrauma, pharmacological treatment, and decreased blood supply. (5) Long-term use of corticosteroids and fluoroquinolones may cause degeneration in the Achilles tendon and rupture.(6,7)

2. History - Physical Examination

In the anamnesis, the sudden burst during physical activity or hearing a cracking sound is told. The initial severe pain subsides in a short time. Weakness and loss of balance occur in the feet.(4,8). Rupture most commonly occurs 3 to 6 cm proximal to the junction of the AT and the calcaneus.(9) During the examination, 25% of AT ruptures may not be diagnosed, since plantar flexion can be made by the movements of the peroneal, plantar and posterior tibial muscle groups. If the diagnosis is missed, it may cause swelling in the foot, chronic pain, gait disturbance, and inability to perform daily activities. (10) Usually, a gap is formed in the rupture area with palpation, but herniation of the clot and fat tissue at the rupture area may complicate the diagnosis with palpation.(11)

2.1. The Most Commonly Used Tests For Diagnosis In The Emergency Department

a) Calf squeeze (Thompson-Simmonds) test: After the patient lies face down on the examination table, the calf is squeezed while his feet are hanging out from the end of the table. If the AT is intact, the foot plantar flexes. In case of rupture, it does not move and the test is called positive. If

the rupture area closes with hematoma, the test may show false negatives. (12)

b) Knee flexion (Matles) test: While the patient is lying face down on the examination table, both knees are flexed to 90° and the tibias are brought to the vertical plane. Equal downward pressure is applied to both soles of the feet. The foot on the ruptured side dorsiflexes more without resistance than on the intact side.(13)

3. Viewing

Lateral ankle radiography can be used to evaluate AT rupture, although the sensitivity is low. The disappearance of the normal fat tissue image in the Kager triangle region and the increased soft tissue density in the normal radiopaque region can be interpreted in favor of AT rupture. (14)

Ultrasonography (USG) is another imaging method used in the evaluation of AT rupture. The patient lies in the prone position, with the feet hanging off the examination table. After the linear probe is placed in the sagittal plane at the junction of the calcaneus with the tendon, it is rotated 90°. AT rupture is expected to appear as a hypoechoic area between two hyperechoic bands. (15)

In magnetic resonance (MR), the Achilles tendon is seen as hypointense in all sequences. A high T2-weighted signal is seen in the area of rupture, edema, and hemorrhage. In acute AT rupture where free ends are formed, T1-weighted signal increase occurs in the tear area along the tendon. It has a sensitivity of 90% in AT rupture. (16)

4. Treatment

There are two treatment options, conservative and surgical. Surgical treatment can be performed openly or percutaneously. If surgery is to be performed, care should be taken in terms of wound complications and sural nerve injury.(17) In conservative treatment, a cast or splint is placed on the foot in a mild plantar flexion position. If functional rehabilitation methods such as lifting weights with the help of a custom-made boat and starting early movement within 10 days are used in the early period, there is no statistically significant difference between surgical treatment and conservative treatment in terms of re-rupture, change in calf diameter, and limitation of movement. Functional rehabilitation period extends up to 12 weeks after conservative treatment and up to 7 weeks after surgical treatment.(18,19)

5. References

[1] Lantto I, Heikkinen J, Flinkkila T, et al.(2015)Epidemiology of Achilles tendon ruptures: increasing incidence over a 33-year period. Scand JMed Sci Sports;25:133–8

[2] 2-Parmar C, Meda KP.(2007) Achilles tendon rupture associated with combination therapy of levofloxacin and steroid in four patients and a review of the literature. Foot Ankle Int;28(12):1287–9

[3] Jarvinen TAH, Kannus P, Maffulli N, et al.(2005) Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology. Foot Ankle Clin;10(2):255–66

[4] Movin T, Ryberg A, McBride D, et al.(2005) Acute rupture of the Achilles tendon. Foot Ankle Clin N Am;10:331–56

[5] Maffulli N, Longo UG, Maffulli GD, et al.(2011) Marked pathological changes proximal and distal to the site of rupture in acute Achilles tendon ruptures. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc;19(4):680–7.

[6] Beskin JL, Sanders RA, Hunter SC, et al.(1987) Surgical repair of Achilles tendon ruptures. Am J Sports Med;15(1):1–8

[7] Corrao G, Zambon A, Bertu L, et al.(2006) Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. Drug Saf;29(10):889–9

[8] Leppilahti J, Orava S.(1998) Total Achilles tendon rupture. A review. Sports Med; 25:79–100

[9] Flik KR, Bush-Joseph CA, Bach BR Jr.(2005) Complete rupture of large tendons: risk factors, signs, and definitive treatment. Phys Sportsmed;33(8):19–28, 47

[10] Ballas MT, Tytko J, Mannarino F.(1998) Commonly missed orthopedic problems. Am Fam Physician;57:267–74

[11] Maffulli N.(1998) The clinical diagnosis of subcutaneous tear of the Achilles tendon. Am J Sports Med;26(2):266–70

[12] Scott BW, al Chalabi A.(1992) How the Simmonds-Thompson test works. J Bone Joint Surg Br;74:314–5.

[13] Matles AL.(1975) Rupture of the tendo Achilles. Another diagnostic sign. Bull Hosp Joint Dis;36:48–51

[14] Arner O, Lindholm A, Orell SR. (1959) Histological changes in subcutaneous rupture of the Achilles tendon. A study of 74 cases. Acta Chir Scand;116(5–6):484–90

[15] Dong Q, Fessell D.(2009)Achilles tendon ultrasound technique. AJR Am J Roentgenol;193(3):W173

[16] Schweitzer ME, Karasick D.(2000) Imaging of disorders of the Achilles tendon. AJR Am J Roentgenol;175:613–26

[17] Henriquez H, Munoz R, Carcuro G, et al.(2012) Is percutaneous repair beter than open repair in acute Achilles tendon rupture? Clin Orthop Relat Res;470(4): 998–1003.

[18] Matsumoto F, Trudel G, Uhthoff HK, et al.(2003)Mechanical effects of immobilization on the Achilles tendon. Arch Phys Med Rehabil;84(5):662-7

[19] Zhang H, Tang H, He Q, et al.(2015)Surgical versus conservative intervention for acute Achilles tendon rupture: a PRISMA-Compliant systematic review of over lapping meta-analyses. Medicine;94(45):1–7

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 28

Evaluation of Growth and Development in Children

(Ayşe Nur Kurçak, Ayşegül Ulutaş Keskinkılıç)

Evaluation of Growth and Development in Children

Bil. Uzm. Ayşe Nur Kurçak[1], Doç.Dr. Ayşegül Ulutaş Keskinkılıç[2]
Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi
E-mail: aysenurkurcak@hotmail.com
[2]İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü,
E-mail: aysegul.ulutas@inonu.edu.tr

1. Introduction

Growth is the increase of body mass and volume. Growth in children begins during the intrauterine period and continues until the end of adolescence (1). Rapid growth periods in human life are intrauterine period, the first two years of life and adolescence. A healthy child is defined as a child who exhibits physical growth, mental health and intelligence development according to his/her age. As a matter of fact, diseases impairing the health slow down the children's growth and development, thus leading them to fall behind his/her peers (2).

1.1. Follow-up of Growth

Every child needs to be followed at certain intervals. The purpose of this follow-up is to establish early diagnosis of growth retardations and treat them before the development of malnutrition. Anthropometry is an affordable and simple method which can be used in evaluating the shape of human body parts and their proportion to each other via measurements and can be applied worldwide commonly. As a matter of fact, many anthropometric measurements such as body weight, height, skinfold thickness, arm circumference and proportions of body parts to each other are employed for following growth and identifying growth retardations in the early period (3). Weight and height measurements are the core measurements used in measuring growth and nutritional status of children.

1.1.1. Anthropometric Measurements Used for Growth Evaluation

The most frequently used anthropometric measurements in evaluating growth are body weight, height, mid-upper arm circumference, skinfold thickness, and proportions of body parts to each other (4, 5).

1.1.2. Body Weight

Since the development of the child can change considerably within a short time, it is more sensitive than all measurements in the follow-up of growth

during infancy (6, 7). Weight-at-age indicates both present and past nutritional status (6, 8).

1.1.3. Height

It shows a very slow change. It is not sensitive to changes such as malnutrition and acute infection. Chronic diseases and malnutrition require at least six months to affect height. Height mainly shows the nutritional status of a patient in the past rather than in the present (6, 11).

1.1.4. Weight-for-Height

As this measurement is independent from age, it can be used especially when the age of the child is not known and his/her periodic follow-up is not made or he/she is seen for the first time. The child's weight is compared with the weight of children who have the same height, are healthy and have a normal growth (9, 10).

1.1.5. Head Circumference

It is a parameter which shows the growth of the central nervous system. The development of child should be followed regularly within the first three years of life (9).

1.1.6. Arm Circumference Measurement

It enables recognizing children with malnutrition in a short time in a child population aged 1 to 5 years whose weight cannot be measured individually. It is not used in following growth (6, 7).

1.1.7. Skinfold Thickness Measurement

It is measured via a tool named 'skinfold caliper'. When the standard is below 90%, it indicates malnutrition and when it is above 110%, it indicates over weight (4, 11).

1.1.8. Proportion of Body Parts to Each Other

It is important for the differential diagnosis of proportional and nonproportional short stature. Overarm measurement, sitting height and upper-lower proportion are used for this purpose (8).

1.2. Methods Used for Growth Evaluation

1.2.1. Percentiles

Growth is compared with percentile curves of children of the same age and gender which are previously calculated according to that society. It is

possible to determine only advanced growth retardations via the evaluation of a single measurement. Children whose growth has stopped or decelerated are overlooked. Conditions in which weight is two percentile lower than height should not be overlooked (12).

1.2.2. Median Percentage

Standard tables created using the 50th percentile according to the percentile curves which are previously calculated according to female and male gender of a society are used. Here the anthropometric measurement of the child is calculated by comparing the 50th percentile values (13).

1.2.3. Standard Deviation Score

Deviation of anthropometric measurements from the reference median value can be evaluated as standard deviation score (SDS) or in other words 'z score'. + 2SD or – 2SD is taken as limit value. A value under two SD is evaluated as growth retardation (12, 14).

1.3. Evaluation According to Growth Rate

In evaluation of child growth, it is of great value to follow the growth curve at certain intervals. Measurements performed at certain intervals indicate child growth in the best way.

In follow-ups, if there is a slowdown in the child's weight gain rate or at least 2 percentile of decline compared to his/her present percentile, this indicates growth retardation (12, 15).

1.3.1. Developmental Retardation in Children

Developmental retardation is defined as the child's retardation in speech and language development, fine and gross motor development, personal and social development and cognitive development areas compared to his/her peers (16). Developmental retardation can be encountered in only one area, as well as multiple areas. In children under the age of 5, developmental retardation in two or more areas is called as combined developmental retardation (17). Isolated developmental retardation in children under the age of 5 worldwide varies from 10% to 15%, while the incidence of combined developmental retardation varies from 4% to 5% (18). Developmental retardation in children is a more important problem especially in developing countries like Turkey (19). As a matter of fact, the mean cost of developmental retardation for a developing country is estimated to be 177 billion dollars (20). Therefore, early diagnosis of developmental retardation is crucial. At this point, healthy child follow-up becomes prominent.

1.3.1.1. Causes of Developmental Retardation

Developmental retardation has several causes. However, these causes can roughly be classified in 4 groups as prenatal, perinatal, postnatal and other causes (Table 2.4).

Table 1. Common causes of developmental retardation (21)

Prenatal Period	Perinatal Period	Postnatal Period	Other
Genetic diseases	Perinatal asphyxia	Infections	Nutrition disorders
Brain development problems	Metabolic	Metabolic	Mother's mental health problems
Vascular	Prematurity, intrauterine developmental retardation, intraventricular hemorrhage, Periventricular leukomalacia	Anoxia	Unknown causes
Drugs	Hypoxic ischemic encephalopathy	Trauma	Social
Toxins	Symptomatic hypoglycemia, Bilirubin-related neurological dysfunction	Vascular	Lack of stimuli
Early pregnancy infections		Meningitis, encephalitis	
Late pregnancy infections		Hypoglycemia, hyper/hyponatremia, dehydration	
Down's syndrome, Fragile x syndrome			
Microcephaly, hydrocephalia		Head traumas	
Occlusion, hemorrhage		Ischemia, seizure	
Antiepileptics			
Alcohol, smoking			
Rubella, CMV, HIV, toxoplasma			

1.4. Importance of Developmental Screening Tools

Developmental retardation in children is not usually recognized in normal examinations and in family (22). Therefore, developmental tests should be performed especially in children under the age of 6 at certain intervals (22).

These tests enable identifying structural and environmental problems in the child through early diagnosis of developmental retardations (22).

It is too difficult to identify developmental retardation without standard tests. As a matter of fact, most developmental retardations are only noticed when the child is unable to walk or has a difficulty learning at school although he/she is older than two (23). However, more successful treatments are possible through early diagnosis. Therefore, specific developmental screening tests have been developed.

1.5. Some of Common Developmental Screening Tests

1.5.1. The Ankara Developmental Screening Inventory (ADSI)

Developed by Işık Savaşır, Neşe Erol and Nilhan Sezgin in 1994, the inventory is used in evaluating the development and skills of children aged 0 to 6 years in line with the information obtained from the caregiver (24).

The test enables the mother or caregiver to directly take part in the process. By this way, it is possible to make an evaluation by using a long-term observation related to the child. The risk for negative situations related to the child such as disease, fatigue, and sleep during the test to negatively affect the result of the test is eliminated.

The ADSI enables to early identify children who show developmental delay or are under a developmental risk. It has four subtests and 154 items. Total scores obtained from the subtests reflect the general developmental level. Questions are addressed to the caregiver starting from the age range in line with the age of the child. The caregiver is asked to answer the questions as yes, no or don't know. Items with the answer yes are rated as "1" point and items with the answer no are rated as "0" point. Items with the answer don't know are expressed as "B". The subtests of the ADSI are as follows:

- *General Development (G.D):* Includes all subtests.
- *Language-Cognitive Development (L-C):* Includes skills such as language comprehension, simple problem solving, time-number concept.
- *Fine Motor (F-M):* Includes visual-motor skills.
- *Gross Motor (G-M)*: Includes power, balance and motion skills.
- *Social Skill-Self-Care (SS-SC):* Includes the measurement of properties such as social interaction, eating-drinking and autonomy (25).

In the studies, the ADSI test was reported to have;

- test reliability of 99% and internal consistency of 98% for children aged 0 to 12 months,
- test reliability of 98% and internal consistency of 97% for children aged 13 to 44 months,
- test reliability of 88% and internal consistency of 88% for children aged 45 to 72 months (24).

1.5.2. The Apgar Scale

Developed by Virginia Apgar, the scale is used to determine whether or not an infant has any postnatal developmental disorder that requires emergency action. The infant is evaluated by a gynecologist or a nurse 1-5 minutes after birth. The respiratory rate, body color, reflex stimulability, heart rate and muscular tonus are evaluated and each property is rated as 0, 1, 2 (Table 2). As a result of the test, if 3 or fewer points on the basis of 10 are obtained, the infant has a life-threatening risk and requires emergency action. As a result, if 5 points are obtained, this indicates the presence of a developmental problem. If 7 and higher points are obtained, the development is evaluated as normal (26).

Table 2. The Apgar Scoring

Score	**0**	**1**	**2**
Heart rate	N/A	Fewer than 100 per minute	100- 140 beat per minute
Respiratory effort	Asphyxiation for more than 1 minute	Irregular and slow	Regular breathing and normal crying
Muscle strength	Weak and loose	Weak and nonactive; however, mild flexion on legs	Strong and active
Body color	Blue and pale	Pink body; however, blue arms and legs	Pink body
Reflex stimulability	No response	Grimace	Coughing, sneezing and crying

1.5.3. The Bayley III Scales of Infant and Toddler Development

It is a tool used to evaluate developmental functions of infants and toddlers aged 1 to 42 months in five areas as cognitive, language, motor, social-emotional and adaptive and establish early diagnosis of developmental

retardations. The language area is handled in two groups as receptive and expressive. The receptive language area examines the level of the child to perceive voices and to what extent he/she understands instructions. The expressive area examines to what extent the child can establish communication using voices, words, gestures and body language. The motor area includes the fine motor area evaluating to what extent the child can provide hand-eye coordination and the gross motor area evaluating how well he/she can use his/her body. The social-emotional and adaptive area includes a survey to be completed by the caregiver. It measures the adaptation skill of the child in daily life (27).

When evaluating the cognitive and motor development areas, test-related materials are used. If the child is able to complete the test items, it will be rated as 1 point. Unless he/she is able to complete the items, it will be rated as 0 point. As a result of the test, if he/she gets below 70 points in any area, this indicates an important retardation in that area. If he/she gets 70-84 points, this indicates that there is a risk in the child's development in that area. If he/she gets above 84 points, this indicates that the child has a normal development (28).

1.5.4. The Denver II Developmental Screening Test (DDST)

'The Denver Developmental Screening Test' was first published by Frankenburg et al. (29) in 1967 and found a broad area of usage. It has been adapted to society and standardized in most countries. In Turkey also, it was standardized by Hacettepe University Medical Faculty Pediatric Neurology Department in 1980 and brought into use and training across the nation (30). The Denver Test was standardized again in 1995. The Denver II is used in children aged 0 to 6 years who show no symptom or have specific suspicious symptoms. The test can be used over and over in screening a child at certain intervals. The test which evaluates the child's skill in certain functions that are appropriate for his/her age is not an intelligence test. It should never be used in diagnosing (such as learning difficulty, emotional disorder) or doing physical examination (31).

The Denver Developmental Screening Test is a reliable method for identifying developmental retardation in children up to 6 years (11). The DDST-II has 4 categories and a total of 125 items. These categories are;

Personal-Social development: Establishing communication with people and meeting personal needs.

Fine motor: Hand-eye coordination, using objects, and problem solving.

Language: Hearing, understanding, and using language.

Gross motor: Ability of sitting, walking, jumping and moving in general.

If the child completes the test items successfully or the caregiver tells that the child is able to complete the items that can be passed with "A" written expression, the item is marked as "P" (Pass). If the child fails in completing the item or the caregiver tells that the child has failed, the item is marked as "F" (Fail). If the child has no chance of completing the item due to limitations caused by any reason, the item is marked as "I.P" (Improbable). If the child rejects the item, the item is marked as "R" (Rejection). The test ends when all items specified according to the age of the child are completed or the child rejects two items in the test. The result of the test is interpreted in three ways.

- If there is no retardation and there is one stimulus item at most, the child has a normal development.
- If there are two or more retardation items, the child has an abnormal development.
- If there is a retardation item and are a retardation item and/or two or more stimulus items, the child has a suspicious development.

Recommendations should be made for the parents of the child whose test result is "suspicious" and the child should be tested again 3 months later. The child whose test result is "abnormal" should be referred to a center for a diagnostic evaluation (32).

2. References

Rudolph, C.D. Rudolph A.M, Hostetter, M.K. Lister G, Sıegel N.J. (2001). Rudolph's Pediatrics. Rudolph Hostetter Siegel 21 st Edition Internatıonal Edıtıon,

Pekcan G. (1984). İlkokul Çocuklarında demir yetersizliği anemisi, enfeksiyon ve okul başarısı arasındaki etkileşimler üzerine bir araştırma. Beslenme ve Diyet Dergisi, 13(1):51-56.

Report of WHO Expert Comitte (1995). Physical Status: The use and Interpretation of anthropometry, Geneva,

Klopp A, Vehling L, Becker AB, Sears MR. (2017). "Modes of infantfeeding and the risk of childhood asthma: a prospective birth cohort study." The Journal of pediatrics 190 192-199.

Seifi B, Jalali S, Heidari M. (2017). Assessment effect of breast milk on diaper dermatitis. Dermatology reports, 13;9(1):7044.

Biliker MA. (2003). Güvenli annelik. Aktüel Tıp Dergisi. 6(1):37-44.

Diez-Sampedro A, Flowers M, Olenick M, Maltseva T, Valdes G. (2019). Women's choice regarding breastfeeding and ıts effect on well-being. Nursing for women's health. 23(5):383-9.

Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. (2005). Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 48:226-33.

Dashtinejad E, Abedi P, Afshari P. (2018). Comparison of the effect of breast pump stimulation and oxytocin administration on the length of the third stage of labor, postpartum hemorrhage, and anemia: a randomized controlled trial. BMC pregnancy and childbirth.18(1):293.

Wang XT, Ge LH. (2015). Influence of feeding patterns on the development of teeth, dentition and jaw in children. Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences. 47(1):191-5.

Unar-Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, González de Cosío T. (2017). Breastfeeding mode and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association. 33(2):422-34.

Coşkun T. (1996). Malnütrisyonlu Hastanın Beslenmesi. Katkı Pediatri Dergisi, 17: 311-325.

Menon G, Poskitt EM. (1985).Why does congenital heart disease cause failure to thrive? Archives of disease in childhood. 60(12):1134-9.

Forchielli ML, McColl R, Walker WA, Lo C. (1994). Children with congenital heart disease: a nutrition challenge. Nutrition reviews. 52(10):348-53.

Özme Ş. (1996). Kalp hastalıklı çocuklarda beslenmeyi etkileyen faktörler ve beslenmenin düzenlenmesi. Katkı Pediatri Dergisi, (2): 410-418.

Oberklaid F, Efron D. (2005). Developmental delay identification and management. Australian family physician. 34(9):739-42.

Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003;60(3):367-80.

Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, Blumberg SJ, Kogan MD, Boyle CA. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States: 2009-2017. Pediatrics. 2019;144(4).

Westgard C, Alnasser Y. Developmental delay in the Amazon: The social determinants and prevalence among rural communities in Peru. PloS one. 2017;12(10):e0186263.

McCoy DC, Peet ED, Ezzati M, Danaei G, Black MM, Sudfeld CR, Fawzi W, Fink G. Early childhood developmental status in low- and middle-ıncome countries: national, regional, and global prevalence estimates using predictive modeling. PLoS medicine. 2016;13(6):e1002034.

Bellman M, Byrne O, Sege R. Developmental assessment of children. BMJ (Clinical research ed). 2013;346:e8687.

Johnson S, Marlow N. Developmental screen or developmental testing? Early human development. 2006;82(3):173-83.

Poon JK, LaRosa AC, Pai GS. Developmental delay timely identification and assessment. Indian pediatrics. 2010;47(5):415-22.

Erol N, Sezgin N, Savaşır I. Ankara gelişim tarama envanteri ile ilgili geçerlik çalışmaları. Türk Psikoloji Dergisi 1993. 29:16-22.

Gümüş D. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE). Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilimdalı gelişimsel pediatri yüksek lisans tezi, Ankara. 2006.

Yüksel G. Yaşam Boyu Gelişim, 13. Basım, Ankara, Nobel akademik yayıncılık, 2014

Albers CA, Grieve AJ. Test review: Bayley, N.(2006). Bayley scales of infant and toddler development–third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. J Psychoeduc Assess. 2007;25(2):180-190.

Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, Quek BH, Daniel LM. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. J Perinatol. 2018;38(8): 1093- 1100.

Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. The Journal of pediatrics. 1967;71(2):181-91.

Yalaz K, Epir S. The denver developmental screening test: normative data for Ankara children. The Turkish journal of pediatrics. 1983;25(4):245-58.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992;89(1):91-7.

Borowitz KC, Glascoe FP. Sensitivity of the Denver Developmental Screening Test in speech and language screening. Pediatrics. 1986;78(6):1075-8.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 29

COVİD 19 Epidemiyoloji ve Tanısı
(Mehtap Buğdaycı, Efdal Oktay Gültekin, Arzu Coşkun)

COVİD 19 Epidemiyoloji ve Tanısı

Mehtap Buğdaycı[1], Efdal Oktay Gültekin[2], Arzu Coşkun[3]
[1]*Toros Üniversitesi, E-mail: mehtap.bugdayci@toros.edu.tr*
[2]*Toros Üniversitesi, E-mail: efdal.gultekin@toros.edu.tr*
[3]*Toros Üniversitesi, E-mail: arzu.coskun@toros.edu.tr*

1. Epidemiyoloji

2019 Aralık ayında, Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan'da yeni bir koronavirüsün neden olduğu atipik bir pnömoni salgınının varlığı bildirilmiştir [1,2]. Uluslararası Komite Virüslerin Taksonomisi (ICTV) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) daha sonra bu koronavirüsü ve onun neden olduğu hastalığı şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve Coronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda hastalık, genellikle ateşle kendini gösterirken; kuru öksürük, üst solunum yolu tıkanıklığı, balgam, nefes darlığı, nadiren baş ağrısı, hemoptizi, ishal, koku kaybı (anosmi) ve tat kaybı (ageusia) varlığı bildirilmiştir [3,4,5]. 6 Şubat 2022 DSÖ verilerine göre Dünyada, 404.9101528 doğrulanmış vaka ve 5.783.776 doğrulanmış ölüm olduğu rapor edilmiştir [6]. Acil olması ve etkili tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulsa da şu anda COVID-19 için spesifik bir tedavi ve tedavi yönergeleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir.

2019 Aralık ayının sonlarında, ilk COVID-19 hastası, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da tespit edilmiştir. COVID-19 hastaları epidemiyolojik olarak aşağıdakilerle ilişkilendirilmiştir: Wuhan'da canlı hayvan satış pazarının olması. COVID-19 Wuhan'dan Japonya, Kore ve Tayland başta olmak üzere diğer il ve ülkelere hızla yayılmıştır [7]. Çin çoğunluğu oluştururken dünya çapında vaka ve ölümler olduğu doğrulanmıştır. Uluslararası yolcu gemisi ve uçak yoluyla seyahatlerin gerçekleşmesiyle yayılma gerçekleşmiştir. Sonuç olarak; vaka sayısı yönünden Asya birinci olurken, bunu Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) izlemiştir. 19 Mart 2020 DSÖ verilerine göre; İtalya'da (3.407) teyit edilen ölümlerin sayısı, Çin'deki (3,253) ölümleri aştığı bildirilmiştir [8]. 28 Mart 2020'de teyit edilen vaka sayısı ABD'de (85.228) Çin'i (82.213) geçtiği ve ABD dünya çapında en fazla doğrulanmış vaka sayısına sahip olduğu bildirilmiştir [9]. 5 Mayıs 2020'de, DSÖ 3.525.087 vakanın doğrulandığını ve dünya genelinde 248.913 kişinin öldüğü bildirilmiştir. Dünya çapında bir ay sonra, 5 Haziran 2020'de doğrulanmış vaka sayısı 6.535.354'e ve ölüm sayısı da 387.155'e yükselmiştir [10]. ABD'de bildirilen bu vakalar arasında 1.837.803 onaylanmış vaka ve 106.876 ölüm bildirilmiştir.

COVID-19 kaynaklı teyit edilen vaka ve ölüm sayıları önemli ölçüde artıyor. 10 Temmuz 2020'de 12.102.328 doğrulanmış vaka ve 551.046 doğrulanmış ölüm bildirilmiştir. Doğruluğu teyit edilmiş vaka ve ölüm sayısı bir ayda sırasıyla 1.85 ve 1.42 kat, 2 ayda sırasıyla 3.43 ve 2.21 kat arttı. 6 Şubat 2022 DSÖ verilerine göre Dünyada, 404.910.528 doğrulanmış vaka ve 5.783.776 doğrulanmış ölüm olduğu rapor edilmiştir [6]. Wang et al. ilk salgının hızla yayıldığını göstermiştir. Wuhan ulaşım araçlarından biri olduğu için Çin'deki merkezler, milyonlarca insanın şehri terk etmesine ve Bahar Şenliği seyahat telaşı sırasında virüsü yaymalarına zemin oluşturmuştur [11]. İnsandan insana virüsün yayılımı, solunum damlacıkları olarak ana bulaşma şekliyle olmuştur [12]. COVID-19 ile enfekte bir kişi hapşırma veya öksürmeyle havada asılı kalan damlacıkların oluşmasını sağlar; havaya saçılan damlacıklar solunum yoluyla akciğerlere girer ve yakındaki insanları enfekte ederek hastalığı oluşturur. Kişiden kişiye yayılmanın yanı sıra, çevre kirliliği de virüsün yayılmasının başka bir yoludur. COVID-19'un dolaylı olarak yayılabileceği bilinmektedir. Bu durumu şu şekilde açıklayalım; enfekte olmayan bir kişi, COVID-19 ile bulaşmış nesnelere dokunur bulaşıcı damlacıklar ve ardından kendi gözleri, ağzı ve burnuna elleriyle dokunursa temas yoluyla hastalığın oluşmasını sağlar. COVID-19'un ortalama kuluçka süresi şu şekilde tahmin edilmiştir. 181 doğrulanmış vaka arasında 5,1 gün (%95 GA: 4,5 ila 5,8 gün), ve %97.5 kişide 11.5 gün (%95 GA:8.2 ila 15.6 gün) içinde semptom gelişti. 14 günlük karantina sürecinde enfekte kişilerin yaklaşık %1'i, hastalıktan sonra semptomlar geliştirdi [13]. İlk vaka hastası arasındaki süreyi sunan COVID-19'un ortalama seri aralığı (enfektör) semptom başlangıcı ve ikincil vaka hastası (enfekte) semptom başlangıcı 3,96 gün olarak tahmin edilmektedir (%95 GA: 3,53-4,39 gün). Ortalamanın tahmini olduğu gerçeğine dayanarak COVID-19'da semptomları olan kişiler enfeksiyon kaynağıyken, asemptomatik insanlar gizli bulaş kaynağını oluşturmaktadır [14]. COVID-19'un dünya çapında %3.4, mevsimsel gripten daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu bulunmuştur. Erkek ve kadınlardaki vaka ölüm oranları tüm yaş gruplarında yükselmiştir [15]. İtalya ve Çin'de yapılan bir çalışmada, yaşa bağlı ölüm oranı 0-9 yaş arasında (%0); 10–19 yaş (%0–0.2); 20-29 yaş (%0-0.2); 30-39 yaş (%0.2-0.3); 40-49 yaş (%0.4); 50-59 yaş (%1.0-1.3); 60-69 yaş (%3,5-3,6); 70-79 yaş (%8.0-12.8) ve 80 yaş ve üzeri (%14,8-%20.2) bulunmuştur [16]. Ölümler öncelikli olarak akut solunum sendromu (ARDS) kaynaklı olurken, akut solunum yetmezliği, koagülopati, septik şok, metabolik asidoz ve kardiyovasküler komplikasyonlar da ölüme sebep olmaktadır [15]. 50.000 doğrulanmış vaka sayısının aşıldığı farklı ülkelerdeki ölüm oranlarını karşılaştırmak amacıyla bakıldığında Fransa %13.38 oranıyla en yüksek ölüm oranını gösterirken, Almanya %1.94 ile en düşük ölüm oranına sahip olduğu gösterilmiştir [10]. Kişinin sağlık durumu, yaş ve altta yatan diğer hastalıkları içerir, bu da değişken ölüm oranına yol açacaktır. Yapılan çalışmalarda COVID-19

kaynaklı ölümlerin %73 enfekte erkekler ve ortanca yaş 49'du; bu hastalarda diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi altta yatan hastalıklar bulunmaktaydı [15]. ≥60 yaş, özellikle ≥80 yaş ve altta yatan sağlık koşullarının varlığı şiddetli COVID-19 için risk oluşturur [17]. İnsidansta cinsiyet farklılıklarına yol açan potansiyel nedenler; anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) kodlayan genlerin hormonla düzenlenen ekspresyonunun düzenlenmesindeki farklılıkları ve konakçı tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2), SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere girmesi için gerekli olan, viral enfeksiyona karşı bağışıklık tepkilerindeki farklılıklar ve farklı davranışlar içerir. Raporlar, erkeklerin kadınlara kıyasla dolaşımdaki ACE seviyelerinin daha yüksek olduğunu gösterdi [18]. Erkekler ve kadınlar arasındaki seks hormonlarının seviyelerindeki fark, ACE ifadesindeki farkı açıklayabilir, çünkü artan kanıtlar östrojen gibi seks hormonlarının; renin, anjiyotensin, ACE ve aldosteron sisteminin (RAAS) düzenlenmesinde yer aldığını göstermiştir [18,19].

İmmün yanıt açısından karşılaştırıldığında raporlar; kadınların daha yüksek inflamatuar bağışıklık sergilediğini gösterdi. Kadınlar genellikle antijenik stimülasyona hümoral ve hücre aracılı bağışıklık tepkileri daha büyük sergiler. Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin sayısı ve aktivitesi gibi monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve sitotoksik T hücreleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Daha yüksek davranış ve faaliyetlerdeki farklılıklar gibi sigara içme oranları, az sıklıkta el yıkama oranları ve erkeklerde gecikmiş sağlık hizmeti arayışı da COVID-19 insidansında cinsiyet farklılıkları oluşturmaktadır [18]. 12 Şubat-28 Mart 2020 tarihleri arasında ABD eyaletleri raporu altta yatan sağlık sorunlarının arasındaki ilişkiyi de göstermiştir. Koşullar ve ciddi sonuçlara bakıldığında, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmesi gereken kişiler %78 iken bu kişilerin en az bir altta yatan sağlık sorunundan kaynaklı ve yoğun bakıma alınmadan hastaneye yatış oranları %71'dir. En sık bildirilen durumlar kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve diabetes mellitustur [20]. COVID-19'un yaygın semptomları arasında öksürük (%76), ateş (%98) ve miyalji veya yorgunluk (%44) oranlarında görülmüştür [15]. Daha az yaygın görülen semptomlar arasında ise balgam çıkarma (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5) ve ishal (%3) oranında görülmüş; %50'den fazla hastada ise dispne gelişir ve dispne başlangıcı 8 gündür [15]. COVID-19 hastalarının anormallikleri başta Çin'den olmak üzere 2.874 hastayı içeren 19 çalışma, hastaların kan sayımlarında (%83)'ü lenfopeniyi, uzamış protrombin süreleri (>%5), hafif trombositopeni (~%30) ve yüksek D-dimer değerleri (%43-60) olarak gözlendi. Serum alanin aminotransferaz seviyesi (~%25), aspartat aminotransferaz seviyesi (~%33), laktat dehidrojenaz (~%50-60) ve C-reaktif protein (>%60) yükselmiştir [21].

2. COVID 19 Tanı Yöntemleri

Çin hükümeti tarafından yayınlanan COVID-19 teşhisine yönelik kılavuzlara göre, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi, COVID-19 tanısında altın standart olarak kabul ediliyor. Ancak, gecikmiş numune toplama, zayıf kit performansı, sınırlı sarf malzemeleri ve laboratuvar düzeni için katı gereksinimler, doğru teşhisi geciktirebilir. Bu, COVID-19 hastalarının tespit edilemeyebileceğini ve enfeksiyonun daha geniş bir popülasyona hızla yayılabileceğini göstermektedir. Bu durum; genellikle enfekte kişilerden test numunelerinin ne zaman ve nasıl toplandığı ve bu numunelerin uygun şekilde hazırlanıp nakledilmediği ile ilgilidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tanısal görüntüleme COVID-19 hastalarının tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Toraks BT'si, pnömoni teşhisi için rutin bir tarama tekniğidir. COVID-19 tanısının yanı sıra RT-PCR testleri ve direkt akciğer radyografi görüntüleri negatif olan hastalarda lezyonların kapsamını takip etmek ve herhangi bir değişikliği izlemek için kullanılabilir. Birkaç çalışma, toraks BT'sinin COVID-19'lu hemen hemen tüm hastalarda tipik görüntüleme özellikleri gösterdiğini bildirmiştir [22].

2.1. COVİD 19 Tanısında Kullanılan Moleküler Testler

COVİD 19 enfeksiyonun yayılımını kontrol altına almak ve enfekte olanları belirlemek için doğru ve verimli tanı testlerinin yaygın olarak kullanılması önemlidir. Günümüzde, SARS-CoV-2'nin tanısı için ticari olarak iki ana tanı testi kategorisi bulunmaktadır. Testlerin ilk grubu, çoğunlukla polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) veya nükleik asit hibridizasyonuna dayanan moleküler teknikleri kullanarak viral RNA'yı tanımlar. İkinci grup, enfeksiyona yanıt olarak üretilen antikorları veya antijenik proteinleri saptayan immünolojik analizlerdir. Laboratuvar tabanlı SARS-CoV-2 moleküler testlerii şu anda bu enfeksiyonun teşhisi için referans tanı testidir [23].

2.1.1. Klinik Örnekler

SARS-CoV-2 tanı testi için önerilen örnekler; Üst veya alt solunum yolu numuneleri - nazofaringeal (NP) numuneleri, orofaringeal (OP) numuneleri, nazal orta konka süründüleri, ön burun delikleri (nazal süründü) numuneleri, NP yıkama/aspiratları veya nazal yıkama/aspirat (NW) numuneleri - sağlık hizmeti veren personeller tarafından toplanmaktadır. İndüklenmiş öksürüğü (balgam) olan veya mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda (bronkoalveolar lavaj veya alt solunum yolu aspiratları) alt solunum yolu örneklerinin kullanılması mümkündür [24]. Virüs ayrıca diğer klinik örneklerde de (örn. kan, dışkı) tespit edilmiştir [25].

2.1.2. Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Salgının başlamasından birkaç gün sonra, virüsün tam genomik dizisi kamuya açık hale getirilmiştir [26]. Bu da, dünya çapındaki biyoteknoloji şirketlerinin ve araştırma gruplarının, spesifik primerler ve problar tasarlayarak farklı moleküler tanı testleri geliştirmesini sağlamıştır Bu primer setleri, farklı araştırmacıların devam eden küresel çabaları sayesinde optimize edilmiştir [27]. SARS-CoV-2 tanısı için altın standart yöntem olan RT-PCR, virüs genetik materyalinin küçük bir bölümünü güçlendirir. Bu yöntemde, klinik numuneden ekstrakte edilen viral RNA, daha sonra amplifikasyona tabi tutulan cDNA'ya dönüştürülür28 DNA amplifikasyonu, bir floresan boya veya bir söndürücü molekül ve bir floresan molekülü ile etiketlenmiş diziye özgü bir DNA probu kombinasyonu kullanılarak gerçek zamanlı olarak izlenir [29]. Genel olarak, RT PCR tanı tahlillerinde hedef olarak seçilen spesifik genetik bölgeler çok önemlidir. Diğer coronaviridae suşlarına benzer olduğu belirlenen E genini hedef alan testlerin en yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, SARS-CoV-2'deki RdRp, N ve S genlerinin diğer yarasalarla ilgili virüslerdekilerle düşük homolojisi, bu genleri spesifik hedefler haline getirmiştir [28, 30, 31, 32]. Aynı anda birden fazla geni hedef alan veya aynı hedef gendeki farklı bölgeleri tespit eden multipleks testler, saptama duyarlılığını artırmak için çeşitli laboratuvarlarda kullanılmıştır [33, 34] Vakaların artan sayısı göz önüne alındığında, farklı bölgelerdeki, özellikle sınırlı kaynaklara sahip bölgelerdeki tanı laboratuvarı altyapısı, sunulan çok sayıda klinik örnekle başa çıkamamıştır. Havuzlanmış numune testinin (yani bir seride birkaç numunenin karıştırılması ve ardından serinin tek bir numune gibi işlenmesi) bu sorun için potansiyel bir çözüm olduğu öne sürülmüştür [35, 36]. Ancak havuzlama sonucu genetik materyalin seyrelmesinden dolayı yanlış negatif sonuç çıkma olasılığı artar. Bu nedenle, yalnızca vaka prevalansının düşük olduğu ortamlarda havuzlanmış numune testinin yapılması önerilir [37]. SARS-CoV-2 RT-PCR testlerinin 10 kopya/reaksiyon altında bir saptama sınırına sahip olduğu gösterilmiştir [38]. Enfeksiyonun çok erken veya çok geç aşamalarındaki düşük viral yükler yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Virüs genomundaki primer hedef bölgelerdeki mutasyonlar da yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, RT-PCR testlerinin yüksek özgüllüğüne rağmen, numune kontaminasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir; negatif kontrol şablonları bu vakaları belirlemede yardımcı olabilir [38]. Ek olarak, COVID-19'dan iyileşen hastaların semptomların tamamen çözülmesinden sonra uzun bir süre virüs için pozitif test edebileceği gösterilmiştir [39]. Bu gözlemin önemi anlaşılmaz kalsa da, bu, RT-PCR'nin bozulmamış tam virüs partiküllerini viral RNA'dan ayırt edemediğini vurgular. Genel olarak, RT-PCR, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü ve ayrıca çok sayıda numuneyi işleme yeteneği nedeniyle COVID-19'u teşhis etmek için en yaygın kullanılan

yöntemdir. Ancak, pahalı laboratuvar aletlerine ve deneyimli laboratuvar personeline duyulan ihtiyaç nedeniyle yaygın kullanımı engellenmektedir.

2.2. COVİD 19 Tanısında Kullanılan Serolojik Tanı Testleri

COVID-19'un tanısı, virüsün izini sürmek ve epidemiyolojisini anlamak için önemli bir adımdır. COVID-19 tanısında kilit nokta, klinik durumlarda semptomların erken tespitidir. Şu anda moleküler teknikler, spesifik patojenleri hedefleyebildikleri ve tanımlayabildikleri için, doğru teşhisler için sendromik testlerden ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarından daha uygundur. Ancak moleküler teknikler asemptomatik enfeksiyonlarda ve epidemiyolojik çalışmalarda uygulanamazken tanı, popülasyon sürveyansı ve aşı yanıtları için serolojik testler kullanılabilir [40]. Serolojik testlerin, RT-PCR negatif olan şüpheli vakaların teşhisi ve asemptomatik enfeksiyonların tespiti için önemli ve uygulanabilir olduğu bildirilmiştir [41]. Diğer bir serolojik test uygulaması, yerel, bölgesel, eyalet ve ulusal düzeylerde serolojik sürveyans ve daha önce virüse yakalanmış ve bu nedenle bağışık olabilecek kişilerin belirlenmesidir. Testler aynı zamanda temas takibi ve iyileşmiş hastalarda ve aşı adaylarının alıcılarında hümoral koruyucu bağışıklığı kontrol etmek için de önemlidir [42, 43].

Koruyucu bağışıklığın olduğu varsayıldığında, potansiyel olarak yeniden virüslere maruz kalabilecekleri ortamlarda çalışan sağlık çalışanları da dahil olmak üzere, işe dönüş kararlarını yönlendirmek için serolojik bilgiler kullanılabilir. Profilaktik veya terapötik nötralize edici antikorlar için kaynak olabilecek bireylerin taranması, serolojik testlerin başka bir uygulamasıdır. Ek olarak, antikor testi, virüsleri saptamak için moleküler testlerin duyarlılığını değerlendirmek için araştırma çalışmalarında kullanılabilir ve pandemi ve epidemiyolojik değerlendirmenin gerçek kapsamını belirlemek için geriye dönük olarak kullanılabilir. Ayrıca, serolojik testler, hastalıklarında geç başvuran RNA negatif şüpheli hastaları test etmek için tanısal olarak kullanılabilir. Serolojik testlerin bazı sınırlamaları vardır. Serolojik bir test, bir kişinin mevcut bir enfeksiyonu olup olmadığını gösteremeyebilir, çünkü serokonversiyon, viral enfeksiyondan sonra antikor oluşumu 1-3 hafta sürebilir. Diğer yandan, bir antikor yanıtının gelişimi konakçıya bağımlı olabilir ve zaman alabilir. SARS-CoV-2 durumunda, bazı hastalar daha erken antikor geliştirebilse de, hastaların çoğu maruziyetten yedi (7) ile on bir (11) gün sonra serokonversiyona uğrar [44]. İnsan serumu veya plazmasındaki SARS-CoV-2 viral proteinlerinin ve/veya antikorlarının tespiti için çok sayıda serolojik immünolojik test geliştirilmiştir. IgM ve IgG antikorları, ticari immünolojik testlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespiti için en yaygın kullanılan biyobelirteçlerdir. Tablo 1, COVID-19 tanısı için FDA durumları ile birlikte şu anda mevcut olan serolojik testleri göstermektedir.

Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA), bir SARS-CoV-2 tanı testi olarak kullanılmaktadır. Rekombinant viral nükleokapsid proteinlerine ve rekombinant viral spike proteinlerşne karşı oluşan IgM ve IgG antikor seviyelerini saptamak için kullanılmaktadır [45]. Yapılan çalışmalar, spike proteine karşı oluşan IgM'yi saptamanın daha duyarlı olacağını ortaya koymuştur. ELISA ve immünokromatografik Test (GICA) performansının değerlnedirildiği başka bir çalışmada, Hızlı test süreleri ve gözlemlenen yüksek duyarlılık, örnek toplama kolaylığı (svap örneklerine kıyasla sağlık personeli için minimum risk teşkil eden kan) ve düşük yanlış negatif oranları nedeniyle RT-PCR'ye üstün alternatif testler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda, on beş dakikalık bir test süresiyle IgG-IgM antikoru saptayabilen kitler geliştirilmiştir [46]. SARS-CoVa benzer türlerin çapraz reaktif antikorlarının başka bir amaca dönüştürülüp kullanılması uygulanabilir bir fikir olsa da, ilginç bir rapor bazı tuzaklara dikkat çekiyor [47].

SARS-CoV ve SARS CoV-2 arasındaki yakın bezerliğe rağmen, yazarlar, SARS-CoV nötralize edici antikorları (CR3014 ve m396 gibi) hedefleyen oldukça güçlü reseptör bağlanma bölgesinin SARS-CoV-2 spike proteinine bağlanmada başarısız olduğuna dikkat çekiyor. Bu, yeni patojenlerin etkin yönetiminin yeni antikorların geliştirilmesini gerektirebileceğini ve mevcut terapötikleri yeniden kullanmak için bu homolojiye dayalı stratejilerin titizlikle incelenmesi gerektiğini gösterir. Bununla birlikte, antikor temelli yaklaşımlara aşırı güvenmek pratik değildir. Nükleik asit probları tasarlamak çok daha basit bir süreçtir ve çok daha hızlı bir şekilde konuşlandırılabilir. Ayrıca, enfeksiyonun erken evrelerinde, dolaşımda önemli bir IgG/IgM titresi birikene kadar antikorların saptanması zor olabilir. Bu, büyük ölçekli taramalar sırasında, özellikle de deneklerin periyodik olarak örneklenmesi ve uzun süreli gözlemin mümkün olmadığı durumlarda, önemli yanlış negatif oranlarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, yukarıda tartışıldığı gibi antikor bazlı tekniklerin göze çarpan avantajlarına rağmen, birkaç test kiti ve saha testi protokolü, PCR amplifikasyonu bazlı metotlar alanında kalmıştır.

Tablo 1. COVID-19 tanısı için şu anda mevcut olan serolojik testler

Teknik	Yorum	FDA ONAYI	Referans
ELISA	SARS-CoV-2 N ve S proteinlerinin, ELISA tahlillerinin geliştirilmesi için önemli antijenik bölgeler olduğu bildirilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, anti-N veya anti-S IgG, IgM antikorları veya her ikisini tespit eden 14 ELISA tabanlı COVID19 testi bildirmiştir. S-tabanlı ELISA'lar, N-tabanlıdan daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir.	EVET	48,49
Virüs Nötralizasyon Testi	Virüs Nötralizasyon Testi, hastanın kanındaki nötralize edici antikorları tespit eden mevcut altın standart serolojik testtir. Bu test de canlı bir virüs kullanıldığı için biyogüvenlik düzeyi 3 laboratuvarlarda çalışma yapılmalıdır. Nötralize edici antikorları da tespit eden vekil virüs nötralizasyon testi adı verilen başka bir protokolde canlı virüsün kullanılmasından kaçınılır.	EVET	50,51
Hızlı Yanal Akış İmmünoassay (LFIA) Testleri	Bu yöntemler, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda daha uygundur ve düşük teknik becerilere sahip personel tarafından gerçekleştirilebilir. LFIA, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt olarak bireyler tarafından üretilen IgM ve IgG'yi tespit eder. IgG-IgM kombine antikor testinde algılama hassasiyeti, bireysel IgG veya IgM antikor testinden daha yüksektir. Optimum performans açısından insan serumunda anti-SARS-CoV-2 IgG'yi saptamak için lantanit katkılı polistiren nanoparçacık bazlı LFIA'nın kullanımının kolloidal altın bazlı LFIA'lardan daha iyi olduğu bildirilmiştir.	HAYIR	52,53

2.3. COVİD-19 Tanısında Radyolojik İnceleme

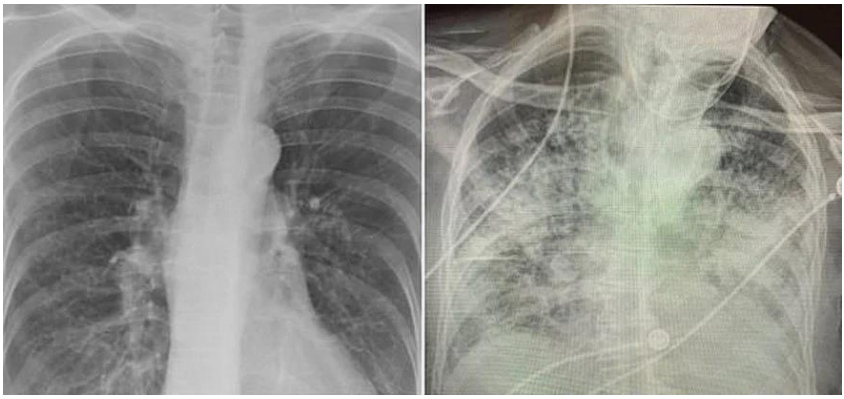
Hastalığın ilk günlerinde ve viral yükün düşük olduğunda nazofarengeal sürüntü (RT-PCR) testleri birkaç kez tekrar edilmesine rağmen sonuç negatif olabildiği gibi erken dönemde BT, Akciğer röntgeni COVID-19 tanısında önemli bir rol oynamaktadır.[54] Radyolojik tanı yöntemleri ayırıcı olup tanıya yardımcı olmaktadır. Fang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

[55] BT'nin COVID-19 tanısında duyarlılığı %98, RT-PCR'nin duyarlılığı %71 olarak tespit edilmiştir. RT-PCR testi COVID-19 'un tespitinde standart yöntemler olmasına rağmen, akciğer grafisi ve kontrastsız BT pnömoninin tanı aracı olmakla birlikte evrelemesinde de önemli bir role sahiptir [56, 57, 58, 59]. COVID-19 için akciğer grafisi ve toraks BT en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Bunun yanında, Toraks ultrason da bazı merkezlerde tanı ve takip amacıyla kullanılmıştır.

2.3.1. Akciğer Grafisi

COVİD-19 şüphesi olan hastalar için ülkemizde akciğer grafisi ilk yapılması görüntüleme çalışmasıdır [60]. Akciğer grafisinin duyarlılığı %30-60 aralığındadır. Çekilen akciğer filminde grafinin normal olması, akciğerde dokusal değişikliğin görülmemesi pnömonin olmadığı sonucunu ifade etmemektedir. Tanıyı net olarak ortaya koyabilmek için kontrastsız BT uygulamasına geçilmelidir. Genellikle akciğer parankiminde yamasal veya diffüz infiltratif opasite artımları gözlenir . Buzlu cam opasitesi 919 hastanın %88'inde izlenmiş olup en sık oluşan görüntüleme bulgusu olarak rapor edilmiştir [61]

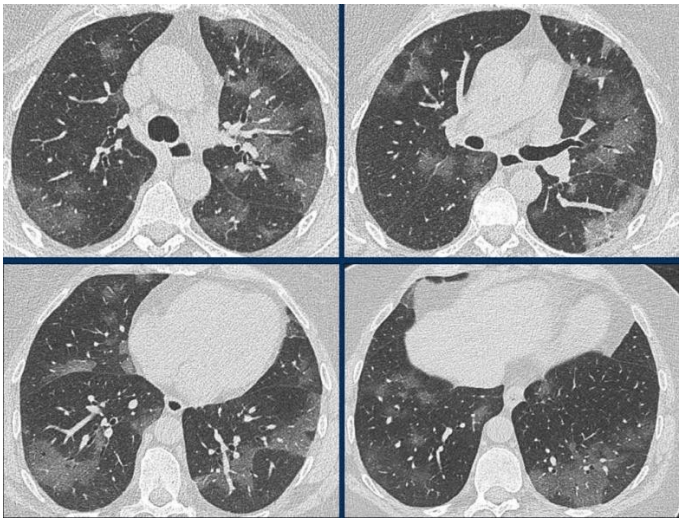
Wong ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında yapmış olduğu çalışmalarında ilk başvuruda 44(%69), sonraki günlerde 7 hastada akciğer grafisinde anormal bulgular saptamış ve bu hastaların grafilerinde en sık %59 (n=30) oranında konsolidasyon, %41 (n=21) oranında buzlu cam görünümü izlenmişlerdir . Yine aynı çalışmada ,görülen bilateral bulgularla akciğer grafisinin duyarlılığını %69 olarak saptamış olup çekilen radyografide bulguların hastalığın başlangıcından 10-12 gün sonra ortaya çıktığı tespit edilmiştir [62].



Şekil 1: Soldaki görselde sigara içen bir bireyin akciğer filmi görülürken sağda ise corona virüsünü yenmiş bir bireyin akciğerlerinde periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışı izlenmektedir.

2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Hastanın alacağı radyasyon dozunun yüksek olması nedeni ile çocuk ve genç yaş grupta akciğer röntgenogramı, BT'den önce uygulanacak prosedür olarak tercih edilmelidir . COVID-19 görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgular çoğunlukla, düzensiz buzlu cam opasiteleri olarak saptanmıştır. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada tekrarı yapılan BT incelemesi ile , hastalığın seyri ve erken tedavi edebilmek için yararlı olacağı vurgulanmıştır. Eğer hastanın şikayeti olmasına rağmen görüntüleme bulguları normalde olsa bulaşı engelleyebilmek adına her hastadan sonra dezenfeksiyon yapılmasının zorluğu ve radyasyonun sebep olacağı risk düşünülerek radyografi cihazlarının kullanılması önerilmektedir [63]. Ülkemizde düşük doz kontrastsız toraks BT ateşi olup ,öksürük şikayeti olmayan ve röntgeni normal olan hastalarda; yüksek doz kontrastsız toraks BT, ateş ve öksürüğü olan, 50 yaş üzeri veya komorbid hastalığı olanlarda yapılması Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmektedir [58]. Yapılan BT çekimlerinde COVİD-19 saptanan hastalarda sıklıkla ,bronşiyal ve vasküler yapılarda silinme olmaksızın alveollerde kısmi dolgunluk, hiyalin membranın sebep olduğu bulanıklık; sıklıkla bilateral veya periferal yerleşimli, posterior ve inferior segmentlerde buzlu cam dansiteleri görülmektedir [61]. Hava yollarında ise inflamasyon, bronş duvarlarında hasar nedeniyle dansite artışı ve bronşektazi parankim dokuda genişlemiş bronşiollerin oluşturduğu hava bronkogramları , hava kabarcığı işareti ile tarif edilmektedir [64]. Genellikle BT bulguları; buzlu cam görünümü, kaldırım taşı görünümü ,konsolidasyon, , hava bronkogramı, vasküler genişleme, bronşlarda değişiklik (genişleme ve duvar kalınlaşmaları) olarak sıralanabilir. Akciğerler parankim dağılımı ise bilateral, periferal ve dorsal (posterior), daha çok orta ve alt zonlarda, multilober olma eğiliminde olmakla birlikte peribronkovasküler yayılım da görülebilir [65].



Şekil 2: Toraks BT aksiyal planda, bilateral buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar.

Sonuç olarak; COVİD-19 pandemisinde erken tanı ve izolasyonun sağlanabilmesi hastalığın yayılması, tedavisi için çok önemlidir. Erken tanı yada hastalık takibinde her ne kadar Toraks BT', RT-PCR'dan üstün olsada ,hastalığın tanısı mutlaka RT-PCR testi yapılarak doğrulanmalıdır. Elde edilen sonuçlar hastanın klinik bulguları ile değerlendirilip diğer viral pnömonilerden, atipik ve tipik bakteriyel pnömonilerden, ayrılmalıdır [66] .

3. Referanslar

[1] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 181(2):271–280.e8.

[2] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect, 9:221–236.

[3] Jin YF, Yang HY, Ji WQ, et al. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses, 12:372.

[4] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy, 75(7):1730–1741.

[5] Spinato G, Fabbris C, Poiesel J, et al. (2020). Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 Infection. JAMA, 323:2089–2091.

[6] World Health Organization. Overview of coronavirus (COVID-19). [cited 2022 Feb 06]. Available from: https://covid19.who.int/

[7] Rothan H, Byrareddy SN. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun, 109:102433.

[8] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 60. 2020.

[9] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 68. 2020.

[10] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 80. 2020.

[11] Wang W, Tang J, Wei F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. J Med Virol, 92:441–447.

[12] Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 – how it spreads. Available from: https://www.cdc.gov/corona virus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads. html? CDC_ AA_refVal=https%3A%2F%2 Fwww.cdc.gov%2 Fcoro navirus %2F2019-

[13] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. (2020). The incubation period of corona- virus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med, 172:577–582.

[14] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med, 382:970–971.

[15] Huang C, Wang Y, Li X, et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395:497–506.

[16] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. (2020). Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA, 323 (18):1775–1776.

[17] Italian National Institute of Health. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. 2020. [cited 2020 Jun 5]. Available from: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths

[18] Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ, 11:29.

[19] Stelzig KE, Canepa-Escaro F, Schiliro M, et al. (2020). Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 318(6): L1280–L1281.

[20] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 response team. preliminary estimates of the prevalence of selected under-lying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. Morbidity Mortality Weekly Rep. 2020;69:382–386.

[21] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA. 2020;324(8):782–793.

[22] Alsharif, W., & Qurashi, A. (2021). Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography*, *27*(2), 682-687.

[23] CDC's Diagnostic Test for COVID-19 Only and Supplies: CDC; 2020 [updated 2020 Jul 15; 2020 Sep 30]. Available from: https://www.cdc. gov/coronavirus/ 2019-ncov/lab/virus-requests. html.

[24] Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19: CDC; 2020 [updated 2020 Jul 8]. Available from: https://www. cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/ guidelines-clinical-specimens.html.

[25] Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020; 323(18):1843–1844..

[26] Cohen J. Chinese researchers reveal draft genome of virus implicated in Wuhan pneumonia outbreak. Science; 2020. Available from: https://www.sciencemag.org/news/2020/01/chinese-researc hers- revealdraft-genome-virus-implicated-wuhan-pneumo niaout break

[27] Park M, Won J, Choi BY, et al. Optimization of primer sets and detection protocols for SARS-CoV-2 of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using PCR and real-time PCR. *Exp Mol Med*. 2020;52(6):963–977..

[28] Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045..

[29] VanGuilder HD, Vrana KE, Freeman WM. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. *Biotechniques*. 2008;44(5):619–626.

[30] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579(7798):270–273.

[31] Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. (2020). Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. Clin Chem, 66(4):549–555.

[32] Shi J, Han D, Zhang R, et al. (2020). Molecular and serological assays for SARS-CoV-2: insights from genome and clinical characteristics. Clin Chem, 66(8):1030–1046.

[33] Chan JF, Yip CC, To KK, et al. (2020). Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the Novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. J Clin Microbiol, 58(5):e00310-20.

[34] Accelerated Emergency Use Authorization (EUA) Summary Orig3n 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Test (ORIG3N, INC.) FDA; 2020. Available from: https://www.fda.gov/media/136873/download

[35] Lohse S, Pfuhl T, Berko-Gottel B, et al. (2020). Pooling of samples for testing for SARS-CoV-2 in asymptomatic people. Lancet Infect Dis, 20(11):P1231–P1232.

[36] Garg J, Singh V, Pandey P, et al. (2021). Evaluation of sample pooling for diagnosis of COVID-19 by Real time PCR- A resource saving combat strategy. J Med Virol, 93(3):1526–1531.

[37] Pooled Sample Testing and Screening Testing for COVID-19: FDA; 2020. Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/ corona virus- covid-19-and-medical-devices/pooled-sample-testing-and-screening-testing-covid-19.

[38] Tahamtan A, Ardebili A. (2020). Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. Expert Rev Mol Diagn, May;20(5):453–454..

[39] Habibzadeh P, Sajadi MM, Emami A, et al. (2020). Rate of re-positive RT-PCR test among patients recovered from COVID-19. Biochem Med (Zagreb), 30(3):030401..

[40] Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, et al. (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano, 14(4):3822-3835..

[41] Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. (2020). Antibody responses to SARSCoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med.

[42] Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. (2020). A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nat Med, 26(7):1033–1036. 86.

[43] Wah TC, Ni CW, Xijian Q, et al. (2020). A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2– spike protein–protein interaction. Nature Biotechnology, 38 (9):1073–1078. http://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z.

[44] Patel R, Babady E, Theel ES, et al. (2020). Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/ COVID-19. MBio, 11(2).

[45] Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, et al. (2020). Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. J. Clin. Microbiol doi: 10.1128/JCM.00461-20. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

[46] Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, et al. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J. Med. Virol, doi: 10.1002 /jmv.25727. .

[47] Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, et al. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. Emerg. Microbes. Infect, 9:382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.

[48] Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. (2020). Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol, 58(6).e00512-20 103.

[49] Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. (2020). Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A MetaAnalysis. Diagnostics, 10(5):319

[50] Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. (2020). A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. Nat Biotechnol, 38(9):1073-1078. 105.

[51] Nie J, Li Q, Wu J, et al. (2020). Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect, 9(1):680-686.

[52] Nie J, Li Q, Wu J, et al. (2020). Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect, 9(1):680-686.

[53] Vashist SK. (2020). In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. Diagnostics, 10(4):202 107.

[54] Kang Z, Li X, Zhou S. (2020). Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. Eur Radiol, 30:4356–7.

[55] Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. (2020). Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology, 296:115–7.

[56] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395:1054–62.

[57] Ufuk F, Savaş R. (2020). Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). Turk J Med Sci, 50:664–78.

[58] 5. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med, 8:420–2.

[59] Erturk SM. (2020). CT of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Reference Standard Is Needed. AJR Am J Roentgenol, 215:W20. [CrossRef]

[60] COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (2 Nisan 2020). T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı müdürlüğü,

[61] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol, 215:87–93.

[62] Ho Yuen Frank Wong HYSL, Ambrose Ho-Tung Fong (2020) Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. Radiology. doi:https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160.

[63] ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection (2020) American College of Radiology. https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements /Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection.

[64] Zheng Ye YZ, Yi Wang, Zixiang Huang, Bin Song (2020) Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. European Radiology. doi:10.1007/s00330-020-06801-0

[65] Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. European radiology, 30(8), 4381-4389.

[66] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Management ftZHoWUNC, Research Team E-BMCoCIE, Promotive Association for M, Health C (2020) A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 7 (1):4. doi:10.1186/s40779-020-0233-6

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 30

Ekstraselüler Veziküller ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

(Hatice Yıldırım Yaroğlu)

Ekstraselüler Veziküller ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Hatice Yıldırım Yaroğlu
Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
E-mail: haticeyldrm@yahoo.com

1. Ekstraselüler Veziküller

Ekstraselüler veziküller (EV), endozom veya plazma zarından köken alan, zarla sınırlı veziküllerin heterojen bir ailesidir ve evrimsel olarak korunmuş bir süreçte hem prokaryotik, hem de ökaryotik hücrelerden salınır (1). EV'ler, proteinler, lipidler, mesenger RNA (mRNA) ve mikroRNA (miRNA) gibi biyoaktif moleküller taşıyan membranöz veziküllerdir (2). Bu veziküller, hücreden hücreye iletişim aracı olarak hem normal hücreler hem de kanserli hücreler tarafından salgılanır. Sinyaller ya vezikül membran proteini ile alıcı membran proteini arasındaki doğrudan etkileşimle ya da vezikül içeriğinin alıcı hücre tarafından içselleştirilmesiyle iletilir. Başlangıçta, EV'lerin serbest bırakılmasının, istenmeyen materyalleri hücrelerden atmak için bir bertaraf mekanizmasının parçası olduğu düşünülüyordu (3,4). Sonraki araştırmalar, EV'lerin salınımının aynı zamanda normal fizyolojik süreçte olduğu kadar patolojik süreçte de yer alan hücreler arası iletişimin önemli bir aracısı olduğunu göstermiştir (5-7). EV'ler çeşitli subselüler bölümlerden köken alır ve kaynak hücreden türetilen biyolojik içerikleri ortalama 20-1000 nm çapında çevreleyen iki katmanlı proteolipidlerden oluşur (8). EV'lerin moleküler oluşum mekanizmaları, kargo sınıflandırması ve veziküllerin salınması hala büyük ölçüde keşfedilmemiştir (9). EV'ler, doku onarımı ve pıhtılaşma gibi fizyolojik ve ateroskleroz, hipertansiyon ve miyokard enfarktüsü gibi patolojik süreçlerin düzenlenmesine kargolarını hedef hücreye bırakarak katkıda bulunur. Bu nedenle, EV'lerin koruyucu, rejeneratif tıpta ve kardiyovasküler patofizyolojide terapötik araçlar olarak potansiyel uygulamaları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (10). EV'ler eksozomlar, mikro veziküller ve apoptotik cisimler olmak üzere temel olarak üç gruba ayrılır (11).

a) Eksozomlar

Eksozom terimi, retikülositten olgun eritrositlere dönüşüm sürecinde Dr. Rose Johnstone tarafından tanımlanmıştır. Dr. Johnstone, olgunlaşan retikülositlerin sitoplazmalarında tek tip boyutta (30-100 nm) küçük zarla çevrili veziküllerle dolu büyük keseler içerdiğini saptamıştır. Daha sonra transferrin'i bu keselerde bol miktarda bulunan bir zar proteini olarak

tanımlayarak transferrin reseptörüne karşı bir monoklonal antikorla işaretlemesiyle, daha büyük keselerin sonunda hücrenin plazma zarıyla birleştiğini ve küçük zarla çevrili yapıları serbest bıraktığını ortaya çıkarmıştır. Daha sonraki çalışmalar, retikülosit olgunlaşması sırasında membranların ve proteinlerin (örneğin transferrin) uzaklaştırıldığı mekanizma olarak bu veziküllerin salgılanmasını doğrulamıştır. Veziküler sekresyon süreci "ters endositoz"a benzediğinden, küçük ekstrüde veziküller "eksozomlar" olarak adlandırıldı. Başka bir bağlamda, "eksozom" terimi aynı zamanda çok alt birimli bir RNA yıkım kompleksini belirtmek için de kullanılır (12-14).

Eksozomların çapları 30 ila 100/150 nm arasındadır ve hemen hemen tüm memeli hücreleri tarafından salgılanan küçük zar parçalarıdır. Eksozomlar, plazma zarının endozomal ağının bir kısmı ile füzyonu yoluyla oluşur. Bunlar, bir lipid çift tabakası, transmembran ve membrana bağlı olmayan proteinler ve Annexin, GTPase, Rab ve flotillin gibi proteinlerin yanı sıra taşıma için gerekli endozomal sıralama komplekslerinin bileşenleri (ESCRT) olan Alix, ısı şok proteinleri (HSP'ler), Tsg101, integrinler ve tetraspaninler (CD63, CD81 ve CD82) ile tanımlanırlar (15). Eksozomların biyogenezinin, plazma zarının özel bölgelerinden endositik EV'lerin oluşumu ile başladığı ve çoklu veziküler gövdelerde intraluminal veziküllerin oluşumunu içerdiği bildirilmiştir. Endozomlar erken endozomlar, geç endozomlar ve geri dönüşüm endozomları olarak üç farklı alt bölüme ayrılabilir. Yeni doğan veziküller hücrenin plazma zarından ayrılarak erken endozoma taşınır ve birbirleriyle birleşirler. Erken endozom, endositik yolda ana ayırma kutbu olarak işlev gören bir bölme oluşturur. Erken endozom endositik veziküllerle birleşir ve içeriklerini geri dönüşüme, degredasyona veya ekzositoza yönelik olanlara dahil eder. Geri dönüşüme gönderilen içerikler, geri dönüşüm endozomlarına ayrılır. Erken endozomun asidik ortamında, birçok içselleştirilmiş zar reseptörü konformasyonlarını değiştirir ve ligandı serbest bırakır. Ayrışmış endositik ligandlar, parçalanacak lizozomlara ayrılır. Reseptörler ve tutulan ligandlar ise plazma zarına geri dönerler veya geç endozoma doğru iletim yaparlar (4,12,16).

Erken endozomların bir kısmı daha sonra geç endozomlar olmak için bir dizi dönüşüme uğrar. Bu dönüşüm sırasında yapısı bozulan içerikler, tercihen geç endozomların lümenine tomurcuklanarak 30-100 nm veziküllere ayrılır. Geç endozomlarda, proteinler lizozomal yolu takip ederek bozunmaya uğrarlar veya çoklu veziküler cisimlerden tomurcuklanan daha küçük veziküller (intraluminal veziküller) içine dahil olurlar Bu geç endozomlarda çok sayıda küçük veziküllerin (küçük veziküller bazen intraluminal veziküller veya ILV'ler olarak adlandırılır) varlığı göz önüne alındığında, bunlar aynı zamanda multi-veziküler cisimler (MVB'ler) olarak da bilinir (14). Geç endozomların ya lizozomlarla ya da plazma zarıyla kaynaşması

hedeflenir. Bir lizozomla füzyon, geç endozom içeriğinin tahrip olmasına neden olacaktır. Daha sonra çoklu veziküler cisimler plazma zarına taşınır, hücre dışı ortamda birleşir ve içeriklerini serbest bırakır. Öte yandan, plazma zarı ile füzyon, 30-100 nm veziküllerin hücre dışı boşluğa salgılanmasıyla sonuçlanır. Bu salgılanan veziküller eksozomlardır (12-16).

b) Mikroveziküller

Mikro parçacıklar veya ektozomlar olarak da adlandırılan mikro veziküller, 100 nm ila 1.0 µm arasında değişen bir çapa sahiptir. Eksozomların biyogenezi, plazma zarının doğrudan dışa doğru tomurcuklanması ve bölünmesi yoluyla ortaya çıkan veziküllerden farklıdır. Bu vezikülleri biyogenez şekillerinden ayırt etmek için, ikinci sınıf veziküllere sıklıkla mikroveziküller denir. Bu vezikülleri tanımlamak için "ektozomlar" terimi de kullanılmıştır. Mikroveziküller, eksozomlara göre boyut olarak daha büyük (50-2.000 nm) olma eğilimindedir, ancak boyut aralıkları bu iki vezikül türü arasında örtüşmektedir. Biyogenez mekanizmasının, aralarındaki birincil ayrım olmaya devam ettiğini belirtmek önemlidir. Plazma zarındaki hücre iskeleti değişikliklerini tetikleyen kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile plazma zarından taşınarak hücre dışı boşluğa salınırlar. Dış sinyaller tarafından uyarılan hücre içi kalsiyum artışı, flippazlar (içe yönlü pompalar), floppazlar (dışarı yönlü pompalar) ve scramblazlar (enzimler) gibi farklı enzimlerin aktivitesine etki ederek çift fosfolipid tabakasında asimetri kaybına neden olur. Bu enzimler, fosfatidilserin hareketini iç zardan dış zar tarafına kontrol eder. Kalsiyum iyonları, aktin hücre iskeletini değiştiren ve plazma zarının altında aktin'in ayrılmasını sağlayan jelsolin ve kalpain gibi enzimlerin aktivasyonunda yer alır. Bu, plazma zarının eğriliğini ve çıkıntısını değiştirir ve zardan mikro vezikül ayrılmasına izin verir (15, 16).

c) Apoptotik Cisimler

Apoptoz, normal ve kanserli hücreler için önemli bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Apoptoz ile ölen bir hücre, nükleer kromatinin yoğunlaşması ile başlayan, ardından membran kabarması ile başlayan ve hücresel içeriğin apoptotik cisimler veya apoptozomlar olarak adlandırılan farklı zarla çevrili veziküllere parçalanmasına kadar ilerleyen birkaç aşamada ilerler. Ancak, eksozomlar ve mikroveziküller normal hücresel süreçler sırasında salgılanır, apoptotik cisimler ise sadece programlanmış hücre ölümü sırasında oluşur. Apoptotik cisimlerin boyutu genellikle daha büyüktür (500-4.000 nm) ve veziküller içinde organellerin varlığı ile karakterize edilirken, bu işlem sırasında daha küçük veziküller (50-500 nm) de salınır (17). Bu daha küçük veziküllerin apoptoz sırasında meydana gelen zar kabarmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. Mevcut

veriler, zar kabarmasının kısmen aktin-miyosin etkileşimi aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Normal gelişim sırasında, çoğu apoptotik cisim makrofajlar tarafından fagosite edilir ve lokal olarak temizlenir. Bu temizlenme, fagositler üzerindeki tanıma reseptörleri arasındaki spesifik etkileşimler ve apoptotik hücre zarının bileşimindeki spesifik değişiklikler aracılığıyla sağlanır (18). Bu değişiklikler arasında en iyi karakterize edileni, fosfatidilserinin lipid tabakasının dış kısmına translokasyonunu içerir. Bu transloke fosfatidilserinler Annexin V'e bağlanır ve fagositler tarafından tanınır. İyi karakterize edilmiş bir başka membran değişikliği, yüzey moleküllerinin oksidasyonunu içerir. Bu değişiklikler, trombospondin veya kompleman proteini C3b'nin bağlanması için alanlar yaratır. Trombospondin ve C3b sırasıyla fagosit reseptörleri tarafından tanınır. Annexin V, trombospondin ve C3b bu nedenle apoptotik cisimlerin üç belirteci olarak bilinir (18-20).

1.1. Ekstraselüler veziküllerin izolasyonu

EV'ler kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, lenfatikler, gözyaşı, tükürük ve burun salgıları, asit ve meni dahil olmak üzere çeşitli biyolojik sıvılardan izole edilmiştir. İzolasyon için en iyi yöntem konusunda genel bir fikir birliği yoktur. İzolasyon için tarif edilen yöntemler, büyük hücresel kalıntıları uzaklaştırmak için adım adım santrifüjlemeyi ve ardından nano boyutlu vezikülleri peletlemek için ultrasantrifüjde 100.000 g'de uygulanır (21). Sükroz gradyanları kullanılarak yoğunluk gradyanı ile saflaştırma da yapılabilir (22). Diğer izolasyon yöntemleri seri filtrasyon kullanımı ve spesifik olarak EV'lerde proteinlere yönelik antikorlarla konjuge edilmiş manyetik boncuklar kullanılarak elde edilir. Genel olarak, izole edilmiş parçacıklar, ışık mikroskobu ile görüntülenemeyecek kadar küçüktür. Preparatın saflığı elektron mikroskobu veya lazer saçılım izleme kullanılarak doğrulanır. EV'lerde proteinler Western blothlama yöntemi ile partikül proteinlerini saptamak için sıklıkla uygulanır (20-23).

1.2. Ekstraselüler Veziküllerin Özellikleri

EV içeriği özellikle vezikülün lokalizasyonunu, hücresel kökenini ve salgılama mekanizmasını yansıtır. Bununla birlikte, EV'lerde yaygın olarak bir dizi protein bulunur (24). Bu proteinler, tetraspaninler (CD81, CD9 ve CD63), spesifik stres proteinleri (HSP90 [ısı şoku proteinleri]),Transport kompleksleri için gerekli Endozomal Sıralama Kompleksleri (ESCRT (Tsg101, Alix)), membran füzyonunda yer alan proteinler (Rabs, ARF6) ve sinyal proteinleri gibi vezikül trafiği ve biyogenez ile ilişkilidir (25). Yıllarca eksozomlara özgü olduğu düşünülen bu proteinlerin, mikroveziküller gibi daha büyük veziküllerde de saptanabileceği konusunda artık hemfikir olunmuştur. Ek olarak, bu proteinlerin tüm EV alt popülasyonlarında tek tip

olmayan bir dağılımına işaret etmektedir. EV'ler, yüzeylerinde üretildikleri hücrelerin özelliği olan membran reseptörlerini de taşırlar. Yüzey moleküllerine ek olarak, EV'ler sitokinler, büyüme faktörleri ve transkripsiyon faktörleri gibi önemli çözünür aracıları da taşır. Genellikle EV'lerde bulunan zenginleştirilmiş lipidler; sfingomyelin, kolesterol, fosfatidilserin, seramid ve glikosfingolipidlerdir. Fosfatidilserin, dış yüzeylerinde bulunan karakteristik EV belirteçlerinden birini temsil eder. Fosfatidilserin içermeyen mikroveziküllerde tanımlanmıştır (26). EV'ler proteinlere ve lipitlere ek olarak küçük ve uzun, kodlayan ve kodlamayan RNA (mRNA, miRNA ve lncRNA), diğer sitozolik bileşenler ve moleküller gibi genetik materyali de içerir. Bazı araştırmalar, EV'lerde genomik ve mitokondriya lcDNA'nın varlığını da bildirmiştir. Lipid çift katmanlı EV'ler, genetik kargolarını kapsüller ve onu enzimatik sindirimden korur (24-27).

2. Ekstraselüler Veziküllerin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

EV'ler, plazma (28), tükürük (29) ve idrar (30) dahil olmak üzere biyolojik sıvılarda da (31) bulunur. Kan, yüksek konsantrasyonlarda EV'ler içerir ve EV'lerin seviyeleri ve içerikleri kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve ateroskleroz dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarında değişir (32, 33). Bu nedenle, EV'ler KVH'da potansiyel biyobelirteçler olarak araştırılmıştır. Preklinik araştırmalar EV'in KVH izleme için yararlı bir araç olabileceğini göstermiştir ve klinik çalışmalarda bazı eksozom alt tiplerinin KVH'da endotelyal disfonksiyonuna neden olduğu öne sürülmüştür (34) . Akut koroner sendromda (AKS) stabil anginaya göre daha yüksek mikrovezikül seviyeleri gözlenmiştir (35). Aynı zamanda, AKS'li hastalarda sağlıklı bireyler ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalara oranla dolaşımdaki prokoagülan mikrovezikül seviyelerinde artış gözlenmiştir. Mikroveziküller, endotelyal nitrik oksit (NO) aracılı dilatasyonu bozarak sistemik endotelyal vazokonstriksiyona neden olabilir. Miyokard enfarktüsü olan hastalardan izole edilen mikroveziküller, primer monositlerde ve THP-1 makrofajlarında in vitro olarak interlökin-8 salgılanmasını indükler, bu da AKS'de bir pro-inflamatuar etki olduğunu düşündürür. Ayrıca, eksozomlar, AKS'de kardiyak hipertrofi ve fibrozisin bir modülatörü olan miRNA-208'i up regüle edebilir. Bugüne kadar az sayıda çalışma vasküler dokularda eksozomların varlığını ve bunların ateroskleroz ile ilişkisini araştırmıştır. Yapılan çalışmalarda insan aterosklerotik plaklarında eksozomların varlığı saptanmış ve aterosklerotik lezyonlardan gelen düz kas hücreleri ve endotel hücrelerin hücre dışı boşlukta eksozomlar üretebileceği ve salgılayabileceği bildirilmiştir (36-38). Ayrıca, makrofajlardan üretilen eksozomlar, aterosklerotik lezyonlarda yüksek oranda mevcuttur ve lipid çekirdek gelişimi, inflamasyon ve trombüs oluşumunda da rol oynamaktadır. Birkaç çalışma, dolaşımdaki EV'ler ile Framingham Risk Skoru (39), koroner kalsifikasyon (40) ve periferik arter hastalığı (41) arasında bir ilişki olduğunu

göstermiştir. Stabil Koroner arter hastalarnda dolaşımdaki düzeyleri artan mikroveziküller olduğu (CD144, CD31 ve Annexin V) bildirilmiştir. Bu EV'ler, majör kardiyovasküler olaylarla en güçlü şekilde ilişkili olan miRNA-199a ve miRNA-126'yı da içeriyordu (42). Mikroveziküller ve eksozomlar, endotelde inflamatuar kaskadda ve erken aterosklerotik lezyon oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Mikroveziküller, monositlerin endotelyuma bağlanmasını ve aterosklerotik plağa göç etmelerini destekler. In vitro çalışmalar, monosit ve lökosit aktivasyonunun ve yapışmasının, miRNA-10'u monositlere aktaran mikroveziküller tarafından düzenlendiğini ve böylece aktive edilmiş B hücrelerinin (NF-kB) enflamatuar yolunun nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısını hedeflediğini göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, apoptotik hücrelerden salınan mikroveziküllerin, monositlerdeki canlı hücrelerden gelen mikroveziküllere göre daha az inflamatuar yanıtı tetiklediğini ve bu etkiyi bu mikroveziküllerde bulunan spesifik miRNA içeriğiyle, yani miR-155, miR-34b ve miR-34a ile gerçekleştiğini göstermiştir (38,43,44).

Kalpte endotel hücreleri, kardiyomiyositler, makrofajlar ve fibroblastlar EV'lerin ana kaynaklarıdır. Kardiyovasküler hastalıklarda EV salınımının arttığı ve EV moleküler kargosunun transferinin kalp üzerine koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Miyokardiyal dokular, içeriği uyarana bağlı olarak önemli ölçüde değişebilen EV'leri serbest bırakabilir (45-47). Kardiyomiyositten üretilen EV'ler, flotillin-1 ve caveolin 3 gibi hücresel belirteçleri, tropomiyosin, miyomisin ve kardiyak tip miyosin bağlayıcı protein C (MYBPC3) dahil olmak üzere sarkomerik ve mitokondriyal proteinleri ifade eder (45). Ayrıca hipoksi, EV sekresyonunu ve içeriğini düzenler. Hipoksi, hipoksiye adaptif yanıta aracılık etmede önemli bir transkripsiyonel faktör olan hipoksi ile indüklenebilir faktör la'nın (HIF-la) ekspresyonunu ve çok işlevli bir proinflamatuar sitokin olan hücrenin hayatta kalması, farklılaşması, çoğalması ve ölümü gibi çeşitli hücresel olaylarda önemli rolü olan tümör nekroz faktörünün (TNF-a) ekspresyonunu uyarır. Örneğin, Mezenşimal kök hücrelerde ve endotelyal hücrelerde (EH) hipoksiye kronik maruz kalma, nötr sfingomiyelinaz 2'nin ekspresyonu yoluyla HIF-la'yı veren eksozomu arttırır. Eksozom biyogenezinin bir protein düzenleyicisi olan, eksozomları apoptozu engelleyebilen ve anjiyogenezi destekleyebilen, böylece miyokardiyal onarıcı işlevler uygulayabilen mezenşimal kök hücrelerde miRNA-210 ekspresyonunda yer almıştır. Bu nedenle, EV'lerin koruyucu potansiyelini arttırmak için hipoksi protokolleri kullanılabilir. Akut miyokard enfarktüsünden sonra kalpte yüksek oranda eksprese edildiği bulunan TNF-α, esas olarak kardiyak makrofajlardan ve kardiyomiyositlerden salınır. Kardiyomiyosit tarafından TNF-a salımının kesin moleküler mekanizmaları belirsizdir, ancak hipoksik durumda HIF-la'nın TNF-a'nın ekspresyonunu ve EV'ler yoluyla iletimini indükleyebileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de, immünoelektron mikroskopisi ve

immünoblotlama yöntemleri kullanılarak EV'ler içinde TNF-α saptanmıştır (51). Son zamanlarda, akut miyokard enfarktüsü olan hastaların plazmasında, dolaşımdaki miRNA'ların up regüle olduğu bildirilmiştir. Miyokardiyumu hasardan korumak için miRNA-30a ile zenginleştirilmiş EV'lerin HIF-1α'ya yanıt olarak kardiyomiyositlerden salındığı bildirilmiştir. Sağlıklı deneklerde saptanamayan hsa-miRNA-208a, akut miyokard enfarktüsü olan tüm hastalarda göğüs ağrısının ortaya çıkmasından 4 saat sonra, klasik belirteçler troponin ve kreatin-kinaz MB'den önce salındığı saptanmıştır. Daha yakın zamanlarda, kodlamayan RNA'lar (ncRNA) ve özellikle EV'ler tarafından bol miktarda taşınan dairesel RNA'lar (circRNA), kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel biyobelirteçler olarak önerilmiştir (47-51). Wang ve ark. (52) circRNA, mitokondriyal fisyon ve apoptozla ilişkili circRNA'nın kardiyak hücre ölümünü belirlemek için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir. Miyokard enfarktüsü geçiren bireylerde bulunan EV'lerden miyokardiyal hasarın biyobelirteçleri olarak kullanılabilen altı protein tanımlamıştır. Bu proteinler lipid metabolizmasına (APOD ve APOC3), kompleman aktivasyonuna (C1Q1A ve C5) ve trombosit aktivasyon yollarına (GP1BA ve PPBP) aittir (53,54). Bu proteinlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

EV'lerin kardiyovasküler hastalıklarda hem koruyucu hem de hastalık nedeni olabileceği ile ilgili çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ancak hala EV'lerin biyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. EV'lerin kapsamlı profilleme çalışmaları ile ek moleküler belirteçler de tanımlanabilir. EV'in alt tiplerinin ve bunların işlevsel özelliklerinin belirlenmesi ile kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni hedefler geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

3. Kaynaklar

[1] Deatherage, BL., Cookson, B.T.(2012). Membrane vesicle release in bacteria, eukaryotes, and archaea: a conserved yet underappreciated aspect of microbial life. Infect Immun.,80(6):1948-57.

[2] Femminò, S., D'Ascenzo, F., Ravera, F., Comità, S., Angelini, F., Caccioppo, A., Franchin, L., Grosso, A., Thairi ,C., Venturelli, E., Cavallari, C., Penna, C., De Ferrari, G.M., Camussi, G., Pagliaro, P., Brizzi, M.F. (2021) Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Reprograms Circulating Extracellular Vesicles from ACS Patients Impairing Their Cardio-Protective Properties.Int J Mol Sci., 24;22(19).

[3] F. Dignat-George, C.M. Boulanger, (2011) The many faces of endothelial microparticles, Arteriosclerosis. Thromb Vasc Biol, 31,27–33.

[4] Femminò, S., Penna, C., Margarita, S., Comità, S., Brizzi, MF., Pagliaro P. (2020)Vascul Extracellular vesicles and cardiovascular system: Biomarkers and Cardioprotective Effectors. Pharmacol, 135:106790.

[5] Fru¨hbeis, C., Fro¨hlich, D., Kra¨mer-Albers, E.M. (2012). Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication. Front Physiol. doi:10. 3389/fphys.2012.00119.

[6] Marcilla, A., Trelis, M., Corte´s, A. (2012) Extracellular vesicles from parasitic helminths contain specific excretory/secretory proteins and are internalized in intestinal host cells. PLoS One, 7(9).

[7] Luga, V., Zhang, L., Viloria-Petit, A.M. et al (2012). Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. Cell, 151:1542–1556.

[8] Zappulli, V., Friis, K.P., Fitzpatrick, Z., Maguire, C.A., Breakefield, X.O. (2016) Extracellular vesicles and intercellular communication within the nervous system. J Clin Invest, 126(4):1198-207.

[9] 9-Jouvenet, N. (2016) Dynamics of ESCRT proteins. Cell Mol Life Sci, 69(24):4121-33.

[10] Caccioppo, A., Franchin ,L., Grosso, A., Angelini, F., D'Ascenzo, F., Brizzi, M.F. (2019). Ischemia reperfusion injury: mechanisms of damage/protection and novel strategies for cardiac recovery/ regeneration, Int. J. Mol. Sci., 20(20):5024.

[11] Théry, C., Witwer, K.W., Aikawa, E., et al. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J Extracell Vesicles, 7: 1535750.

[12] Johnstone, R.M, Adam, M., Hammond, J.R., Orr, L., Turbide, C. (1987). Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). J Biol Chem 262(19):9412–9420.

[13] Pan, B.T., Teng, K., Wu, C., Adam, M., Johnstone, R.M. (1985). Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. J Cell Biol 101(3):942–948.

[14] Mitchell, P., Petfalski, E., Shevchenko, A.,, Mann, M., Tollervey, D. (1997) The exosome: a conserved eukaryotic RNA processing complex containing multiple 3'-->5' exoribonucleases. Cell, 91(4):457–46.

[15] Théry, C., Zitvogel, L., (2002). Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function, Nat Rev Immunol, 2 569–579.

[16] Tucher, C., Bode, K., Schiller, P., et al., (2018). Extracellular vesicle subtypes released from activated or apoptotic T-lymphocytes carry a specific and stimulus-dependent protein cargo, Front. Immunol. 9 534.

[17] Kerr, J.F., Wyllie, A.H., Currie, A.R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer, 26(4):239–257 94.

[18] Elmore, S. (2007) Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol 35(4):495–516 95.

[19] Ihara, T., Yamamoto, T., Sugamata, M., Okumura, H., Ueno, Y. (1998). The process of ultrastructural changes from nuclei to apoptotic body. Virchows Arch 433(5):443–447.

[20] Akers, J.C., Gonda, D., Kim, R., Carter, B.S., Chen, C.C.(2013). Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies . J Neurooncol, 113(1):1-11.

[21] Raposo, G., et al. 1996B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. J Exp Med, 183(3):1161– 72.

[22] Thery, C., et al. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. Curr Protoc Cell Biol, Chapter 3(Unit 3):22.

[23] Bunggulawa, E.J., Wang, W., Yin, T., Wang, N., Durkan, C., Wang, Y., Wang, G. (2018). Recent advancements in the use of exosomes as drug delivery systems, J. Nanobiotechnology, 16 (1) 81-81.

[24] Kalra, H., Drummen, G.P., Mathivanan, S. (2016). Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing. Int J Mol Sci, 20;17:170

[25] Colombo, M., Raposo, G., Théry, C. (2014). Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol, 30:255–289.

[26] Théry, C., Zitvogel, L., Amigorena, S. (2002) Exosomes: composition, biogenesis and function. Nat Rev Immunol, 2:569–579.

[27] Yáñez-Mó, M., Siljander, P.R., Andreu, Z. (2015). Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. J Extracell Vesicles, 4:27066.

[28] Lasser, C., Alikhani, V.S., Ekstrom, K., Eldh, M., Paredes, P.T., Bossios, A. (2011). Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. J Transl Med, 9:9.

[29] Berckmans, R.J., Sturk, A., van Tienen, L.M., Schaap, M.C., Nieuwland ,R. (2011). Cell-derived vesicles exposing coagulant tissue factor in saliva. Blood, 117(11):3172-80.

[30] Raj DA, Fiume I, Capasso G, Pocsfalvi G. A multiplex quantitative proteomics strategy for protein biomarker studies in urinary exosomes. Kidney international. 2012;81(12):1263-72.

[31] Simpson, R.J., Lim, J.W., Moritz, R.L., Mathivanan, S. (2009) Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential. Expert Rev Proteomics, 6(3):267–83.

[32] Loyer, X., Vion, A.C., Tedgui, A., Boulanger, C.M. (2014) Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. Circ Res.114(2):345–53.

[33] Koga, H, Sugiyama, S., Kugiyama, K., Watanabe, K., Fukushima, H., Tanaka, T., et al. (2005). Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 45(10):1622-30.

[34] van Niel, G., Porto-Carreiro, I., Simoes, S., Raposo, G. (2005). Exosomes: a common pathway for a specialized function. J Biochem, 140(1):13-21.

[35] Biasucci, L.M., Porto, I., Di Vito, L., De Maria, G.L., Leone, A.M., Tinelli, G., et al. (2012). Differences in microparticle release in patients with acute coronary syndrome and stable angina. Circ J, 76(9):2174-82.

[36] Hulsmans, M., Holvoet, P. (2013). MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. Cardiovasc Res, 100(1):7–18.

[37] Fleury, A., Martinez, M.C., Le Lay ,S. (2014). Extracellular vesicles as therapeutic tools in cardiovascular diseases. Frontiers in immunolog, 5:370.

[38] Hafiane, A., Daskalopoulou, S.S. (2018) Extracellular vesicles characteristics and emerging roles in atherosclerotic cardiovascular disease. Metabolism, 85:213-222.

[39] Amabile, N., Cheng, S., Renard, J.M., Larson, M.G., Ghorbani, A., McCabe, E., et al. (2014). Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. European heart journal,35(42):2972-9. 153.

[40] Kapustin, A.N, Shanahan, C.M. (2016). Emerging roles for vascular smooth muscle cell exosomes in calcification and coagulation. The Journal of physiology, 594(11):2905-14.

[41] Badimon, L., Suades, R., Fuentes, E., Palomo, I., Padro, T. (2016). Role of Platelet-Derived Microvesicles As Crosstalk Mediators in Atherothrombosis and Future Pharmacology Targets: A Link between Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis. Frontiers in pharmacology,7:293.

[42] Jansen, F., Yang, X., Proebsting, S., Hoelscher, M., Przybilla, D., Baumann, K., et al. (2014). MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease. J Am Heart Assoc, 3(6).

[43] Jansen, F., Li, Q., Pfeifer, A., Werner, N. (2017). Endothelial- and immune cell-derived extracellular vesicles in the regulation of cardiovascular health and disease. JACC Basic Transl Sci, 2(6):790–807.

[44] Zhan, R., Leng, X., Liu, X., Wang, X., Gong J, Yan L, et al. (2009). Heat shock protein 70 is secreted from endothelial cells by a non-classical pathway involving exosomes. Biochem Biophys Res Commun, 18,387(2):229-33

[45] Bang, C., Batkai, S., Dangwal, S. et al., (2014). Cardiac fibroblast–derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy, J. Clin. Investig, 124, 2136–2146.

[46] van Balkom, B.W., de Jong, O.G., Smits, M., Brummelman, J., den Ouden, K., de Bree, P.M., van Eijndhoven, M.A., Pegtel, D.M., Stoorvogel, W., Würdinger, T., Verhaar, M.C. (2013). Endothelial cells require miR214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells, Blood, 121, 3997–4006.

[47] Giricz, Z, Varga, Z.V., Baranyai, T et al. (2014). Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles, J. Mol. Cell. Cardiol, 68, 75–78.

[48] Matteucci, M., Papini, G.,Ciofini,E., Barile, L, Lionetti,V. (2015). Epigenetic regulation of myocardial homeostasis, self-regeneration and senescence, Curr. Drug Targets, 16, 827–842.

[49] Trajkovic, K., Hsu, C., Chiantia, S. et al., (2008). Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes, Science, 319, 1244–1247.

[50] Zhu,J., Lu, K., Zhang, N., et al. (2018). Myocardial reparative functions of exosomes from mesenchymal stem cells are enhanced by hypoxia treatmentof the cells via transferring microRNA-210 in an nSMase2-dependent way, Artif Cells Nanomed Biotechnol, 46,1659–1670.

[51] Yu, X., Deng, L., Wang, D. et al. (2012). Mechanism of TNF-α autocrine effects in hypoxic cardiomyocytes: initiated by hypoxia inducible factor 1α, presented by exosomes, J. Mol. Cell. Cardiol, 53, 848–857.

[52] Wang, G.K., Zhu, J.Q., Zhang, J.T., et al. (2010). Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans, Eur. Heart J, 31,659–666.

[53] Wang, K., Gan, T.Y., Li, N. et al., (2017) Circular RNA mediates cardiomyocyte death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression, Cell Death Differ, 24, 1111–1120.

[54] Cheow, E.S., Cheng, W.C., Lee, C.N. (2016). Plasma-derived extracellular vesicles contain predictive biomarkers and potential therapeutic targets for myocardial ischemic (MI) injury, Mol. Cell. Proteomics, 15, 2628–2640.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 31

Patella Fractures

(İlknur Atniş, Mehmet Kocabıyık)

Patella Fractures

Uz. Dr. İlknur Atniş[1], Uz. Dr.Mehmet Kocabıyık[2]
[1]*Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Emergency Department1*
E-mail: smsk_ilknur@hotmail.com,
[2]*Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Emergency Department1*
E-mail: gs.kocabiyik@hotmail.com

1. Introduction

The knee joint is the largest and most complex joint in the body, which plays a major role in stabilizing the lower extremity. The knee joint is subjected to excessive load. The knee joint (art. genus), which is formed between the os femoris and tibia condylus medialis and lateralis, and the posterior surfaces of the patella, is the largest joint of the body.(1.)

The patella is a triangular sesamoid bone whose proximal part is wider than its distal part. The articular cartilage of the patella is the thickest cartilage in the human body. The articular surface of the patella is divided into medial and lateral facets by a vertical projection. The medial articular surface is smaller and slightly convex, while the lateral articular surface is convex in the sagittal plane and concave in the coronal plane. (2.)

When the knee is in the extension position, the patella rests on the superior articular corner of the femoral groove. In extension, the distal part of the lateral facet of the patella articulates with the lateral femoral condyle. However, the medial patellar facet articulates with the medial femoral condyle before the knee is fully flexed. Articular surface contact varies with the degree of flexion of the knee, and maximum contact occurs when the knee is in 45° flexion. The contact area is never more than 1/3 of the patella. The patella undergoes internal rotation by angling laterally above 45° knee flexion. The basic biomechanical task of the patella is to extend the moment arm of the extensor mechanism (3.). In the first 90 degrees of patella knee flexion, it articulates with the sulcus femoralis and then with the facies articularis lateralis, facies articularis medialis and the condylus femoralis separately. During these movements, the patella never comes into full contact with the os femoris. (4.)

2. Patella has 6 important functions.

1. It provides mechanical advantage by increasing the moment arm of the M. quadriceps femoris mechanism and facilitates the extension movement.

2. It creates the knee joint with a very low coefficient of friction and this increases the efficiency of the M.quadriceps femoris.

3. It brings together the different forces of the four heads of the M. quadriceps femoris, allowing these forces to pass through the patellar tendon.

4. By protecting Patellar tendon and M. quadriceps femoris from friction, it allows the extensor mechanism to tolerate high compressive forces.

5. For the knee joint, the patella acts as a shield and protects the articular cartilage of the femur and tibia from direct trauma.

6. Provides an aesthetic appearance (1-3.)

3. Patella Fractures

Patella fractures account for one percent of all bone fractures. It is 2 times more common in males than females. The etiology that causes patella fractures are traffic accidents and direct falls in the same plane.(6)

In the history and physical examination, there can be signs of swelling, pain, tenderness, active extensor weakness or absence of the knee with a history of trauma. Fracture defect can be felt on palpation. There may be a dermabrasion or open fracture wound on the knee (open patella fracture requires immediate surgical treatment within the first 6–8 hours). In patella fractures seen as a result of high-energy injuries, care should be taken in terms of accompanying injuries and whole body trauma examination should be performed.

4. Treatment Methods in Patella Fractures

– Conservative treatment

– Surgical treatment

– Open reduction (AR) + tension band technique

– Fixing with AR + screw –

– Combined systems (Screw + wire) –

– Other fixation methods (plate and screw fixation, titanium mesh)

– Partial patellectomy –

– Total patellectomy

In the treatment, it is aimed to provide surface harmony, to gain joint range of motion, and to make the extensor mechanism functional.[5] In patients with extensive traumatic intra-articular hemarthrosis at the time of

initial diagnosis, joint aspiration and intra-articular local anesthesia can be applied to facilitate physical examination. In acute treatment, the knee is first fixed in full extension (not hyperextension) with a splint or brace. Bed rest, elastic bandage application to the lower extremities, cold application and extremity elevation are applied to reduce swelling and pain. As conservative treatment, in fractures with intact joint integrity and no extensor mechanism damage, fixation is performed in 4-6 weeks in extension (locked angle adjustable brace or circular plaster). Isometric quadriceps exercises such as straight leg raises are started in order to prevent quadriceps atrophy at the latest in the first week of treatment. Weight can be given with the help of crutches, with the knee extended. Regular radiographic controls are performed at two-week intervals and if displacement is detected, it is evaluated in terms of surgical treatment.(7,8)

5. References

[1] Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 5.Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014.)

[2] Burstein AH. Biomechanics of the knee. In: Insert JN, editör. Surgery of the knee.New York: Churchill Livingstone Inc 1984;21-39

[3] Sebik A. Patellofemoral eklemin anatomisi ve biyomekanik özellikleri. Acta Orthop Traumatol Turc 1995; 29:351-6.).

[4] Rockwood C.A.Rockwood & Green's Fractures in Adults, 6th Edition.2006

[5] Greenfield MA. Scott WN Atroschopic evaluation and treatment of the patellafemoral joint Orthop. Clin North America 1992;23(4)587-599

[6] Boström, Å. (1972). Fracture of the patella: a study of 422 patellar fractures. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, *43*(sup143), 1-80.)

[7] Scolaro J, Bernstein J, Ahn J. In Brief: Patellar Fractures. Clin Orthop Relat Res 2011;469(4):1213–5. Crossref

[8] Pritchett JW. Nonoperative treatment of widely displaced patella fractures. Am J Knee Surg 1997;10(3):145–8.)

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 32

Baş-Boyun Radyoterapisinde Güncel Tedavi Teknikleri
(Serhat Aras)

Baş-Boyun Radyoterapisinde Güncel Tedavi Teknikleri

Serhat Aras[1,2]
[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye*
E-mail: serhat.aras@sbu.edu.tr
Orcid: 0000-0002-4825-5921

1. Giriş

Radyoterapide iyonize X-ışınları baş ve boyun kanserleri, lenfomalar ve merkezi sinir sistemi tümörleri gibi farklı kanser türlerinin hem primer hem de adjuvan tedavilerinde sıklıkla kullanılır. Kanser tedavisinde radyoterapi, tüm kanser hastalarının %50-60'ında tedavi sürecinin bir parçasıdır (Mizoe et al. 2012).

Radyoterapinin tedavi edici özelliklerine ek olarak, iyonize radyasyonun neden olduğu bazı yan etkilerde mevcuttur. Eksternal radyoterapi süresince baş ve boyun bölgeleri ışınlamaya maruz kaldığı zaman hedeflenen tümör hacminin herhangi bir parçası olmayan sağlıklı dokular radyoterapiden sıklıkla etkilenir (Konak et al. 2016). İyonize radyasyon sonucu dokuda meydana gelen serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. İyonize radyasyon bu zararlı etkileri, etkilenen doku ve hücrelerden salınan reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikallerinin üretilmesinden kaynaklanır. İyonize radyasyon sonucu dokuda ROS seviyesinin yükselmesine bağlı olarak OH^- hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek doku yaralanmalarına ve hücre ölüme neden olabilir (Arıcıgil et al. 2017).

2. Nazofarenks Kanseri ve Radyoterapi

Baş ve boyun kanserleri, epidemiyolojik, histolojik ve anatomik lokalizasyonu ve cerrahisi zor olması yüzünden küratif radyoterapi olarak sıklıkla uygulanmaktadır ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır (Sun 2019). Fakat primer tümörün komşuluğunda birçok kritik organın olması ve tümör kontrolünün çok yüksek dozlarla sağlanması tedavi planlamasını güçleştirir (Kong et al. 2018). Bu nedenle radyasyon onkolojisi için son derece önemli bir hasta grubunu meydana getirir. Hastalık baş boyun bölgesi ile sınırlı ise sadece radyoterapi ile tedavi edilebilir fakat lokal ve bölgesel olarak ilerlemiş ise radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi tedavi yöntemi tercih edilmektedir (McDowell et al. 2018).

Baş-boyun bölgesinin anatomisi düzensiz yapıdaki hedef hacimlerden oluşması ve çok sayıda riskli organın primer tümör komşuluğuna yakın olması yüzünden tedavi planlamaları oldukça komplekstir (Aras et al. 2021b). Gelişen teknolojiye bağlı olarak kanser tedavi alanında kullanılan farklı model lineer hızlandırıcıların tasarım ve uygulama yöntemleri de gelişmiştir. Özellikle, baş-boyun kanserlerinde 3-boyutlu konformal radyoterapinin (3B-KRT) yerini volümetrik yoğunluk ayarlı ark tedavisi (Volumetric Modulated Arc Therapy- VMAT), tomoterapi, statik (step-and-shoot) ve dinamik (sliding window) yoğunluk ayarlı radyoterapi (intensity modulated radiotherapy-IMRT) gibi radyoterapi tedavi tekniklerine bırakmıştır (Van Vulpen et al. 2005; Ozdemir et al. 2014). Radyoterapi cihazlarının bu farklı teknikleri ve modelleri sayesinde, bilgisayar-tabanlı tedavi planlama sistemleri (TPS) kullanılarak hastaların daha doğru, keskin, hızlı, güvenli ve kaliteli doz verimliliği sağlanmaktadır (Lee et al. 2014; Aras et al. 2021a). Dolayısıyla tedavi planlarında hangi cihazın ve tekniğin tercih edilmesi radyasyon onkologları, kullanıcılar ve maliyet açıdan oldukça önemlidir.

IMRT tekniği, iyonize X-ışın demetinin yoğunluğunu değiştirerek tümörlü dokulara maksimum dozu verirken çevresindeki risk altındaki organları korumayı amaçlar. Kritik organların korunması ve hassas doz dağılımları açısından daha iyi sonuçlar elde edilen IMRT tekniği, baş boyun tümörlerinin radyoterapisinde sıklıkla tercih edilmektedir (Lee et al. 2002). IMRT'nin farklı uygulamaları sayesinde risk altındaki organlar üzerindeki istenmeyen doz maruziyetini azaltarak hedef hacimlerde daha iyi tümör kontrolü ve homojen ve konformal doz dağılımları elde edilmektedir (Huang et al. 2013). Ancak uzun tedavi süreleri step-and-shoot ve sliding window IMRT tedavi tekniklerinin en önemli dezavantajıdır ve artan tedavi süreleri düşük α/β oranına sahip ve onarım süresi kısa olan tümör tiplerinin radyoterapisinde özellikle önemli radyobiyolojik sonuçlara neden olabilmektedir (Wang et al. 2003). Ek olarak, süre artışına bağlı olarak inter ve intrafraksiyon (inter- and intrafraction) organ ve hasta hareketleri tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir (Michalski et al. 2012). Sabit gantry açılarında step-and-shoot ve sliding window IMRT tedavi tekniklerinin planlamasında hedef hacim, farklı açılardan küçük segmentler oluşturularak maksimum tedavi dozunu alması sağlanırken ve kritik organlar ve normal dokunun daha az doz alması sağlanmaktadır (Yi et al. 2014; Ozdemir et al. 2015).

VMAT tekniği, planlamanın gereksinimlerine göre hedef hacim dozunu arttırırken risk altındaki organ dozlarını en aza indirgemeyi hedefler ve volumetrik olarak doz hesaplamasını içeren ark tabanlı gelişmiş radyoterapi planlama tekniğidir. Özellikle baş-boyun kanserlerinde çok kullanılan bu teknik, farklı yoğunluklardan oluşan ışın demetlerini kullanması ve her ışın

demetinin kendi içerisinde yoğunluğunu değiştirmesiyle hedef hacim üzerinde daha homojen ve konkav bir doz dağılımı sağlar (Chen et al. 2012; Zhao et al. 2015). Gantry dönüş hızı, çok yapraklı kolimatörlerin birbirinden bağımsız hızları ve doz çıkış hızının zamanın bir fonksiyonu olarak değişkenlik göstermesi 4-boyutlu doz hesaplama avantajı sağlar (Jin et al. 2013). VMAT'ı diğer tekniklerden ayıran en büyük özelliği gantry dönerken ışınlamanın devam etmesi yüzünden total monitör unit (MU) değeri ve tedavi süreleri diğer tekniklere göre oldukça düşüktür (Lee et al. 2012). Bununla birlikte MU değeri ve tedavi süreleri açısından elde edilen bu avantajın radyobiyolojik olarak avantaj olup olmadığı yaygın bir araştırma konusudur (Bhagroo et al. 2019). Ek olarak, yüksek MU değerlerinin sağlıklı doku üzerinde doz saçılmasının artmasına bağlı olarak çocuklarda ve sağ kalımı yüksek hastalarda ikincil kanser riskini arttırması yüzünden radyobiyolojik belirsizlik literatürde tartışma konusudur (Han et al. 2016).

Tomoterapi cihazında yaprakların uygulama hızı çok hızlı olması sebebiyle çok farklı yaprak pozisyonları çok hızlı bir şekilde oluşturulur ve tedavi başlığı bir bilgisayarlı tomografi benzeri sürekli dönerek helikal tedavi yapmaktadır (Zhang et al. 2010). Radyoterapi kliniklerde kullanılan böylesi farklı model helikal ve lineer hızlandırıcı radyoterapi cihazlarından elde edilen tedavi planlarına ait dozimetrik parametreler farklılık gösterebileceğinden dolayı bu tedavi tekniklerinin birbirlerine göre hedef hacim, kritik organlar ve dozimetrik parametreler üzerinde bir takım avantaj ve dezavantajlarıda mevcuttur (Lee et al. 2008; Wu et al. 2010). VMAT ve tomoterapi tekniklerinde hedef hacme tanımlanan dozu verilir ve kritik organların mümkün olan en düşük dozu alması sağlanmaktadır ve tedavi sürelerini kısaltarak fraksiyon içi hasta hareketlerini en aza indirgemektedir (Johnston et al. 2011; Chen et al. 2012).

Düzensiz hedef hacimlere yüksek dozların tanımlandığı ve hedef hacim etrafında korunması gereken birçok sağlıklı dokuyu barındıran baş-boyun bölgesi kanserlerinin radyoterapisinde farklı tedavi teknikleri karşılaştırıldı ve birbirlerine göre üstünlükleri birçok çalışmada araştırılmıştır. Gestel ve ark. baş ve boyun kanser tanılı hastalarda step-and-shoot, sliding window ve VMAT tedavi planlamalarını karşılaştırdı ve sliding window IMRT tekniğinin, VMAT tekniğinden istatistiksel olarak daha avantajlı olduğu görülmüştür (Van Gestel et al. 2013). Kumar ve ark. nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanseri tanılı dinamik IMRT ve VMAT planlamalarını değerlendirdi ve hedef hacimler arasında istatistiksel olarak önemli fark olmadığı görülmüştür (Syam Kumar et al. 2012). Zhang ve ark. baş-boyun kanserli hastalar için helikal tedavi yapabilen tomoterapi cihazı ve klasik lineer hızlandırıcı ile yapılan IMRT tedavi planlarını inceledi. Hedef hacmin doz kapsamasında tomoterapi tekniğinin daha üstün olmasına rağmen risk altındaki organ dozlarının her iki teknikte de limitlerin altında olduğu görüldü

(Zhang et al. 2010). Murthy ve ark. skuamoz hücreli baş-boyun kanseri için helikal tomoterapi ve step-and-shoot IMRT tekniğini karşılaştırdı ve tomoterapinin hedef doz kapsamasında ve kritik organ dozlarında daha üstün olduğu sonucuna varıldı (Murthy et al. 2010). Sheng ve ark. lineer hızlandırıcı ve tomoterapi teknikleri ile yapılan orofarenks tanılı hastaların tedavi planlarını karşılaştırdı ve helikal tomoterapinin doz homojenitesi ve normal doku dozları açısından lineer hızlandırıcı-tabanlı IMRT'lerden daha iyi sonuçlar elde edildiği sonucuna varıldı. Ayrıca helikal tomoterapi sayesinde hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkileyen ışınlamaya-bağlı parotis bezi hasarlarını önemli miktarda azalttığı ve komplikasyonlara neden olabilecek sıcak doz noktalarını iyileştirildiği gösterildi (Sheng et al. 2006). Lu ve ark. NPC için helikal tomoterapi, VMAT ve step-and-shoot tekniklerini hedef hacim, kritik organlar, dozimetrik kalite ve tedavi süreleri açısından karşılaştırdı. VMAT tekniğinin IMRT'den daha iyi homojenlik ve konformite ve normal doku korunmasında daha iyi olduğunu ve tomoterapi'den daha kısa doz uygulama süresi sağladığı sonucuna varıldı (Lu et al. 2012).

Mevcut literatür çalışmanın sonuçları gösterdi ki baş ve boyun kanser radyoterapi tedavi planlamasında hangi tekniğin tercih edilebileceği konusunda tedavi planlamasını gerçekleştiren medikal fizikçiye ve tedavi planlamasını onaylan radyasyon onkoloğuna ön bilgi verebileceği düşünülmektedir. Ek olarak tedavi süreleri ve doz dağılımları açısından önemli fark görülmeyen durum olursa klinik uygulamalarda farklı radyoterapi teknikler arasında tercih yaparken hasta-bazlı değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Farklı radyoterapi teknikleri için elde edilen sonuçlar arasında belli parametrelerde doz farklılıkları istatistiksel olarak olmasına rağmen farklı radyoterapi tedavi tekniklerinin birbirlerine göre risk altındaki organlar üzerinde avantaj ve dezavantajların olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların dozimetrik sonuçları çoğunlukla uyumlu olmasına rağmen farklı TPS'lerin doz hesaplama algoritmaları, radyoterapi cihazlarının karakteristik özellikleri, hasta seçimi ve tedavi planlama sırasında tedavi planlama sırasında kullanıcının doz optimizasyon seçenekleri gibi temel faktörler tedavi planlama sonuçlarını doğrudan etkilediği sonucuna varıldı. Radyoterapi kliniklerinde kullanılan tomoterapi, VMAT, step-and-shoot ve sliding window farklı teknikler için elde edilen tedavi planları klinik açıdan kabul edilebilir fakat tekniklerin birbirlerine göre üstünlükleri hedef hacim ve risk altındaki organlara göre farklılık gösterdiği görüldü.

Baş ve boyun kanseri hastaları için klinik uygulamada tomoterapi, VMAT, step-and-shoot, sliding window gibi farklı teknikler arasında seçim yapıldığı zaman primer tümör lokalizasyonu, büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, hedef hacimdeki doz dağılımları ve risk altındaki organ dozları gibi tüm

klinik ve dozimetrik durumlar dikkate alınarak tercih edilmesinin önemli olabileceği sonucuna varıldı.

3. Larenks Kanseri ve Radyoterapi

Görülme sıklığı ve ölüme yol açması nedeniyle baş-boyun kanserlerinin oluşması ve ilerlemesini önlemek amacıyla modern radyoterapi tekniklerinin kullanılması büyük önem taşımaktadır (Chu and Kim 2008). Larenks kanserinin cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavisinde büyük ilerleme sağlanmasına rağmen hastaların uzun dönem prognozu çeşitli faktörlerden dolayı hala tatmin edici değildir (Lin et al. 2016). Larenks kanseri, baş ve boyun kanserleri içinde tipik olarak skuamöz hücreli karsinom şeklinde meydana gelen en sık ikinci kanser türüdür. Larenks kanseri, düşük insidans oranına rağmen zamanında tedavi edilmediği takdirde hastaların yaşam kalitesini doğrudan tehdit etmektedir (Gilyoma et al. 2015). İstatistiklere göre dünya çapında gırtlak kanser insidansı ~ %6,0'dır (de Souza et al. 2011). Larenks kanseri insidansı ve mortalitesi artmasına rağmen iyileşme yüzdesi hâlâ en yüksek kanserlerden biridir.

Larenks kanseri tedavileri arasında ameliyat, kemoterapi, radyoterapi ve diğer kapsamlı tedavi yöntemleri bulunur. Ancak evre, tedavi şekli ve yerleşimi ne olursa olsun 5 yıllık genel sağ kalım oranı <%67'dir (Aydil et al. 2016). Bu nedenle laringeal skuamöz hücreli karsinomun tanı ve tedavisi için yeni yöntemler gereklidir. Önceki çalışmalara göre larenks kanseri tedavisinde radyoterapi, primer cerrahiyle karşılaştırıldığında benzer sağ kalım oranlarını göstermektedir.

Bu tür kanserlerin radyoterapi tedavisi süresince tümör dokusuna mümkün olan en yüksek öldürücü doz, kontrollü ve kesin bir şekilde verilirken hedeflenen hacmin dışında kalan sağlıklı dokuların mümkün olan en düşük doz alması amaçlanmaktadır. Radyoterapinin kanser tedavilerinde iyileştirici etkisi uzun zamandır biliniyor olmasına rağmen normal sağlıklı dokulara zarar vermesi ve bazı insan tümörlerinin radyasyona karşı dirençli olması tedavi başarısını sınırlandırabilmektedir. Baş ve boyun kanser tedavileri oldukça karmaşık ve multidisipliner bir yaklaşım olmasına rağmen gelişen teknoloji ve tedavi teknikleri sayesinde özellikle son on yılda önemli ilerlemeler sağlanmıştır (Baudelet et al. 2019).

Larenks kanseri radyoterapisinde radyasyon dozu, doz hızı, fraksiyonasyon ve tedavi hacmi gibi parametreler tedavi başarısında önemlidir. Gelişen teknolojiye bağlı olarak düşük doz hızı Flattening Filter (FF) ışınları ile karşılaştırıldığında dört kata kadar doz hızı artışına olanak sağlayan yüksek ani doz hızı Flattening Filter Free (FFF) ışınları, baş ve boyun radyoterapisinde son zamanlarda kullanılmaktadır. FFF ışınları sayesinde radyoterapinin klinik uygulamalarında bu büyük dozlar uzun

tedavi sürelerini azaltmak için sıklıkla kullanılır ve radyoterapi işlemi kısa sürede tamamlanır.

Yüksek doz hızı FFF ışınları kullanımı ile azalan kafa saçılması ve sızıntı ile alan dışı dozlarda azalma gibi birçok dozimetrik avantajların olduğu bilinmektedir. Son yıllarda radyoterapi kliniklerinde sıklıkla tercih edilen FFF-tabanlı stereotaktik vücut radyoterapi (stereotactic body radiation therapy-SBRT), stereotaktik radyocerrahi (stereotactic radiosurgery-SRS), IMRT ve VMAT gibi modern radyoterapi tedavi teknikleri ile uzun tedavi sürelerini azaltmak ve daha iyi dozimetrik sonuçların elde edilmesi mümkün olmuştur. Ek olarak, SBRT ve SRS modern radyoterapi tedavi tekniklerinde FFF ışınları hasta ışınlama sürelerinde önemli miktarda azalma sağladığından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir (Georg et al. 2011; Prendergast et al. 2013). Ancak, FFF ışınlarına bağlı tümör dokusunda meydana gelebilecek hücre hasarlarının radyobiyolojik sonuçları literatürde henüz tam olarak ortaya konamamıştır (Aras et al. 2021c).

Yüksek doz hızlı FFF ışınları sayesinde ışınlanma süresini yaklaşık %10-30 azalmaktadır ve klinik sonuçları iyileştirmesini sağlamaktadır (Aras et al. 2020). Bu yüksek doz hızı ışınlar ayrıca akciğer kanseri gibi tümörlerin intrafraksiyon hareketini en aza indirmeye yardımcı olur. Klinik açıdan FFF-tabanlı yüksek doz hızları, fraksiyonel hareketlerin elde edilmesinde açık bir avantaj sağlar. Bu özellikle SBRT gibi fraksiyon başına yüksek doz seçeneklerinde önemlidir. Radyasyon terapisinde uzun tedavi sürelerinin veya doz hızı faktörünün, tümör hücresi sağ kalımını ne ölçüde etkilediği sorusu uzun bir geçmişe sahiptir. Artan tedavi sürelerinin kanser hücre sağ kalımını etkilediğine dair son literatürde artan kanıtlara rağmen hem kanser hem de sağlıklı hücreler üzerine modifiye edilen doz hızlarının potansiyel etkilerini araştıran çalışmalar yetersizdir.

FF ve FFF ışınların farklı in-vitro kanser hücre hatları üzerinde radyobiyolojik etkiye sahip olup olmadığını gösteren literatürde bir çok çalışma mevcuttur. Lohse ve Oktaria ark. FF ve FFF ışınlarının farklı kanser hücre hatları üzerindeki etkilerini karşılaştırdığı zaman FFF ışınlarının hücre sağ kalımını önemli miktarda azalttığını göstermişlerdir (Lohse et al. 2011; Oktaria et al. 2017). Ancak, diğer in-vitro kanser hücre hattı çalışmalarında FFF yüksek ani doz hızı ışınlarının, hücre sağ kalımı üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü (Sørensen et al. 2011; Verbakel et al. 2013). Dolayısıyla FFF ışınların, farklı kanser hücre sağ kalımı üzerindeki klinik radyobiyolojik etkisi hala belirsiz kalmıştır.

Ek olarak literatürde, FFF ışınlarının deneysel ve klinik sonuçları hakkında yeterince in-vitro ve in-vivo bilgi yoktur. Bu yüzden, FFF ışınlarının hasta ışınlama sürelerinde önemli miktarda azalma ve birçok dozimetrik avantajlar sağladığından dolayı FF ve FFF ışınlarının kanser doku

üzerindeki radyobiyolojik sonuçlarına ilişkin herhangi bir farkın olup olmadığını göstermek önemlidir. Önceki in-vitro çalışmalara ek olarak FF ve FFF ışınlarının in-vivo larenks kanseeri modelleri üzerindeki doz hızı etkisine bağlı olarak hasarların değişim etkisini gösteren radyobiyolojik çalışmalar yeterli değildir.

Mevcut literatür çalışmalar gösterdi ki radyoterapide sadece ışınlama dozunun değil aynı zamanda FF ve FFF ışınlarına bağlı doz hızı yanıtlarının da hesaba katılmasının önemli olduğu görüldü. Aynı zamanda ileriki çalışmalarda tümör dokularının radyasyon doz-yanıt ilişkileri farklı olmasından dolayı klinik doz hızı etkisinin başka in-vivo kanser çalışmaları üzerinde araştırılması gerektiğini düşünülmektedir.

4. Kaynakça

Aras S, Efendioğlu M, Wulamujiang A, et al (2020) Radioprotective effect of melatonin against radiotherapy-induced cerebral cortex and cerebellum damage in rat. International Journal of Radiation Biology 1–19. https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1864047

Aras S, Tanzer İO, Can Ü, et al (2021a) The role of melatonin on acute thyroid damage induced by high dose rate X-ray in head and neck radiotherapy. Radiation Physics and Chemistry 179:. https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109206

Aras S, Tanzer IO, Karacavus S, et al (2021b) Radioprotective effect of melatonin against flattening filter-free irradiation-induced rat parotid gland damage. Radiation Effects and Defects in Solids. https://doi.org/10.1080/10420150.2021.1898392

Aras S, Tanzer İO, Sayir N, et al (2021c) Radiobiological comparison of flattening filter (FF) and flattening filter-free (FFF) beam in rat laryngeal tissue. International Journal of Radiation Biology 97:249–255. https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1857457

Arıcıgil M, Dündar MA, Yücel A, et al (2017) Melatonin prevents possible radiotherapy-induced thyroid injury. International Journal of Radiation Biology 93:1350–1356. https://doi.org/10.1080/ 095530 02.2017.1397296

Aydil U, Akmansu M, Gumusay Ö, et al (2016) Comparison of three different concurrent chemoradiation regimens for treatment of laryngeal cancer. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 273:2795–2803. https://doi.org/10.1007/s00405-015-3854-8

Baudelet M, Van den Steen L, Tomassen P, et al (2019) Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. Head and Neck 41:3594–3603. https://doi.org/ 10. 1002/hed.25880

Bhagroo S, French SB, Mathews JA, Nazareth DP (2019) Secondary monitor unit calculations for VMAT using parallelized Monte Carlo simulations. Journal of Applied Clinical Medical Physics 20:60–69. https://doi.org/10.1002/acm2.12605

Chen AM, Yang CC, Marsano J, et al (2012) Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Improvement of the therapeutic ratio with helical tomotherapy vs segmental multileaf collimator-based techniques. British Journal of Radiology 85:537–543. https://doi.org/10.1259/bjr/23807619

Chu EA, Kim YJ (2008) Laryngeal Cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up. Otolaryngologic Clinics of North America 41:673–695. https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.01.016

de Souza DLB, Bernal Pérez MM, Curado MP (2011) Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. Cancer Epidemiology 35:510–514. https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.02.012

Georg D, Knöös T, McClean B (2011) Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. Medical Physics 38:1280–1293. https://doi.org/10.1118/1.3554643

Gilyoma JM, Rambau PF, Masalu N, et al (2015) Head and neck cancers: A clinico-pathological profile and management challenges in a resource-limited setting. BMC Research Notes 8:1–9. https://doi.org/10.1186/s13104-015-1773-9

Han EY, Paudel N, Sung J, et al (2016) Estimation of the risk of secondary malignancy arising from whole-breast irradiation: Comparison of five radiotherapy modalities, including TomoHDA. Oncotarget 7:22960–22969. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8392

Huang S, Wang X, Hu C, Ying H (2013) Hypothalamic-pituitary-thyroid dysfunction induced by intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for adult patients with nasopharyngeal carcinoma. Medical Oncology 30:. https://doi.org/10.1007/s12032-013-0710-9

Jin X, Yi J, Zhou Y, et al (2013) Comparison of whole-field simultaneous integrated boost VMAT and IMRT in the treatment of nasopharyngeal cancer. Medical Dosimetry 38:418–423. https://doi.org/ 10.10 16/j.meddos.2013.05.004

Johnston M, Clifford S, Bromley R, et al (2011) Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: A Planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. Clinical Oncology 23:503–511. https://doi.org/10. 1016/j. clon.2011.02.002

Konak M, Cincik H, Erkul E, et al (2016) The protective effects of different treatments on rat salivary glands after radiotherapy. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 273:4501–4506. https://doi.org/10.1007/s00405-016-4159-2

Kong F, Zhou J, Du C, et al (2018) Long-term survival and late complications of intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer 18:1–8. https://doi.org/ 10.1186/s12885-018-5055-5

Lee FK ho, Yip CW yi, Cheung FC hung, et al (2014) Dosimetric difference amongst 3 techniques: TomoTherapy, sliding-window intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and RapidArc radiotherapy in the treatment of late-stage nasopharyngeal carcinoma (NPC). Medical Dosimetry 39:44–49. https://doi.org/ 10.1016/ j.med dos. 2013.09.004

Lee N, Xia P, Quivey JM, et al (2002) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 53:12–22. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02724-4

Lee TF, Fang FM, Chao PJ, et al (2008) Dosimetric comparisons of helical tomotherapy and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Radiotherapy and Oncology 89:89–96. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.05.010

Lee TF, Ting HM, Chao PJ, Fang FM (2012) Dual Arc Volumetric-modulated Arc Radiotherapy (VMAT) of Nasopharyngeal Carcinomas: A Simultaneous Integrated Boost Treatment Plan Comparison with Intensity-modulated Radiotherapies and Single Arc VMAT. Clinical Oncology 24:196–207. https://doi.org/ 10.1016/j. clon.2011.06.006

Lin CC, Fedewa SA, Prickett KK, et al (2016) Comparative effectiveness of surgical and nonsurgical therapy for advanced laryngeal cancer. Cancer 122:2845–2856. https://doi.org/10.1002/cncr.30122

Lohse I, Lang S, Hrbacek J, et al (2011) Effect of high dose per pulse flattening filter-free beams on cancer cell survival. Radiotherapy and Oncology 101:226–232. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.072

Lu SH, Cheng JCH, Kuo SH, et al (2012) Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: A dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-shoot IMRT. Radiotherapy and Oncology 104:324–330. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.11.017

McDowell LJ, Rock K, Xu W, et al (2018) Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 102:340–352. https://doi.org/10.1016/ j.ijrobp. 2018. 05.060

Michalski A, Atyeo J, Cox J, Rinks M (2012) Inter- and intra-fraction motion during radiation therapy to the whole breast in the supine position: A systematic review. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 56:499–509. https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2012.02434.x

Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, et al (2012) Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology 103:32–37. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.013

Murthy V, Master Z, Gupta T, et al (2010) Helical tomotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Dosimetric comparison with linear accelerator-based step-and-shoot IMRT. Journal of Cancer Research and Therapeutics 6:194–198. https://doi.org/10.4103/0973-1482.65245

Oktaria S, Lerch MLF, Rosenfeld AB, et al (2017) In vitro investigation of the dose-rate effect on the biological effectiveness of megavoltage X-ray radiation doses. Applied Radiation and Isotopes 128:114–119. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.07.008

Ozdemir S, Akin M, Coban Y, et al (2015) Acute toxicity in nasopharyngeal carcinoma patients treated with IMRT/VMAT. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 16:1897–1900. https://doi.org/ 10.7314/APJCP.2015.16.5.1897

Ozdemir S, Coban Y, Akin M, et al (2014) Dosimetric evaluation of nasopharyngeal carcinomas irradiated with different IMRT techniques. Journal of BUON 19:953–957

Prendergast BM, Dobelbower MC, Bonner JA, et al (2013) Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung malignancies: Preliminary toxicity results using a flattening filter-free linear accelerator operating at 2400 monitor units per minute. Radiation Oncology 8:1–8. https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-273

Sheng K, Molloy JA, Read PW (2006) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: A comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 65:917–923. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.02.038

Sørensen BS, Vestergaard A, Overgaard J, Præstegaard LH (2011) Dependence of cell survival on instantaneous dose rate of a linear accelerator. Radiotherapy and Oncology 101:223–225. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.018

Sun X (2019) Nasopharyngeal cancer special feature : Review Article Future of Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. British Institute of Radiology

Syam Kumar SA, Vivekanandan N, Sriram P (2012) A study on conventional IMRT and RapidArc treatment planning techniques for head and neck cancers. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 17:168–175. https://doi.org/10.1016/j.rpor.2012.01.009

Van Gestel D, van Vliet-Vroegindeweij C, Van den Heuvel F, et al (2013) RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. Radiation Oncology 8:1. https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-37

Van Vulpen M, Field C, Raaijmakers CPJ, et al (2005) Comparing step-and-shoot IMRT with dynamic helical tomotherapy IMRT plans for head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 62:1535–1539. https://doi.org/10. 1016/j.ijrobp. 2005.04.011

Verbakel WFAR, Van Den Berg J, Slotman BJ, Sminia P (2013) Comparable cell survival between high dose rate flattening filter free and conventional dose rate irradiation. Acta Oncologica 52:652–657. https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.737021

Wang JZ, Li XA, D'Souza WD, Stewart RD (2003) Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: A note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 57:543–552. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00499-1

Wu WCV, Mui WLA, Fung WKW (2010) Helical tomotherapy of nasopharyngeal carcinoma-any advantages over conventional intensity-modulated radiotherapy? Medical Dosimetry 35:122–127. https://doi.org/10.1016/j.meddos.2009.04.001

Yi J, Huang X, Gao L, et al (2014) Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Radiation Oncology 9:2–8. https://doi. org/10.1186/1748-717X-9-56

Zhang X, Penagaricano J, Moros EG, et al (2010) Dosimetric Comparison of Helical Tomotherapy and Linac-IMRT Treatment Plans for Head and Neck Cancer Patients. Medical Dosimetry 35:264–268. https://doi. org/10.1016/j.meddos.2009.08.001

Zhao N, Yang R, Jiang Y, et al (2015) A hybrid IMRT/VMAT technique for the treatment of nasopharyngeal cancer. BioMed Research International 2015:. https://doi.org/10.1155/2015/940102

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 33

Endodontide Büyütme ve Aydınlatma Cihazları
(Sevda Tok, Leyla Benan Ayrancı)

Endodontide Büyütme ve Aydınlatma Cihazları

Sevda Tok[1], Leyla Benan Ayrancı[2]
[1]*Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı,*
E-mail: sevdaatok@gmail.com
[2] *Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim,*
E-mail: dt_lbenan@hotmail.com

1. Giriş

Bir bilim insanı için bile boyutu sezgisel olarak anlamak zordur. Özellikle, bir diş hekimi, restoratif prosedürlerde yer alan boşluk boyutları, açık marjinler ve restoratif materyallerdeki kusurlar, gibi restorasyon başarısızlığına neden olan, bakteri gibi zararlı elementlerin boyutları arasındaki ilişkiyi doğru bir şekilde anlamalıdır. Bir dolgu veya kuron iyi yerleştirilmiş gibi görünebilir, ancak diş ile restoratif materyal arasındaki bağlantıdan bakteri sızabilirse, tedavi tehlikeye girer.

Göreceli boyutun kısa bir incelemesi yardımcı olabilir. Hücre boyutu mikron cinsinden ölçülür (metrenin milyonda biri, µm) ve tek bir bakteri hücresinin çapı yaklaşık 1 µm'dir. Bir inç küp bakteri yaklaşık bir milyar hücre tutabilir. Tipik bir insan (ökaryotik) hücresi 25 µm çapındadır, bu nedenle ortalama bir hücre 10.000'den fazla bakteri barındırabilir. Karşılaştırıldığında, virüsler o kadar küçüktür ki binlercesi tek bir bakteri hücresine sığabilir. Basit hesaplamalar, 1 hücrenin milyonlarca milyarlarca virüs içerebileceğini gösteriyor. Bu hesaplamalar burada bitmiyor. Örneğin, makromoleküllerin (örneğin bakteriyel toksinlerin) boyutu nanometre, ya da metrenin milyarda biri olarak ölçülür. Bu nedenle diş hekimleri, restorasyon bütünlüğüne yönelik neredeyse görünmez mikrobiyolojik tehditler göz önüne alındığında, doğal diş yapısını sızıntı yapmayan yapay malzemelerle değiştirme girişimlerinde ciddi bir dezavantaja sahiptir[1].

2. İnsan Görüşünün Sınırları

Webster, çözünürlüğü, bir optik sistemin net ve ayırt edilebilir 2 ayrı varlık oluşturma yeteneği olarak tanımlar. Klinisyenler rutin olarak bakteri içermeyen restorasyonlar oluşturmak için çaba gösterse de, çıplak insan gözünün çözme gücü sadece 0,2 mm'dir. 2 noktayı 0,2 mm'den daha yakın gören çoğu kişi yalnızca 1 nokta görecektir. Klinik olarak, çoğu diş hekimi 0,2 mm'den daha küçük bir marjin açıklıklığını göremeyecektir. Kron marjları, ölçekleme prosedürleri, insizyonlar, kök kanal konumu, çürük uzaklaştırma, furkasyon ve perforasyon onarımı, kemik ve yumuşak doku

greftleme prosedürleri, 0,2 mm sınırın çok ötesinde tolerans gerektiren prosedürlerden sadece birkaçıdır.

Tüm klinisyenlerin bir hastanın ağzında 3 boyutlu yapılar oluşturması gerektiğinden, stereopsis,ya da 3 boyutlu algı, hassas diş hekimliği elde etmek için kritik öneme sahiptir. Diş hekimleri, özellikle mevcut aletlerin (örn. frezler, el aletleri) boyutu ve operatörün ellerinin nispeten büyük boyutu göz önüne alındığında, insan ağzının çalışmak için küçük bir alan olduğunu takdir eder. Artroskopik prosedürlerde kullanılan büyüteçli endoskopları kullanmak için girişimlerde bulunulmuştur, ancak bu cihazlar 2 boyutlu (2D) bir monitörde görüntülenmeyi gerektirir ve 2D alanda çalışmanın sınırlamaları faydalı olamayacak kadar kısıtlayıcıdır.

Diş hekimleri, yalnızca gözlem nesnesine yaklaşarak herhangi bir ek cihaz kullanmadan çözümleme yeteneklerini artırabilir. Diş hekimliğinde bu hareket, hastayı operatöre daha yakın olacak şekilde dental koltuğun yukarı kaldırılarak veya operatörün hastaya daha yakın olmak için aşağı doğru eğilmesiyle gerçekleştirilir[1]. Ancak bu yöntem, gözün azalan mesafede yeniden odaklanma yeteneği ile sınırlıdır.

Çoğu insan 10 ila 12 cm'den daha yakın mesafelerde yeniden odaklanamaz. Ayrıca, göz-nesne mesafesi (yani odak uzaklığı) azaldıkça, gözler birleşerek göz yorgunluğuna neden olmalıdır. Yaşlandıkça, daha yakın mesafelere odaklanma yeteneği tehlikeye girer. Buna presbiyopi denir ve göz merceğinin yaşla birlikte esnekliğini kaybetmesinden kaynaklanır. Göz (lens), yakındaki nesnelerin net görüntülerini barındıramaz ve üretemez. Gözün doğru bir şekilde odaklanabileceği en yakın nokta ideal çalışma mesafesini aşıyor[2].

Odak uzaklığı azaldıkça alan derinliği azalır. Uygulayıcının yüzünün hastaya rahatsız edici yakınlığı sorunu göz önüne alındığında, hastaya yaklaşmak bir klinisyenin kararlılığını artırmak için tatmin edici bir çözüm değildir. Alternatif olarak, nesnenin veya operatörün konumunun değişmesine gerek kalmadan büyütme için lensler kullanılarak görüntü boyutu ve çözme gücü artırılabilir.

3. Diş Hekimliğinde Büyütme

3. 1. Loupe'lar

Büyüteçli loupe'lar, yakınlık, azalan alan derinliği ve nesneye yaklaşmanın neden olduğu göz yorgunluğu sorununu çözmek için geliştirildi. Alan derinliği, lens sisteminin büyüteç konumunu değiştirmeden yakın veya uzaktaki nesnelere odaklanma yeteneğidir. Büyütme arttıkça alan derinliği azalır. Ayrıca, görüş alanı ne kadar küçük olursa, alan derinliği o kadar sığ olur. 2x büyütmeli bir büyüteç için alan derinliği yaklaşık 12,5 cm'dir; 3,25x

büyütmeli büyüteç için 6 cm'dir; ve 4,5x büyütmeli bir büyüteç için 2,5 cm'dir.

Loupe'lar, büyütme prosedürlerindeki optik yöntemle sınıflandırılır. 3 tip binoküler büyüteçli loupe vardır:

1) Bir diyoptri, düz düzlem, tek lensli loupe,
2) Galilean sistemi konfigürasyonlu (2 lensli sistem) bir cerrahi teleskop ve
3) Keplerian sistem konfigürasyonuna sahip cerrahi bir teleskop (ışık yolunu katlayan prizma çatı tasarımı).

Diyoptri sistemi basit bir merceğe dayanır. Büyütme derecesi genellikle diyoptri cinsinden ölçülür. Bir diyoptri (D), sonsuza odaklanacak bir ışık huzmesinin 1 metreye odaklanacağı anlamına gelir. 2D atamalı bir lens, ışığı 50 cm'ye odaklayacaktır; 5D lens, ışığı 20 cm'ye odaklar. Bir diyoptri tek lensli büyütme sistemi 5D olarak tanımlandığında kafa karışıklığı meydana gelir. Bu atama 5x güç (yani görüntü boyutunun 5 katı) anlamına gelmez. Bunun yerine, yaklaşık büyütme 2x oranında artırılmış bir görüntü boyutuyla, göz ile nesne arasındaki odak mesafesinin 20 cm olduğunu belirtir. Diyoptri sisteminin tek avantajı en ucuz sistem olmasıdır. Ancak daha az arzu edilir çünkü kullandığı plastik lensler her zaman optik olarak doğru değildir. Ayrıca, artan görüntü boyutu, duruşu bozabilecek ve kas-iskelet sisteminde stres ve anormallikler yaratabilecek, görüntülenen nesneye daha yakın olmaya bağlıdır[2].

Galilean veya Keplerian tasarımlı cerrahi teleskop, 28-51 cm arasında bir çalışma mesafesine yerleştirilmiş çok lensli bir sistemle büyütülmüş bir görüntüleme görüntüsü üretir. En çok kullanılan ve önerilen çalışma mesafesi 28-38 cm arasıdır.

Galilean sistemi 2x ile 4.5x arasında bir büyütme aralığı sağlar ve küçük, hafif ve kompakt bir sistemdir. (Şekil 1).

Şekil 1. Galilean sistem loupe

(Courtesy of Designs for Visions, Inc, Ronkonkoma, NY, USA.)

Prizma loupe'lar (Keplarian sistemi) kırılma prizmaları kullanır ve aslında 6x'e kadar büyütme sağlayan karmaşık ışık yollarına sahip teleskoplardır.

Şekil 2. Keplarian sistem loupe

(Courtesy of Designs for Visions, Inc, Ronkonkoma, NY, USA.)

Her iki sistem de üstün büyütme sağlar ve küresel ve kromatik sapmaları düzeltir, mükemmel alan derinliğine sahiptir ve odak uzunluğunu (30-45 cm) artırma yeteneğine sahiptir, böylece göz yorgunluğunu ve baş ve boyun yorgunluğunu azaltır. Bu büyüteçler, basit büyütmeli gözlüklere göre önemli avantajlar sunar.

Loupe'ların dezavantajı, pratik maksimum büyütmenin yalnızca yaklaşık 4.5x olmasıdır. Daha yüksek büyütmeli büyüteçler mevcuttur, ancak bunlar ağır ve hantaldır ve sınırlı bir görüş alanına sahiptir.

3. 2. Operasyon Mikroskopları

Apotheker, dental operasyon mikroskobunu(OM) 1981'de tanıttı[3]. İlk OM, kötü yapılandırılmış ve ergonomik olarak kullanımı zordu. Yalnızca 1 büyütme (8x) yapabiliyordu, bir zemin standına yerleştirilerek zayıf bir dengeye sahipti, yalnızca düz dürbünleri vardı ve 250 mm sabit odak uzaklığına sahipti. Bu OM'de, konfokal aydınlatma yerine açılı aydınlatma kullandı. Geniş bir kabul görmedi ve üretici, piyasaya sürüldükten kısa bir süre sonra üretimini durdurdu[4]. Piyasadaki başarısızlığı, aslında iyi olan optik özelliklerinden çok, zayıf ergonomik tasarımının bir işleviydi.

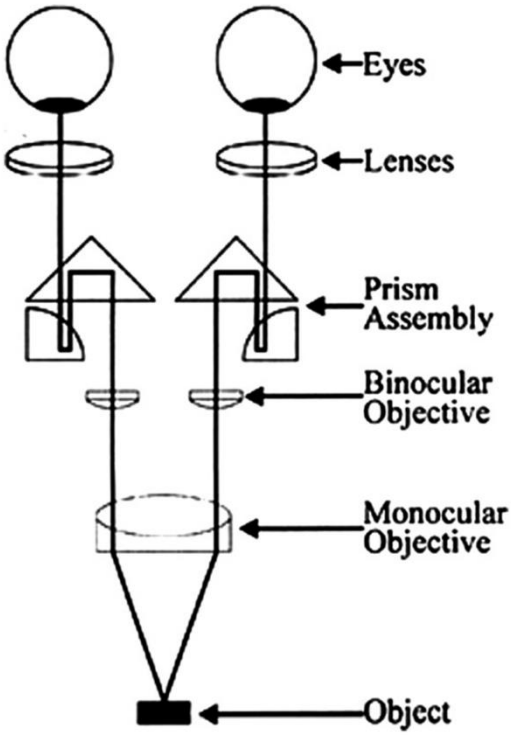
Howard Selden[5], endodontide OM kullanımı hakkında bir makale yayınlayan ilk endodontisttir. Cerrahi endodontide değil, bir dişin geleneksel tedavisinde kullanımını tartışmıştır.

1999'da Gary Carr[6,7], neredeyse tüm endodontik ve restoratif prosedürler için kolay kullanıma izin veren çeşitli avantajlara sahip, Galilean optiğine sahip ve diş hekimliği için ergonomik olarak yapılandırılmış bir OM tanıttı. Bu OM'de 5 ayrı büyütmeye (3.5-30x) izin veren bir büyütme değiştiricisi vardı, duvara veya tavana sabit bir montaja sahipti, oturarak tedaviye izin

veren açılı dürbünleri vardı, bir adaptörlerle asistan dürbünü yapılandırılabilirdi ve ayrıca 35 mm kamera ile video kaydedebilirdi.

Şekil 3. 3CCD video kamera ile donatılmış operasyon mikroskobu (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Almanya)

Işık yolunun görsel yolla aynı optik yolda olması için bir konfokal aydınlatma modülü kullandı ve bu düzenleme, önceki kapsamın açılı ışık yolundan çok daha üstün aydınlatma sağladı. Bu OM endodonti camiasında hızla kabul gördü ve şimdi sadece endodonti için değil, aynı zamanda periodontoloji ve restoratif diş hekimliği için de tercih edilen bir araç. Dental OM'nin optik prensipleri Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 4. Galile optik. Paralel optikler, gözlemcinin sonsuza odaklanmasını sağlayarak göz yorgunluğunu azaltır[8].

OM'nin verimli kullanımı ileri eğitim gerektirir. Birçok endodontik prosedür 10 ila 15 büyütmede gerçekleştirilir ve bazıları 30'a kadar büyütme gerektirir. Daha yüksek büyütmelerde çalışmak, klinisyeni hafif el hareketlerinin bile rahatsız edici olabilir.

OM artık endodontide güçlü bir yardımcı olarak kabul edilmesine rağmen, tüm endodontistler tarafından evrensel olarak benimsenmemiştir. Birçok endodontist tarafından, nasıl çalıştığını tanımlayan bir uygulama yolu olarak değil, sadece bir araç olarak görülür. Maliyet sıklıkla başlıca engel olarak gösterilse de gerçekte maliyet değil, bir OM'yi etkin bir şekilde kullanmak için gerekli konumsal ve ergonomik becerileri anlama ve uygulamadaki başarısızlıktır. Bu başarısızlık, tüm endodontik vakalarda evrensel kullanımını kısıtlamıştır.

Bir OM'nin ustaca kullanımı, baştan sona tüm prosedür için kullanılmasını gerektirir. Bu şekilde çalışmak, ergonomik ve görsel becerilerin üst düzeyde geliştirilmesine bağlıdır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, doğal dişin kök kanalı içinde minyatürize edilmiş görsel testler ile bir dental loupe sistemi ve bir operasyon

mikroskobu kullanılarak çıplak gözün performansı karşılaştırılmıştır[9]. Bu klinik simülasyonda, çıplak gözle, endodontik kanalın herhangi bir yerinde en ince endodontik aletin (0.06mm) boyutunu saptayamazken, koaksiyel ışık kaynağına sahip Galilean loupe'ları, 40 yaşından genç diş hekimlerinin aleti kanal girişinde bu boyuttaki aleti tespit etmesine izin verdi. Bu, daha yaşlı diş hekimleri veya kök kanal sistemi içindeki diğer yerler için geçerli değildi. 6x büyütmeye sahip mikroskop, dişin içinde ne konumdan ne de diş hekimlerinin yaşından etkilenmeyen son derece üstün bir görüş sağladı.

4. Aydınlatma

Diş hekimliğinde, özellikle endodontide, aydınlatma konusu çok önemlidir. Az ışık alan bir ortam olan ağız içerisindeki daha da az ışık alan diş içerisinde, pulpa odası ve kök kanallarında işlem yapmaktadırlar. Işık seviyeleri artırılarak, görünür çözünürlük (birbirine yakın 2 nesneyi ayrı ve farklı olarak ayırt etme yeteneği) arttırılabilir. Işık yoğunluğu, bir kaynaktan alınan ışık miktarının uzaklığın karesi ile ters orantılı olduğunu belirten ters kare yasası ile belirlenir. Örneğin ışık kaynağı ile özne arasındaki mesafe yarı yarıya azaltılırsa öznedeki ışık miktarı 4 kat artar. Bu nedenle, yasaya göre, çoğu standart dental operatör lambası, birçok dental prosedür için gerekli olan yeterli ışık seviyelerini sağlamak için çok uzaktadır.

Cerrahi kafa lambalarının çalışma mesafesi çok daha kısadır (35 cm) ve ışığı iletmek için fiber optik kablo ile ışık iletimi sağlayan ve Led ışık veren olmak üzere iki tip ışık kaynağı kullanır, fiber optik kablo ısıyı minimum seviyelere indirir. Diğer bir avantajı ise fiberoptik kablonun doktorun kafa bandına takılı olması ve böylece herhangi bir kafa hareketinin ışığı buna göre hareket ettirmesidir[8]. Fakat hekime yakın bir kablo bağlantısı olduğu için hekimin hareketlerini kısıtlayabilmektedir. Cerrahi kafa lambaları, ışık seviyelerini geleneksel dental ışıkların 4 katına kadar artırabilir.

Şekil 5. Cerrahi kafa lambası (Designs for Visions, Inc, Ronkonkoma, NY, USA)

Aydınlatma konusunda günümüzde en etkili cihaz ise operasyon mikroskobudur. Operasyon mikroskobunun ışık kaynağı kök kanalının çok derin kısımlarının aydınlatılabilmesini sağlar. Bunun nedeni, ışık kaynağının kök kanalına herhangi bir açı veya gölge olmadan giren koaksiyal (aynı eksenli) aydınlatma sağlamasıdır. Işık kaynağının gücü halojen ışık ampul ya da ksenon ışık ile sağlanır. Halojen ışık, dökümantasyon için uygun olmayan yapay sarı ışık sağlarken; ksenon ışık beyaz ışık verir. Her iki ışık kaynağı da mikroskoba fiber optik kablo ile bağlanır ve şiddeti ayarlanabilir[10].

5. Referanslar

[1] Friedman, S., Lustmann, J. & Shaharabany, V. Treatment results of apical surgery in premolar and molar teeth. *J. Endod.* **17**, 30–33 (1991).

[2] Norman Weller, R., Niemczyk, S. P. & Kim, S. Incidence and position of the canal isthmus. Part 1. Mesiobuccal root of the maxillary first molar. *J. Endod.* **21**, 380–383 (1995).

[3] Apotheker, H. & Jako, G. J. A microscope for use in dentistry. *J. Microsurg.* **3**, 7–10 (1981).

[4] Carr, G. B. Magnification and illumination in endodontics. *Clark's Clin. Dent.* **4**, 1–14 (1998).

[5] Selden, H. S. The role of a dental operating microscope in improved nonsurgical treatment of "calcified" canals. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* **68**, 93–98 (1989).

[6] Carr, G. B. Microscopes in endodontics. *J. Calif. Dent. Assoc.* **20**, 55–61 (1992).

[7] Carr, G. B. Common errors in periradicular surgery. *J. Endod.* **8**, 8–12 (1993).

[8] Carr, G. B. & Murgel, C. A. F. The Use of the Operating Microscope in Endodontics. *Dent. Clin. North Am.* **54**, 191–214 (2010).

[9] Perrin, P., Neuhaus, K. W. & Lussi, A. The impact of loupes and microscopes on vision in endodontics. *Int. Endod. J.* **47**, 425–429 (2014).

[10] Castellucci, A. Magnification in endodontics: the use of the operating microscope - PubMed. *Pract. Proced. aesthetic Dent.* **15**, (2003).

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 34

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıklarında uterin Natural Killer (uNK) Hücrelerin Rolleri

(Tiinçe Aksak, Ali Aşkın)

Uterin Natural Killer (uNK) Hücrelerin Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlıklarındaki Rolü

Tiinçe Aksak[1], Ali Aşkın[2]
[1]*Toros Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mersin, Türkiye,*
E-mail: tiince.aksak@toros.edu.tr
[2]*Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye,*
E-mail: aliaskin21@yahoo.com

Özet

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) farklı nedenlere bağlıdır. Olası nedenler; endokrinolojik bozukluklar, enfeksiyon hastalıklar, genetik hastalıklar ve immünolojik nedenler olmaktadır. Endometriyumda yer alan lenfoid hücrelerin büyük çoğunluğu uterin doğal öldürücü veya natural killer (uNK) hücrelerin olması, bu durum dikkatleri immun sistem üzerine çekmiştir. Ancak, uNK hücrelerin rolleri henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Yapılan çalışmalarda lenfoid sistem elemanlarından uNK hücrelerinin implantasyon ve gebelikte önemli rol alabileceği düşünülmektedir. İmplantasyon ve hamileliğin devamı için önemli olan bu hücrelerin sayılarının çok yüksek olması, RIF ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşın uNK hücrelerin rolleri ile RIF arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcut. uNK hücrelerin RIF'in patofizyolojisi ile ilişkisinin tam olarak aydınlatılabilmesi için gelecekte daha çok preimplantasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *uterin Natural Killer Hücreler, Implantasyon, Tekrarlayan Implantasyon Başarısızlığı*

The Role of uterine Natural Killer (uNK) Cells in Recurrent Implantation Failures

Abstract

Possible causes of recurrent implantation failure (RIF) are endocrinological disorders, infectious diseases, genetic diseases and immunological causes. The majority of lymphoid cells in the endometrium are uterine natural killer (uNK) cells, which has drawn attention to the immune system. However, the roles of uNK cells are not yet fully elucidated. But, studies suggest that uNK cells, which are members of the lymphoid system, may play an important role in implantation and pregnancy. Very high numbers of these cells, which are important for implantation and continuation

of pregnancy, are associated with RIF. However, there are also studies suggesting that there is no relationship between the roles of uNK cells and RIF. But, in future more preimplantation studies are needed to fully elucidate the relationship of uNK cells to the pathophysiology of RIF.

Keywords: *Uterine Natural Killer Cells, Implantation, Recurrent Implantation Failure*

1. Giriş

İmplantasyon, menstrual siklusun geç sekretuvar faz döneminde gerçekleşir. Bu süreçte blastokist endometriyumu işgal eder ve ona tutunur. Endometriyumda blastokistin başarılı implantasyonu, üreme için önemlidir ve büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ile adezyon molekülleri gibi faktörlerin varlığını gerektiren karmaşık bir süreçtir [1,2].

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), in vitro fertilizasyon (IVF) sonrasında en az üç kez kaliteli embriyo transferi yapılmasına rağmen, gebelik gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Yardımcı Üreme Teknikleri ile çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin yaklaşık %50'sinde RIF görülmektedir [3]. RIF vakalarının %50'sinin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, uterus anormalilikleri (malformasyonlar, polipler, hidrosalfinks, miyom, v.b.), sperm faktörleri (DNA fragmantasyonu, şiddetli oligoastenozoospermi), genetik ve hormonal bozukluklar, metabolik patolojiler (tiroid disfonksiyonları, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi) veya otoimmün hastalıklar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, RIF olguları endometriyal ortamın değişikliğe uğraması ve immün sistem hücrelerinin varlığı ile ilişkilendirilmektedir [4,5].

NK hücreler, kanser hücreleri ve virüsle enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmak üzere özelleşmiş doğal bağışıklık sistemi komponentlerindendir. Periferik kandaki lenfositlerin %10'unu oluştururlar. Morfolojik olarak azofilik granüller içeren büyük sitoplazmaları ile karakterize olan bu hücreler, immünglobulin moleküllerine gerek duymadan hücreleri parçalama yeteneğine sahiptir. uNK hücrelerin ana popülasyonu, CD16-/CD56+ bright hücrelerden oluşur ve sitokin salınımı yaparlar. Bu özellikleriyle uNK hücreleri, başarılı implantasyon ve gebelik elde etmede temel düzenleyiciler olarak görev yapmaktadır. Hamilelik sırasında, uNK hücreleri, plasental damar sisteminin yeniden şekillenmesi, trofoblast hücrelerinin düzenlenmesi ve bağışıklık toleransının sağlanması gibi çok sayıda önemli fizyolojik olayda yer alırlar [7,8,9].

Menstrual siklus fazı ve gebelik boyunca uNK hücreleri hormonlara bağlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca sekretuvar fazdan geç luteal faza kadar erken gebelik döneminde uNK hücrelerinin maksimum seviyede olduğu gözlenmiştir [9]. Gebelik süresince implantasyon bölgesine çok yakın

bulunurlar ve yapılan çalışmalarda trofoblastlar ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gebelik meydana gelmediğinde ise uNK hücreleri apoptozise uğrayarak ortadan kaldırılırlar [7,8]. Sağlıklı bir gebelik gelişimi için fetal trofoblastların endometriyum içerisine invazyonu ve maternal arterlerin içine ilerleyip fetusun ihtiyacını karşılamaya yönelik kan akımını sağlarlar. Eğer trofoblastların invazyonu yeterince gerçekleşemezse gebelik düşükle veya preeklampsi ile sonuçlanır. RIF'da embriyonun endometriyuma tutunamaması, ya endometriyumdan, ya embriyodan, ya da her ikisinden kaynaklı bir anlaşmazlık söz konusu olmaktadır [10].

Literatürde RIF'da uNK hücrelerin fonksiyonlarını inceleyen çalışmalara raslanmaktadır. RIF'ı olan kadınların endometriyumlarında yüksek oranda uNK hücresi ve antijenlerinin anormal ekspesyonuna rastlanmıştır. in vitro çalışmalarında endometriyumlarında CD56 antijeninde artış olduğu gösterilmiştir [11,12]. Bununla birlikte periferik kandaki ve endometriyumdaki NK hücrelerinin reseptörleri ve sitokinler, implantasyonu ve gebeliğin devamı için oldukça önemlidir. Bunların anormal ekspresyonu tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları ile ilişkilendirilmektedir [13].

2. uNK Hücreler ve Görevleri

uNK hücreleri, endometriyumda yerleşmiş büyük granüllü T lenfositlerdir. Yüzeylerinde ortak olarak CD56 antijen bulundurdukları bilinen periferik kan ve uterin NK hücreler, yüzeylerinde bulundurmadıkları antijenlere göre farklılık gösterirler. uNK hücrelerde CD16 ve CD3 antijenleri bulunmazken periferik kan NK hücrelerde bu antijenler bulunmaktadır. NK hücreler, CD16+CD56dim NK ve CD16–CD56bright NK hücreler olarak sınıflandırılmıştır. CD16–CD56bright hücreler desidual stromadaki majör parlak hücrelerdir. Ve genellikle konak savunmasında görev alan lenfositlerde bulunan parlak antijen ve reseptörlerinden yoksundur [14]. uNK hücrelerin kemik iliğinden göç edip endometriyuma yerleştiği görüşü savunulsa bile implantasyon öncesinde endometriyumda aşırı proliferasyonları ile ilgili tartışmalar söz konusudur. Bununla ilgili, uNK hücrelerin yaklaşık %50'sinin proliferatif olduğu ve periferik kandan endometriyuma göç ettikten sonra kendilerini çoğalttıkları görüşü savunulmaktadır. Bu hücreler özellikle orta ve geç luteal faz endometriyumunda, erken gebelik endometriyumunda maksimun seviyededir [15]. Bunu savunan bir çalışmada ise luteal faz endometriyumunda uNK hücrelerin proliferasyonunu kontrol eden genlerde artış olduğu gözlenmiştir [17]. uNK hücreleri, endometriyum stromasında bulunan kan damarlarının etrafında yerleşmiştir. Bu da bu hücrelerin stromanın desidualizasyonunda veya spiral arterlerin yeniden şekillenmesinde rollerinin olduğunu düşündürmektedir [18]. uNK hücrelerin erken gebelikte sayılarının artması ve trofoblastlara yakınlığı, fetusun anne

tarafından yabancı olarak algılanmaması ve düşüklere neden olmamasını sağladığı düşünülmektedir [19]. Erken gebelik döneminde fetal trofablastlara bitişik olan uNK hücreler, trofoblastların yüzeyindeki spesifik antijenleri tanıyabilen reseptörleri eksprese etmektedir [14]. Endometriyal siklusun midluteal fazındaki uNK hücrelerin progesteron etkisi altında arttığı ve uterusa geldiği gözlenmiştir. Buna karşın uNK hücreleri progesteron reseptörü bulundurmamakta,fakat prolaktin, östrojen β ve glukokortikoid reseptörlerini içermektedir. Östrojen hücreleri uterusa çekerken, prolaktin ise hücrelerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını sağlamaktadır [7,8].

uNK hücreleri fetal trofoblastlar ile etkileşime girdiklerinde bazı önemli sitokinleri salgılanmaktadır. Bu sitokinler; Lösemi Inhibitör Faktör (LIF), Tümör Nekroz Faktör alpha (TNF-α), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGFβ), Granülosit- Monosit Koloni Uyarıcı faktör (GM-CSF), Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), Makrofaj inhibitör faktör (MIF) gibi plasenta gelişimi ve anjiogenez üzerinde etkili aktivasyon ya da inhibisyon özelliği gösteren sitokinlerdir. uNK hücreleri desidual anjiyogenezin ana düzenleyicileri olarak görev almakta ve maternal-fetal ara yüzde oksijen gerilimini kontrol etmektedir [20].

3. uNK Hücrelerin İmplantasyon ve Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığındaki Rolleri

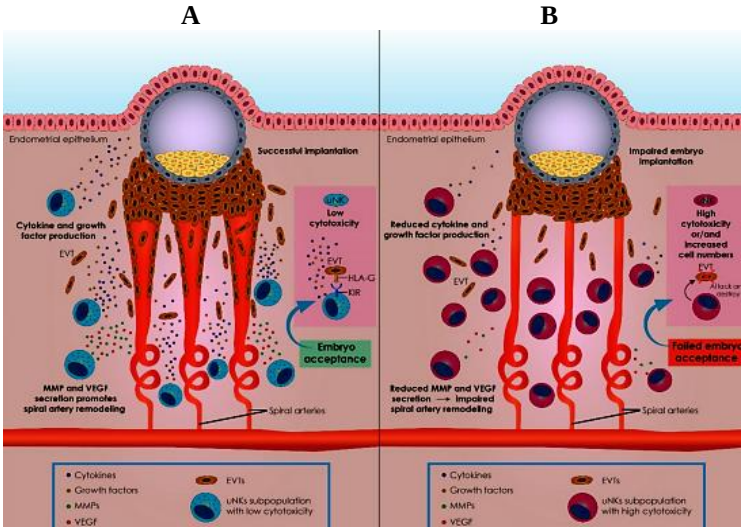
RIF olan kadınlar, birkaç in vitro fertilizasyon (IVF) denenmesine rağmen implantasyon gerçekleşmeyen bireyler olarak tanımlanmaktadır. İmplantasyon başarısızlıklarında blastokistin olduğu kadar endometriyumun da etkili olduğu düşünülmektedir. uNK hücrelerin implantasyondaki rollerini araştıran bazı çalışmalarda preimplantasyon dönemindeki kadınların endometriyum stromalarında uNK hücrelerin sayıca artmış olduğu gözlenmiştir [15,16]. uNK hücrelerinin yoğun olması, anjiyogenez faktörünü artabileceğine dair çalışmaların da olması, artan ve azalan desidual anjiyogenez seviyelerinin implantasyon başarısızlığı ve gebelik kaybı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bazı araştırıcılar, uNK hücrelerin endometriyumda fazla birikmesi ve kümelenmesi, endometriyumun fonksiyon bozukluğuna ve stromanın düzensiz ortamına işaret etmektedir [11. İmplantasyon başarısızlığını inceleyen bazı çalışmalarda uNK hücrelerin endometriyumdaki varlığının gebelik öncesinde stromada artış gözlendiğini gözler önüne sürmektedir.]. Bu artış RIF'li kadınlarda uNK hücrelerin implantasyonun bozulmasına neden olan bir faktör olarak gösterilmesine neden olmuştur [21]. IVF, kliniklerde genellikle, RIF hastalarda hep ilgi odağı olmuştur. Araştırıcılar bu tarz hastalıkların patofizyolojisini hep merak etmişlerdir. Uyarılmamış IVF döngülerini takiben RIF olan hastalardan alınan endometriyal örneklerinde uNK hücrelerin sayılarının arttığı tanımlanmıştır [22]. uNK hücre sayılarındaki bu artışın ve endometriyum

çevresindeki herhangi bir anormalliğin, IVF kaynaklı gebelik sonlaması göstergesi olmadığını ileri sürülmüştür [23]. Diğer taraftan uNK hücreleri, tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarının patogenezinde önemli bir role sahip olsalar da patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu nedenle tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda yalnızca uNK hücrelerinin sayısı değil, bu hücrelerin biyolojik aktivitesinin ve işlevselliği de önemlidir. Bu durum göz önünde bulundurularak, RIF vakalarında aşırı uNK hücre sayısını tespit etmek için glukokortikoidler ve IVIg kullanmadan önce vakaları dikkatle incelemek gerekmektedir.

Maternal- fetal dokusu ara yüzeyinde NK hücrelerinin varlığı, implantasyon esnasında trofoblastların, bu hücreler için hedef olduğunu düşündürmektedir. uNK hücrelerin trofoblastlara yakın olmaları, trofoblastları fetal olarak tanıyabileceklerini ve istilayı düzenleyebileceklerini düşündürmüştür [24]. Bununla beraber bir çalışma, uNK hücrelerinin menstruasyon öncesinde azaldığı ve damar yapısını koruyan faktörlerde de azalma olduğunu ve bunun menstrüel bozulmayı tetiklediğini göstermiştir [25]. Bunu destekler nitelikte olan bir diğer çalışmada, arteriyel stabiliteyi etkileyebilecek olan vasküler endotelyal büyüme faktörü-C (VEGF-C), plasental büyüme faktörü (PGF) ve anjiyopoietin-2 (Ang-2) gibi faktörlerin mRNA'yı salgı fazında ifade ettiklerini göstermiştir [26]. Fareler ile yapılan bir çalışmada menstrüel siklus sırasında spiral arterlerin tekrar şekillendiği gözlenmiştir. Buna karşın, insan dokusunda spiral arterler ile yapılan çalışmalar az sayıdadır. Spiral arterlerin tekrar düzenlenmesi trofoblast ile etkileşimden önce olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, uNK hücreleri çeşitli anjiyojenik faktörler üreterek maternal-fetal yataktaki piral arterleri düzenlemektedir [27,28].

İnsanlarda NK hücrelerin sayılarıyla ilgili birçok çalışma yapılmış. Çalışmada, RIF'li hastaların periferik kan ve uterus lavaj örneklerinde NK hücre alt gruplarında farklı sayılar gözlenmiştir. Periferik kandaki NK hücre sayıları RIF'li hastalarında az bulunurken, uterus lavaj örneklerinde ise uNK hücrelerinin yüzdeleri önemli ölçüde arttığını gözlemlenmiştir [29]. Diğer çalışmada üç farklı merkezden 5'er kadından alınan örneklerde NK hücrelerin yüzdelerinde immünohistokimyasal olarak önemli farklılıklar bulunmuş ve bu hücrelerin sayımı için klinik bir standart oluşturulmasının önemli olacağı belirtilmiştir [30]. NK hücreleri ile ilgili bir diğer çalışmada, immün toleransın sadece desidua ile sınırlı olmadığı, periferde de doğuştan gelen bağışıklık sistemini etkilediğini bulunmuştur. Buna göre, IVF öncesi ve IVF'ten 1 hafta sonrasındaki kan örneklerinde NK hücrelerin alt elamanlarından T-helper 1 (Th1) hücresi yönelimli olumsuz değişikliklerin olduğunu gözlemlemişlerdir [31]. RIF'in nedeninin uNK hücrelerinin farklı

etkinlik gösteren tiplerinin yoğunluğundan kaynaklandığı belirtilmiştir (Şekil-1).



Şekil 1: A. Başarılı bir implantasyon süreci, **B.** RIF'te başarısız implantasyon süreci.

Başarılı bir implantasyon sürecinde uNK hücrelerinin implantasyonun gerektirdiği olaylarda oynadığı rol. uNK hücrelerinin sitotoksik fenotiplerinin sayıca artması implantasyon başarısızlığına neden olmaktadır [9 no'lu kaynaktan alınmıştır].

4. Sonuç

RIF'ın olası nedenleri genetik hastalıklar, endokrin bozukluklar, enfeksiyon hastalıklar ve immünolojik nedenler gibi birden fazla nedenler olabilmektedir. RIF tanısı konan hastalar, fazlaca tüp bebek denemesi ile birlikte hem mali açıdan hem de psikolojik açıdan zorlu bir süreç geçirmektedirler. Bu nedenledir ki, erken prognoz belirteçlerinin ve optimal seçeneklerin sağlanması, hastalara daha olumlu katkı sunabilmektedir. Rahim yüzeyinde yer alan immun sistem elemanlarından uNK hücrelerinin varlığı, üreme fizyolojisinde bu hücreler ilgi çekmektedir. uNK hücrelerin embriyonun implantasyonunda ve gebeliğn devamında önemli rol alabileceği tartışılmaktadır. Sitokinleri sentezleyerek erken gelişimde büyümeyi teşvik ederler ve maternal sipinal arterleri yeniden şekillendirip, trofoblast adhesiyonunu sağlarlar. Ancak, uNK hücre sayısının fazla artması durumunda tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. uNK hücrelerin RIF'in patofizyolojisi ile ilişkisinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle aydınlatılabilmesi için gelecekte daha çok preimplantasyon çalışmalarına,özellikle uNK hücrelerinin seviyelerinin

moleküler düzeyde ölçülmesi ve immünohistokimyasal olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır.

5. Kaynaklar

[1] B.C.J.M. Fauser. *Molecular Biology in Reproductive Medicine* **1999,** NewYork, USA.

[2] Mariee N, Li T.C, Laird S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Human Reproduction* **2012**; 27(7): 1946-1954.

[3] Kolanska K. et al. Proportion of Cytotoxic Peripheral Blood Natural Killer Cells and T-Cell Large Granular Lymphocytes in Recurrent Miscarriage and Repeated Implantation Failure: Case–Control Study and Meta-analysis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* **2019**; 67: 225-236.

[4] Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *RBMO* **2020**; 41(5).

[5] Kolanska K et al. Unexplained recurrent implantation failures: Predictive factors of pregnancy and therapeutic management from a French multicentre study. *J Reprod Immunol* **2021;** 145:103313.

[6] Quenby S, Nik H, Innes B, Lash G, Turner M, Drury J, Bulmer J. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Human Reprod* **2009;** 24 (1): 45-54.

[7] Erbaş H. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Olgularda Endometriyal CD56+ Natural Killer Hücrelerin Araştırılması (Uzmanlık Tezi), **2009**, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

[8] Fukui A, Funamizu A, Fukuhara R, Shibahara H. Expression of natural cytotoxicity receptors and cytokine production on endometrial natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss or implantation failure, and the expression of natural cytotoxicity receptors on peripheral blood natural killer cells in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* **2017**; 43(11): 1678-1686.

[9] Sfakianoudis K et al. The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines* **2021;** 9(9): 1425.

[10] Bulmer J.N, Lash G.E. Human uterin natural killer cells: a reappraisal. *Molecular Immunology* **2005**; 42:511-521.

[11] Tuckerman E, Mariee N, Prakash A, Li T.C, Laird S. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *Journal of Reproductive Immunology* **2010;** 87: 60-66.

[12] Ledee-Bataille N, Dubanchet S, L'hermine C, Gasselin D, Frydman R, Chaouat G. A new role for natural killer cells, interleukin (IL)-12, and IL-18 in repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* **2004**; 81: 59-65.

[13] Fukui A et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *J Repord Immunol* **2011**, 90(1): 105-10.

[14] Quenby S, Farquharson R. Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproductive BioMedicine Online* **2006**; 13[1]: 24-28.

[15] Bulmoner J.N, Lash G.E. Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Molecular Immunology* **2005**; 42(4):511-521.

[16] Clifford K, Flanagan A.M, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* **1999**;14:2727–30.

[17] Amarane S, Brown M.B. Lobo R.A, Luke B. Factors associated with short interpregnancy interval among women treated with in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* **2018**; 35(9): 1595-1602.

[18] Croy B.A. et al. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction* **2003**; 126 (2):149-60.

[19] King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Human Reprod. Update* **2000;** 6(1): 28-36.

[20] Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens* **2004**; 63: 1-12.

[21] Laird, S, Tuckerman E, Li T.C. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod. Biomed. Online* **2006;** 13: 13–23

[22] Naruse K. Lash G.E, Innes B.A, Otun H.A, Searle R.F, Robson S.C, Bulmer J.N. Localization of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitors for MMPs (TIMPs) in uterine natural killer cells in early human pregnancy. *Hum. Reprod* **2009;** 24: 553–561.

[23] Tang A.W, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: A systematic review. *Hum. Reprod* **2011**; 26: 1971–1980.

[24] King A, Loke Y.W. The influence of maternal uterine immune response on placentation in human subjects. Proc Nutr Soc 1999; 58(1): 69-73.

[25] Igarashi T, Konno R, Okamoto S, Moriya T, Satoh S, Yajima A. Involvement of granule- mediated apoptosis in the cyclic changes of the normal human endometrium. *Tohoku J Exp Med.* **2001**;193:13–25.

[26] Li X.F, Charnock-Jones D.S, Zhang E, Hiby S, Malik S, Day K, Licence D, Bowen J.M, Gardner L, King A, Loke Y.W, Smith S.K. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**;86:1823–34.

[27] Craven C.M, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta* **1998**;19:241–52.

[28] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O, Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal–maternal interface. *Nat Med* **2006;**12:1065–74.

[29] Tohme Y.A, Musabak U, Gunakan E, Akilli H, Onalan G, Zeyneloglu H.B. The Role of Analysis of NK Cell Subsets in Peripheral Blood and Uterine Lavage Samples in Evaluation of Patients with Recurrent Implantation Failure. *Journal of Gynecology and Human Reproduction* **2020;** 49: 101793.

[30] Lash G.E et al. Standardisation of uterine natural killer (uNK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *Journal of Reproductive Immunology* **2016**; 116: 50-59.

[31] Miko E. Et al. Possible role of natural killer and natural killer T-like cells in implantation failure after IVF. *Reproductive BioMedicine Online* **2010**; 21: 750-756.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 35

Oral Health and Quality Of Life

(Cansu Özşin Özler)

Oral Health and Quality Of Life

Cansu Özşin Özler
Hacettepe University Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry,
E-mail: cansu.ozsin@hacettepe.edu.tr

1. Introduction

Oral health is not only a clinical medical condition but also the absence of pain, regurgitation, or dysfunction; oral health can be defined as "a comfortable and functioning dentition that will enable the individual to continue his/her social role as desired"(1).

The concept of "Health-related quality of life (HRQoL)" is widely used when evaluating health and quality of life (QoL) issues (2). Allison et al. (3) describe the quality of life as a dynamic structure and state that it may change over time; it varies according to individuals and cultures, also depending on the changes in life expectations and goals in the same individual. HRQoL measures are well developed in many areas of medicine. Oral health is closely related to individuals' general health and QoL in terms of affecting oral functions and social life (3).

Evaluation of oral health and determination of treatment needs are usually done with clinical markers and presented using various indices. However, these clinical indices only reveal the endpoint of the disease; cannot constantly assess people's perceptions and concerns for functional and psychosocial aspects of oral health. Whereas oral health-related problems are associated with pain, discomfort, limitation, issues arising from aesthetic factors, social life, nutrition problems, other daily activities, and the feeling of self-confidence (2, 4-6). Awareness of the impacts of oral health on the QoL in dentistry started to develop after Cohen and Jago (7) revealed a knowledge gap regarding the psychosocial effects of oral health in individuals. With this awareness, various socio-dental indicators have started to be developed. Some are one-piece, some are combined inventories or scoring systems (4). Locker (8) emphasized the importance of individual assessment and presented a conceptual model that includes the steps of "disease, disorder development, pain or functional limitation, and psychological, psychosocial or social disability" to measure oral health. According to the theoretical model reported by Sischo et al. (9), the OHRQoL is at the centre. The individual's demographic variables, physical condition, medical history, biological and genetic characteristics, factors affected by the environment (access to the service, aspects of the caregiver,

education, family structure), and functional well-being interact with the central positioned OHRQoL.

OHQoL affects overall HRQoL. Since the 1970s, authors have sought to develop and test various tools to assess oral abnormalities' functional, emotional, and social impacts (4). All these measurement tools developed around the world reveal the effects of oral diseases on the quality of life by measuring different areas, including pain, the condition that prevents the mouth from performing its normal functions, sleep disruption, loss from school days, emotional and social well-being (2, 4, 9). Oral health problems are an important public health problem. It has social, economic and psychological consequences, and in this respect, it affects the quality of life. In addition, it is a significant result that emphasizes the impact of oral health on life, reported in the literature, that approximately 160 million working hours are lost annually due to oral diseases (10). Oral diseases are rarely life-threatening, most of them are chronic, but occasionally they become acute and progress with episodes in the form of transitioning back to the chronic process. For this reason, it is often considered less important than other chronic diseases by policymakers (11).

Many oral diseases negatively affect the QoL. These include caries, periodontal disease, dental injuries, erosion, fluorosis, dental anomalies, tooth loss, malocclusion, oral cancers, craniofacial disorders. Some issues (e.g. oral cancers) are life-threatening, while others (e.g. caries, periodontitis) are chronic; some (e.g. fluorosis, dental anomalies) are related to esthetics, while others (e.g. pulpitis, part of dental treatments) are related to pain (4). Symptoms that persist in the mouth without treatment may be associated with discomfort in social well-being, and enjoyment of life, in people's food choices, speech, or many psychosocial consequences such as insomnia, growth problems (4).

Clinical and behavioural indicators should be combined with OHRQoL measures to provide a comprehensive and holistic approach to planning oral health services and bringing together assessments of populations' oral health needs. Traditional clinical evaluations of oral health are completed by revealing how the conditions affect the behaviour and social functions of the person with OHRQoL measurements for the assessment of QoL (5). The World Dental Association defines OHRQoL as a multidimensional structure that reflects individuals' comfort, self-confidence and satisfaction with oral health while eating, sleeping and social interaction. Therefore, using an OHRQoL measurement validated for that population in all national oral health surveys makes it possible to determine the impacts of oral diseases on people's daily lives. In addition, OHRQoL measurements are reported as crucial outcomes to assess the effectiveness of cost-effective oral care and treatments and public health interventions. OHRQoL measures are required

and available to set strategic goals for oral health policy advocacy and global oral health improvement (5). Since OHRQoL requires the individual to be evaluated as a whole and with their environment, beyond the physical health status, patients play a more active role within the team in the treatment process than traditional approaches in OHRQoL assessments (9).

2. Oral Health-Related Quality Of Life Scales

Different quality of life scales has been developed for adults, adolescents and children to assess OHRQoL.

2.1. Scales developed for adults

2.1.1. The social impacts of dental disease

It is the first developed socio-dental indicator. It covers the social and psychological impacts of dental diseases, 14 items (4).

2.1.2. Geriatric (general) oral health assessment index

It was developed in the USA in 1990, this index consists of 12 items. It evaluates the patients' physical, psychological functions, self-knowledge of oral health, pain and medication use and discomfort. Although it was created for geriatric patients, it can also be used in younger patients under the "General Oral Health Assessment Index" (12).

2.1.3. Dental impact profile

It is a scale consisting of 25 items and four subtitles. (Subtitles "Eating," "well-being," "social relationships," and "romantic relationships"). Each question has three options: good impact, harmful impact, no impact (13).

2.1.4. Dental impact on daily living

It has five sub-dimensions: "comfort", "appearance", "pain", "daily activities" and "nutrition". It consists of 36 questions in total (14).

2.1.5. Oral health quality of life questionnaire

It consists of 56 questions in total and has four subtitles. These are the sub-headings of "oral health", "nutrition", "knowledge of oral health", and "general quality of life" (4).

2.1.6. Oral health impact profile (OHIP)

The most widely used is the OHRQoL assessment scale; It contains seven subtitles and 49 items. These sub-headings are "functional limitation",

"physical pain", "psychological discomfort", "physical, psychological and social disability", "disability status" (15).

2.1.6.1. Oral Health Impact Profile-14

It is a short version of the Oral Health Impact Profile and was subsequently developed. There are two questions for each of the seven subtitles (4).

2.1.6.2. Oral Health Impact Profile-Aesthetic

It is also a modified short form developed. It is associated with sensitivity to aesthetic intervention, especially in teeth whitening (4).

2.1.7. Oral impacts on daily performance (OIDP)

It aims to evaluate to what extent the patients' daily lives are affected by the mouth. The impact is evaluated at three levels; the first level is deterioration, the second level is pain, discomfort, functional limitation, dissatisfaction with appearance; the third level is the physical, psychological or social impact of daily life. It has a total of 36 questions (4).

2.1.8. Orthognatic quality of life questionnaire

2.1.9. Oral health-related quality of life for dental hygiene

2.1.10. The prosthetic quality of life

It consists of 11 items. Its use in epidemiological non-clinical studies or clinical trials is possible. The effect of dental prostheses is evaluated, and both negative and positive impacts are evaluated (16).

2.1.11. Quality of life with implant-prostheses

It is a scale consisting of 10 items in total. Evaluate patients' satisfaction with their condition, sociodemographic characteristics, health behaviour, and clinical and prosthetic restoration (17).

2.2. Scales developed for children and adolescents

2.2.1. Child oral health quality of life questionnaire

It was developed for use as an outcome measure in the evaluation of clinical trials. The scales are designed differently for children aged 6-7, 8-10, 11-14.

2.2.1.1. Child perception questionnaire 11-14

It is one of the first scales used for OHRQoL assessment in children. It aims to evaluate functional, emotional and social status. This version is for children 11-14 years old (18).

2.2.1.2. Child perception questionnaire 8-10

It aims to evaluate the functional, emotional and social levels of children aged 8-10. It has also been reported that it can be used for children aged 5-14 years (19).

2.2.2. Parental-caregiver perceptions questionnaire

It consists of a total of 31 items and four sub-titles (20).

2.2.3. Family impact scale

The family impact scale consists of 14 items and four parts evaluating the child's mouth and mouth-facial findings (21).

2.2.4. Child oral impact on daily performance (Child-OIDP)

It aims to examine the oral conditions that may have an impact on the child's daily life. Its usability was also demonstrated for adolescents, also (22).

2.3.5. The child oral health impact profile (COHIP)

It has five parts and 34 questions in total. Oral health, functional and social well-being, school performance, self-image are evaluated. It is recommended for children aged 8-15 years (23).

2.3.6. The child oral health impact profile preschool version (COHIP-PS)

The short form of the COHIP, consisting of 19 questions, was developed in 2012 (24).

2.3.7. The Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECOHIS)

It was created to assess the quality of life of preschool children or younger children. There are 13 questions in total, and the parents answer these questions. The scale consists of 2 parts; child and family impact parts (25).

2.3.8. Scale of Oral Health Outcomes-5

It aims to measure psychological, social, and educational effects of dental caries in children aged five years (26).

2.3.9. Malocclusion Impact Scale for Early Childhood (MIS-EC)

It aims to assess the impact of malocclusion on the OHRQoL of 3-5 years old children and their parents/caregivers. The MIS-EC comprised eight items: six questions on the Child impact section and two on the Family impact section (27).

3. Conclusion

As mentioned above, many oral diseases negatively affect the QoL (4, 28). In addition to oral-dental diseases, treatment experiences can also affect people. In the literature, various studies report the QoL related to dental treatments (technique, anxiety-related with dental treatments, completed dental treatments) (28-31).

The existing problems about oral health may affect the QoL in all ages from birth to death; children, adolescents, adults and elder people since the oral health problems are public health problems that might be seen in every age group. This issue should be aware of, and efforts should be made to cooperate for measures and necessary controls. Awareness should be raised about the importance of oral health to all humans, to all mothers and fathers from pregnancy on for their children and themselves. Especially in childhood, it is vital to find out that the mouth is the central part of the body and to get an awareness of the importance of oral health in the entirety of general health. In conclusion, a healthy mouth is essential for a good QoL (32).

4. References

[1] Dolan TA. Identification of appropriate outcomes for an aging population. *Spec Care Dentist.* 1993; *13*(1):35-9.

[2] Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2003; *1*:40. doi:10.1186/1477-7525-1-40

[3] Allison PJ, Locker D, Feine JS. Quality of life: a dynamic construct. *Soc Sci Med.* 1997; *45*(2):221-30.

[4] Hernández F, Aguilar Díaz FC, Villanueva Vilchis M. Oral Health Related Quality of Life. Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry: Mandeep Singh Virdi, *IntechOpen*; 2015.

[5] Federal Dental Institution. *FDI Policy Statement Oral Health and Quality of Life*. Bangkok, Thailand 2015.

[6] Antunes LA, Andrade MR, Leao AT, et al. Systematic review: change in the quality of life of children and adolescents younger than 14 years old after oral health interventions: a systematic review. *Pediatr Dent.* 2013; *35*(1):37-42.

[7] Cohen LK, Jago JD. Toward the formulation of sociodental indicators. *Int J Health Serv.* 1976; *6*(4):681-98. doi:10.2190/LE7A-UGBW-J3NR-Q992

[8] Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health*. 1988; *5*(1):3-18.

[9] Sischo L, Broder HL. Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. *J Dent Res.* 2011; *90*(11):1264-70. doi:10.1177/0022034511399918

[10] Reisine ST. Dental disease and work loss. *J Dent Res.* 1984; *63*(9):1158-61. doi:10.1177/00220345840630091301

[11] Reisine ST. Dental health and public policy: the social impact of dental disease. *Am J Public Health.* 1985; *75*(1):27-30.

[12] Atchison KA, Dolan TA. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ.* 1990; *54*(11):680-7.

[13] Strauss RP, Hunt RJ. Understanding the value of teeth to older adults: influences on the quality of life. *J Am Dent Assoc.* 1993; *124*(1):105-10.

[14] Leao AT, Sheilam A. The development of a socio-dental measure of dental impacts on daily living. *Community Dent Health.* 1996; *13*:22-6.

[15] Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health.* 1994; *11*(1):3-11.

[16] Montero J, Bravo M, Lopez-Valverde A. Development of a specific indicator of the well-being of wearers of removable dentures. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011; *39*(6):515-24. doi:10. 1111/j.1600-0528.2011.00620.x

[17] Preciado A, Del Rio J, Lynch CD, et al. A new, short, specific questionnaire (QoLIP-10) for evaluating the oral health-related quality of life of implant-retained overdenture and hybrid prosthesis wearers. *J Dent.* 2013; *41*(9):753-63. doi:10.1016/ j.jdent. 2013.06.014

[18] Jokovic A, Locker D, Stephens M, et al. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life. *J Dent Res.* 2002; *81*(7):459-63.

[19] Jokovic A, Locker D, Tompson B, et al. Questionnaire for measuring oral health-related quality of life in eight- to ten-year-old children. *Pediatr Dent.* 2004; *26*(6):512-8.

[20] Jokovic A, Locker D, Stephens M, et al. Measuring parental perceptions of child oral health-related quality of life. *J Public Health Dent*. 2003; *63*(2):67-72. doi:10.1111/j.1752-7325.2003.tb03477.x

[21] Thomson WM, Foster Page LA, Gaynor WN, et al. Short-form versions of the Parental-Caregivers Perceptions Questionnaire and the Family Impact Scale. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013; *41*(5):441-50. doi:10.1111/cdoe.12036

[22] Gherunpong S, Tsakos G, Sheiham A. Developing and evaluating an oral health-related quality of life index for children; the CHILD-OIDP. *Community Dent Health.* 2004; *21*(2):161-9.

[23] Broder HL, McGrath C, Cisneros GJ. Questionnaire development: face validity and item impact testing of the Child Oral Health Impact Profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2007; *35* Suppl 1:8-19. doi:10.1111/j.1600-0528.2007.00401.x

[24] Broder HL, Wilson-Genderson M, Sischo L. Reliability and validity testing for the Child Oral Health Impact Profile-Reduced (COHIP-SF 19). *J Public Health Dent.* 2012; *72*(4):302-12. doi:10.1111/j.1752-7325.2012.00338.x

[25] Pahel BT, Rozier RG, Slade GD. Parental perceptions of children's oral health: the Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECOHIS). *Health Qual Life Outcomes.* 2007; *5*:6. doi:10.1186/1477-7525-5-6

[26] Tsakos G, Blair YI, Yusuf H, et al. Developing a new self-reported scale of oral health outcomes for 5-year-old children (SOHO-5). *Health Qual Life Outcomes.* 2012; *10*:62. doi:10.1186/1477-7525-10-62

[27] Homem MA, Ramos-Jorge ML, Mota-Veloso I, et al. Malocclusion Impact Scale for Early Childhood (MIS-EC): development and validation. *Braz Oral Res.* 2021; *35*:e068. doi:10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0068

[28] Wong LB, Yap AU, Allen PF. Periodontal disease and quality of life: Umbrella review of systematic reviews. *J Periodontal Res.* 2021; *56*(1):1-17. doi:10.1111/jre.12805

[29] Peker K, Uysal O, Bermek G. Cross - cultural adaptation and preliminary validation of the Turkish version of the early childhood oral health impact scale among 5-6-year-old children. *Health Qual Life Outcomes.* 2011; *9*:118. doi:10.1186/1477-7525-9-118

[30] Arrow P, Piggott S, Carter S, et al. Atraumatic restorative treatments and oral health-related quality of life and dental anxiety in Australian Aboriginal children: A cluster-randomized trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2021. doi:10.1111/cdoe.12704

[31] Thakur S, Kadam H, Jha S, et al. Assessment of Anxiety Associated with the Dental Treatments on the Quality of Life: An Original Research. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021; *13*(Suppl 2):S1713-S6. doi:10.4103/jpbs.jpbs_108_21

[32] Bonecker M, Abanto J, Tello G, et al. Impact of dental caries on preschool children's quality of life: an update. *Braz Oral Res.* 2012; *26* Suppl 1:103-7. doi:10.1590/s1806-83242012000700015

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 36

Peyronie Hastalığını Dün Nasıl Değerlendiriyorduk, Bugün Ne Yapıyoruz, Gelecekte Ne Olacak?

(Muhammet Güzelsoy)

Peyronie Hastalığını Dün Nasıl Değerlendiriyorduk, Bugün Ne Yapıyoruz, Gelecekte Ne Olacak?

Muhammet Güzelsoy
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.
E-mail: muhammetguzelsoy@yahoo.com.tr,
Orcid no: 0000-0002-7249-4332

1. Giriş

Tarihte bu hastalıktan birçok yerde bahsedilmesine karşın en net tanımı 1743 yılında Francois Gigot de LaPeyronie tarafından yapılmıştır (Carriere, 2014). Geçmişten günümüze birçok neden öne sürülmüştür: ensest ilişki ve doğa kanunlarına aykırı davranış gibi ahlaki nedenler veya gonore, sifiliz, Dupuytren kontraktürü tıbbi nedenler suçlanmıştır.

2. Tanım

Tanı için dikkatli bir öykü almak ve cinsel organların fizik muayenesi yeterlidir. Penisi saran tunika albuginea içinde düzensiz kollajen birikimi ile karakterize bir plak oluşumu mevcuttur. Plak, ereksiyon sırasında etkilenen taraftaki tunika albugineanın uzamasını kısıtlayabilir. Bu durum peniste eğriliğe, deformiteye, penis rahatsızlığına ve penis ağrısına yol açabilir. Erektil disfonksiyon (ED) Peyroni hastalarının (PH) %30-70.6'na eşlik eder (Gholami vd., 2003; Kadioglu vd., 2000). Penisin görünümündeki ve işlevindeki değişiklikler ve rahatsızlık hissi hastalarda depresyon gelişmesine ve ilişki kurmada zorluk çekilmesi gibi duygusal ve psikososyal tabloların gelişmesine neden olabilir. Hastalığı değerlendirmeye yardımcı olacak bir sorgu formu geliştirilmiştir (Hellstrom vd., 2013).

3. Prevalans

Prevalans oranlarına ilişkin bulgular, kullanılan metodolojiye, çalışılan örneğe, PH'nın nasıl tanımlandığına ve belirli popülasyonlar içindeki erkeklerin nasıl sorgulandığına bağlı olarak %0.5 ila %20.3 arasında değişmektedir. Resmi olarak PH tanısı konan erkekler için %0,5 prevalans oranı bildirilmiştir (Dibenedetti vd., 2011). ED'li diyabetik erkekler arasında ise %20,3'lük bir PH oranı vardır (Arafa vd., 2007).

4. Etiyoloji Patofizyoloji

Hastalık, yüzyıllardır bilinmesine rağmen etiyolojisiyle ilgili çok az ilerleme kaydedilmiştir. Hala net olarak etiyolojisi bilinmemektedir. Tunika

albugineada tekrarlayan mikrovasküler yaralanma veya travma, etiyolojiyi açıklamak için en yaygın olarak kabul edilen hipotezdir (Devine vd., 1997). Anormal yara iyileşmesi, bağ dokusunun fibrotik bir plak halinde yeniden şekillenmesine yol açar (Gonzalez-Cadavid vd., 2005). Travmanın etkisine yanıt olarak makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve trombositler travma alanına geçmeye başlarlar ve fibrozise neden olan sitokin, otokoid ve vazoaktif faktörler salgılarlar. Trombositler ayrıca Transforming Growth Factor (TGF) salgılayarak hasar bölgesinde fibrin depolanmansına neden olur ve sağlıklı olmayan yara iyileşmesi gelişir (El-Sakka AI vd., 1997). Ek olarak travma ile tunikanın elastin içeriği değişir ve elastikiyetinin bozulması skarlaşma ile sonuçlanır. TGF-β1'in Peyronie plağı oluşumuyla ilgili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Gonzalez-Cadavid vd., 2005). Geçmişte yeğeni ile evlenen ve PH'ı bulunan Bizans İmparatoru Heraklius'un yaşadığı ensest ilişkinin PH'na neden olduğuna inanılırdı. Günümüzde moleküler seviyede açıklamalar mevcuttur. Ancak fizyopatolojiyi açıklayacak net bir yolak maalesef tarif edilememiştir. Gelecekte en çok adımların atılması gereken alan fizyopatolojik mekanizmalardır.

5. Risk faktörleri

En yaygın olarak rapor edilen ilişkili komorbidite ve risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, dislipidemiler, iskemik kardiyomiyopati, otoimmün hastalıklar, ED, sigara, aşırı alkol tüketimi, düşük testosteron seviyeleri, pelvik cerrahi ve Dupuytren kontraktürüdür (Salonia vd., 2021).

6. Klinik

Genel olarak, penil deformite PH'nın en sık görülen ilk semptomudur (%52-94). Ağrı, hastalığın erken evrelerinde hastaların %20-70'inde ortaya çıkan en sık görülen ikinci semptomdur (Pryor vd., 2002). Ağrı, erkeklerin %90'ında, genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 12 ay içinde zamanla düzelme eğilimindedir (Mulhall vd., 2006). Palpabl plaklar , hastaların %39'unda başlangıç semptomu olarak rapor edilmiştir ve çoğunlukla dorsal yerleşimlidir (Pryor vd., 2002). Hastalığın iki evresi ayırt edilir (Ralph vd., 2010). Birincisi, ağrılı ereksiyonlar ve penisin tunikasında palpe edilebilen bir nodül veya plak ile ilişkili olabilen aktif inflamatuar fazdır (akut faz); tipik olarak peniste eğrilik gelişmeye başlar, ancak bu her zaman olmaz. Aktif hastalık, dinamik ve değişen semptomlarla karakterizedir. Ereksiyonlu veya ereksiyonsuz penil veya glanuler ağrı ve rahatsızlık, aktif dönemin tanımlayıcı semptomlarıdır. Semptom başlangıcı, cinsel ilişki sırasında peniste bükülme öyküsü ile ilişkili olabilir. Hasta, penil deformite ve olası eğrilik ile ilişkili palpe edilebilen bir plak varlığını gösterebilir veya gösteremeyebilir. Eğrilik (dorsal, lateral, ventral), kısalma,

girinti, menteşe etkisi, daralma veya kum saati deformitesi dahil olmak üzere plak ve penil deformiteler bu aşamada tam olarak gelişmeyebilir. Ağrıya ve ilerleyici deformiteye tepki olarak sıkıntı mevcut olabilir. Erektil fonksiyon bozulmamış da olabilir veya ağrı ve gelişen deformite nedeniyle bozulmuş da olabilir. Yani kısaca hastada ağrı, penil kurvatür, plak ve ED çok geniş bir yelpazede çok az veya çok şiddetli seviyede olabilir, zaman içinde bu semptomlar azalabilir hatta kaybolabilir.

Hastalığın ikinci evresi, penil deformitenin stabilize olduğu kalsifiye, sert, palpe edilebilen plakların oluştuğu fibrotik fazdır (kronik faz). Stabil hastalığı olan hastada en az üç aydır klinik olarak semptomlar değişmemiştir. Ağrı kaybolması veya azalması ve eğriliğin en az 3 ay süreyle stabil kalması hastalığın kronik faza girdiğinin belirtisidir. Bu aşamadan sonra deformitenin artık ilerleyici olmadığı düşünülür. Bu stabil dönemden sonra hastalar spesifik tıbbi tedaviye veya endike olduğunda cerrahi müdahaleye (Chung vd., 2016) yönlendirilir. Plak palpe edilebilir veya ultrasonda belgelenebilir. En yaygın plak yerleşimi penisin orta şaft dorsalinde penil hiluma doğru veya distal retrokoronaldedir. Plak, peniste dorsal, dorso-lateral veya ventral bölgede olabilir. Nadiren rotasyonel deformiteler oluşabilir Palpe edilebilen bir nodül veya plak varlığını değerlendirmek için penil muayene yapılır. Uzatılmış veya dik penis uzunluğunun ölçümü sonraki tedavi kararları ve olası mediko-yasal sonuçlar açısından önemlidir (Liguori vd., 2018). Ereksiyon halinde penis eğriliğinin objektif olarak değerlendirilmesi zorunludur. Hastanın doğal bir ereksiyon esnasında evde kendi kendine çektiği fotoğraf bu iş için yeterlidir. Bu işlem için vakum destekli bir ereksiyon testi veya vazoaktif ajanların kullanıldığı bir intrakavernozal enjeksiyon dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar da kullanılabilir. PH'da hastalığın seyrinde bazı hastalarda tedavi olmaksızın iyileşme ve düzelmeler olabilmektedir. Bir çalışmada tıbbi tedavi almadan 12 ay takip edilen hastalardan başlangıçta ağrısı olanların %89'da ağrı tamamen kaybolmuş; eğriliği olanların %12'sinde kurvatürde iyileşme olmuş, %40'ı sabit kalmış, %48'inde ise artmıştır (Mulhall vd., 2006). Başka bir çalışmada 12 ay sonunda hastaların %12'sinde kurvatür yakaşık 27 derece düzelmiştir (Berookhim vd., 2014). Bu çalışmada ise PH tedavisini reddeden 82 hasta yaklaşık 18 ay izlenmiş ve ağrısı olan hastaların %26'sında ağrının kaybolduğu, %37'sinde ağrıda iyileşme, %13'ünde ağrının kötüleştiği ve %26'sında değişmeyen ağrının olduğu görülmüştür (Paulis vd., 2013). Bu veriler hastaların büyük bir kısmında ağrının müdahale olmaksızın zamanla düzelebileceğini göstermektedir.

Bu hastalar önemli psikolojik sıkıntılardan muzdarip olabilirler, yaşam kaliteleri olumsuz olarak etkilenebilir. Hatta daha ciddi psikolojik sekeller oluşabilir. Bir çalışmada Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon (CESD) ölçeği kullanılarak yapılan taramada PH olan erkeklerin %48'inde

klinik olarak anlamlı depresif belirtiler (%26 orta, %21 şiddetli) tespit edilmiştir. Bu depresif semptomların zaman içinde sürekli yüksek kaldığı ve PH'ı olan bu erkekler üzerinde kalıcı bir psikolojik etki bıraktığı tespit edilmiştir. (Nelson vd., 2008). Ek olarak, PH'ına bağlı stres genellikle erkeklerin ilişkilerini etkiler ve erkeklerin yarısından fazlası (%54) PH'nın bir sonucu olarak ilişki güçlükleri yaşarlar (Smith vd., 2008). Ayrıca PH'ı erkekde cinsel tatminde bir azalmaya neden olur. Cinsellikle ilgili artan kaygı, cinsel güvende azalma ve eşlerini tatmin edememe endişesi belirir (Rosen vd., 2008). Klinik tabloyu kısaca özetlersek PH erkekte değişen şiddette ağrı, penil deformite, ED ve psikolojik tabloya sebep olmaktadır.

7. Tedavi

30 yıl önce akut fazdaki enflamasyonu kontrol altına almak için erken dönemde tedaviye başlanması önerilirdi. O zaman da plasebo kontrolü olmayan çalışmalardan yakınılmıştır. Kollejanaz enjeksiyonlarının mantıklı geldiğini ifade edilmiş, ancak çift kör bir çalışmanın bunu desteklemediği belirtilmiştir. PATOBA o zamanlar önerilen, ancak masraflı olduğu belirtilen bir preparattır. Eskiden de steroid kullanmanın faydasının sorgulandığı ve yan etkilerinin öne çıktığı belirtilerek olumsuz bir görüş beyan edilmiştir. O tarihlerde hastalara radyoterapi verildiğini ve dokuda atrofi geliştiğinin gözlendiğinden bahsediliyor. Skar dokusuna etkisinin olmadığı, ama gene de persistan ağrı için radyoterapinin mantıklı olduğundan bahsediliyor. Hatta bu tedavi ile sadece %1 hastada ağrının sebat ettiğini belirtmişler. Bir antihistamink olan terfanadine önerilmiş. Vit E ile hastaların 2/3 nün iyileştiğini ve tavsiye ettiklerini belirtmişler. (Devine vd., 1992). Günümüzde üroloji camiasının yakından takip ettiği EAU ve AUA guidelineları ise bu tedavilerin hiçbirisini önermemektedir.

Bu guidelinelardan AUA'in bu konuda yayınladığı en son bölüm 2015 yılına aittir. EAU daha günceldir, 2021 yılında bu konuyu ele almıştır. Ama iki klavuz arasında fazla fark bulunmamaktadır.

Günümüzde tedavide ağrısı olan hastanın nonsteroidal anti-inflamatuar kullanmasını her iki klavuz da önermektedir. EAU karnitin, E vitamini, potasyum para-aminobenzoat(POTABA), pentoksifilin, tamoksifen ve kolsişinin oral kullanımını önermemektedir. Aynı şekilde AUA da E vitamini, tamoksifen, prokarbazin, omega-3 yağ asitleri, E vitamini+propionil-L-karnitin kombinasyonlarının oral kullanımını önermemektedir.

Verapamilin iyontoforez yöntemi ile verilmesine her iki klavuz da karşı çıkmaktadır. Verapamilin intralezyonel tedavi olarak verilmesine EAU karşı çıkarken, AUA koşullu öneri olarak kanıt gücü derece 'C' seviyesinde hoşgörü ile bakmaktadır.

Penil kurvatürü ve plak çapını azaltmak için intralezyonel kollajenaz clostridium histolyticum ve interferon α-2b uygulamasını her iki klavuz da önermektedir.

Her iki klavuz ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin (ESWT) sadece ağrı için kullanılabileceğini belirtmektedir.

Radyoterapi ve intralezyonel steroid enjeksiyonu önerilmemektedir.

Stabil kronik faza geçmiş hastalarda fonksiyonel bozukluk varsa veya tedavi ile düzelmeyen ED eşlik ediyorsa cerrahi tedavi seçenekleri sunulur.

Cerrahi tedavi olarak ED yoksa tunika plikasyonu, plak insizyonu veya eksizyonu ve/veya greftleme prosedürleri uygulanır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta rekonstrüktif cerrahide sentetik greftin kullanılmamasıdır. Eskiden sentetik greftelerin kullanımına izin verilmekteydi. Hastanın tedaviye cevap vermeyen ED şikayeti varsa penil protez cerrahisi önerilir. Penil protez yerleştirildikten sonra penil deformitenin sebat etmesi durumunda modelleme, plikasyon, insizyon veya greftleme gibi cerrahi esnasında ek prosedürlerin yapılabileceğini klavuzlar önermektedir (Salonia vd., 2021; Nehra vd., 2015).

Klavuzların haricindeki çalışmaları değerlendirmek farklı görüş açıları sağlar. Örneğin yapılan bir meta-analizde intralezyonel uygulanan prepararatlar değerlendirilmiştir. Orijinal bir şekilde hyaluronik asit PH+ED olan grupta ED ile ilgili olarak en etkili preparat olarak bulunmuştur (Russo vd., 2019). Bu konuda daha önce yapılan multisentrik bir çalışmada da hyaluranik asidin ED için faydalı olduğu tespit edilmiştir (Zucchi vd., 2016).

Ayrıca Koenzyme Q10'nun etkili olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır (Ory vd., 2020).

8. Gelecek

Prevalansı ve önemli psikososyal etkisi göz önüne alındığında, PH'nın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması büyük ölçüde gerekmektedir. Ek olarak, bu bilgi etkili ve güvenli klinik tedaviler geliştirmek için kritik öneme sahiptir. PH'na neyin neden olduğu konusunda bilgi eksikliğinin iki önemli sonucu vardır: erkeklere risk faktörleri ve hastalığın nasıl önlenebileceği konusunda tavsiyede bulunmak mümkün değildir. Bu nedenle tedavilerimiz temel mekanizmaya yönelik olmamakta ve semptomların hafifletilmesine odaklanılmaktadır. İdeal olarak hastalığın bilimsel temelinin tam olarak anlaşılmasıyla hastaların tümü veya büyük bir kısmına tutarlı klinik etkinlik gösterecek tedaviler verebileceğiz. Bu alandaki araştırma çalışmaları epidemiyoloji, risk ilişkileri, patofizyoloji, psikososyal değerlendirme, teşhis, klinik farmakoloji ve terapötikler ve sağlıkla ilgili sonuçlar dahil olmak üzere birden fazla disiplin alanını ele almaya devam etmelidir.

Temel bilimsel araştırma çalışmaları PH'nın biyolojik mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik olmalıdır. Mevcut patogenez anlayışı, enflamatuar faktörlerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve diğer moleküler faktörlerin doku hasarı, fibroz ve anormal yara iyileşmesinde oynayan rolüne odaklanmaktadır. Bu şekilde bozukluğun moleküler patofizyolojisinin tanımlanması ile terapötik olarak hedeflenebilecek moleküler bölgeleri belirlemesi beklenebilir. Gen ekspresyon profillerini içeren ve doku fibrozu ve plak kalsifikasyonunda rol oynayan hücresel proteinlerin gen mutasyonlarını tanımlayan araştırmalar çok değerli olabilir. Bu tür çalışmalar ayrıca hastalık değerlendirmesi ve ilgili tanı prosedürleri için uygulanabilecek biyobelirteçlerin oluşturulmasına da yol açabilir (örneğin, ilerlemenin belirleyicileri, kendiliğinden iyileşme ve muhtemelen tedaviye yanıt). Temel bilimsel alandaki amaç, PH'nın bilimsel temelindeki gelişmelere dayanmakla birlikte, bu alanda devrim niteliğindeki terapötiklerin uygulanması için fırsatlar sağlayabilecek yeni teknolojilerin uygulanmasını da kapsayabilir. Farmakoterapideki bu ilerlemelerin yanı sıra, gen terapisi, kök hücre tedavisi ve rejeneratif tıp, bu durumda gelecekteki potansiyel rollere sahip olarak düşünülebilir (Nehra vd., 2015).

Günümüzdeki fizyopatalojik mekanizmaların bize gösterdiği bir gelecek var gibi görünmektedir. TGF-β1 sinyalinin engellenmesi ile PH'nın önlenmesi veya tedavi edilmesi mümkün olabilecek gibi durmaktadır. Ayrıca günümüzde çok sayıda çalışma, yerleşik hayvan modellerinde kök hücre enjeksiyonunun ED ve PH üzerindeki yararlı fonksiyonel etkilerini doğrulamıştır. Kök hücrelerin kullanıldığı Faz 1 klinik deneylerinde hayvanlarda herhangi bir ciddi advers olay da rapor edilmemiştir. Sonuç olarak kök hücrelerin klinik öncesi çalışmalarda ve erken klinik çalışmalarda kanıtlanmış bir etkinliği vardır (Soebadi vd., 2017).

Sonuç olarak yüzyıllardır bildiğimiz bir hastalığın sebebini bilmiyoruz. Uyguladığımız tedaviler nedene yönelik değil, semptomları ortadan kaldırmak tarzında; yani bir çeşit palyatif yöntem uyguluyoruz. Radikal bir tedavi uygulayarak net bir sonuca ulaşmak istiyorsak hastalığın bilinmeyen yönlerini, özellikle fizyopatolojik yolağı iyi bilmemiz gerekmektedir. Bilim dünyasının gelecekten beklediği, bundan sonra yapılacak çalışmaların bu yöne kanalize olmasıdır.

9. Kaynakça

Arafa, M., Eid, H., El-Badry, A., Ezz-Eldine, K., & Shamloul, R. (2007). The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, *19*(2), 213-217.

Berookhim, B. M., Choi, J., Alex, B., & Mulhall, J. P. (2013). Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU international*, *113*(1), 133-136.

Carriere, S. P., Pytell, J. D., Saltzman, A. F., & Fuselier, H. A. (2014). Peyronie's Disease: A Historical Perspective. *American Journal of Men's Health*, *8*(5), 434-439.

Chung, E., Ralph, D., Kagioglu, A., Garaffa, G., Shamsodini, A., Bivalacqua, T., ... & Broderick, G. (2016). Evidence-based management guidelines on Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*, *13*(6), 905-923.

Devine, C. J. J., Somers, K. D., Jordan, G. H., & Schlossberg, S. M. (1997). Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *The Journal of urology*, *157*(1), 285-290.

Devine, C. J., Jordan, G. H., & Schlossberg, S. M. (1992). Surgery of the penis. In *Campbell's Urology* (pp. 2957-3032). WB Saunders, New York.

DiBenedetti, D. B., Nguyen, D., Zografos, L., Ziemiecki, R., & Zhou, X. (2011). A population-based study of Peyronie's disease: prevalence and treatment patterns in the United States. *Advances in urology*, *2011*.

El-Sakka, A. I., Hassoba, H. M., Chui, R. M., Bhatnagar, R. S., Dahiya, R., & Lue, T. F. (1997). An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *The Journal of urology*, *158*(6), 2284-2290.

Gholami, S. S., Gonzalez-Cadavid, N. F., Lin, C. S., Rajfer, J., & Lue, T. F. (2003). Peyronie's disease: a review. *The Journal of urology*, *169*(4), 1234-1241.

Gonzalez-Cadavid, N. F., & Rajfer, J. (2005). Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nature clinical practice Urology*, *2*(6), 291-297.

Hellstrom, W. J., Feldman, R., Rosen, R. C., Smith, T., Kaufman, G., & Tursi, J. (2013). Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *The Journal of urology*, *190*(2), 627-634.

Kadioğlu, A., Tefekli, A., Erol, H., Cayan, S., & Kandirali, E. (2000). Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *International journal of impotence research*, *12*(5), 263-267.

Liguori, G., Salonia, A., Garaffa, G., Chiriacò, G., Pavan, N., Cavallini, G., & Trombetta, C. (2018). Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self-estimated magnitude among patients with penile curvature. *International braz j urol*, *44*, 555-562.

Mulhall, J. P., Schiff, J., & Guhring, P. (2006). An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *The Journal of urology*, *175*(6), 2115-2118.

Nehra, A., Alterowitz, R., Culkin, D. J., Faraday, M. M., Hakim, L. S., Heidelbaugh, J. J., ... & Burnett, A. L. (2015). Peyronie's disease: AUA guideline. *The Journal of urology*, *194*(3), 745-753

Nelson, C. J., Diblasio, C., Kendirci, M., Hellstrom, W., Guhring, P., & Mulhall, J. P. (2008). The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*, *5*(8), 1985-1990.

Ory, J., MacDonald, L., & Langille, G. (2020). Noninvasive treatment options for Peyronie's disease. *Sexual medicine reviews*, *8*(4), 603-614.

Paulis, G., Cavallini, G., De Giorgio, G., Quattrocchi, S., Brancato, T., & Alvaro, R. (2013). Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)*, *12*(6), 403-409.

Pryor, J. P., & Ralph, D. J. (2002). Clinical presentations of Peyronie's disease. *International journal of impotence research*, *14*(5), 414-417.

Ralph, D., Gonzalez-Cadavid, N., Mirone, V., Perovic, S., Sohn, M., Usta, M., & Levine, L. (2010). The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *The journal of sexual medicine*, *7*(7), 2359-2374.

Rosen, R., Catania, J., Lue, T., Althof, S., Henne, J., Hellstrom, W., & Levine, L. (2008). Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. *The Journal of Sexual Medicine*, *5*(8), 1977-1984.

Russo, G. I., Cacciamani, G., Cocci, A., Kessler, T. M., Morgia, G., Serefoglu, E. C., ... & Working, E. Y. M. S. H. (2019). Comparative effectiveness of intralesional therapy for Peyronie's disease in controlled clinical studies: a systematic review and network meta-analysis. *The journal of sexual medicine*, *16*(2), 289-299.

Salonia, A., Bettocchi, C., Carvalho, J., Corona, G., Jones, T. H., Kadioglu, A., ... & Verze, P. (2021). Sexual and reproductive health EAU guidelines. *European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands*.

Smith, J. F., Walsh, T. J., Conti, S. L., Turek, P., & Lue, T. (2008). Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*, *5*(9), 2179-2184.

Soebadi, M. A., Milenkovic, U., Weyne, E., Castiglione, F., & Albersen, M. (2017). Stem cells in male sexual dysfunction: are we getting somewhere?. *Sexual medicine reviews*, *5*(2), 222-235.

Zucchi, A., Costantini, E., Cai, T., Cavallini, G., Liguori, G., Favilla, V., ... & Mirone, V. (2016). Intralesional injection of hyaluronic acid in patients affected with Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, multicenter, pilot study. *Sexual medicine*, *4*(2), e85-e90.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 37

Pericarditis
(Yakup Çetinkaya)

Pericarditis

Yakup Çetinkaya
Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Cardiology Department
E-mail: cyakup@hotmail.com

1. Pericardium

The pericardium, which surrounds the beginning of the heart and great vessels, consists of visceral (serous) and parietal (fibrous) membranes. As it acts as a barrier against pericardial infections, the fluid between the visceral and parietal layers has a lubricating function and ensures that the heart remains in a fixed position in the thorax (1) (2). There is serous fluid of 15-50 ml which a plasma ultra-filtrate consisting of myocardial interstitial fluid and lymph drainage in the pericardial cavity.(3)

Exposure of pericardial leaves to various infectious agents (such as viruses, bacteria, and mycobacteria), involvement of pericardium leaves in the course of various inflammatory diseases (such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) and diseases of adjacent organs in the pericardium (such as pneumonia, myocardial infarction, mediastinitis, aortic dissection) result in pericardial diseases. If inflammation and infection are dominant in these diseases, it is called pericarditis (4).

2. Acute Pericarditis Etiology, Epidemiology and Physiopathology

Acute pericarditis: It is called the signs and symptoms of pericardial inflammation that occurs in various diseases that do not last longer than 1-2 weeks. However, most of the cases are idiopathic (5).

The incidence of acute pericarditis is difficult to determine. It is unclear what percentage of acute cases are idiopathic pericarditis cases. Regional and seasonal variations in the prevalence of viral infections also affect the incidence. However, it is estimated to be around 80-90% (6). Pericarditis occurring 24-72 hours after transmural myocardial infarction and delayed pericarditis caused by Dressler's syndrome are also common (7).

The physiopathology of uncomplicated acute pericarditis is not complicated. All of the signs and symptoms occur as a result of pericardial inflammation. A small part of the cases are complicated. In addition, some cases are associated with myocarditis. Accompanying myocarditis usually only manifests itself with the release of biological markers (creatine kinase, troponin I) (8).

3. Patient history and differential diagnosis

Chest pain is usually the main symptom in acute pericarditis. It is detected during the evaluation of accompanying symptoms such as shortness of breath or fever in cases without chest pain, or incidentally during the evaluation of non-cardiac systemic diseases such as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus (SLE) (9).

Pericarditis pain can be quite severe. Although its nature varies, it is often sharp and almost always in the form of pleuritic pain. Pericardial pain typically begins rapidly. Although it is most felt under the sternum, it can be focused on the anterior chest and left side of the chest or in the epigastrium. It may spread to the left arm and be confused with myocardial ischemia.

Specifically for pericarditis, the pain radiates to the edge of the trapezius muscle. Pericardial pain almost always reduces while sitting or leaning forward, and increases when lying on the back (10).

It is important to carefully review the patient's history for a specific etiologic diagnosis. A history of fever or symptoms suggestive of viral syndrome, a history of cancer or autoimmune disease, chill, trembling, fever, skin rashes, or weight loss should alert the cardiologist or emergency physician to specific diseases that may cause pericarditis. The diagnoses most confused with pericarditis include pulmonary embolism or infarction, costochondritis, and gastroesophageal reflux disease with pneumonia or pleurisy (11).

Differentiating it from myocardial ischemia and infarction is the most important differential diagnostic challenge. It is quite easy to distinguish clinically acute pericarditis from ischemia. Sometimes, however, coronary angiography is needed to differentiate. Other diagnoses to consider include aortic dissection, intra-abdominal processes, pneumothorax, and herpes zoster pain before skin lesions appear. Finally, acute pericarditis may be a manifestation of pre-existing clinically silent MI (10).

4. Physical Examination

Patients with uncomplicated acute pericarditis may look very bad and anxious, as well as low fever and sinus tachycardia can be detected. Other than these, the only abnormal physical finding is the pericardial friction sound produced by the friction of the visceral and parietal pericardial leaves. The classical rubbing sound is a pathognomonic, easily recognizable and distinctive sound for pericarditis. This sound consists of three components including ventricular systole, early diastolic filling of the ventricle and contraction of the atrium, and can be compared to the sound of footsteps when walking on snow (10) (14).

5. Lab Tests

5.1. Electrocardiography:

Electrocardiography is the most important laboratory test in the diagnosis of acute pericarditis. The classic finding is diffuse ST segment elevation. ST segment elevation is seen in every lead except aVL and often VI. Generally, the ST segment is concave upwards and resembles the tracing of acute transmural ischemia. However, it is easy to distinguish between acute pericarditis and transmural ischaemia because of involvement which is much more commonly seen in derivation in pericarditis.

5.2. Hemogram

Mild leukocytosis is common in acute idiopathic pericarditis. Erythrocyte counts are usually normal. If the erythrocyte count decreases, it suggests other etiologies. In acute idiopathic pericarditis, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) is moderately elevated. (10) (13)

5.3. Cardiac Enzymes and Troponin Measurements

The literature shows that cardiac enzymes and troponin are elevated in patients with acute pericardium. These reports suggest that asymptomatic myocarditis accompanies the picture in high incidence. It seems that ST segment elevation is almost always present in patients with elevated biomarkers of myocardial damage (13) (11).

5.4. Chest Radiography

It is usually normal in uncomplicated acute pericarditis cases. Rarely, lung infiltrates or pleural effusions associated with viral or mycoplasma infections are observed (10).

5.5. Echocardiography

Echocardiography is normal in most patients with acute idiopathic pericarditis. The main indication for echocardiography is to rule out effusion. There are no current data showing the incidence of effusions in these patients. Although most patients do not have obvious effusions, small effusions are quite common. Moderate or larger effusions are rarely seen and may indicate a diagnosis other than idiopathic pericarditis. In addition to detecting effusions, echocardiography is also useful in detecting myocarditis and MI that accompany and impair ventricular functions (10).

6. Treatment

Acute idiopathic pericarditis is a self-limiting disease that does not cause significant complications and/or recurrence in 70-90% of patients (8,9). For this reason, detailed etiological evaluation of all patients is not required in countries where tuberculosis has a low prevalence. Diagnostic investigations to be conducted have little clinical value. It is much more important to follow up the complications that may develop in the course of acute pericarditis. Accordingly, if laboratory data support the diagnosis, symptomatic treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be initiated. Classical regimens include aspirin (2400-3200 mg/day), indomethacin (150 mg/day), ibuprofen (3200 mg/day). Ibuprofen is preferred because of its better side-effect profile. The optimal duration of treatment is unknown. One common approach is to gradually reduce the dose after the maximal treatment dose is given until CRP and sedimentation return to normal. More than 3-4 weeks is the ideal treatment. Failure and recurrence in treatment are missing doses and insufficient duration of NSAID administration. It has been proven in randomized controlled studies that colchicine is beneficial at first admission and in recurrent pericarditis. Colchicine treatment is given 0.5-1 mg/day after 1-2 mg/day loading therapy. The duration of treatment is a minimum of 3 months. (16)

Corticosteroids are also often used in the treatment of pericarditis. However, its true role is still debatable. Observational data certainly indicate that corticosteroids increase the frequency of recurrent pericarditis. In addition, the treatment dose is controversial. However, low dose (0.2-0.5 mg/kg/day) corticosteroid dose has been shown to be as effective as high-dose treatment (1 mg/kg/day) as well as the low side-effect profile. For this reason, it is a more correct approach to limit steroid therapy to optimal treatment (NSAII and Colchicine) in cases of refractory inflammation and secondary pericarditis in systemic autoimmune diseases. (14)

Corticosteroids are also often used in the treatment of pericarditis. However, its true role is still debatable. Observational data certainly indicate that corticosteroids increase the frequency of recurrent pericarditis. In addition, the treatment dose is controversial. However, low dose (0.2-0.5 mg/kg/day) corticosteroid dose has been shown to be as effective as high-dose treatment (1 mg/kg/day) as well as the low side-effect profile. For this reason, it is a more correct approach to limit steroid therapy to optimal treatment (NSAII and Colchicine) in cases of refractory inflammation and secondary pericarditis in systemic autoimmune diseases. (14)

Many patients' complaints regress after the first one or two doses. It can be followed on an outpatient basis by calling for weekly controls.

Patients with mild effusions who respond well to NSAIDs also do not require hospitalization. Patients who do not initially respond well, who have extensive effusions, or whose etiology is not idiopathic pericarditis require hospitalization for additional observation, diagnostic testing, and treatment as needed. (10) (11)

7. Bibliography

[1] *Gabella G (sected): Thepericardium. InGray H, Williama PL, Bannister;H (eds): Gray'sAnatomy: TheAnetomicalBasis of MedicineandSurgery. New York, ChurehillLivingstone, 1995, pp 1471–1472.*

[2] *Coland S, Gaspi A, Malnick S, et al: Idiopathicc bronicpericardialeffusion. N Engl J Med 342:1449, 2000.*

[3] *Spodick DH: Physiology of the normal pericardium: Functions of thepericardium. Spodick DH.(ed). Thepericardium. A Comphe rensiveTextbook. New York, MarcelDecker, 1997;15-26.*

[4] *Garg R, Singh A, Chockalingam A. Effusiveconstrictivepericarditis. CongestHeart Fail. 2009 Jul-Aug;15(4):199-201.*

[5] *Spodick DW: Pericardialdiseases. InBraunwald E, Zipes D, Lihby P (eds): Heart Disease,61h ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1823-1876.*

[6] *Garg R, Singh A, Chockalingam A. Effusiveconstrictivepericarditis. CongestHeart Fail. 2009 Jul-Aug;15(4):199-201.*

[7] *Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segmentelevation in conditionsotherthanacutemyocardialinfarction. N Engl J Med 2003; 349:2128–35.*

[8] *Brendt RR, Filzmeier K, Hanrath P: Cirewatiugcardiectroponin i in acutepericarditis. Am J Cardiol87:1326, 2001.*

[9] *Cornily JC, Pennec PY, Castellant P, Bezon E, Le Gal G, Gilard M, Jobic Y, Boschat J, Blanc JJ. Cardiactamponade in medicalpatients: a 10-year follow-upsurvey. Cardiology. 2008;111(3):197-201.*

[10] *LeWinter M.M, Kabbani S. Perikard hastalıkları. InBraunwald E, Zipes D, Lihby P (editörler). Kalp Hastalıkları (Türkçe çevirisi). Edisyon İstanbul Nobel tıp kitabevi, 2004, sayfa 1757-1780.*

[11] *Krız, R.; Eısenburger, P. Kardiologie. Journal of Cardiology, 2017, 24.*

[12] *Cornily JC, Pennec PY, Castellant P, Bezon E, Le Gal G, Gilard M, Jobic Y, Boschat J, Blanc JJ. Cardiactamponade in medicalpatients: a 10-year follow-upsurvey. Cardiology. 2008;111(3):197-201.*

[13] *MAISCH, B. Management von Perikarditisund Perikarderguss, kons trikti verundeffusiv-konstriktiverPerikarditis. Herz, 2018, 43.7: 663-678.*

[14] *ImazioM,BrucatoA,CurnettiD,etall.Corticosteroidsforrecurrentperic arditis:highversuslowdoses:a non-randomised observation. Circu lation. 2008:113(6):667-671.*

[15] LeWinter M.M, Kabbani S. Perikard hastalıkları. InBraunwald E, Zipes D, Lihby P (editörler). Kalp Hastalıkları (Türkçe çevirisi). Edisyon İstanbul Nobel tıp kitabevi, 2004, sayfa 1757-1780.

[16] Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, etal. Colchicine in additionto con venti onaltherapyforacutepericarditis (COPE) trial.Circulation 2005;112(13):2012-2016

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 38

The Condition of SARS-CoV-2 Infection in Cats and Dogs in the World during the COVID-19 Pandemic

(Ali Bilgili, Başak Hanedan)

The Condition of SARS-CoV-2 Infection in Cats and Dogs in the World during the COVID-19 Pandemic

Ali Bilgili[1], Başak Hanedan[2]
[1]*Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, Turkey, Orcid No:* 0000-0001-6819-7952,
E-mail: abilgili61@gmail.com
[2]*Atatürk University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Erzurum, Turkey, Orcid No:* 0000-0003-3873-0124,
E-mail: fbhanedan@gmail.com

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gives rise to coronavirus disease 2019 (COVID-19) as infectious disease. The COVID-19 was initially reported in December 2019, in Wuhan City, China. Despite excess endeavors for controlling disease, COVID-19 was spread numerous countries and brought about global pandemic (Shi et al., 2020). The disease affected more than 230 million humans, and over 4.7 million people were died as of September 24, 2021 (Sharun et al., 2020). SARS-CoV-2 is thought to be caused by bats (Shi et al., 2020).

The pathogen agent is identified as new coronavirus. The phylogenetic analysis displayed the pathogen agent as SARS-CoV-2 (Anonymous, 2020a). After the event, World Health Organization (WHO) entitled the disease as coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Anonymous, 2020b).

Snakes, turtles and pangolins are thought to be an intermediate host (Hobbs and Reid, 2021). SARS-CoV-2 transmission from peoples develops via respiratory droplets. The virus remains alive hour after hour in aerosols and till days on various surfaces (van Doremalen et al., 2020; Meselson, 2020).

The infections of SARS-CoV-2 occurring in animals are demonstrated to be linked with COVID-19 positive human cases (Carvallo et al., 2021).

The detection of SARS-CoV-2 virus could be effectuated with dogs. Jendrny et al. (2021) stated that ten dogs were trained for 8 days for the detection of SARS-CoV-2 virus, that the dogs could detect the virus with high sensitivity and specificity in saliva samples (sensitivity of 84% and specificity of 95%), in urine samples (sensitivity of 95% and specificity of 98%), and in sweat samples (sensitivity of 91% and specificity of 94%).

2. Etiology

Coronaviruses have large genetic diversity and frequently genomic recombination due to human-animal interface activities. Coronaviruses which are enveloped have positive single-stranded RNAs ranging from 26 to 32 kilobases in length, and include spherical virions. Their main subfamilies are alpha-, beta-, gamma- and delta- coronaviruses. SARS-CoV-2 in the beta-coronavirus group originates from mammals, including bats, rodents, civets, pigs, horses, cattle and humans (Tazerji et al., 2020), and causes fatal diseases in humans (Chams et al., 2020).

The state of being susceptible of the new host species can be determined by the receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 virus (Tazerji et al., 2020). SARS-CoV-2 can enter the cells expressing angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) (Yan et al., 2020). The state of being susceptible to SARS-CoV-2 in ferrets and cats can be linked with the cells of expressing ACE-2. SARS-CoV-2 spike-contacting regions of ACE-2 resemble in ferrets and cats (Lai et al., 2020; Hoffmann et al., 2020). The expression of ACE-2 is revealed in the pneumocytes and serous epithelial cells of tracheobronchial submucosal gland of ferrets (van den Brand et al., 2008).

The binding of dog ACE-2 to the RBD of SARS-CoV-2 virus was demonstrated, but several factors at this binding in dog were slightly fewer than those of human (Zhang et al., 2021). It was found that although dog had high ACE-2 levels in nasal cavity and soft palate, SARS-CoV-2 replication in canine nasal cavity, soft palate, and lung was limited (Bui et al., 2021).

3. Transmission

The virus of COVID-19 is transmitted to pet animals such as dog, cat, and ferret, and thus this disease is a zoonotic disease. Although the main source for the transmission of infection is humans, there are several animals kept in house that the infection is transmitted from human infected with SARS-CoV-2 (Csiszar et al., 2020). Transmission from human to animal may occur with respiratory droplets or saliva (Leroy et al., 2020). The hair and pads of dogs and cats may play a role for SARS-CoV-2 transmission (Lauzi et al., 2021).

Although there are no evidences that animals kept in house transmit SARS-CoV-2, keeping animals in house may pose a risk for elderly people than older people (Csiszar et al., 2020). Klaus et al. (2021a) have reported the low transmission risk for veterinary staff during the pandemic. However, considering the identity with regard to nucleotides and amino acids of the spike protein, the transmission of SARS-CoV-2 between animals seems possible, and this may lead to nucleotide mutation. This increases its pathogenicity in animals due to spike protein (Tazerji et al., 2020).

COVID-19 causes much more severe disease signs in older persons. Mortality rates are higher in older adults having various chronic diseases related to respiratory and cardiac systems (Csiszar et al., 2020).

4. Clinical Signs

Subclinical or mild respiratory distress is seen in most animals that are infected with SARS-CoV-2 (Carvallo et al., 2021).

It was demonstrated that there was severe respiratory distress not responsive of antibiotic treatment, and that viral loads were high in upper respiratory tract samples and that the respiratory and gastrointestinal tract included viral RNA by rRT-PCR (Carvallo et al., 2021).

Miro et al. (2021) have stated that the infection of SARS-CoV-2 developes in cat case 1 and dog case 2 by RT-qPCR and that cat case has dyspnea, fever; dog case 2 has coughing and respiratory dyspnea; dog case 4 has coughing and nasal discharge; dog case 3 is asymptomatic. In addition, it was demonstrated that these cases were seroconverted and genomes were the B.1.1.7 lineage.

SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant was found in cat with cardiac and ocular signs (Curukoglu et al., 2021).

Bronchial pneumonia in thoracic radiography and mild inflammation in blood analysis was detected in an indoor cat with the clinical signs of respiratory and gastrointestinal tract. The cat owner had COVID-19 disease. The test of cat was positive for the virus of SARS-CoV-2, and again the test of cat's nasal swaps was positive after 31 days. The cat was cured by medical management (Natale et al., 2021).

SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant was tested positive in the oral, nasal and fur swabs of one cat and one dog from the same household. The pets had sneezing signs (Hamer et al., 2021).

In Switzerland, a pet cat had signs such as sneezing, anorexia, and apathy. The owner of the cat 1 was detected to be positive for the virus of SARS-CoV-2, and the cat 1 nasal, fur and bedding swab samples were determined to be positive for the virus of SARS-CoV-2 by RT-qPCR. In cat 2, oral swab, fur and bedding swabs were found to be positive by RT-qPCR. SARS-CoV-2 B.1.1.39 lineage was showed with closest relation to a human sequence (Klaus et al., 2021b).

In a study that cats were inoculated with SARS-CoV-2 virus, the lung lesions were identified to be interstitial pneumonia, bronchiolar epithelial injury, and occlusive histiocytic bronchiolitis (Patania et al., 2021).

SARS-CoV-2 infection in a French dog having rhinitis symptoms was determined in nasal swap samples by RT-qPCR due to COVID-19 positive owner. The dog had specific anti-SARS-CoV-2 antibodies for 5 months as determined by ELISA and automated western blotting, and had SARS-CoV-2 B.1.160 variant that was 99-100% identical to its owner. This study draws attention that pets may have a role to transmit the virus to humans, and that veterinarians and owners are required to be wakeful for dogs with respiratory clinical signs (Medkour et al., 2021).

The virus of SARS-CoV-2 was found in a 3-month-old dog that suddenly died in Connecticut by RT-qPCR in multiple organs, and the CT_Dog/2021 virus belonging to the GH/B1.2. genetic lineage was determined with genetically similar to human SARS-CoV-2 (Lee et al., 2021).

A dog displaying mild digestive and respiratory clinical signs was tested positive for SARS-CoV-2 Delta B.1.617.2 variant during the fifth pandemic wave in Spain (Fernandez-Bastit et al., 2021).

The samples obtained from 39 pet animals with 29 dogs and 10 cats in Brazil were searched for the virus of SARS-CoV-2 because the owners of them were positive for COVID-19. Nine dogs and four cats with mild disease signs were determined to be positive for SARS-CoV-2 (Calvet et al., 2021).

5. Diagnosis

The diagnosis of SARS-CoV-2 can be done by rRT-qPCR, in situ hybridization, and immunohistochemistry (Carvalla et al., 2021). In addition, the antibodies of SARS-CoV-2 by ELISA, SARS-CoV-2 total protein concentration by Western blotting assay, neutralization titres by virus neutralization test can be determined (Zhang et al., 2020).

Wernike et al. (2021) established indirect multi-species ELISA with regard to the RBD of SARS-CoV-2 as serological method with a diagnostic specificity of 100% and sensitivity of 98.31%.

It was demonstrated excellent consonance between surrogate viral neutralization test (sVNT) and the gold standard 90% plaque reduction neutralization test ($PRNT_{90}$) for the detection of SARS-CoV-2 antibody in dog and cat. In addition, this study revealed that SARS-CoV-2 had not cross-reactivity with other coronaviruses by sVNT and $PRNT_{90}$ (Perera et al., 2021).

6. Prevalence of SARS-CoV-2

In the end of March 2020, in Belgium, the Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC) stated that the virus of SARS-CoV-2 was determined in a cat kept in house (Anonymous, 2020c) and this reveals that

cats have risk to be diseased by animal owners infected with SARS-CoV-2 and that cats may transmit virus (Csiszar et al., 2020).

In two cats kept in house in New York, the positivity of SARS-CoV-2 was determined and one of two cats was ill one week after respiratory symptoms emerged in one household, and the signs of cough and nasal discharge developed in these two cats (Anonymous, 2020c).

Sailleau et al. (2020) revealed that the rectal, nasopharyngeal swab and sera samples belonging to domestic animals (from 22 cats and 11 dogs) of people infected with SARS-CoV-2 or suspected infected with SARS-CoV-2 were analyzed using RT-qPCR, and that one cat was determined to be positive by RT-qPCR analysis of rectal swab sample, that all dogs were tested negative, and that cat tested positive had mild clinical signs of respiratory and gastrointestinal tract, and had antibodies in the serological analysis, and that SARS-CoV-2 in this cat belonged to phylogenetic A2a similar to most COVID-19 in French people infected with SARS-CoV-2 in genome sequencing analysis.

SARS-CoV-2 was identified in a cat adopted by a patient affected by COVID-19 in Spain (Segales et al., 2020). In this cat, SARS-CoV-2 RNA was identified in nasal turbinate and mesenteric lymph node, and the cat developed antibody against SARS-CoV-2 (Segales et al., 2020).

In a study performed in cats in Wuhan, China, sera antibody titres were evaluated against SARS-CoV-2. Of 102 cat sera 15 tested positive at %14.7 via ELISA, and 11 had SARS-CoV-2 neutralizing antibody titres from 1/20 to 1/1080 via virus neutralization test. There was no cross reactivity between type I and type II feline infectious peritonitis and SARS-CoV-2, and cat population was infected with the virus of SARS-CoV-2 in Wuhan. Furthermore, it was found that the serum antibodies were peak on day 10 after first sampling, and then were decreased within 110 days (Zhang et al., 2020).

In the prevention of viral infections, antibody-mediated-humoral immune response is important, and also the neutralizing antibody can decrease the entry of the virus into an infected cell (Duan et al., 2020).

In a study in Croatia, SARS-CoV-2 seroprevalence in dogs and cats was 0.31% and 0.76%, respectively (Stevanovic et al., 2020).

In a study carried out in dogs and cats living with owner infected with SARS-CoV-2, in Texas, 15.3% of 59 dogs and 47.1% of 17 cats were determined to be positive against SARS-CoV-2 and 82.4% of animals infected by SARS-CoV-2 did not showed any clinical signs with regard to COVID-19 (Hamer et al., 2020).

In several study carried out in Italy, SARS-CoV-2 neutralization antibody was determined at 3.4% in dogs and at 3.9% in cats (Patterson et al., 2020), %16.2 in cats and %2.3 in dogs (Colitti et al., 2021).

In a study carried out in cats and dogs of COVID-19 patients, SARS-CoV-2 RNA was negative in swabs and blood samples, and IgG titres specific SARS-CoV-2 S1 were strong positive in 2 cats and 1 dog. Neutralizing antibody titres were 1:240, 1:240 and 1:120, respectively, and some of these domestic animals were infected with SARS-CoV-2 (Chen et al., 2020).

There are evidences that SARS-CoV-2 infection in dogs can develop (Mallapaty, 2020; Sit et al., 2020). It was found that in Hong Kong, SARS-CoV-2 virus was determined in 2 of 15 dogs due to the virus infection of animal owner. The viral RNA was found in nasal swab samples in a 17 years old, Pomeranian breed dog. In addition, the viral RNA was detected in nasal and mouth swab samples in 2.5 years old, German Shepherd breed dog. Antibody responses were determined, viral genome sequences of 2 dogs were identical to those of relevant human cases, and dogs did not reveal clinical signs in quarantine (Sit et al., 2020).

In Poland, the antibodies against SARS-CoV-2 in cats and dogs were determined to be 1.79% (in five cats) and 1.17% (in four dogs), respectively without any respiratory and gastrointestinal signs. This suggests that SARS-CoV-2 infections are not common in cats and dogs. In addition, this study revealed that there was unlikely cross-reactivity between SARS-CoV-2 and feline coronavirus, and canine respiratory coronavirus (Pomorska-Mol et al., 2021).

In Thailand, the viral RNA in all dogs and cats was not found and they were positive for anti-N-IgG antibodies of 3.14% against SARS-CoV-2 by indirect multispecies ELISA (Jairak et al., 2022).

In Minnesota, USA, nucleocapsid antibodies and the spike protein-specific antibodies related to SARS-CoV-2 in pet cats were found to be 8% and 3%, respectively, and it was found that dogs had about 1% IgG antibodies against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein without neutralizing activities (Dileepan et al., 2021).

In Brazil, neutralizing antibodies for SARS-CoV-2 in a stray cat and in a stray dog were found with $PRNT_{90}$ titers of 80 and 40, respectively. This study revealed the exposure of stray animals to SARS-CoV-2 during the COVID pandemic (Dias et al., 2021).

In Germany, 1173 cat sera samples obtained by veterinarian were analyzed for the antibodies of SARS-CoV-2 by indirect ELISA against RBD and found to be positive 1.36% (16/1173) (Michelitsch et al., 2021).

In a study carried in 240 shelter cats living in Dutch animal shelters, SARS-CoV-2 positivity of sera samples were determined to be 0.8% via indirect protein-based ELISA and RT-qPCR analysis was not positive in the seropositive cats (van der Leij et al., 2021). This study suggests that shelter cats are not likely a reservoir of SARS-CoV-2 and are not risky in term of public health.

In Turkey, SARS-CoV-2 positivity was determined to be 26.45% in 155 domestic cat serum samples with the spike protein-ELISA, and 28.38% positivity was obtained by the receptor-binding domain ELISA (Yılmaz et al. 2021).

7. Experimental Studies

A study that susceptibilities of different model laboratory animals and of animals kept in house to SARS-CoV-2 were evaluated was carried out in biosafety level 4 and animal biosafety level 4 facilities of Chinese Academy of Agriculture Sciences (Shi et al., 2020). It was reported that ferrets were inoculated via intranasal route with F13-E or CTan-H 10^5 PFU virus, that viral RNA quantification was made by PCR, that titration of virus was made in Vero E6 cells, and that viral RNA in all ferrets were found in upper respiratory tract such as nasal turbinate, soft palate, and tonsils, but the agents in other organs were not found (Shi et al., 2020).

It was reported that to evaluate reproduction dynamics of these virus strains in ferrets in this study, 10^5 PFU F13-E or CTan-H was inoculated via intranasal route, that nasal washes and rectal swab samples were obtained till 10 days after infection, that body temperatures and disease signs were followed for 2 weeks, that two virus strains in nasal washes were detected on days 2, 4, 6 and 8 after infection, and that viruses were detected in some of rectal swab samples but the virus numbers were lower than nasal swab samples. It was revealed that in one ferret from group that each virus was inoculated, high temperature and anorexia was determined on day 10 after infection (CTan-H-inoculated) and on day 12 after infection (F13-E-inoculated), and that after the two ferrets were euthanized, virus RNA in organs was not detected but low virus was found in nasal turbinate of ferret inoculated with virus. The histopathological results showed severe vasculitis. Inflammatory cell infiltrations in the lungs were determined to be increased and mild peribronchitis was determined. In all the ferrets, the antibodies against SARS-CoV-2 were found by ELISA and neutralization analyses. However, antibody titres of ferrets euthanized on day 13 were significantly decreased than on day 20. The analysis of virus attachment has revealed that the virus binds to epithelial cells of bronchioles and some type II pneumocytes in the lungs in ferrets (Shi et al., 2020).

Virus transmission between the diseased ferrets with the virus of SARS-CoV-2 develops via respiratory droplets (Kim et al., 2020; Shi et al., 2020). Fever, anorexia, and rare coughing in infected ferrets occur (Kim et al., 2020; Shi et al., 2020). Ferrets can be used as an animal model for various medical drug or vaccine development due to similar clinical signs in ferrets as in humans.

Cats and dogs live with humans in close contact. Thus, it is required to assess the susceptibilities of them to SARS-CoV-2. It was reported that seven domesticated cat aged 6-9 months were inoculated intranasally with 10^5 PFU CTan-H, that viral replication in two cats was evaluated on days 3 and 6 of infection, that three cats were put into separate cages in an isolator, that a cat having no infection was put into a cage adjacent to the cage of infected cats, that in cats euthanized on day 3, there was viral DNA in nasal turbinate of one cat, and in soft palate, tonsils, trachea, lungs and small intestine of both cats, and that in cats euthanized on day 6, there was viral DNA in nasal turbinate, soft palates, and tonsils of both cats, in the trachea of one cat, and in the small intestine of the other cat but there was no viral RNA in the lungs of these cats. In addition, in the study of transmission in cats, viral RNA was reported to be detected in feces on day 3 after infection in two cats, and on day 5 after infection in three cats, and in feces on day 3 after exposure in one exposed cat. It was reported that cats with viral RNA positive in feces were euthanized on 11 day of infection, that viral RNA was found in nasal turbinate, soft palate, tonsils, and trachea of the exposed cat, and that respiratory droplet transmission developed, and that antibodies against SARS-CoV-2 were found by ELISA and neutralization assay in one infected cat with exposure (Shi et al., 2020).

In the study that the replication and transmission experiments were maintained in cats aged 70 and 100 days, the extensive injury in the upper and lower respiratory tract were determined to occur via histopathological examination on day 3 of infection. Moreover, this study demonstrated that the virus transmission between cats could be taken place by airborne route (Shi et al., 2020).

The study regarding infection with SARS-CoV-2 of domestic cats and dogs demonstrated that cats spread the virus in the long-term period without clinical signs, developed neutralization antibody response and were not infected again, but dogs did not spread the virus after infection and developed antibody (Bosco-Lauth et al., 2020). In addition, Bosco-Lauth et al. (2020) have revealed that virus shedding is not determined in the event of reinfection of infected cats in the following 14-day time.

It was revealed that following infection of three cats with SARS-CoV-2, nasal and rectal samples were collected, that virus was detected up to 3 days

after infection, that these cats were housed in place together with other three cats with uninoculated, that virus was detected in uninoculated cats after 3 days, that virus was not found in rectal swab samples, that these cats did not show clinical signs (for example fever, loss of body weight or conjunctivitis), and that all cats had IgG antibody titres from 1:5120 to 1:20,480 on day 24 (Halfmann et al., 2020).

The study that SARS-CoV-2 replication and transmission was evaluated in dogs revealed that 5 Beagle breed dogs, 3-month-old were given intranasally with 10^5 PFU CTan-H, that they were put into a room together with two uninoculated dogs, that pharyngeal and rectal swab samples were obtained till 14 days after infection, that viral RNA was found in rectal swab samples in two dogs 2 days after infection and in one dog on day 6 post infection, that viral RNA was not found in internal organs in a dog positive in rectal swab sample 2 day after infection via euthanasia on day 4, and that two infected dogs had antibodies on day 14, and that two infected dogs and two dogs with contact had no antibodies. This study revealed that the susceptibility of dogs was low with regard to SARS-CoV-2 (Shi et al., 2020).

In an experimental study carried out in 4-5-month old domestic cats infected by SARS-CoV-2 through intranasal and oral routes, SARS-CoV-2 RNA was not found in blood samples but transiently in respiratory and gastrointestinal tract as well as in various tissues; the development of antibodies to the virus was detected; all the animals had not clinical symptoms; and the infected cats could transmit virus to sentinels (Gaudreault et al., 2020).

Chen et al. (2020) have demonstrated that dogs have low levels of cells expressing ACE-2 and TMPRSS2 target receptors in the lung cells, and that mutations in ACE-2 receptors may cause the low susceptibility to SARS-CoV-2 infection.

In brief, the state of being susceptible in ferrets and cats was high with regard to SARS-CoV-2, but low in dogs (Shi et al., 2020). Chen et al. (2020) have suggested that cats have high number of cells expressing ACE-2 in digestive, respiratory, and urinary tract, that cats have TMPRSS2.

Chiba et al (2021) have revealed that in infection of cats with SARS-CoV-2, virus is resolved from the lungs within 6 days of infection but chronic lung lesions continue even a month after infection, and that there is no virus replication with reinfection of cats.

Stevanovic et al. (2021) have stated that out of 78 dogs living with infected owners 43.9% dogs are tested ELISA positive; 25.64% dogs have neutralization antibodies, and that out of 1069 dogs presented to the Veterinary Teaching Hospital, 14.69% dogs were tested ELISA positive. In

addition, this study suggests that dogs infected with SARS-CoV-2 are asymptomatic, but a significant health concern may develop in infected dogs.

SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in dogs and cats was determined to be 1.4% in dogs and 2.2% in cats, respectively, in United Kingdom (Smith et al., 2021). This study recommends continued surveillance of susceptible animals exposed to contact.

8. Measures

There is currently no report of SARS-CoV-2 transmission from cats to humans. It is reported that appropriate distance should be maintained between COVID-19 patients and domestic animals including cats and dogs, and that quarantine measures should be implemented for animals at high risk (Zhang et al., 2020).

It is advisable to wash hands before and after contact with pets. Domestic cats are required to be kept indoors to prevent them from contacting with other animals and people. Dogs are walked on a leash and at least 2 m away from other people and animals (Csiszar et al., 2020).

Hygiene and quarantine measures should be implemented for those high-risk animals (Zhang et al., 2020).

The initial measurements were implemented such as lockdowns, travel restrictions, and the active surveillance frameworks, and then vaccinations were performed in the world.

After pet animal is taken a walk, the coat, paws, muzzle, and tail of the pet is cleaned with a special soapy humid towel. The hydroalcoholic gels used in humans are not recommended for pet animals because the gels cause irritation on the skin.

House can be cleaned with bleach at a concentration of 0.1%. In addition, alternative cleaning methods such as water with vinegar and water with soap are recommended by the United States Environmental Protection Agency (EPA, 2021). Cleaning house decreases the possibility of SARS-CoV-2 virus transmission by removing germs and dirt. Moreover, the leash, collar and even the clothes of the pet animal should be disinfected.

Lewis et al. (2021) recommend that animal owners wash their hands before and after handling animals, not to kiss their animals, and maintain a clean household environment.

Face masks should not be put on pets because masks cause stress on the pets by affecting their ability to breathe normally.

The LinearDNA^{TM} COVID-19 vaccine candidate in domestic cats is being developed and vaccination trials induced high titers of SARS-CoV-2 neutralization antibodies (Anonymous, 2021a; Sharun et al., 2021).

Carnivac-Cov vaccine is being developed for dogs, cats, foxes and minks and this vaccine induced immunity for at least six months (Anonymous, 2021b; Sharun et al., 2021).

The vaccination of susceptible animal species will help the SARS-CoV-2 infection controlling. Moreover, there is a need to vaccination passport to transport domestic and captive/wild animals. This will prevent the possible occurrence of novel variants.

9. References

Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine, 26, 450-452.

Anonymous (2020a). Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). Nature Microbiology, 5, 536-544.

Anonymous (2020b). World Health Organization (WHO). ‘‘Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report–51’’ (WHO, 2020). On 22 January 2021 from www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4 accessed.

Anonymous (2020c). Centers for Disease Control and Prevention. Confirmation of COVID-19 in Two Pet Cats in New York. On 22 February 2020, from https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0422-covid-19-cats-NYC.html accessed.

Anonymous (2021a). Applied DNA Sciences. Applied DNA and Evvivax Announce Positive Preliminary Results of Phase I Clinical Trial for LinearDNATM COVID-19 Vaccine Candidate in Felines. On 30 August 2021, from https://adnas.com/feline-clinicaltrial-preliminary-results/ accessed.

Anonymous (2021b). WION Web Team Russia Produces First Batch of COVID-19 Vaccine for Animals. In: WION. On 14 May 2021 from https:// www.wionews.com/world/russia-produces-first-batch-of-covid- 19- vaccinefor-animals-381651 accessed.

Bosco-Lauth, A. M., Hartwig, A. E., Porter, S. M., Gody, P. W., Nehring, M., Byas, A. D., VandeWoude, S., Ragan, I. K., Maison, R. M. & Bowen, R. A. (2020). Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(42), 26382-26388.

Bui, C. H., Yeung, H. W., Ho, J. C., Leung, C. Y., Hui, K. P., Perera, R. A., Webby, R. J., Schultz-Cherry, S. L., Nicholls, J. M., Peiris, J. S. M. & Chan, M. C. W. (2021). Tropism of SARS-CoV-2, SARS-CoV, and Influenza Virus in canine tissue explants. The Journal of Infectious Diseases, 224, 821-830.

Calvet, G. A., Pereira, S. A., Ogrzewalska, M., Pauvolid-Corrêa, A., Resende, P. C., Tassinari, W. D. S., Costa, A. D. P., Keidel, L. O., da Rocha, A. S. B., da Silva, M. F. B., Santos, S. A. D., Lima, A. B. M., de Moraes, I. C. V., Junior, A. A. V. M., Souza, T. D., Martins, E. B., Ornellas, R. O., Correa, M. L., Antonio, I. M. D., Guaraldo, L., Motta, F. D., Brasil, P., Siqueira, M. M., Gremiao, I. D. F. & Menezes, R. C. (2021). Investigation of SARS-CoV-2 infection in dogs and cats of humans diagnosed with COVID-19 in Rio de Janeiro, Brazil. Plos One, 16(4), e0250853.

Carvallo, F. R., Martins, M., Joshi, L. R., Caserta, L. C., Mitchell, P. K., Cecere, T., Hancock, S., Goodrich, E. L., Murphy, J. & Diel, D. G. (2021). Severe SARS-CoV-2 infection in a cat with hypertrophic cardiomyopathy. Viruses, 13, 1510.

Chams, N., Chams, S., Badran, R., Shams, A., Araji, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., Stroberg, E., Duval, E. J., Barton, L. M. & Hajj Hussein, I. (2020). COVID-19: a multidisciplinary review. Frontiers in Public Health, 8, 383.

Chen, D., Sun, J., Zhu, J., Ding, X., Lan, T., Zhu, L., Xiang, R., Ding, P., Wang, H., Wang, X., Wu, W., Qiu, J., Wang, S., Li, H., An, F., Bao, H., Zhang, L., Han, L., Zhu, Y., Wang, X., Wang, F., Yuan, Y., Wu, W., Sun, C., Lu, H., Wu, J., Sun, X., Zhang, S., Sahu, S. K., Chen, H., Fang, D., Luo, L., Zeng, Y., Wu, Y., Cui, Z, He, Q., Jiang, S., Ma, X., Feng, W., Xu, Y., Li, F., Liu, Z., Chen, L., Chen, F., Jin, X., Qiu, W., Yang, H., Wang, J., Hua, Y., Liu, Y., Liu, H. & Xu, X. (2020). Single-cell screening of SARS-CoV-2 target cells in pets, livestock, poultry and wildlife. bioRxiv. [preprint]: p. 2020.06.13.149690. https://doi.org/10.1101/2020.06.13.149690.

Chen, J., Huang, C., Zhang, Y., Zhang, S. & Jin, M. (2020). Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2-specific antibodies in pets in Wuhan, China. The Journal of Infection, 81(3), e68-e69.

Chiba, S., Halfmann, P. J., Hatta, M., Maemura, T., Fan, S., Armbrust, T., Swartley, O. M., Crawford, L. K. & Kawaoka, Y. (2021). Protective immunity and persistent lung sequelae in domestic cats after SARS-CoV-2 infection. Emerging Infectious Diseases, 27(2), 660.

Colitti, B., Bertolotti, L., Mannelli, A., Ferrara, G., Vercelli, A., Grassi, A., Trentin, C., Paltrinieri, S., Nogarol, C., Decaro, N., Brocchi, E. & Rosati, S. (2021). Cross-sectional serosurvey of companion animals housed with SARS-CoV-2-infected owners, Italy. Emerging Infectious Diseases, 27, 1919-1922.

Csiszar, A., Jakab, F., Valencak, T. G., Lanszki, Z., Toth, G. E., Kemenesi, G., Tarantini, S., Fazekas-Pongor, V. & Ungvari, Z. (2020). Companion animals likely do not spread COVID-19 but may get infected themselves. GeroScience, 42, 1229-1236.

Curukoglu, A., Ergoren, M. C., Ozgencil, F. E., Sayiner, S., Ince, M. E. & Sanlidag, T. (2021). First direct human-to-cat transmission of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant. Australian Veterinary Journal, 99(11), 482-488.

Dias, H. G., Resck, M. E. B., Caldas, G. C., Resck, A. F., Da Silva, N. V., Dos Santos, A. M. V., das Chagas Sousa, T., Ogrzewalska M. H., Siqueira, M. M., Pauvolid-Correa, A. & Dos Santos, F. B. (2021). Neutralizing antibodies for SARS-CoV-2 in stray animals from Rio de Janeiro, Brazil. Plos One, 16(3), e0248578.

Dileepan, M., Di, D., Huang, Q., Ahmed, S., Heinrich, D., Ly, H. & Liang, Y. (2021). Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) exposure in pet cats and dogs in Minnesota, USA. Virulence, 12(1), 1597-1609.

Duan K, Liu B, Li C, Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Y., Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L., Zhang, J., Wu, X., Li, B., Xu, Y., Chen, W., Peng, Y., Hu, Y., Lin, L., Liu, X., Huang, S., Zhou, Z., Zhang, L., Wang, Y., Zhang, Z., Deng, K., Xia, Z., Gong, Q., Zhang, W., zheng, X., Liu, Y., Yang, H., Zhou, D., Yu, D., Hou, J., Shi, Z., Chen, S., Chen, Z, Zhang, X. & Yang, X. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(17), 9490-9496.

EPA (2021). European Centre for Disease Prevention and Control. Questions and answers on COVID-19: Various. On 31.02.202, from https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/ accessed.

Fernández-Bastit, L., Rodon, J., Pradenas, E., Marfil, S., Trinité, B., Parera, M., Roca, N., Pou, A., Cantero, G., Lorca-Oro, C., Carillo, J., Izquierdo-Useros, N., Clotet, B., Noguera-Julian, M., Blanco, J., Vergara-Alert, J. & Segalés, J. (2021). First detection of SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant of concern in a dog with clinical signs in Spain. Viruses, 13(12), 2526.

Gaudreault, N. N., Trujillo, J. D., Carossino, M., Meekins, D. A., Morozov, I., Madden, D. W., Indran, S. V., Bold, D., Balaraman, V., Kwon, T. (2020). SARS-CoV-2 infection, disease and transmission in domestic cats. Emerging Microbes & Infections, 9, 2322–2332.

Halfmann, P. J., Hatta, M., Chiba, S., Maemura, T., Fan, S., Takeda, M., Kinoshita, N., Hattori, S. I., Sakai-Tagawa, Y., Iwatsuki-Horimoto, K., Imai, M. & Kawaoka, Y. (2020). Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. The New England Journal of Medicine, 383(6), 592-594.

Hamer, S. A., Pauvolid-Correa, A., Zecca, I. B., Davila, E., Auckland, L. D., Roundy, C. M., Tang, W., Torchetti, M., Killian, M. L., Jenkins-Moore, M., Mozingo, K., Akpalu, Y., Ghai, R. R., Spengler, J. R., Behravesh, C. B., Fischer, R. S. & Hamer, G. L. (2020). Natural SARS-CoV-2 infections, including virus isolation, among serially tested cats and dogs in households with confirmed human COVID-19 cases in Texas, USA. bioRxiv, Doi: 10.1101/2020.12.08.416339.

Hamer, S. A., Ghai, R. R., Zecca, I. B., Auckland, L. D., Roundy, C. M., Davila, E., Busselman, R. E., Tang, W., Pauvolid-Correa, A., Killian, M. L., Jenkins-Moore, M., Torchetti, M. K., Austerman, S. R., Lim, A., Akpalu, Y., Fischer, R. S. B., Behravesh, C. B. & Hamer, G. L. (2021). SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 variant of concern detected in a pet dog and cat after exposure to a person with COVID-19, USA. Transboundary and Emerging Diseases. Doi: 10.1111/ tbed.14122.

Hofmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 181, 271–80.

Hobbs, E. C. & Reid, T. J. (2021). Animals and SARS-CoV-2: species susceptibility and viral transmission in experimental and natural conditions, and the potential implications for community transmission. Transboundary and emerging diseases, 68(4), 1850-1867.

Jairak, W., Charoenkul, K., Chamsai, E., Udom, K., Chaiyawong, S., Hangsawek, A., Waenkaew, S., Mungaomklang, S., Tangwangvivat, R. & Amonsin, A. (2022). Survey of SARS-CoV-2 in dogs and cats in high-risk areas during the second wave of COVID-19 outbreak, Thailand. Zoonoses and Public Health, 00, 1-9.

Jendrny, P., Twele, F., Meller, S., Schulz, C., von Köckritz-Blickwede, M., Osterhaus, A. D. M. E., Ebbers, H., Ebbers, J., Pilchova, V., Pink, I., Welte, T., Manns, M. P., Fathi, A., Addo, M. M., Ernst, C., Schafer, W., Engels, M., Petrov, A., Marquart, K., Schotte, U., Schalke, E. & Volk, H. A. (2021). Scent dog identification of SARS-CoV-2 infections in different body fluids. BMC Infectious Diseases, 21(1), 1-14.

Klaus, J., Zini, E., Hartmann, K., Egberink, H., Kipar, A., Bergmann, M., Palizzotto, C., Zhao, S., Rossi, F., Franco, V., Porporato, F., Hofmann-Lehmann, R. & Meli, M. L. (2021a). SARS-CoV-2 infection in dogs and cats from Southern Germany and Northern Italy during the first wave of the COVID-19 pandemic. Viruses, 13(8), 1453.

Klaus, J., Meli, M. L., Willi, B., Nadeau, S., Beisel, C., Stadler, Team, E. S., Egberink, H., Zhao, S., Lutz, H., Riond, B., Rosinger, N., Stalder, H., Renzullo, S., Hofmann-Lehmann, R. (2021b). Detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in a domestic cat with respiratory signs in Switzerland. Viruses, 13(3), 496.

Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. International Journal of Antimicrobial Agents, 55(3), 105924. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.

Lauzi, S., Stranieri, A., Giordano, A., Lelli, D., Elia, G., Desario, C., Ratti, G., Decaro, N. & Paltrinieri, S. (2021). Do dogs and cats passively carry SARS-CoV-2 on hair and pads?. Viruses, 13(7), 1357.

Lee, D. H., Helal, Z., Kim, J., Hunt, A., Barbieri, A., Chung, D. H. & Risatti, G. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a dog, Connecticut, February 2021, Viruses, 13(11), 2141.

Leroy EM, Gouilh MA, Brugère-Picoux J. (2020). The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. One Health, https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100133.

Lewis, D. (2021). COVID-19 rarely spreads through surfaces. So why are we still deep cleaning? Nature, 590, 26-28.

Mallapaty, S. (2020). Dogs caught coronavirus from their owners, genetic analysis suggests. Nature. On 20.02.2021, from https://www.nature.com/articles/d41586-020-01430-5 accessed. Doi: https://doi.org/ 10.1038/ d41586-020-01430-5.

Medkour, H., Catheland, S., Boucraut-Baralon, C., Laidoudi, Y., Sereme, Y., Pingret, J. L., Million, M., Houhamdi, L., Levasseur, A., Cebassu, J. & Davoust, B. (2021). First evidence of human-to-dog transmission of SARS-CoV-2 B. 1.160 variant in France. Transboundary and Emerging Diseases. Doi: 101111/tbed.14359.

Meselson, M. (2020). Droplets and aerosols in the transmission of SARSCoV-2. New England Journal of Medicine, 382(21), 2063. https://doi. org/10.1056/NEJMc2009324. Available from: https:// www. nejm. org/doi/full/10.1056/NEJMc2009324.

Michelitsch, A., Schön, J., Hoffmann, D., Beer, M., & Wernike, K. (2021). The Second Wave of SARS-CoV-2 Circulation—antibody detection in the domestic cat population in Germany. Viruses, 13(6), 1009.

Natale, A., Mazzotta, E., Mason, N., Ceglie, L., Mion, M., Stefani, A., Fincato, A., Bonfante, F., Bortolami, A., Monne, I., Bellinati, L., Guadagno, C., Quaranta, E., Pastori, A. & Terregino, C. (2021). SARS-Cov-2 natural infection in a symptomatic cat: Diagnostic, clinical and medical management in a one health vision. Animals, 11(6), 1640.

Patania, O. M., Chiba, S., Halfmann, P. J., Hatta, M., Maemura, T., Bernard, K. A., Kawaoka, Y. & Crawford, L. K. (2021). Pulmonary lesions induced by SARS-CoV-2 infection in domestic cats. Veterinary Pathology, 03009858211066840. Doi: 10.1177/ 03009858211066840.

Patterson, E. I., Elia, G., Grassi, A., Giordano, G. A., Desario, C., Medardo, M., Smith, S. L., Anderson, E. R., Prince, T., Patterson, G. T., Lorusso, E., Lucente, M. S., Lanave, G., Laauzi, S., Bonfanti, U., Stranieri, A., Martella, V., Solari Basano, F., Barrs, V. R., Radford, A. D., Agrimi, U., Hughes, G. L., Paltrinieri, S. & Decaro, N. (2020). Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. bioRxiv. Doi: 10.1101/2020.07.21.214346.

Perera, R. A., Ko, R., Tsang, O. T., Hui, D. S., Kwan, M. Y., Brackman, C. J., To, E. M. W., Yen, H-L., Leung, K., Cheng, S. M. S., Chan, K. H., Chan, K. C. K., Li, K-C., Saif, L., Barrs, V. R., Wu, J. T., Sit, T. H. C., Poon, L. L. M. & Peiris, M. (2021). Evaluation of a SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test for detection of antibody in human, canine, cat, and hamster sera. Journal of Clinical Microbiology, 59(2), e02504-20.

Pomorska-Mól, M., Turlewicz-Podbielska, H., Gogulski, M., Ruszkowski, J. J., Kubiak, M., Kuriga, A., Barket, Przemyslaw. & Postrzech, M. (2021). A cross-sectional retrospective study of SARS-CoV-2 seroprevalence in domestic cats, dogs and rabbits in Poland. BMC Veterinary Research, 17(1), 1-8.

Sailleau, C., Dumarest, M., Vanhomwegen, J., Delaplace, M., Caro, V., Kwasiborski, A., Hourdel, V., Chevailler, P., Barbarino, A., Comtet, L., Pourquier, P., Klonjkowski, B., Manuguerra, J. C., Zientara, S. & Poder, S. L. (2020). First detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in an infected cat in France. Transboundary and Emerging Diseases, 67(6), 2324-2328.

Segales, J., Puig, M., Rodon, J., Avila-Nieto, C., Carrillo, J., Cantero, G., Terron, M. T., Cruz, S., Parera, M., Noguera-Julian, M., Izquierdo-Useros, N., Guallar, V., Vidal, E., Valencia, A., Blanco, I., Blanco, J., Clotet, B. & Vergara-Alert, J. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(40), 24790-24793.

Sharun, K., Tiwari, R., Natesan, S., Yatoo, M. I., Malik, Y. S. & Dhama, K. (2020). International travel during the COVID-19 pandemic: implications and risks associated with 'travel bubbles'. Journal of Travel Medicine, 27(8), taaa184. Doi: 10.1093/jtm/taa184.

Sharun, K., Tiwari, R., Saied, A. A. & Dhama, K. (2021). SARS-CoV-2 vaccine for domestic and captive animals: An effort to counter COVID-19 pandemic at the human-animal interface. Vaccine, 39(49), 7119-7122.

Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., Zhao, Y., Liu, P., Liang, L., Cui, P., Wang, J., Zhang, X., Guan, Y., Tan, W., Wu, G., Chen, H. & Bu, Z. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science, 368, 1016-1020.

Smith, S. L., Anderson, E. R., Cansado-Utrilla, C., Prince, T., Farrell, S., Brant, B., Smyth, S., Noble, P-J., Pinchbeck, G. L., Marshall, N., Roberts, L., Hughes, G. L., Radford, A. D. & Patterson, E. I. (2021). SARS-CoV-2 neutralising antibodies in dogs and cats in the United Kingdom. Current Research in Virological Science, 2, 100011.

Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Ip, S. M., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., To, E. M. W., Yu, V. Y. T., Sims, L. D., Tsang, D. N. C., Chu, D. K. W., Perera, R. A. P. M., Poon, L. L. M. & Peiris, M. (2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature, 586 (7831), 776-778.

Stevanovic, V., Vilibic-Cavlek, T., Tabain, I., Benvin, I., Kovac, S., Hruskar, Z., Mauric, M., Milasincic, L., Antolasic, L., Skrinjaric, A., Staresina, V. & Barbic, L. (2021). Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection among pet animals in Croatia and potential public health impact. Transboundary and Emerging Diseases, 6884), 1767-1773.

Tazerji, S. S., Duarte, P. M., Rahimi, P., Shahabinejad, F., Dhakal, S., Malik, Y. S., Shehata, A. A., Lama, J., Klein, J., Safdar, M., Rahman, M. T., Filipiak, K. J., Rodriguez-Morales, A., Sobur, M. A., Kabir, F., Vazir, B., Mboera, L., Caporale, M., Islam, M. S., Amuasi, J. H., Gharieb, R., Roncada, P., Musaad, S., Tilocca, B., Koohi, M. K., Taghipour, A., Sait, A., Subbaram, K., Jahandideh, A., Mortazavi, P., Abedini, M. A., Hokey, D. A., Hogan, U., Shaheen, M. N. F., Elaswad, A., Elhaig, M. M. & Fawzy, M. (2020). Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to animals: an updated review. Journal of Translational Medicine, 18(1), 1-11.

Van den Brand, J. M., Haagmans, B. L., Leijten, L., van Riel, D., Martina, B. E. E. & Osterhaus, A. D. (2008). Pathology of experimental SARS coronavirus infection in cats and ferrets. Veterinary Pathology, 45(4), 551-562.

van der Leij, W. J. R., Broens, E. M., Hesselink, J. W., Schuurman, N., Vernooij, J. C. M. & Egberink, H. F. (2021). Serological Screening for Antibodies against SARS-CoV-2 in Dutch Shelter Cats. Viruses, 13, 1634.

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv. [preprint]: p. 2020.03.09.20033217. https://doi.org/10.1101/2020.03.09.2003 3217.

Wernike, K., Aebischer, A., Michelitsch, A., Hoffmann, D., Freuling, C., Balkema-Buschmann, A., Graaf, A., Müller, T., Osterrieder, N., Rissmann, M., Rubbenstroth, D., Schon, J., Schulz, C., Trimpert, J., Ulrich, L., Volz, A., Mettenleiter, T. & Beer, M. (2021). Multi-species ELISA for the detection of antibodies against SARS-CoV-2 in animals. Transboundary and Emerging Diseases, 68(4), 1779-1785.

Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y. & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science, 367, 1444-1448.

Yilmaz, A., Kayar, A., Turan, N., Iskefli, O., Bayrakal, A., Roman-Sosa, G., Or, E., Tali, H. E., Kocazeybek, B., Karaali, R., Bold, D., Sadeyen, J-R., Lukosaityte, D. & Yilmaz, H. (2021). Presence of antibodies to SARS-CoV-2 in domestic cats in Istanbul, Turkey, before and after COVID-19 pandemic. Frontiers in veterinary science, 1123.

Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E. & Fouchier, R. A. M. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. The New England Journal of Medicine, 367, 1814-1820.

Zhang, Q., Zhang, H., Gao, J., Huang, K., Yang, Y., Hui, X., He, X., Li, C., Gong, W., Zhang, Y., Zhao, Y., Peng, C., Gao, X., Chen, H., Zou, Z., Shi, Z. L. & Jin, M. (2020). A serological survey of SARS-CoV-2 in cat in Wuhan. Emerging Microbes and Infections, 9(1), 2013-2019.

Zhang, Z., Zhang, Y., Liu, K., Li, Y., Lu, Q., Wang, Q., Zhang, Y., Wang, L., Liao, H., Zheng, A., Ma, S., Fan, Z., Li, H., Huang, W., Bi, Y., Zhao, X., Wang, Q., Gao, G. F., Xiao, H., Tong, Z., Qi, J. & Sun, Y. (2021). The molecular basis for SARS-CoV-2 binding to dog ACE2. Nature Communications, 12(1), 1-10.

Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, L. L. M., Xie, Z. H., Chan, K. H., Li, P. H., Tan, S. Y., Chang, Q., Xie, J. P., Liu, X. Q., Xu, J., Li, D. X., Peiris, K. Y. & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Lancet, 362, 1353-1358.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R-D., Liu, M-Q., Chen, Y., Shen, X-R., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R-D., Liu, M-Q, Chen, Y., Shen, X-R., Wang, X., Zheng, X-S., Zhao, K., Chen, Q-J., Deng, F., Liu, L-L., Yan, B., Zhan, F-X., Wang, Y-Y., Xiao, G-F. & Shi, Z-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, 270-273.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 39

Kovid-19 Sürecinin Yaşlı Sağlığı Üzerine Etkileri
(Aysun Erdal, Naile Bilgili)

Kovid-19 Sürecinin Yaşlı Sağlığı Üzerine Etkileri

Aysun Erdal[1], Naile Bilgili[2]
[1]*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü;*
E-mail: aysun.mutlu@gazi.edu.tr
[2]*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü;*
E-mail: nbilgili@gazi.edu.tr

1. Giriş

Yeni koronavirüs veya şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus hastalığı 2019 (Kovid-19) ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde Aralık 2019'da bildirilmiştir (Wu, McGoogan, 2020). Dünya sağlığına tehdit oluşturan önceki koronavirüs salgınlarıyla (SARS, MERS) benzer karakteristik özellikler taşıyan ancak bilinmeyen bir etiyolojiye sahip bu yeni tip koronavirüse, Dünya Sağlık Örgütü 11 Şubat 2020'de Kovid-19 ismini vermiş, hastalığın 160 ülkeye yayılmasının, vaka sayısının 200.000'i, ölüm sayısının ise 8.000'i bulmasının ardından 11 Mart 2020'de Kovid-19 salgını için pandemi ilan etmiştir (Zhao ve ark., 2020; World Health Organization, 2020). Virüsün yayılmasını geciktirmek için fiziksel mesafe, maske kullanımı, evden çalışma, izolasyonlar ve karantinalar dahil olmak üzere temel zorunlu önlemler uygulanmıştır. Vakaların tedavisinde Kovid-19'a özel geliştirilmiş olmamakla birlikte antiviral tedavi uygulanmış aynı zamanda aşı çalışmaları başlatılmıştır (Ciotti ve ark., 2020; Hassine, 2021). Şu an mevcut olarak 9 aşı acil durum kullanım listesine alınmış ve aşılama çalışmaları başlatılmıştır. Virüsün mutasyon geçirmesi, hastalık belirti bulgularındaki farklılıklar, seyrinde değişimler meydana getirmekle birlikte pandemi halen acil bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. 5 Şubat 2022 itibari ile dünya genelinde 400 milyona yakın vaka, 5 buçuk milyondan fazla ölüm bildirilmiş, 10 milyardan fazla aşı dozu yapılmıştır. (World Health Organization, 2022).

Kovid-19'un pandemi ilan edilmesi ile birlikte yeterli sağlık bakımı ve sosyal yardıma en çok ihtiyaç duyan, pandemi döneminin en savunmasız grubu olarak nitelendirilen yaşlı bireylerin, hizmete erişiminin sağlanması bu süreçte ülkelerin önemli sınavlarından biri olmuştur (Guida, Carpentieri, 2021). Küresel nüfustaki 65 yaş ve üstü insanların sayısı ve oranı, benzeri görülmemiş bir hızla artmaktadır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önümüzdeki yıllarda bu artışın daha da hızlanacağı öngörülmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2020). Nüfusun yaşlanması, emek ve finans piyasaları, mal ve hizmet talepleri (eğitim, barınma, sağlık, uzun süreli bakım, sosyal koruma, ulaşım, bilgi ve iletişim gibi) ve aile yapısı da dahil olmak üzere toplumun

tüm yönlerini etkilemektedir (World Health Organization, 2018). Covid-19 pandemisi ile birlikte bu konu daha da vurgulanmıştır. Doğumdan beklenen yaşam süresi artmakta birlikte, yaşlanmaya bağlı sağlıkta ve yaşam kalitesinde düşüş, sosyal izolasyon veya bakıma bağımlılık hâkimse, yaşlı bireyler ve toplum için sonuçları, özellikle tüm dünyanın şu anda yaşadığı kriz zamanlarında çok daha olumsuz hal almaktadır (Guida, Caglioni, 2020).

Tüm bu sebeplerden dolayı bu derleme makale Kovid-19 sürecinin yaşlı sağlığı üzerine etkileri değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

2. Kovid-19 Sürecinin Yaşlı Sağlığı Üzerine Etkileri

Kovid-19 pandemisi ilerledikçe, yaşanan enfeksiyonun ve alınan tedbirlerin öngörülemeyen etkileri de kendini belli etmeye başlamıştır. Dünya çapında milyarlarca insanın günlük yaşamında birçok değişiklik meydana gelirken, pandeminin yaşlı nüfus üzerindeki etkileri çok daha belirgin hal almıştır (Martins Van Jaarsveld, 2020). Bu bölümde Kovid-19 pandemi sürecinin yaşlı nüfus üzerine etkileri fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik açılardan ele alınarak tartışılacaktır.

2.1. Fizyolojik Etkileri

Virüsün vücuttaki etki mekanizması üzerine yapılan araştırmalar, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullandığını ve üst solunum yollarında çoğalarak kişiden kişiye damlacık yolu ile bulaştığını ortaya koymuştur. Virüs solunum sistemini etkiyerek viral pnömoniye neden olmasının yanı sıra diğer organları da etkileyebilmektedir (Wei ve ark., 2020; Liu, Chen, Lin ve Han, 2020). Hastalık nedeni ile meydana gelen ölümün ana nedeni ise alveolar dokuda oluşan inflamasyona bağlı solunum yetmezliğidir. Bununla birlikte, “sitokin fırtınası” adı verilen inflamatuar sitokinlerin artan salınımı ile karakterize fizyolojik bir olay, daha şiddetli semptomlara neden olarak ciddi organ hasarına ve çoklu organ yetmezliğinden ölüme neden olmaktadır. Yaşlanma ile meydana gelen fizyolojik değişimlerin sonucu olarak virüsün bu etki mekanizması yaşlılar üzerinde daha ciddi etkiler yaratmıştır (Wei ve ark., 2020; Liu, Chen, Lin ve Han, 2020; Meis-Pinheiro ve ark., 2021).

Virüsle enfekte olan tüm bireylerle ortak olarak yaşlı bireylerde de en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, balgam ve dispnedir. Yaşlı bireylerin bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama nedeni ile lökosit, T lenfosit ve B lenfosit sayısında azalma ve C-reaktif protein miktarında yükselme genç bireylere göre daha yüksektir. Bu nedenle genç bireyler ile kıyaslandığında çoklu akciğer lobu tutulumu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut kalp hasarı ve kalp yetmezliği ve çoklu organ hasarı yaşlı bireylerde daha fazla görülmektedir. (Wei ve ark., 2020; Singhal ve ark., 2021; Meis-Pinheiro

ve ark., 2021). Ek olarak, yaşlı bireylerde komorbidite varlığı, pandemi gibi önemli enfeksiyon hastalığının yayılım gösterdiği bir dönemde enfeksiyona yakalanma olasılığının ve hastanede yatış sürelerinin artmasına neden olabilmektedir (Morrow-Howell, Galucia, Swinford, 2020). Ciddi Kovid-19 vakalarının önemli bir oranını tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, serebral ve vasküler kalp hastalıkları ve obstrüktif akciğer hastalığı gibi klinik öyküsü olan ve "yüksek riskli" grup olarak tanımlanan yaşlı bireylerin oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu yaşlılar genel olarak yüksek oksijen desteği ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır (Zhou ve ark., 2020). Sağlıklı yetişkinler için ölüm oranı %2 ila %3 civarındadır. Ancak yaşlılarda bu oran üç kat daha fazladır. Çin'deki ilk ölüm dalgasının %15'inin 60 yaşın üzerinde olması yaş ve zayıflamış bağışıklık sistemi ile ilişkilendirilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre 60-69 yaş grubundaki ölüm oranı %3,6 olup, 80 yaş ve üzerinde %18'e çıkmaktadır (Guo ve ark.,2020). Liu ve ark. (2020), tarafından yapılan çalışmada benzer şekilde ileri yaş grubunda hastalık ilerlemesinin ve ölüm riskinin üç kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde pandeminin başlangıcında Kovid-19 enfeksiyonlarının %31'ini, hastanede yatışların %45'ini, bakım birimi kabulleri ve bu enfeksiyonun neden olduğu ölümlerin %80'i 65 yaş üzeri bireyler olduğu görülmektedir (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Kovid-19'a yakalanma ve ölüm oranları bakımında en riskli grubunu oluşturdukları için izolasyon önlemleri yaşlı bireyler özelinde daha önemli bir konumdadır. Fakat bu durum hareketsiz yaşam tarzının olumsuz sonuçlarını da beraberinde getirmektedir. Fiziksel aktivite düşmelerin azaltılması, bağımsızlıklarını ve zihinsel sağlıklarını korumaları bakımından yaşlılar için kritiktir. Fiziksel hareketsizlik ise, kırılganlık, sarkopeni ve mortalite için bir risk faktörüdür (Ilgili ve Kutsal, 2020). Ayrıca bu süreçte gıdaya ulaşmada sorun, stres nedeni ile iştahsızlık gibi durumlar da göz önüne alındığında yaşlı bireylerin beslenme alışkanlıklarında değişimler meydana gelmiştir. Bu durumun pandemi sürecinde evinden çıkamayan yaşlı bireylerin fiziksel aktivitelerinde azalma ile birlikte gelecekte yaşlı birey için ciddi sağlık sorunlarının oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Martins Van Jaarsveld, 2020; Ilgili ve Kutsal, 2020).

Tüm bu süreçte sağlık hizmetleri Kovid-19 vakalarını yönetmeye odaklandığı için diğer sağlık hizmeti randevuları ve prosedürleri ertelenmek zorunda kalmış ve düzenli muayeneler, acil olmayan sağlık personeli ziyaretleri ve elektif işlemler iptal edilmiştir. Bu durum yaşlı hastaların sağlık durumunun kötüleşmesi açısından büyük risk oluşturmaktadır (Graham, 2020). Yapılan çalışmalarda bu durumu destelemekte ve sosyal izolasyon, artan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, obezite, bilişsel gerileme ve ölüm riski gibi olumsuz fiziksel ve zihinsel sağlık sonuçlarıyla

ilişkilendirilmektedir (National Institute on Aging, 2019; National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2020).

2.2. Psikolojik Etkileri

Kovid-19 pandemisi bireylerin yaşamında önemli psikolojik etkiler yaratmıştır. Sağlık kaygısı, yanlış bilgi ve belirsizlik panik, uyum bozuklukları, depresyon, kronik stres ve uykusuzluk bu etkilerin bazılarıdır. Bu etkilere karşı yaşlılar özellikle savunmasızdır. (Plagg, Engl, Piccoliori ve Eisendle, 2020). Bilişsel bozukluğu veya demansı olan yaşlı bireyler, Kovid-19 ile ilgili bilgileri anlamada, kendini korumada güçlük çekebilir ve ruh hali, davranışsal ve psikotik semptomları, normal bakım hizmetlerine ulaşamadığında kötüleşebilmektedir (Lim ve ark., 2020). Sosyal izolasyon Kovid-19 ile savaşmak için önemli bir strateji olsa da, biyo-psiko-sosyal zayıflıkları nedeniyle yaşlıların sosyal izolasyonu ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Sosyal izolasyon yaşlı bireylerin hareketliliklerini, bağımsızlıklarını kısıtlamakta, kırılganlık, sarkopeni, anksiyete, depresyon, bilişsel gerileme, ihmal ve istismar riskini artırabilmektedir (Chen, 2020). Bu durum, kurumda yaşayan yaşlı bireylerde aşırı kalabalık, kötü hijyen ve yeterli denetim eksikliği nedeni ile daha büyük sorunlar oluşturabilmekte, ihmal nedeniyle uygun testlerin gecikmesi ya da uygulanmaması asemptomatik taşıyıcı olma riskini artırmaktadır (Shahid ve ark.,2020). Ek olarak, semptomların yaşlıların kırılganlığının bir yansıması olarak yorumlanması nedeniyle yaşlı popülasyonun semptomlarının eksik bildirilmesi de ciddi bir risk olarak ortaya çıkmaktadır. Bu, hastalığın yetersiz tespit edilmesine, hatalı tedaviye ve asemptomatik taşıyıcılarda artışa yol açabilmektedir.

Yaşlılarda zaten zayıflamış olan fizyolojik savunma sistemi ile birleşecek herhangi bir stres türü, bağışıklık sisteminin daha da zayıflamasına neden olacaktır (Armitage ve Nellums, 2020). Karantina ve sosyal izolasyon yalnızlığa, sevdiklerinden fiziksel olarak uzaklaşmaya, üzüntüye, kaygıya ve uzun süreli psikolojik etkileri olabilecek kronik strese yol açmaktadır (Banerjee, 2020). Salgının belirsizliği ve korkusu, savunmasızlıklarının farkında olduklarından yaşlıları psikolojik olarak etkilemekte, ölüm korkusu, sevdiklerini kaybetme korkusu yaşamaktadırlar. Özellikle Kovid-19 süreci boyunca yaşanan aşırı bilgi yüklemesi, yalnız kalan yaşlı bireyler için sağlık kaygısını ve korkuyu artırmaktadır. Ayrıca, yaşlılarda hâlihazırda var olan intihar riski nedeniyle artan intihar düşünceleri ve strese bağlı girişimler de ek bir endişe kaynağıdır. (Armitage ve Nellums, 2020). Yalnız yaşayan yaşlı bireyler için karantina ve izolasyon ev içi desteğin yetersiz kalmasına neden olmakta, pek çok yaşlı birey teknoloji konusunda yeterli bilgi sahibi olmadığı için ailelerle dijital temas bile kuramamaktadır (Banerjee, 2020).

Tüm bunlara ek olarak hastanelerde kaynaklarını paylaştırmaya yönelik endişeler, hayat kurtaran tıbbi bakımın yaş temelinde uygulanması konusunda da korkular yaratmaktadır (Fink, 2020). Bu karantina ve izolasyon döneminin yaşlı bireylerin gelecekteki fiziksel ve duygusal sağlığı üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir fakat bazı yaşlı bireylerin kendilerinin riskli olarak tanımlanmasına direnmeleri yaşlarının gerçekliğini kabul ettikleri anlamına geldiği için içselleştirilmiş yaşlılığın güçlendirilebileceğine işaret etmektedir (Aronson, 2020).

2.3. Sosyolojik Etkileri

Kovid-19 sürecinin, mevcut eşitsizliklerle tutarlı olarak yaşlı nüfusun farklı kesimlerinde ve çeşitli gelir düzeyleri üzerinde farklı bir ekonomik etki oluştuğu düşünülmektedir. Genel olarak, daha az kaynağa ve daha düşük gelir düzeyine sahip olan birçok yaşlı bireylerin ekonomik durumunun kötüleştiği, bazı yaşlı bireylerin ücretlerini kaybettiği, bazılarının ekonomik gerilemeyi aşmak için tasarruflarını tükettiği tespit edilmiştir (Li, Mutchler, 2020). Çalışan yaşlı bireylerin büyük bir kısmı perakende ticaret gibi salgından özellikle ağır etkilenen sektörlerde istihdam edilmektedir. Bu nedenle yüksek oranda işsizlik ve gelir kaybına maruz kalmışlardır. Ayrıca Kovid-19 sürecinde yiyecek ve diğer hizmet sunumlarında ortaya çıkabilecek fiyat artışı sınırlı gelire sahip yaşlı bireylerin kaynaklarının daha da gerilemesine yol açacaktır (Bureau of Labour Statistics, 2020). Tüm bu sebeplerden dolayı çoğu ekonomik kaynak türünün, emekli maaşları, tasarruflar, varlıklar ve kazanılan gelir dahil olmak üzere Kovid-19 krizinin etkisinden önemli oranda etkilenmesi beklenmekte ve bu etkinin ani krizin çok üzerinde olacağı düşünülmektedir (Li, Mutchler, 2020).

Kovid-19 salgınından kaynaklanan zorluklara rağmen, bu krizden yaşlı bireylerin yaşamlarını iyileştirme fırsatları doğabileceği de düşünülmektedir. Araştırmalar, yaşlı yetişkinlerin teknoloji becerilerini öğrenmeye hevesli olduklarını ve özellikle ihtiyaç duyduklarında bu becerileri kullanmaya motive olduklarını göstermiştir (Boulton-Lewis, 2006). 2013-2017 arasında, akıllı telefon sahibi 65 yaş üstü birey sayısının %24 arttığı tespit edilmiştir (Nash, 2019). Kovid-19 pandemi sürecinde işlerini sürdürmek için video konferanslara katılmak, yiyecek siparişi vermek, çevrimiçi egzersiz yapmak ve aile üyeleri ve sağlık hizmeti sunan kişiler ile iletişim kurmak için teknolojiyi kullanmak yaşlı bireyler için gereklilik haline gelmiştir. Bu durum, yaşlı yetişkinlerin teknolojiyi daha rahat kullanması, toplum ve sağlık hizmetlerine uzaktan erişim için bir fırsat oluşturmaktadır. Sosyal mesafe önlemleri kaldırıldıktan sonra bile bu çevrimiçi programların yaşlı bireyler tarafından kullanımının devam edeceği düşünülmektedir (Finn, 2020). Pandemi birçok aileye, birbirleri ile etkileşimi özleme ve önemini fark etme fırsatı tanımıştır. Bu nedenle pandeminin aileleri daha düzenli iletişim

kurmaya teşvik ettiğini düşündürmektedir. Buna yönelik olarak The New York Times kısa süre önce bir büyükanne ve büyükbabanın torunlarına yatmadan önce hikâyeler okuyarak seslerini kaydettikleri hakkında bir haber yayınlamıştır (Conger, 2020).

Bunun yanı sıra salgın, bireylerin kendi fiziksel ve zihinsel sağlığına yönelik düşünme ve davranış şeklini değiştirme fırsatı yaratmaktadır. Uyku, diyet, egzersiz, kişisel bakım becerileri, zaman yönetimi ve sosyal bağlantının önemine dikkat çeken birçok program geliştirilmiştir (Coughlin, 2020). Kovid-19, hem yaşlı nüfusun dayanıklılığını hem de bu büyük ve çeşitli nüfusun ihtiyaç duydukları kaynaklara, bilgilere ve hizmetlere erişebilmesini sağlama zorluğunu tüm dünyaya göstermiştir. Yaşlı bireye hizmet eden ve yaşlanan bir toplumun sorunlarını ele alan mesleklere yeteri kadar insan gücünün istihdam edilememesi sorununa çözüm fırsatı yaratmaktadır. Dahası, bu kriz sırasında dezavantajlı kişilerin yaşadığı eşitsizliklere verilen dikkat, sosyal adalet ve sağlık alanında eşitlik için çalışmaya itici bir güç oluşturmaktadır (Morrow-Howell, Galucia, Swinford, 2020; Petretto, Pili, 2020).

3. Sonuç ve Öneriler

Kovid-19 pandemisi, 2020'nin ilk yarısından bu yana bireylerin günlük yaşamları üzerinde bu zamana kadar görülmedik derecede büyük etkiler yaratmıştır. Virüsün yayılmasını en aza indirmek için bazı önlemler alınmış olsa da, olumsuz fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileri halen devam etmektedir. Yaşlı bireyler en yüksek vaka ve ölüm oranlarına sahip kesim olarak pandeminin savunmasız grubunu oluşturmaktadırlar. Bu süreçte ölüm korkusu, anksiyete, depresyon, alınan tedbirler sonucunda yaşanan sosyal izolasyon, iletişim eksikliği, fiziksel aktivitede düşüş ve sağlık hizmetlerine erişimde zorlanma yaşlı bireyin sağlığını olumsuz etkilemiştir. Fakat bu durum kuşaklar arası bağların kuvvetlenmesi, yaşlı bireyin teknoloji kullanımının desteklenmesi gibi krizin fırsata dönüştüğü ortamları da yaratmıştır. Bu nedenle pandemi sürecinin yaşlı sağlığı açısından olumsuzluklarının azaltılması ve olumlu yönlerinin desteklenmesi gerekmektedir.

Yaşlıların ev ortamındaki motivasyonları önemlidir. Yaşlıların günlük yaşamlarını zenginleştiren, evde boş zamanlarını değerlendiren, resim, müzik, edebiyat ve daha kolay erişebilecekleri diğer seçenekleri kullanan başka pratikler oluşturmak da önemlidir. Bu öneriler biyopsikososyal boyutları dikkate alındığında yaşlılara aktif ve sağlıklı kalmaları için pek çok fırsat sunmaktadır. Bu tür eylemler, sağlık profesyonelleri ve kamu politikaları tarafından desteklenmeli, sürece entegre edilmeli ve hayata geçirilmelidir. Ek olarak pandemi döneminde özellikle yaşlıları teknolojiyi kullanmaya teşvik etmek, telefon ve video bağlantıları kurmak ve böylece

sosyal izolasyonu önlemek ve bilişsel uyaranları arttırmak çok önemlidir. Bu noktada yaşlı bireylerin teknolojiye erişiminin artırılması ve dijital okuryazarlık programlarının oluşturulması, özellikle giderek daha da dijital bir geleceğe doğru ilerlediğimiz şu zamanda gerekli politikaların başında gelmektedir.

Pandemi döneminde diyet ve egzersiz programlarının oluşturulması yaşlı bireyler için diğer kritik noktadır. Çok yönlü ve yeterli beslenmenin sağlanması, özellikle kas kütlesinin ve fiziksel fonksiyonların korunabilmesi için yeterli miktarda protein ve D vitaminin alınması bu dönemde çok önemlidir. D vitamini sentezinin sağlanması için sosyal mesafeyi koruyarak gün içerisinde belirli süreler ile dışarıya çıkarak güneş ışığı alınması, gerekirse diyet ile takviye edilmesi, beslenme yetersizliğine yönelik desteğin sağlanması gereklidir. Hareketsiz dönemlerin azaltılarak, fiziksel aktivitenin artırılması, ev içi egzersiz programlarının oluşturulması ve yaşlı bireylere öğretilmesi yapılabilecek basit uygulamalar arasındadır.

Kovid-19 pandemisinin yaşlı bireylerin ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için kısa süreli ev tabanlı psikolojik müdahaleler geliştirilmelidir. Bu anlamda pandemi devam ederken, ruh sağlığını ve yaşam kalitesini korumak için tıbbi hizmetlere ve sosyal etkileşim fırsatlarına erişim sağlamak için politikalar ve müdahaleler geliştirilebilir. Öte yandan önleyici tedbirlerin süresinin bilimsel kanıtlara göre sınırlandırılması ve aşırı yaklaşımdan kaçınılması yaşlı nüfus üzerindeki olumsuz psikolojik ve sosyolojik etkilerini azaltacaktır. Bu önlemlerin arkasındaki mantığın şeffaf bir şekilde toplumla paylaşılması ve gereksiz bilgi kirliliğinden kaçınılması gereklidir. Aynı zamanda, genel olarak halkın hastalık hakkında doğru bilgileri edinmesi korku, yaş ayrımcılığı ve damgalanmanın azaltılmasında faydalı olacaktır.

Son olarak, pandemi sonrası dönemde ortaya çıkabilecek öngörülebilir sorunların çözümü için hazırlıklı olmak gerekmektedir. Bu nedenle yaşlı birey için pandemi döneminde yaşanan olumsuzlukların en aza indirilmesi, dünya genelinde ölüm oranının yüksek olduğu huzurevlerinde yaşayan yaşlıların fiziksel, sosyal ve mental sağlık durumlarının özellikle değerlendirilmesi, yaşlıların ekonomik güvenliğinin garanti altına alınması, maddi durumlarının izlenmesi için stratejiler oluşturulması ve bu stratejiler geliştirilirken yaşlı bireylerin fikirlerinin alınması önerilmektedir. Böylece onların akıl, bilgi ve geleceğe yönelik önerilerinden yararlanılarak pandemi sonrası akılcı ve gerçekçi hazırlık planları yapılabilecektir.

4. Kaynakça

Armitage, R., Nellums, L. B. (2020). COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. The Lancet Public Health, 5(5), e256.

Banerjee, D. (2020). The impact of Covid-19 pandemic on elderly mental health. International journal of geriatric psychiatry.

Banerjee, D. (2020). 'Age and ageism in COVID-19': Elderly mental health-care vulnerabilities and needs. Asian Journal of Psychiatry, 51, 102154.

Centers for Disease Control and Prevention (2020). Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. Erişim Adresi: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm. Erişim tarihi: 04.02.2022.

Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 57(6), 365-388.

Chen, L. K. (2020). Older adults and COVID-19 pandemic: Resilience matters. Archives of Gerontology and Geriatrics, 89, 104124.

Fink, S. (2020). U.S. civil rights office rejects rationing medical care based on disability, age. The New York Times. Erişim Adresi: https://www.nytimes.com/2020/03/28/us/coronavirus-disabilities-rationing-ventilators-triage.html Erişim Tarihi: 01.02.2022.

Graham, J. (2020). Amid pandemic, programs struggle to reach vulnerable seniors living at home. Kaiser Health News. Erişim Adresi: https://khn.org/news/as-coronavirus-surges-programs-struggle-to-rea ch -vulnerable-seniors-living-at-home/ Erişim Tarihi:01.02.2022.

Guida, C., Carpentieri, G. (2021). Quality of life in the urban environment and primary health services for the elderly during the Covid-19 pandemic: An application to the city of Milan (Italy). Cities, 110, 103038.

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak–an update on the status. Military Medical Research, 7(1), 1-10.

Hadj Hassine, I. (2021). Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. Reviews in medical virology, e2313.

Ilgili, Ö., Kutsal, Y. G. (2020). Impact of COVID-19 among the elderly population. Turkish Journal of Geriatrics, 23(4), 419-423.

Li, Y., Mutchler, J. E. (2020). Older adults and the economic impact of the COVID-19 pandemic. Journal of Aging & Social Policy, 32(4-5), 477-487.

Liu, K., Chen, Y., Lin, R., Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. Journal of Infection, 80(6), e14-e18.

Liu, K., Chen, Y., Lin, R., Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. Journal of Infection, 80(6), e14-e18.

Martins Van Jaarsveld, G. (2020). The effects of COVID-19 among the elderly population: a case for closing the digital divide. Frontiers in psychiatry, 1211.

Meis-Pinheiro, U., Lopez-Segui, F., Walsh, S., Ussi, A., Santaeugenia, S., Garcia-Navarro, J. A., Almirante, B. (2021). Clinical characteristics of COVID-19 in older adults. A retrospective study in long-term nursing homes in Catalonia. PloS one, 16(7), e0255141.

Morrow-Howell, N., Galucia, N., Swinford, E. (2020). Recovering from the COVID-19 pandemic: A focus on older adults. Journal of Aging & Social Policy, 32(4-5), 526-535.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2020). Social isolation and loneliness in older adults: Opportunities for the health care system. National Academies Press.

National Institute on Aging. (2021). Social isolation, loneliness in older people pose health risks. National Institute of Health. Erişim Adresi: https://www.nia.nih.gov/news/social-isolation- loneliness-older-people-pose-health-risks Erişim Tarihi: 01.02.2022.

Petretto, D. R., Pili, R. (2020). Ageing and COVID-19: What is the role for elderly people?. 5,25;1-4.

Plagg, B., Engl, A., Piccoliori, G., Eisendle, K. (2020). Prolonged social isolation of the elderly during COVID-19: Between benefit and damage. Archives of Gerontology and Geriatrics, 89, 104086.

Singhal, S., Kumar, P., Singh, S., Saha, S., Dey, A. B. (2021). Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. BMC geriatrics, 21(1), 1-9.

Shahid, Z., Kalayanamitra, R., McClafferty, B., Kepko, D., Ramgobin, D., Patel, R., Jain, R. (2020). COVID-19 and older adults: what we know. Journal of the American Geriatrics Society, 68(5), 926-929.

U. S. Bureau of Labour Statistics (2020). Employment recovery in the wake of the COVID-19 pandemic. Erişim Adresi: https://www.bls.gov/opub/mlr/2020/article/employment-recovery.htm Erişim Tarihi: 01.02.2022.

Wei, C., Liu, Y., Liu, Y., Zhang, K., Su, D., Zhong, M., Meng, X. (2020). Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. BMC geriatrics, 20(1), 1-9.

World Health Organization (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Erişim Adresi: https://covid19.who.int/ Erişim Tarihi: 05.02.2022

Wu, Z., McGoogan, J.M., (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama 323 (13), 1239–1242.

Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., & Wang, M. H. (2020). Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. International journal of infectious diseases, 92, 214-217.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, *579*(7798), 270-273.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 40

Susceptibility of Livestock Animals to SARS-CoV-2 and Preventive Practices in Food, Agriculture and Animal Plants

(Başak Hanedan, Ali Bilgili)

Susceptibility of Livestock Animals to SARS-CoV-2 and Preventive Practices in Food, Agriculture and Animal Plants

Başak Hanedan[1], Ali Bilgili[2]
[1]*Atatürk University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Erzurum, Turkey,Orcid No:* 0000-0003-3873-0124,
E-mail: fbhanedan@gmail.com
[2]*Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, Turkey, Orcid No:* 0000-0001-6819-7952,
E-mail: abilgili61@gmail.com

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was determined to be originated from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Wuhan City of China at the end of December 2019. This disease emerged as destructive pandemic with the potential of causing the deathly disease in 189 countries. Coronaviruses affect animals and humans. These viruses are taxonomically in the order of nidovirales, family of *Coronaviridae*, subfamily of *orthocoronavirinae*. It is divided into 4 classes as alpha, beta, gamma and delta. It affects domestic and wild animals (Sreenivasan et al., 2021).

SARS-CoV-2 has nucleotide similarity about 96.2% with RaTG13, a coronavirus determined in *Rhinolophus sinicus* Chinese horseshoe bat (Andersen et al., 2020). It has been proposed that some animal species such as snakes, turtles and pangolins are to be intermediate host (Andersen et al., 2020; Liu et al., 2020; Xiao et al., 2020), but any consensus has not been reached.

SARS-CoV-2 was found to infect humans and to cause respiratory diseases (Kiros et al., 2020). The virus is transmitted from human to human by coughing, sneezing and talking, and can maintain infection capability for hours in aerosols and even days on various surfaces (van Doremalen et al., 2020; Meselson, 2020).

All coronaviruses bind to their receptors in the host cells via spike (S) proteins and start the infection. S protein cleavage by host protease (S1 and S2) is essential for the infection. The S1 bears the receptor binding domain determining specificity for its receptor in host cells. It was proposed that the S protein of SARS-CoV-2 due to natural selection might have been mutated with high affinity for human angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptors (Andersen et al., 2020). SARS-CoV-2 also uses transmembrane

protease serine 2 (TMPRSS2) as cellular protease for virus entry to primary target cells and for virus spreading in the infected host (Hoffman et al., 2020).

It was showed that angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptors were present in nasal mucosa, bronchi, lungs, heart, esophagus, kidney, stomach, urinary bladder, testis, and ileum (Hamming et al, 2004). This highly sensitizes human organs to infection with SARS-CoV-2. The homology of ACE-2 was reported to be high in humans, ferrets and cats (Sreenivasan et al., 2021).

It was revealed that SARS-CoV-2 utilized ACE-2 of various livestock and poultry species, and that the probability of ACE-2 utilization was greater in equine and poor in chicken (Kumar et al., 2021).

Pigs, cattle, and sheep have ACE-2 proteins as a receptor for the entry of virus, but the levels of ACE-2 were low in the respiratory tract, thus the susceptibilities of these animals to the virus were relatively low (Zhai et al., 2020; Islam et al., 2021).

The ACE-2 and TMPRSS2 expression of the lung and kidney in pigs was showed (Chen et al., 2020).

2. Experimental Studies of Livestock Animals on SARS-CoV-2

There is a need for data on the susceptibility of livestock animals (cattle, sheep, goat, horse, etc.) and poultry animals (chicken, turkey, duck etc.) to SARS-CoV-2 and transmission among species. The susceptibility of livestock and poultry animals playing a possible role as virus reservoir may be searched as animal models for COVID-19. A recent study searched the susceptibility of pig, chicken and ducks to COVID-19 (Schlottau et al., 2020; Shi et al., 2020).

Schlottau et al. (2020) have reported that pig and chickens are not susceptible to SARS-CoV-2, that all the swabs, organ samples and the contacted animals are negative for viral RNA, and that they do not seroconvert. These studies revealed that pig, chicken and ducks could not be infected experimentally with SARS-CoV-2. In addition, Shi et al. (2020) reported that pig, chicken and ducks were not susceptible to COVID-19.

World Organization for Animal Health (OIE) reports that the transmission risk from human to poultry animals, from poultry to human and among poultry animals of SARS-CoV-2 is negligible (OIE, 2020).

World Organization for Animal Health (OIE) explained that SARS-CoV-2 infection was not developed in most of the experimental infection studies in pigs but stated a study that viral load was detected in low level in only one pig with high dose inoculation, and that antibody was developed (OIE, 2020).

Thus, OIE reported that the susceptibility of pigs to SARS-CoV-2 infection was low and that pigs should be exposed to virus at high level to develop infection (OIE, 2020). OIE reported that the transmission risk of SARS-CoV-2 from human to pig was very low, that the transmission risk from pig to human and among pigs was negligible (OIE, 2020).

Several studies reported that pig and several poultry species such as chicken, turkey, goose, and quail were not SARS-CoV-2 susceptibility (Meekins et al., 2020; Shi et al., 2020; Suarez et al., 2020). Moreover, the studies explained that duck and pigeons could not be experimentally infected by SARS-CoV-2 (Chen et al., 2020; Hobbs and Reid, 2021). Chen et al. (2020) revealed that ACE2 and TMPRSS2 were not expressed in the lungs of poultry animals including chicken, duck, goose, and pigeon.

Berhane et al. (2020) searched the susceptibilities of turkey, chicken and chicken embryos to SARS-CoV-2. In this study, SARS-CoV-2 agents were inoculated in nose, eye, and mouth of turkey and chickens, and clinical disease and production of antibody were not found. Viral RNA was not found by RT-PCR in mouth swab, cloacal swab, or tissues. Virus proliferations were not found in the virus inoculation to the chicken embryos. Thus, this study revealed that virus did not potentially produce an infection in poultry species.

In a study of pigs inoculated with $1x10^6$ $TCID_{50}$ USA-WA1/2020 isolate of SARS-CoV-2 via oral, intranasal, and intra-tracheal route, viral RNA was not found in the blood or swab samples by RT-qPCR. A low fluorescent amplification with a Ct of 37.72 in a nasal swab was found but considered a negative sample since slightly above the Ct cutoff of >37. SARS-CoV-2 viral RNA was not found in the respiratory, digestive tract as well as blood in pigs. Infected pigs did not transmit infection other sentinel pigs; and IgG or IgM immune response against SARS-CoV-2 virus during the study period was not found in infected pigs but in one sentinel pig, IgM response was found against N and RBD on days 3 and 5 of infection, and IgG response against N and RBD on day 3 of infection was found. Neutralizing antibody was not found in infected pigs (Meekins et al., 2020). Pigs are determined unlikely to be important carriers of SARS-CoV-2.

In recent years, to evaluate the susceptibilities of cattle to SARS-CoV-2, an experimental study was performed. It was reported that out of 9 calves, 6 calves were inoculated intranasally with 10^5 50% tissue culture infectious SARS-CoV-2, that after 24 hours, other 3 calves were placed in which infected calves stayed, that before infection, all calves were negative for SARS-CoV-2 RNA, that the animals had no clinical signs related to SARS-CoV-2 infection, that during study, the animals had normal eating, temperatures, and general conditions, and that in two animals given virus,

there was virus replication in only nasal swab samples, that antibody titer was increased in one of them, and in the other calf, after 20 days of infection, antibody titer was slightly increased. This study revealed that virus was limited for propagation in upper respiratory system of bovines, that the susceptibilities of bovine animals to SARS-CoV-2 infection were low, and that the contact did not cause infection among the species of bovines. There was no evidence that bovine animals had a role with contact for human pandemic (Ulrich et al., 2020).

In a study that in the respiratory tract of cattle, sheep and pig species, the growth of SARS-CoV-2 isolates and tissue tropism were evaluated, it was revealed that virus growth was in the respiratory tissues of cattle and sheep but virus growth was not in pigs (Di Teodoro et al., 2021). Vergara-Alert et al. (2020) have found that seroconversion in pigs occurs by intramuscular and intravenous application of $10^{5.8}$ tissue culture infectious dose ($TCID_{50}$) SARS-CoV-2, and that viral RNA was determined in the proximal trachea of one intranasal inoculated piglet. In addition, Pickering et al. (2021) demonstrated that mild clinical signs such as eye and nose discharge, and coughing developed in 8-week-old piglets by 10^6 plaque forming units (PFU) SARS CoV-2 inoculation into the nostrils and the pharynx, and that swap samples were tested negative except that weakly positive in a nasal wash sample on day 3 after infection was found in two pigs.

In a study that the susceptibilities of host animal were evaluated due to ACE-2 isoform difference, it was reported that pig, cattle and goats were resistant to COVID-19 infection, and that sheep and rabbits were susceptible (Gao et al., 2020).

World Organization for Animal Health (OIE) reported that the transmission risk of SARS-CoV-2 from human to cattle was very low, and that the transmission risk of SARS-CoV-2 from cattle to human and among cattle was negligible (OIE, 2020).

In places that large bovine populations were present and SARS-CoV-2 infection was high in humans, it was noted that the close contact between livestock animals and infected animal owners might cause transmission from humans to cattle (Ulrich et al., 2020).

Bosco-Lauth et al. (2021) evaluated the susceptibility of cattle, sheep, goat, alpaca, rabbit, and horse to SARS-CoV-2 infection, the course of clinical disease, viral titres in respiratory organs, and antibody production. In this study, all the animals were confirmed for negative SARS-CoV-2 antibodies by PRNTs; SARS-CoV-2 virus strain 2019-nCoV/USA-WA1/2020, from BEI Resources (Manassas, VA, USA) between 4.5 and 7 $\log_{10}$ plaque-forming units (pfu) were inoculated to experimental animals via dropwise instillation; after inoculation, body temperature, nasal and rectal

swabs for cattle, goat, sheep; oral and rectal swabs for rabbit, and nasal swabs for horse and alpaca were obtained. This study revealed that 1 calf, 2 goats, and one rabbit in nasal and/or oral swabs were positive using RT-PCR; live virus was found in the trachea of one calf on day 3 after infection, and in this calf, other tissues did not include virus; the virus affected upper respiratory tract; in horse, the virus was not found in any organ; all the animals did not display fever after infection; decreased neutralizing antibody titers or non-existent were determined one month after infection; and domestic livestock animals were unlikely to play a role in transmission and epidemiology.

Falkenberg et al. (2021) have reported that in SARS-CoV-2-inoculated calves via intratracheal and intravenous route, SARS-CoV-2 virus was determined in only nasal swabs 3 and 10 days after infection in two calves, (one calf was inoculated via tracheal route, other calf via venous route); one calf in the intratracheal group had positive viral RNA in the tracheobronchial lymph node 9 days after infection; urine and buffy coats samples were tested negative for SARS-CoV-2 by rRT-PCR; neutralizing antibody titers on day 7 were found in the intratracheal group (NA titers of 8) and intravenous group (NA titers of 4). Moreover, this study reveals that SARS-CoV-2 is not productively replicated in calves following intra-tracheal and intravenous inoculation.

In a study that sheep was inoculated via intra-nasal and oral routes with 1×10^6 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2, as well as ruminant cell cultures were infected with SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 lineage A WA 1 strain was replicated in primary and immortalized sheep kidney cell cultures with increased virus titers. SARS-CoV-2 was not replicated in bovine kidney and fetal fibroblast cell lines. After infection of sheep, infected and sentinel sheep had no any clinical signs such as respiratory and gastrointestinal signs. SARS-CoV-2 RNA was detected in the respiratory tract tissues of infected sheep on day 4 post infection. Viral RNA was found in the conchae of both sentinel sheep on day 21 post infection and in the trachea and bronchi of one sentinel sheep, and was found in several lymph nodes on day 4 post infection. Viral RNA was not found in the intestine, heart, liver, kidney, and bone marrow of both principal and sentinel sheep on day 21 post infection. Sera antibodies to viral N or RBD were found on day 10, 14, 17 and 21 post infection, but not in sentinels. This study revealed that limited subclinical infection in sheep was develop, and that the virus did not cause highly productive infection (Gaudreault et al., 2021).

Goat have ACE-2 proteins with similar amino acids sequence to human and pigs (Qiu et al., 2020).

SARS-CoV-2 infection in farm minks was determined in various countries such as Denmark, Netherlands, Greece, Sweden, Spain, Lithuania, France and Italy (Boklund et al., 2021).

SARS-CoV-2 was found in minks from livestock animals in the Netherlands. It was reported that the signs of interstitial pneumonia and acute alveolar damage were present in histopathological examination, that SARS-CoV-2 infection was confirmed by viral RNA detection in nose, trachea and the lungs, and that the mortality rate was high (Molenaar et al., 2020). In addition, the examination of complete genomes in workers in mink farms revealed to be infected by strains with animal sequence, thus, SARS-CoV-2 in mink farms was revealed to be transmitted from animal to human (Munnink et al., 2021).

In the other hand, it was demonstrated that in a study that in blood samples obtained from pig, cattle, sheep, horse and poultry animals, antibodies to SARS-COV-2 were negative tested (Deng et al., 2020).

OIE reported that the transmission risk of SARS-CoV-2 from human to rabbit and from rabbit to human was low (OIE, 2020).

It was demonstrated that white New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) inoculated with 10^6 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2 did not showed clear clinical signs against SARS-CoV-2, but viral RNA was present in nose swabs for 21 days after infection and throat swabs for 14 days after infection, and for 9 days in rectal swabs; there was no viral RNA in the lung homogenates but increased alveolar macrophages in the lungs 4 days after infection; and that seroconversion was found in all the animals with $PRNT_{50}$ titres of 1:40 to 1:640 (Mykytyn et al., 2021).

OIE also reported that white New Zealand rabbit was susceptible to SARS-CoV-2, that they did not show clinical signs, and that they did not cause transmission (OIE, 2021).

3. Preventive Measures in Food, Agriculture and Animal Plants for SARS-CoV-2

COVID-19 pandemic highly affects food supply and agriculture and animal plants. In food, agriculture and animal sectors, there is a need to develop strategies providing alleviation of threats caused by SARS-CoV-2 (McNamara et al., 2020).

Although there is no possibility of livestock animals to transmit SARS-CoV-2, due to close working conditions among workers, extensive outbreak was demonstrated in meat processing plants, revealing that food production would possibly become a problem during pandemic (Dyal, 2020). Yekta et al. (2021) have reported that SARS-CoV-2 transmission from workers to food

products is feasible, and that pigs and rabbits can be infected by shred processing. It was noted that cattle, small ruminants, pig and poultry animals had no reservoir for COVID-19 (Tiwari et al., 2020). Because coronaviruses can develop genetic mutation, it is required to take care on that livestock animals become possible reservoir host for COVID-19 (Hashem et al., 2020). WHO recommends that unprotected contact with livestock and wild animals is prevented in the recently coronaviruses (COVID-19) reports (Dhama et al., 2020).

There is no direct evidence on food borne infections related to delivery and consuming of products of animal origin. Hygienic precautions are recommended because contamination of food materials may occur by infected persons via handling food. Hygienic precautions include washing hands, sterilization of packaged products, preventing contact between fresh and cooked food, eating meat after well cooked, and waiting meat for 2 days in deep-freezer before cooking (Galanakis, 2020).

To prevent negative effects of COVID-19 on farm system, management plans require some practices. Farm biosafety includes to maintain general hygiene of used equipment, to clean and sterilize all devices, to limit contact between wild animals (mouse, dog, bird, etc.) and livestock animals, to limit foreign visitors and to limit commingling of new animals to herd (Anonymous, 2020; Poudel et al., 2020).

Human health and security measurements include following health care recommendations and social distance instructions. These are following health condition of workers, isolating infected workers, and following biosafety instructions for safely human and animal contact (Hafez and Attia, 2020; Pal and Kerorsa, 2020), wearing a facemask, hygiene care of personnel, temperature screening, early testing and report, and quarantine of suspected or infected peoples (Gasmi et al., 2020; Hellewell et al., 2020). Because farm operations are important, commercial farms usually use biosecurity measures (Subedi et al., 2021).

Animal health and welfare include good care and management, providing prophylaxis and hygiene to livestock animals against commonly appeared diseases, monitoring of animals, and protecting animals well during all production, transport, and marketing (Rodriguez-Morales et al., 2020; Rossi, 2020).

Increasing of immunity of animals is an important strategy for SARS-CoV-2 infection until vaccines are available. Strategic plans including management, feeding and health care programs are implemented for sustaining animal production (Hafez et al., 2020).

Before animal entry to new herd, animals to be transported should be separated before at least 21 days and SARS-CoV-2 tests should be performed when the animals will be left. Negative tested animals can be commingled to new herd. Free roaming domestic cat and dog, running away or released mink, and wild rodent, raccoon, skunk and birds may be responsible for passive transmission of SARS-CoV-2. It is thought that according to limited knowledge, the risk that these animals transmit SARS-CoV-2 to humans is low. Domestic cat, dog, rodent, bird and wild animals should be prevented to enter farm buildings. Setting a trap in appropriate places of farm buildings should be considered. Appropriate safety measures should be taken for handling animals in trap. System for feed in farms should be closed as far as possible, and protected against contamination by wild birds and rodents (OIE, 2020). The carcasses of SARS-CoV-2 positive, suspected or exposed animals should be discarded according to local regulations (OIE, 2020).

In mink farms, the control measures are implemented such as limiting entry and egress. In addition, hygiene protocols are increased for visitors, such as washing hands and changing clothes before and after animal contact (Hobbs and Reid, 2021).

Traditional farm biosecurity measures include disinfection of vehicles via liquid spraying, ultraviolet light, and shower-in and shower-out for all farm staff and visitors.

4. References

Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine 26(4), 450-452.

Anonymous (2020). Food and Agriculture Organization (FAO). Guidelines to mitigate the impact of the COVID-19 pandemic on livestock production and animal health. On 04.03.2021, from http://www.fao.org/documents/card/en/c/ca9177en/pdf accessed.

Berhane, Y., Suderman, M., Babiuk, S. & Pickering, B. (2020). Susceptibility of turkeys, chickens and chicken embryos to SARS-CoV-2. Transboundary and Emerging Diseases, 68(6), 3038-3042. Doi: 10.1111/tbed.13970.

Boklund, A., Gortázar, C., Pasquali, P., Roberts, H., Nielsen, S. S., Stahl, K., Stegeman, A., Baldinelli, F. & Broglia, A. (2021). Monitoring of SARSCoV-2 infection in mustelids. EFSA Journal, 19(3), e06459. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6459.

Bosco-Lauth, A. M., Walker, A., Guilbert, L., Porter, S., Hartwig, A., McVicker, E., Bielefeldt-Ohmann, H. & Bowen, R. A. (2021). Susceptibility of livestock to SARS-CoV-2 infection. Emerging Microbes & Infections, 10(1), 2199-2201.

Chen, D., Sun, J., Zhu, J., Ding, X., Lan, T., Zhu, L., Xiang, R., Ding, P., Wang, H., Wang, X., Wu, W., Qiu, J., Wang, S., Li, H., An, F., Bao, H., Zhang, L., Han, L., Zhu, Y., Wang, X., Wang, F., Yuan, Y., Wu, W., Sun, C., Lu, H., Wu, J., Sun, X., Zhang, S., Sahu, S. K., Chen, H., Fang, D., Luo, L., Zeng, Y., Wu, Y., Cui, Z., He, Q., Jiang, S., Ma, X., Feng, W., Xu, Y., Liu, Z., Chen, F., Jin, X., Qiu, W., Yang, H., Wang, J., Hua, Y., Liu, Y., Liu, H. & Xu, X. (2020). Single-cell screening of SARS-CoV-2 target cells in pets, livestock, poultry and wildlife. bioRxiv. [preprint]: p. 2020.06.13.149690. https://doi.org/ 10.1101/ 2020.06.13.149690.

Deng, J., Jin, Y., Liu, Y., Sun, J., Hao, L., Bai, J., Huang, T., Lin, D., Jin, Y. & Tian, K. (2020). Serological survey of SARS-CoV-2 for experimental, domestic, companion and wild animals excludes intermediate hosts of 35 different species of animals. Transboundary and Emerging Diseases, 67, 1745-1749.

Dhama, K., Sharun, K., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Sing, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K. & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus disease 2019-COVID-19. Clinical Microbiology Reviews, 33, e00028-20.

Di Teodoro, G., Valleriani, F., Puglia, I., Monaco, F., Pancrazio, C., Luciani, M., Krasteva, I., Petrini, A., Marcacci, M., D'Alterio, N., Curini, V., Iorio, M., Migliorati, G., Domenico, M. D., Morelli, D., Calistri, P., Savini, G., Decaro, N., Holmes, E. C. & Lorusso, A. (2021). SARS-CoV-2 replicates in respiratory ex vivo organ cultures of domestic ruminant species. Veterinary Microbiology, 252, 108933. Doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108933.

Dyal, J. W. (2020). COVID-19 among workers in meat and poultry processing facilities -19 states, April 2020. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 69(27), 887-892.

Falkenberg, S., Buckley, A., Laverack, M., Martins, M., Palmer, M. V., Lager, K., & Diel, D. G. (2021). Experimental inoculation of young calves with SARS-CoV-2. Viruses, 13(3), 441.

Galanakis, C. M. (2020). The food systems in the era of the coronavirus (COVID-19) pandemic crisis. Foods, 9, 523.

Gao, S., Luan, J., Cui, H. & Zhang, L. (2021). ACE2 isoform diversity predicts the host susceptibility of SARS-CoV-2. Transboundary and Emerging Diseases, 68(3), 1026-1032. Doi: 10.1111/tbd.13773.

Gasmi, A., Noor, S.; Tippairote, T., Dadar, M., Menzel, A., Bjørklund, G. (2020). Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. Clinical Immunology (Orlando, Fla.), 215, 108409.

Gaudreault, N. N., Cool, K., Trujillo, J. D., Morozov, I., Meekins, D. A., McDowell, C., Bold, D., Carossino, M., Balaraman, V., Mitzel, D., Kwon, T., Madden, D. W., Artiaga, B. L., Pogranichniy, R., Roman-Sosa, G., Wilson, W. C., Balasuriya, U. B., Garcia-Sastre, A. & Richt, J. A. (2021). Susceptibility of sheep to experimental co-infection with the ancestral lineage of SARS-CoV-2 and its alpha variant. Biorxiv. Doi: 10.1101/2021.11.15.468720.

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J. & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology, 203(2), 631-637.

Hafez, H. M. & Attia, Y. A. (2020). Challenges to the poultry industry: current perspectives and strategic future after the COVID-19 outbreak. Frontiers in Veterinary Science, 7, 516.

Hashem, N. M., Gonzalez-Bulnes, A. & Rodriguez-Morales, J. (2020). Animal welfare and livestock supply chain sustainability under the COVID-19 outbreak: An overview. Frontiers in Veterinary Science, 7: 582528.

Hellewell, J., Abbott, S., Gimma, A., Bosse, N.I., Jarvis, C.I., Russell, T.W., Munday, J.D., Kucharski, A.J., Edmunds, W.J. & Sun, F. (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. The Lancet. Global Health, 2020, 8, e488–e496.

Hobbs, E. C. & Reid, T. (2021). Animals and SARS-CoV-2: Species susceptibility and viral transmission in experimental and natural conditions, and the potential implications for community transmission. Transboundary and Emerging Diseases, 68(4), 1850-1867. Doi: 10.1111/tbed.13885.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C. & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 181(2), 271-280.e8.

Islam, A., Ferdous, J., Islam, S., Sayeed, M. A., Rahman, M. K., Saha, O., Hassan, M. M. & Shirin, T. (2021). Transmission dynamics and susceptibility patterns of SARS-CoV-2 in domestic, farmed and wild animals: Sustainable One Health surveillance for conservation and public health to prevent future epidemics and pandemics. Transboundary and Emerging Diseases. Doi: 10.1111/ tbed.14356.

Kiros, M., Andualem, H., Kiros, T., Hailemichael Getu, S., Geteneh, A., Alemu, D. & Abegaz WE. (2020). COVID-19 pandemic: current knowledge about the role of pets and other animals in disease transmission. Virology Journal, 17, 143.

Kumar, A., Panwar, A., Batra, K., De, S. & Maan, S. (2021). In-silico analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) of livestock, pet and poultry animals to determine its susceptibility to SARS–CoV-2 infection. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 24(10), 1769-1783.

Liu, P., Jiang, J.-Z., Wan, X.-F., Hua, Y., Wang, X., Hou, F., Chen, J., Zou, J., & Chen, J. (2020). Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)? bioRxiv. [preprint]: p. 2020.02.18.954628. https://doi.org/10.1101/2020.02.18.954628.

Meekins, D. A., Morozov, I., Trujillo, J. D., Gaudreault, N. N., Bold, D., Carossino, M., Artiaga, B. L., Indran, S. V., Kwon, T., Balaraman, V., Madden, D. W., Feldmann, H., Henningson, J., Ma, W., Balasuriya, U. B. R. & Richt J.A. (2020). Susceptibility of swine cells and domestic pigs to SARS-CoV-2. Emerging Microbes & Infections, 9, 2278–2288.

Meselson, M. (2020). Droplets and aerosols in the transmission of SARSCoV-2. New England Journal of Medicine, 382(21), 2063. https://doi. org/10.1056/NEJMc2009324.

McNamara, T., Richt, J. A. & Glickman, L. (2020). A critical needs assessment for research in companion animals and livestock following the pandemic of COVID-19 in humans. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 20(6), 393-405.

Molenaar, R. J., Vreman, S., Hakze-van der Honing, R., Zwart, R., de Rond, J., Weesendorp, E., Smit, L. A. M., Koopmans, M., Bouwstra, R., Stegeman, A. & van der Poel W. H. M. (2020). Clinical and pathological findings in SARS-CoV-2 disease outbreaks in farmed mink (*Neovison vison*). Veterinary Pathology, 57(5), 653-657.

Munnink, B. B. O., Sikkema, R. S., Nieuwenhuijse, D. F., Molenaar, R. J., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., Tolsma, P., Rietveld, A., Brouwer, M., Bouwmeester-Vincken, N., Harders, F., Hakze-van der Honing, R., Wegdam-Blans, M. C. A., Bouwstra, R. J., GeurtsvanKessel, C., van der Eijk, A. A., Velkers, F. C., Smit, L. A. M., Stegeman, A., van der Poel, W. H. M. & Koopmans, M. P.G. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science, 371, 172-177.

Mykytyn, A. Z., Lamers, M. M., Okba, N. M. A., Breugem, T. I., Schipper, D., van den Doel, P. B., van Run, P., van Amerongen, G., de Wall., L., Koopmans, M. P. G., Stittelaar, K. J., van den Brand, J. M. A. & Haagmans, B. L. (2021). Susceptibility of rabbits to SARS-CoV-2. Emerging Microbes & Infections, 10, 1-7. Doi: 10.1080/ 22221751.2020.1868951.

Pal, M. & Kerorsa, G. B. (2020). Zoonotic significance of COVID-19 and precautions related to animals during outbreak of the disease. Journal of One Health, 8, 39-43.

Pickering, B. S., Smith, G., Pinette, M. M., Embury-Hyatt, C., Moffat, E., Marszal, P. & Lewis, C. E. (2021). Susceptibility of domestic swine to experimental infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerging Infectious Diseases, 27(1), 104-112.

Poudel, P. B., Poudel, M. R., Gautam, A., Phuyal, S., Tiwari, C. K., Bashyal, N. & Bashyal S. (2020). COVID-19 and its global impact on food and agriculture. Journal of Biology and Today's World, 9, 221.

Qiu, Y., Zhao, Y. B., Wang, Q., Li, J. Y., Zhou, Z. J., Liao, C. H., & Ge, X. Y. (2020). Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. Microbes and Infection, 22(4-5), 221-225.

Rodriguez-Morales, A. J., Bonilla-Aldana, D. K., Tiwari, R., Sah, R., Rabaan, A. A. & Dhama, K. (2020). COVID-19, an emerging coronavirus infection: current scenario and recent developments-an overview. Journal of Pure and Applied Microbiology, 14, 6150.

Rossi, R. (2020). European Parliamentary Research Service (EPRS). EU Trade and Transport of Live Animals. On 04.03.2021, from https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2020/646170/ EPRS_ATA(2020)646170_EN.pdf. accessed.

Schlottau, K., Rissmann, M., Graaf, A., Schön, J., Sehl, J., Wylezich, C., Höper, D., Mettenleiter, T. C., Balkema-BUschmann, A., Harder, T., Grund, C., Hoffmann, D., Breithaupt, A. & Beer, M. (2020). SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. The Lancet. Microbe, 1(5), e218-e225.

Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., Zhao, Y., Liu, P., Liang, L., Cui, P., Wang, J., Zhang, X., Guan, Y., Tan, W., Wu, G., Chen, H. & Bu, Z. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-Coronavirus 2. Science, 368(6494), 1016-1020. Doi: 10.1126/science.abb7015.

Sreenivasan, C. C., Thomas, M., Wang, D. & Li, F. (2021). Susceptibility of livestock and companion animals to COVID-19. Journal of Medical Virology, 93, 1351-1360.

Suarez, D. L., Pantin-Jackwood, M. J., Swayne, D. E., Lee, S. A., DeBlois, S. M. & Spackman, E. (2020). Lack of susceptibility to SARS-CoV-2 and MERS-CoV in poultry. Emerging Infectious Diseases, 26(12), 3074-3076.

Subedi, S., Koirala, S. & Chai, L. (2021). COVID-19 in farm animals: Host susceptibility and prevention strategies. Animals, 11(3), 640.

Tiwari, R., Dhama, K., Sharun, K., Iqbal Yatoo, M., Malik, Y. S., Singh, R., Michalak, I., Sah, R., Bonilla-Aldana, D. K. & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links. The Veterinary Quarterly, 40: 169-182.

Ulrich, L., Wernike, K., Hoffmann, D., Mettenleiter, T. C. & Beer, M. (2020). Experimental infection of cattle with SARS-CoV-2. Emerging Infectious Diseases, 26(12), 2979-2981.

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E. & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv. [preprint]: p. 2020.03.09.20033217. https://doi.org/10.1101/2020.03.09.2003 3217.

Vergara-Alert, J., Rodon, J., Carrillo, J., Te, N., Izquierdo-Useros, N., Rodríguez de la Concepción, M. L., Avila-Nieto, C., Guallar, V., Valencia, A., Cantero, G., Blanco, J., Clotet, B., Bensaid, A. & Segales, J. (2021). Pigs are not susceptible to SARS-CoV-2 infection but are a model for viral immunogenicity studies. Transboundary and Emerging Diseases, 68(4), 1721-1725.

World Organisation for Animal Health (2020). Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with SARS-CoV-2. On 15.04.2021, from https://www.oie.int/fileadmin/Home/ MM/ Draft_ OIE_Guidance_farmed_animals_cleanMS05.11.pdf. accessed.

World Organisation for Animal Health (2021). Infection with SARS-CoV-2 in animals. On 15.04.2021, from https://www.oie.int/ fileadmin /Home/MM/EN_Factsheet_SARS-CoV-2.pdf. accessed.

Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J.-J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Z., Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Z., Chen, R.-A., Wu, Y.-J., Peng, S.-M., Huang, M., Xie, W-J., Cai, Q-H., Hou, F-H., Chen, W., Xiao, L. & Shen, Y. (2020). Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. bioRxiv. [preprint]: p. 2020.02.17.951335. https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335. Available from: https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/02/20/2020.02.17.951335.full.pdf.

Yekta, R., Vahid-Dastjerdi, L., Norouzbeigi, S. & Mortazavian, A. M. (2021). Food products as potential carriers of SARS-CoV-2. Food Control, 123, 107754.

Zhai, S.-L., Wei, W.-K., Lv, D.-H., Xu, Z.-H., Chen, Q.-L., Sun, M.-F., Liao, M., Li, F., & Wang, D. (2020). Where did SARS-CoV-2 come from? The Veterinary Record, 186(8), 254. https://doi.org/ 10.1136/vr.m740.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 41

Femur Neck Fractures
(Kadir Eren Biçer)

Femur Neck Fractures

Kadir Eren Biçer
Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Orthopedic Clinic
E-mail: erenbicer88@gmail.com

1. Epidemiology and risk factors

Today, with the increase in quality of life standards, human lifespan is getting longer and the elderly population is increasing. In proportion to this, the frequency of hospitalization due to hip fracture is also increasing. In elderly patients, hip fracture is the second most common reason for hospitalization and is a cause of serious morbidity and mortality (1). Although hip fractures are common, they constitute 20% of all fractures (2). Femoral neck fractures account for 50% of hip fractures. 80% of femoral neck fractures are seen in elderly female patients and the incidence increases with age. (3). The lifetime incidence of femoral neck fracture is approximately 1 in 4 in women and 1 in 10 in men (4). These fractures occur in young adults as a result of high-energy trauma such as motorcycle accidents, falling from a height, or as a result of an underlying pathological cause. In the elderly population, fractures occur after low-energy trauma due to possible risk factors such as osteoporosis, balance disorder, Caucasian race, decreased vision, drug use, malnutrition, inadequacy in cognitive functions, general muscle weakness and muscle atrophy. 90% of fractures occur after a simple fall. In addition; weakening of the reflexes against falling increases the risk of these fractures (5). It is seen 2-3 times more frequently in women due to the more frequent occurrence of osteoporosis, wide pelvis structure, narrow neck angle and long life span (6).

2. Anatomy

The femoral neck, between the vertebral head and the intertrochanteric region, is approximately 5 cm long. There is an inclination angle of 130±7 degrees (collodiaphyseal angle) between the head and neck and the femoral body, and an anteversion angle of 10.4±6.7 degrees between the plane passing through the femoral condyles and the femoral neck(7). Studies have shown that the angle of inclination decreases with increasing age. The average inclination angle is around 125 degrees in people over 75 years of age(8).

Femoral upper end nutrition occurs mainly in three ways:

1- Arterial ring located at the base of the femoral neck; consists of the medial femoral circumflex artery posteriorly and the lateral femoral circumflex artery anteriorly. These arteries originate from the femoral and deep femoral arteries.

2. Superficial ascending cervical arteries in the femoral neck; they are branches from the vascular ring and are also called retinacular arteries.

3. Ligamentum teres artery; it supplies the femoral head and originates from the obturator artery.

When a femoral neck fracture occurs, the ascending cervical branches of the vascular ring are extensively damaged. Nutrition of the femoral head depends on the degree of damage to these retinacular arteries and the limited support of the ligamentum teres artery. In displaced fractures, all or part of the femoral head may become avascular(9).

3. Clinical evaluation

A complete history, clinical examination, and complementary imaging modalities should always be evaluated together for a correct diagnosis. Patients with displaced femoral neck fractures typically present with shortness of the lower extremity and external rotation, unable to walk. With joint movement, pain becomes evident, pathological movement and crepitation are observed. The story is very important in elderly individuals presenting with a simple fall. Loss of consciousness, syncope, medical history, chest pain, presence of prior hip pain (pathological fracture), pre-injury mobilization status should be questioned for optimal treatment selection and detection of additional acute medical pathologies. Examination findings in undisplaced femoral neck fractures may be limited and pain occurs with joint movement and axial loading without significant deformity. 2-3% of the cases do not have a history of trauma(10), and these patients may have a stress fracture or a pathological fracture. Stress fractures can occur in younger patients and are common in those with strenuous repetitive physical activity in men and those with amenorrhoea, anorexia nervosa, in women.. (11). Advanced life support should be applied in high-energy traumas, and it should not be forgotten that ipsilateral femoral neck fractures may accompany between 2% and 6% of patients with femoral fractures. (12)

4. Viewing

It is possible to see the fracture line in the femoral neck on plain radiographs. However, the femoral neck cannot be visualized in the ideal position, since the extremity is usually in external rotation in the trauma radiographs. Therefore, in order to best evaluate the femoral neck, radiographs of the lower extremity should be taken at 15° internal rotation

and light traction. Finally, a lateral hip radiograph should be taken. Bone trabeculae, fracture displacement, and posterior wall of the femoral neck are evaluated on lateral hip X-ray(13). It is possible to confirm the presence of the fracture with computed tomography in cases where the history and clinical examination indicate a femoral neck fracture that cannot be fully visualized on plain radiographs. In patients with multiple injuries, hip tomography should be requested in addition to chest, abdomen and pelvis tomography, and the femoral neck should be evaluated. Femoral neck stress fracture or non-displaced fracture should be suspected in cases with completely normal radiographs, no history of trauma, and inguinal pain. In this case, magnetic resonance imaging should be preferred (13).

5. Classification

The commonly used system today is the Garden classification. Garden classification is based on radiological appearance.(13)

Garden classification: Type I: Incomplete fracture line or embedded fracture with distal fragment in external rotation and proximal fragment in valgus. Type II: The fracture is complete but not displaced. Type III: There is a complete fracture, displacement at the fracture line is less than 50%. Type IV: There is a complete fracture. The displacement at the fracture line is more than 50%.

6. Treatment

They are usually treated surgically. There is no place for non-surgical treatment in femoral neck fractures except for life-threatening multiple injuries or a serious risk. However, conservative treatment can be indicated in patients with undisplaced, stable fractures, with a significant medical comorbidity that prevents surgery (14). The choice between internal fixation or prosthesis is made, taking into account the patient's physiological age, activity, presence of systemic diseases, bone quality, and the degree of displacement of the fracture. Stress fractures can occur in younger patients and are common in those with strenuous repetitive physical activity in men and those with amenorrhoea, anorexia nervosa, in women, closed reduction internal fixation in active patients aged 65-75 years, total hip arthroplasty if the treatment is not successful, and partial arthroplasty in active patients over 75 years of age are preferred (15).

7. Complications

Nonunion, implant failure, avascular necrosis infection of the femoral head may be seen in patients with fixation. Prosthesis dislocation and prosthesis infection can be seen in patients undergoing total and partial arthroplasty. In young patients who are scheduled for fixation, the time of

operation is closely related to the risk of developing avascular necrosis of the femoral head. While the risk of developing avascular necrosis was 25% in those who underwent surgical intervention in the first 12 hours, it was reported as 30-25% in those performed within 13-24 hours, 40% in those performed in 25-46 hours, and 100% in those performed one week later(16). Therefore, surgery should be performed as soon as possible in patients who are scheduled for fixation intervention.

8. References

[1] Beaupre LA, Jones CA, Saunders LD, Johnston DW, Buckingham J,Majumdar SR. Best practices for elderly hip fracture patients. A systematicoverview of the evidence. J Gen Intern Med. 2005 Nov; 20(11):1019-25.

[2] Singer Br, McLauchlan GJ, Robinson CM, et al. Epidemiology of fracturesin 1500 adults: the influence of age and gender. J Bone Joint Surg Br 1998;80(2):243-248

[3] Elffors L, Gulberg B, et al. Methodologyof Medos-Multicenter study of hip fracture incidance: Validity and relevance consideration. Bone 1993;14: S45-49

[4] Ovesy M, Silva-Henao JD, Fletcher JWA, Gueorguiev B, Zysset PK, Varga P. Non-linear explicit micro-FE models accurately predict axial pull-out force of cortical screws in human tibial cortical bone. J Mech Behav Biomed Mater. 2022 Feb;126:105002.

[5] Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of hip fractures. Epidemiologic Reviews. 1997; 19:244-257.

[6] Baudoin C, Fardellone P, Sebert JL. Effect of sex and age on the ratio of cervical to trochanteric hip fracture. A meta-analysis of 16 reports on 36,451 cases. Acta Orthop Scand. 1993 Dec;64(6):647-53.

[7] Moory D, Williams P: Grays Anatomy. Hip joint. 38thEd., Churchill-Livingstone 1995, 662-689.

[8] Browner DB, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG: Skeletal Trauma. İntertrochanteric femur fracture. WB Saunders Company 1996. V:2 ,1833-1926.

[9] Parker MJ. The management of intracapsular fractures of the proximal femur. J Bone Joint Surg (Br) 2000; 82-B:937- 941.

[10] Horiuchi T, Igarashi M et al. Spontaneous fractures of the hip in the elderly. Orthopedics 1998;11(9):1277-1280

[11] Volpin G, Hoerer D et al. stress fracturesof the femoral neck following strenuous activity. J orthop Trauma 1990;4(4):394-398

[12] Oh CW, Oh Jk, Park BC et al. Retrograde nailing with subsequent screw fixation for ipsilateral femoral shaft and neck fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2006;126(7)448-453

[13] Shah AK, Eissler J, Radomisli T. Algorithms for the treatment of femoral neck fractures. Clin Orthop 2002; 399: 28-34

[14] Haidukewych GJ. Intracapsular hip fractures. Surgical treatment of orthopedic trauma, Stannard JP, Schmidt AH, Kregor PJ, Thieme New York, Stuttgart 2007; 539-561.

[15] Canale ST(ed): Campbell's Operative Orthopaedics, 10 th ed.St Louis, Mosby, 2003. Hip Fracture. David G. Lavelle Chapter 52, p 2873-2938

[16] Massie WK: Treatment of femoral neck fractures emphasizing long term follow-up observations on aseptic necrosis. Clin Orthop Relat Res. 1973 May;(92):16-62.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 42

Peroksinitrit ve Fizyopatolojik Etkileri
(Leyla Çimen)

Peroksinitrit ve Fizyopatolojik Etkileri

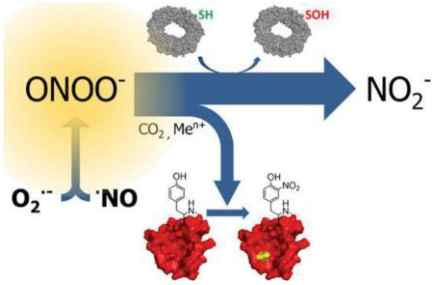
Leyla Çimen
Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi
E-mail: cimenleyla@gmail.com

1. Peroksinitrit ve Oluşumu

Reaktif nitrojen ve oksijen türleri, fizyolojik koşullarda devamlı olarak üretilmektedir. Ancak, bu radikallerin aşırı miktarda üretimi lipid, protein ve nükleik asit gibi biyomoleküllere zarar verebilmektedir. Bu reaktif türler, çoğu hastalık durumunda belirgin bir şekilde üretilmektedir (1).

Peroksinitrit ($ONOO^-$); nitrik oksit ($NO^\cdot$) ve süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikalleri arasında gerçekleşen reaksiyonunun bir ürünü olarak oluşmaktadır ve güçlü bir oksidan özelliğe sahiptir (2, 3).

$NO^\cdot$ ve $O_2^{\cdot-}$'hızla reaksiyona girerek $ONOO^-$ oluşturur. Reaksiyonun hız sabiti, $k = 6{,}7 \times 10^9\ M^{-1}\ S^{-1}$' dir (4).



Şekil 1: Reaktif biyolojik oksidan olan peroksinitritin nitrik oksit ve süperoksit radikallerinden oluşumu (5).

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) ile enzimatik olarak L-arjininden sentezlenir. NOS'un; nNOS (nöronal), eNOS (endotelyal) ve iNOS (indüklenebilir, inflamatuar) olmak üzere 3 izoformu tanımlanmıştır. $NO^\cdot$ ve $O_2^{\cdot-}$ arasındaki reaksiyonun ürünü $ONOO^-$ anyonudur. $ONOO^-$ kısa bir biyolojik yarı ömre (10-20 ms) sahip olmasına rağmen biyolojik membranları kolayca geçebilir (2).

$ONOO^-$, radikal yapıda olmamasına rağmen kendi prekürsörlerinden daha güçlü bir oksidandır. Zayıf bir asittir (p*K*a = 6.8) ve bundan dolayı fizyolojik şartlar altında protonlu (ONOOH) ve anyonik ($ONOO^-$) formları mevcuttur (2).

Hücrede süperoksit dismutaz (SOD)'ın konsantrasyonu, $ONOO^-$'in oluşumu ile ilişkilidir. SOD tarafından $O_2^{\cdot-}$, fizyolojik koşullarda hızlı bir şekilde süpürülmektedir. $NO^\cdot$, $O_2^{\cdot-}$ ile reaksiyona girebilmek için SOD ile yarışan bir moleküldür. $NO^\cdot$'nun $O_2^{\cdot-}$ ile reaksiyonu, $O_2^{\cdot-}$' in SOD ile reaksiyonundan 3 kat daha fazladır (6,7). Fizyolojik koşullarda; Cu-Zn SOD'un intraselüler konsantrasyonu (2-40 µM), $O_2^{\cdot-}$'in intraseüler konsanrasyonundan (10-100 pM) yaklaşık 1 milyon kat fazla olduğu için, $ONOO^-$ çok az miktarlarda oluşabilmektedir. Ancak, patolojik koşullarda ise iNOS aktivitesinin artması ve hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun artması, $NO^\cdot$ ve $O_2^{\cdot-}$'in fazla miktarda salınmasına neden olur ve $ONOO^-$ meydana gelir (7,8).

2. Peroksinitrit Ölçümü

Tirozinin $ONOO^-$ tarafından nitrolanması sonucu oluşan nitrotirozin (3-NT), biyolojik sistemlerde $ONOO^-$'in biyomarkırı olarak kullanılmaktadır (9).

$ONOO^-$'in in vivo ölçümünden ziyade, tirozin aminoasitinin nitrolanmasıyla oluşan 3-NT, enfekte olmuş çeşitli dokularda $ONOO^-$ hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Buna ilaveten, $NO^\cdot$ kökenli ana oksidasyon ürünleri olan nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) ise $NO^\cdot$ üretimini değerlendirmek için kullanılan markırlardandır (9).

3-NT ölçümü için HPLC (yüksek performanslı sıvı kromotografisi), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ya da immunblot ve immun boyama gibi bazı kantitatif ve semi-kantitatif metodlar geliştirilmiştir (10).

Nitrotriptofan, 8-oksoguanozin/nitroguanozin ve nitratlanmış lipidler de çeşitli infalamatuar hastalıklarda $ONOO^-$'in in vivo biyolojik markırı olarak kullanılabilmektedir (1).

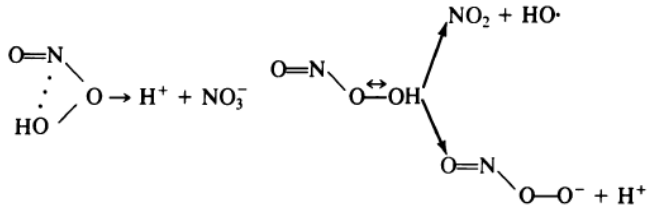
3. Peroksinitrit Katalizi

$ONOO^-$ iki farklı yolak ile asit katalizli olarak ayrışır. Ana ayrışma basamağı, nitrata izomerizasyonudur fakat ayrışmanın önemli bir kısmı da hidroksil radikalleri ($OH^\cdot$) ve ilişkili reaktif türlerdir (11).

Suda çözünen demir (III) porfirinleri, oldukça aktif $ONOO^-$ ayrıştırıcı katalistleridir ve $ONOO^-$in NO_3^-' a izomerizasyonunu katalizlerler. $ONOO^-$ deki O-O bağlarının metal aracılı bölünmesinden oluşan bir ara ürün olan oxo-Fe (IV) aracılığı ile katalizin devam ettiği öngörülmektedir. Daha sonra NO_2 ile rekombinasyon Fe (III)'ü yeniden üretir ve böylece nitratı (NO_3^-) oluşturur. Dolayısı ile bu katalizörler, $ONOO^-$'i daha az zararlı olan NO_3^-'a izomerize ederler (12).

$ONOO^-$, ayrışabilen zayıf O-O bağ enerjisine sahiptir. Alkali çözeltilerde ise nispeten kararlı bir moleküldür. Yapısındaki bu zayıf O-O bağlarının

kırılması ile güçlü bir oksidan olan $OH^{\cdot}$ radikalini ve nitrojen dioksit radikalini ($NO_2^{\cdot}$) meydana getirir (Şekil 2). Bu yolla, $ONOO^-$'in % 25'inin $OH^{\cdot}$ radikaline dönüştüğü tahmin edilmektedir (6, 7, 13-18).



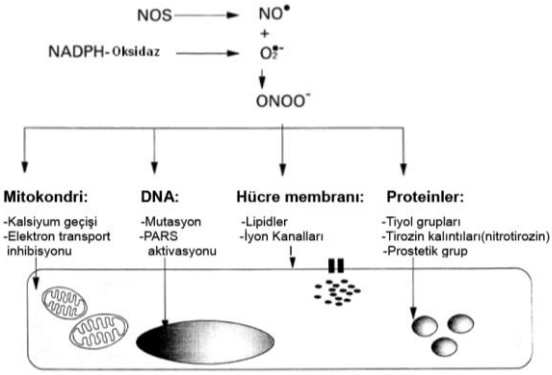
Şekil 2: ONOOH'ın parçalanması (13)

4. Fizyopatolojik ve Toksik Etkileri

$ONOO^-$'in bulunduğu dokular üzerine zararlı etkileri vardır. Enflamatuar cevap esnasında, dokuda aşırı $NO^{\cdot}$ üretiminin iyi bilinen zararlı etkileri $NO^{\cdot}$'in kendinden ziyade $ONOO^-$ oluşumu ile meydana gelmektedir. $ONOO^-$, aminoasitler dahil geniş kapsamda biyolojik moleküllerle reaksiyona girer, protein yapı ve fonksiyonlarında değişimlere neden olur. $ONOO^-$ aynı zamanda, hücresel tiyol havuzlarının oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve tirozin nitrasyonu ile bulunduğu yerdeki savunmanın azalmasına ve DNA'nın hasarına da sebep olur (9, 19, 20).

$ONOO^-$ anyonları oldukça reaktif moleküllerdir ve biyolojik dokularda protein oksidasyonuna neden olmaktadır. Protein oksidasyonunun en belirgin markırı ise proteinlerin karbonil içerikleridir. Alzheimer's, diabet, sepsis, kronik böbrek yetmezliği, respiratuar distres sendrom ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda protein karbonillerin birikimi gözlenmektedir. Bu durum ise bu hastalıklarda peroksinitrit oluşumunu düşündürmektedir (1).

$ONOO^-$, güçlü oksitleyici ajan olup hücrede çok sayıda zararlı etki nedenidir (14) (Şekil 3).



Şekil 3: Hücrede peroksinitritin etkileri (21)

$ONOO^-$ güçlü oksidan etkiye sahip olan önemli bir mediyatör moleküldür. $ONOO^-$'in farklı mekanizmalarla etkili olduğu tahmin edilmektedir. Mekanizmalardan biri; $ONOO^-$'in $OH^\cdot$ radikaline dönüşmesi, diğeri $ONOO^-$'in kendisinin güçlü oksitleyici ajan olması ve molekülleri hızla oksitlemesidir. Bir diğeri ise, $ONOO^-$'in nitronyum iyonuna parçalanarak tirozini nitrolaması ve 3-NT oluşturmasıdır (8,14). Böylece tirozin amino asidi nitrolandığından dolayı, fosfatlanması engellenmekte ve hücre sinyal iletim prosesi bozulmaktadır. $ONOO^-$; proteinleri, protein olmayan sülfür (-SH) gruplarını hidrojen peroksit (H_2O_2) den 1000 kat hızlı okside etmektedir. Ayrıca $ONOO^-$, α-1 antiproteinaz'ı inaktive ederek, lipid peroksidasyonuna neden olur ve proteinlerdeki aromatik amino asitleri nitro türevlerine dönüştürür (14).

$ONOO^-$, $O_2^{-\cdot}$, H_2O_2, $OH^\cdot$; oksijenden türevli en önemli reaktif türlerden olup, bu reaktif oksijen türleri; lipid ve protein oksidasyonu, DNA hasarı, proteaz aktivasyonu, membran hasarı, apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümü meydana getirmektedirler (22).

Çalışmalardan elde edilen sonuçlarkdan da anlaşılmaktadır ki pek çok hastalıktan $ONOO^-$ sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalıklar arasında sepsis, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, gastrit (H. Pylori enfeksiyonu), inflamatuar barsak hastalıkları, endotoksik şok, deri inflamasyonu, akut inflamasyon, ateroskleroz, akciğer hastalıkları, erişkin respiratuar distres sendromu, amiyotrofik lateral skleroz, kistik fibrozis, yaşlanma, romatoid artrit, viral enfeksiyonlar, nörodejeneratif hastalıklar vardır (6-8, 14, 21, 23-32).

Serbest radikaller; serebral ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, enflamatuar hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çoğu hastalığın patolojik prosesinin önemli medyatörlerindendir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) serbest radikal türlerine dahil yapılardır. $OH^\cdot$ radikali, $O_2^{-\cdot}$, singlet oksijen ($^1O_2$), H_2O_2, reaktif oksijen türlerine örnek verilebilir. $NO^\cdot$, $ONOO^-$, nitrojen dioksit radikali ($NO_2^\cdot$) ise reaktif nitrojen türlerine örnek verilebilir. ROS araştırmaları nispeten daha çok olsa da, son yıllarda artış gösteren bu hastalıklardaki RNS'nin rolünün araştırılmasına daha çok dikkat çekilmiştir (9, 11, 33).

$NO^\cdot$ hem fizyolojik regülatör hem de sitotoksik ajan gibi davranabilmektedir. $NO^\cdot$, $O_2^{-\cdot}$ ile reaksiyon verdiği zaman güçlü bir oksidan ajan olan $ONOO^-$'i oluşturduğu için sitotoksik ajan gibi davranır. Bu nedenle $NO^\cdot$ çoğunlukla fizyolojik regülasyondan sorumlu iken, $ONOO^-$ sitotoksik etkilerden sorumlu tutulmaktadır (34).

RNS'nin bir türü olan $ONOO^-$, oksidatif stres kaynaklı doku hasarında sitotoksik faktör olarak düşünülmektedir. $ONOO^-$, $NO^{\cdot}$'nun toksisite medyatörü olarak rol oynamaktadır. Oksidatif stres esnasında, $NO^{\cdot}$ ve $O_2^{-\cdot}$ eş zamanlı olarak üretildiğinde, $ONOO^-$ oluşturmak için girdikleri reaksiyon oldukça hızlı difüzyon limitine sahiptir. $ONOO^-$, $NO_2^{\cdot}$, peroksinitröz asit (ONOOH), $OH^{\cdot}$ ve karboksil radikalleri gibi sitotoksik reaktif türlere dekompoze olabilir (9, 11, 33).

$ONOO^-$ ve türevleri, hücre membranına kolayca nüfuz edebilir ve sitotoksisiteyi indükleme bakımından kendi prekürsörlerinden daha aktiftirler. $ONOO^-$ ve türevleri, önemli sitotoksik etkileriyle lipid, protein ve nükleik asitlerde yapısal modifikasyon ve disfonksiyonlara yol açarlar ve hedef molekülleri okside ederler. $ONOO^-$; DNA bütünlüğünü bozar, iyon kanallarının aktivitesini zayıflatır, mitokondriyal solunum zincirini bozar ve hücre ölümünü bile tetikler. Ayrıca $ONOO^-$, proteinlerde tirozin ve sistein rezidülerinin nitrasyonuna aracılık eder. Nükleotidlerin ve proteinlerin peroksidasyonunu ve nitrasyonunu tetikler, DNA yapısını bozar ve hücre ölümünü tetikler. $ONOO^-$, çoklu hücresel sinyal iletiminde ve oksidatif stres kaynaklı çoğu insan hastalıklarına yer alır. Örneğin $ONOO^-$; poli-ADP riboz polimeraz (PARP) aracılıklı hücre ölümünü indükleyebilir. $ONOO^-$ aracılı DNA zincir kırıkları PARP'ı aktive eder ve aşırı PARP aktivasyonu PARP'ın substratı olan, iskemik beyin hasarında apoptozisi tetikleyen, NAD^+ ve ATP eksikliğine sebep olur. Bu durum ise hücre enerji içeriğinin tükenmesi ile sonuçlanır (9, 11, 33).

Bazı şartlar altında, $ONOO^-$'in yüksek konsantrasyonu antiviral, antimikrobiyal ve antiparazitik aktivite gösterirken; $ONOO^-$'in düşük konsantrasyonu kardiyovasküler, sinir ve solunum sistemlerindeki koruma mekanizmalarını stimüle eder ve hücre gelişimini düzenlemede görev yapar (9).

Diyabet ve diyabetik komplikasyonlar, serebral iskemi-reperfüzyon hasarı, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, enflamatuar akciğer hasarı gibi çoğu hastalıklarda $ONOO^-$ indüklü sitotoksisite ve nitrosatif stres ilişkili patolojik indeksi anlamak için 3-NT oluşumu bir biyomarkır olarak kabul edilir. Örneğin; deneysel diyabetik hayvan modellerinde ve diyabetik hastalarda artan $ONOO^-$ oluşumu 3-NT tespit edilerek rapor edilmiştir. 3-NT varlığı, tip 2 diyabetik hastaların plazmalarında da kayda değer bir şekilde yüksek bulunmuştur. Artmış 3-NT immunorekaktivitesi, açlık kan glukozu, endotel disfonksiyon, artmış glikoze hemoglobin (HbA1c) seviyeleri, tip 2 diyabetik hastalarda artmış vasküler selüler adezyon molekülü ile ilişkilidir (10). İskemik felç de de 3-NT varlığı diğer bir örnektir.

Tirozin nitrasyonu, deneysel serebral iskemi reperfüzyon modelinde iskemik beyin bölümünde $ONOO^-$ markırı olarak gösterilmiştir. Ayrıca felçten ölen hastalardan alınan beyin dokularında, $ONOO^-$ aracılı beyin hasarının bir kanıtı olarak da 3-NT varlığı tespit edilmiştir. Yani, serebral iskemi reperfüzyon hasarında $ONOO^-$ aracılı beyin hasarının göstergesi olarak 3-NT bir biyomarkır olarak kullanılmaktadır (10).

Protein, lipid ve DNA gibi biyomoleküller direk ya da radikal aracılı mekanizmalar ile $ONOO^-$ ile reaksiyon verirler, bu durum ise enzim aktivitesi ve sinyal yolaklarında önemli değişimlere sebep olur (2).

Fizyolojik koşullar altında, $ONOO^-$ üretimi düşük olacaktır ve endojen antioksidan savunmalar tarafından oksidatif hasar en aza indirilecektir. Ancak, $O_2^{-\cdot}$ ve $NO^\cdot$ üretimindeki artışlar $ONOO^-$ oluşumunu büyük ölçüde uyaracaktır; $O_2^{-\cdot}$ ve $NO^\cdot$ üretiminde 10 kat artış $ONOO^-$ oluşumunu 100 kat artıracaktır. Yani, patolojik koşullar, $ONOO^-$ üretimini büyük ölçüde artırabilir. Uzun süreler boyunca orta düzeyde bir $ONOO^-$ oluşması bile, önemli ölçüde oksidasyona ve konakçı hücresel bileşenlerin potansiyel yıkımına neden olacak, bu da kritik hücresel süreçlerin işlev bozukluğuna, hücre sinyal yollarının bozulmasına ve apoptoz ve nekroz yoluyla hücre ölümünün indüklenmesine yol açacaktır. Bu nedenle, $ONOO^-$ üretimi, in vivo olarak birçok patolojik sürecin gelişmesinde medyatör olabilir (35).

$ONOO^-$; protein ve nonprotein tiyoller, tirozin rezidüleri, doymamış yağ asitleri, DNA, $NO^\cdot$ ve diğer çeşitli moleküllerle reaksiyona girer. Mitokondride $ONOO^-$ oluşumu, geniş çapta çoklu kompleks etkileri olan protein modifikasyonu ve lipid peroksidasyonuna sebep olur (34).

$ONOO^-$, biyomoleküllerdeki yapısal değişikliklere sebep olan hücresel yapılarla da reaksiyon verebilir. Metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren aminoasitler, triptofan ve tirozin gibi aromatik aminoasitlerin oksidasyonu ve aromatik aminoasitlerin nitrasyonu bu yapısal değişikliklere dahildir (1).

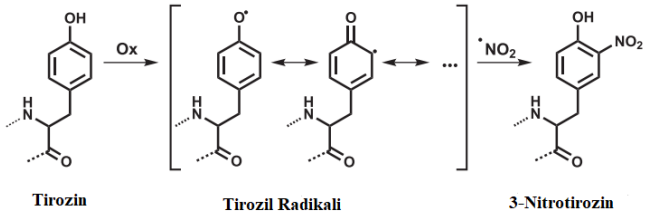
$ONOO^-$ ile tirozin nitrasyonu, 3-NT oluşumu ile sonuçlanan kovalent bir modifikasyondur. Proteinlerdeki tirozin zincirlerinin nitrasyonu; protein yapılarını değiştirir ve hücresel sinyal yolaklarını zayıflatır (1).

Proteinlerin $ONOO^-$ indüklü nitrasyonu ya da oksidasyonu, proteinlerin tiyol gruplarında S-nitrosotiyol oluşumu ile sonuçlanır. Tiyoller, sayısız hücresel reaksiyonlarda ve sinyal yolaklarında kullanılan yüksek derecede değişken rezidüler olduğundan dolayı, $ONOO^-$ çok sayıda hücresel fonksiyonun deregülasyonuna sebep olan normal proseslerin kesintiye uğramasında güçlü bir etkendir (36).

$ONOO^-$ nükleik asidleri (DNA ve RNA) oksidatif olarak nitrojen bazlarına ve nükleik asitlerin omurgasını modifiye edebilir. Guanin, diğer bazlara kıyasla $ONOO^-$ tarafından daha fazla oksitlenir ve DNA tek iplik

kopmalarına yol açan 8-oksoguanin (oksidatif stres belirteci) ve 8-nitroguanin (nitrosatif stres belirteci) üretir (1).

Aynı zamanda $ONOO^-$, şeker-fosfat omurgalarını değişikliğe uğratarak da zincir kırıklıklarını indükler ve DNA hasarına sebep olabilir. Bu toksik doğasının bir sonucu olarak $ONOO^-$; kanser, nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz ve çok sayıda kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayabilir (36).



Şekil 4: Tirozin nitrasyonu ve serbest radikaller (37)

Fizyolojik olarak ilgili koşullarda $ONOO^-$, tiyollerle doğrudan reaksiyona girebilir veya $ONOO^-$ ayrışmasının radikal ürünleri; lipidler, proteinler ve DNA gibi diğer hücresel bileşenleri dolaylı olarak oksitleyebilir (3).

$ONOO^-$, lipid membranlarının çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu tetikler. Bunun sonucunda lipid hidroperoksiradikaller ve konjuge dienler gibi ürünler oluşur. Bu tür radikaller de zar lipidlerinin, zar bütünlüğünün ve akışkanlığının zarar görmesine yol açar (1).

Lipid peroksidasyonunun başlatılması, mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin doğrudan inhibisyonu, gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenazın inaktivasyonu, membran Na/K ATPaz aktivitesinin inhibisyonu, membran sodyum kanallarının inaktivasyonu ve diğer oksidatif protein modifikasyonları $ONOO^-$'in sitotoksik etkileridir. Ek olarak; $ONOO^-$, DNA zincir kırılmasının güçlü bir tetikleyicisidir bundan dolayı nükleer enzim PARP'ın aktivasyonu söz konusudur, PARP aktivasyonu ise ATP tüketimine neden olur, sonuçta ciddi enerji tükenmesi ve hücrelerin nekrozu meydana gelir (38).

$ONOO^-$, kompleks I, komoleks II/III, sitokrom oksidaz (kompleks IV), ATPaz, akonitaz, manganaz içeren süperoksit dismutaz (MnSOD), kreatin kinaz ve muhtemel diğer proteinleri inhibe eder. $ONOO^-$ güçlü bir oksidan olarak, DNA hasarına neden olur, lipid peroksidasyonunu indükler, mitokondriyal proton ve diğer iyonların geçirgenliğini artırabilir. Ayrıca mitokondride $ONOO^-$ varlığı birçok bölgede solunumun geri dönüşümsüz inhibisyonuna neden olur (34).

Tablo 1:Peroksinitrit tarafından etkilenen mitokondriyal komponentler (34)

Etkilenen komponent	**Etkinin şekli**
Sitokrom c oksidaz	Geri dönüşümsüz inhibisyon (> 2 mM)
Sitokrom c^{2+}	cyt c^{3+} üreten reaksiyon
Kompleks II	Geri dönüşümsüz inhibisyon
Kompleks I	İnhibisyon
Akonitaz	DTT* ve demir tarafından geri dönüşümlü inhibisyon
Kreatin kinaz	Geri dönüşümsüz inhibisyon
ATP sentaz	İnhibisyon
Proton ve iyon kaçakları	Artma
NADH	Oksidasyon ve hidroliz
*dithiothreitol	

5. Peroksinitrit ve Kardiyovasküler Hastalıklar

$ONOO^-$ oluşumu; ateroskleroz, kalp, inflammatuar ve nörodejeneratif hastalıklara kadar bir dizi patolojik duruma neden olabileceği uzun zamandır teorize edilmiştir. Nispeten uzun biyolojik yarı ömrü ve yüksek reaktivitesi, $ONOO^-$'in hücrede bir dizi farklı hedefi oksitlemesine izin vermektedir (3).

Akut koroner sendrom ya da iskemi-reperfüzyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda, kalp dokusunda $NO^{\cdot}$'in oksidatif ürünlerinin arttığı gösterilmiştir. Akut koroner sendromlu hastaların miyokardında $ONOO^-$ indüklü kardiyak etkilerin histolojik delilleri vardır. Deneysel veriler, kalp miyositinde $ONOO^-$'in kardiyo-toksisitesi olduğunu göstermektedir (36).

Aterosklerozda, $ONOO^-$'in rolünü destekleyen kayda değer bilgiler mevcuttur. Aterosklerotik lezyonlarda 3-NT varlığı, $ONOO^-$ oluşumunun kanıtını göstermektedir. Vasküler duvarda oluşan 3-NT varlığı, $ONOO^-$'in aterosklerotik vasküler hastalığı desteklediğini düşündürür. Ateroskleroz, lipid ve lipoproteinlerdeki $ONOO^-$ indüklü değişiklikler tarafından da oluşabilir. Kronik koroner arter hastalığı olan hastalardan alınan yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), sağlıklı deneklerin plazmasından alınan HDL 'nin iki katı kadar 3-NT içermektedir, bu da $ONOO^-$ ile indüklenen HDL nitrasyonunu göstermektedir (36).

6. Referanslar

[1] Khan MdA , Alam K, Zafaryab Md, Rizvi MMA (2017). Peroxynitrite-modifified histone as a pathophysiological biomarker in autoimmune diseases. Biochimie, 140, 1-9.

[2] Denicola A, Radi R (2005). Peroxynitrite and drug-dependent toxicity. Toxicology, 208, 273–288.

[3] Ramdial K, Franco MC, Estevez AG (2017). Cellular mechanisms of peroxynitrite-induced neuronal death. Brain Research Bulletin, 133, 4–11

[4] Karabağ SF (2006). Hipertiroidizm ve Hipotiroidizm Olgularında Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ensititüsü, Afyon, 34-38.

[5] Ahmada R, Hussainb A, Ahsan H (2019). Peroxynitrite: cellular pathology and implications in autoimmunity. Journal of Immunoassay and Immunochemistry, 40(2), 123-138.

[6] Türkseven S (2007). Tip 1 Diyabet Modelinde Hem Oksijenaz Enzim Sisteminin Vasküler Regülasyonu, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 24-47.

[7] Demiryürek Ş, Turan NN, Demiryürek AT (2004). Peroksinitritin akciğerlerdeki etkileri ve akciğer hastalıklarındaki rolü. Genel Tıp Derg, 14(4), 163-169.

[8] Bircan FS (2007). Endotoksemi Oluşturulan Kobayların Dalak Dokusunda 3-Nitrotirozin oluşumu ve Taurinin Antioksidan Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[9] Bircan FS, Balabanli B, Turkozkan N, Ozan G (2011). Effects of taurine on nitric oxide and 3-Nitrotyrosine levels in spleen during endotoxemia. Neurochem Res., 36(11), 1978-83.

[10] Chen X, Chen H, Deng R, Shen J (2014). Pros and cons of current approaches for detecting peroxynitrite and their applications. Biomed J, 37, 120-126.

[11] Nin N, El-Assar M, Sánchez C, et al (2011). Vascular dysfunction in sepsis: effects of the peroxynitrite decomposition catalyst MnTMPyP. Shock, 36(2), 156-161.

[12] Cuzzocrea S, Mazzon E, Paola RD et al (2006). A role for nitric oxide-mediated peroxynitrite formation in a model of endotoxin-induced shock. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 319 (1), 73-81.

[13] Beckman JS, Beckman TW, Chen J et al (1990). Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc. Natl. Acad. Sci. Usa, 87, 1620-1624.

[14] Türközkan N, Balabanlı B, Karabıçak U ve ark (2000). Peroksinitrit Aracılıklı Harabiyetin Plazma Eritrosit ve Dokularda 3-Nitrotirozin Ölçümü ile Gösterilmesi ve Bazı Antioksidanların Etkisi, SBAG-AYD – 265 sayılı Tübitak Projesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

[15] Pryor WA, Squadrito GL (1995). The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. Am J Physiol. , 268, 699-722.

[16] Lee JR, Kim JK, Lee SJ, Kim KP (2009). Role of protein tyrosine nitration in neurodegenerative diseases and atherosclerosis. Arch Pharm Res, 32(8), 1109-1118.

[17] Pietraforte D, Salzano AM, Marino G, Minetti M (2003). Peroxynitrite-dependent modifications of tyrosine residues in hemoglobin. Formation of tyrosyl radical(s) and 3-nitrotyrosine Amino Acids, 25, 341–350.

[18] Gunaydin H, Houk KN (2009). Mechanisms of peroxynitrite-mediated nitration of tyrosine. Chem. Res. Toxicol, 22, 894-98.

[19] Kassim M, Mansor M, Kamalden TA, et al (2014). Cafeic acid phenethyl ester (CAPE): Scavenger of peroxynitrite in vitro and in sepsis model. Shock, 42(2), 154-160.

[20] Ozan G, Turkozkan N, Bircan FS and Balabanli B (2012). Effect of taurine on brain 8-hydroxydeoxyguanosine and 3-Nitrotyrosine levels in endotoxemia. Inflammation, 35(2), 665-670.

[21] Erçil M (2007). Peroksinitrit'in Oluşturduğu Akciğer ve Trakea Hasarında Etil Piruvat'ın Etkinliği, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin, 7-24, 52-57.

[22] Mehmet N, Refik M, Kafkaslı A (2001). Postmenopozal dönemdeki kadınlarda serum nitrik oksit, malondialdehit ve süperoksit dismutaz düzeylerinin araştırılması. T Klin Jinekol Obst, 11, 274-277.

[23] Kuyumcu A, Polat Düzgün A, Özmen MM, Besler HT (2004). Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. Ulus Travma Dergisi, 10(3), 149-159.

[24] Şenay Ş (2005). Kardiyopulmoner Bypas Sonrası Sistemik ve Bronşiyal Nitrik Oksit Salınımındaki Değişiklikler ve Postoperatif Pulmoner Disfonksiyon ile İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 8-29.

[25] Özkan M, Yüksekol İ (2003). Nitrik oksit ve akciğerler. Toraks Dergisi, 4(1), 88-94.

[26] Özdoğu H (2007). İnflamasyonda Bir Baş Aktör: Endotel, 33. Ulusal Hematoloji Kongresi, Sheraton Otel Kongre Merkezi, Ankara 16-19 Ekim, 21-28.

[27] Şahna E, Deniz E, Aksulu HE (2006). Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin Anadolu Kardiyol Derg, 6, 163-8.

[28] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol. Rev., 87, 315-424.

[29] Tecder Ünal M, Tufan H (2003). Biyolojik sistemlerde peroksinitritin rolü. T Klin Kardiyoloji, 16, 110-118.

[30] Altınayar S, Özer F, Türköz Y ve ark (2005). Parkinson hastalarinda L-deprenilin nitrik oksit metabolitlerine etkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 12(3), 185-188.

[31] Ceriello A (2006). Diyabette Damar Duvarını Korumak İçin Yeni Bir Moleküler Yaklaşım Olarak Oksidatif Stresin Kontrol Altına Alınması. Current Opinion in Lipidology Türkçe Baskı, 1 (4), 197-207.

[32] Burçak G, Andican G (2004). Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 35(4), 159-169.

[33] Seija M, Baccino C, Nin N, et al (2012). Role of peroxynitrite in sepsis-induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats. Shock, 38(4), 403-410.

[34] Poderoso JJ , Helfenberger K, Poderoso C (2019). The effffect of nitric oxide on mitochondrial respiration. Nitric Oxide, 88, 61–72

[35] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L (2007). Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. Physiol Rev. 87(1), 315–424.

[36] Rabkin SW, Klassen SS (2008). Metalloporphyrins as a therapeutic drug class against peroxynitrite in cardiovascular diseases involving ischemic reperfusion injury. European Journal of Pharmacology, 586, 1–8

[37] Radi R (2018). Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. PNAS, 115(23), 5839–5848

[38] Szabo C (2003). Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. Toxicology Letters, 140-141, 105-112

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 43

Cardiac Injuries
(Tahir Şasmaz)

Cardiac Injuries

Tahir Şaşmaz
Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Emergency Department
E-mail: drtahirsasmaz@gmail.com

Although life-threatening cardiac injury is rare, it is important for clinicians to maintain a high index of suspicion for injury. Traumatic cardiac injury can occur with blunt or penetrating trauma. Cardiac injury occurs in approximately 6% of those presenting with penetrating thoracic injury.(1,2)

The wide range in the incidence of blunt cardiac injury (7% to 76%) reflects both the lack of a common definition for blunt cardiac injury and the difficulty in diagnosing it (1,3,4).

1. Blunt Heart Injury

Blunt heart injury often occurs in the context of multiple system traumas. Injury mechanisms are generally similar to the blunt trauma population (5). An autopsy study of blunt trauma deaths showed that 56 percent of heart injuries were caused by motor vehicle accidents, 38 percent by falls, 4 percent by crush injuries, and 1 percent by explosions. (6)

Blunt heart injury encompasses a spectrum of pathology ranging from clinically silent, transient arrhythmias to fatal heart wall rupture. The most common form is cardiac contusion, which remains a subject of considerable debate. The absence of a clear definition and accepted gold standard for the test complicates the diagnosis of cardiac contusion. Important considerations in blunt cardiac trauma include arrhythmia, cardiac wall motion abnormalities possibly progressing to cardiogenic shock, and rupture of the valves, septum, or ventricular, atrial, or septal wall(7).

2. Penetary Heart Injury

Penetrating heart injuries are primarily the result of stab or gunshot wounds (eg, gunshot, pump action shotguns). The frequency of these injuries varies greatly depending on geographical features. In a review from a level I trauma center in Atlanta, Georgia, gunshot wounds were responsible for 57 percent of penetrating heart injuries. Compared to stab wounds, gunshot wounds caused more multi-chamber injuries and higher mortality rates.(8) The extent of penetrating heart injury is directly related to the size, velocity, and trajectory of the bullet or rig. Less commonly, heart damage can result

from penetrating the heart through a broken rib. 25% has the left ventricle and 30% has more than one chamber of the heart.(9)

About 35 percent of patients with stab wounds who arrive at the hospital have an isolated right ventricular injury (10).

Other cardiac injuries include coronary artery lacerations (mostly left anterior descending and diagonal branches), valve injury, and ventricular septal defects. Bullet injuries can cause overt injuries resulting in bleeding, tamponade, and shock.

Initial resuscitation, diagnostic evaluation, and management of a patient with blunt or penetrating chest injury, including suspected heart injury, is based on protocols from the Advanced Trauma Life Support (ATLS) program established by the American College of Surgeons Committee on Trauma. All details and steps involved in this assessment are reviewed separately.

3. Clinical Features

The history should include details of the mechanism of injury, particularly high-energy blunt force or specific penetrating bullet or equipment, such as a motor vehicle accident. Bruising, such as seat belt, chest tenderness, or crepitation should increase the likelihood of significant thoracic trauma. However, the chest appearance may be completely normal in hemodynamically stable patients with blunt trauma.

In penetrating injuries, any entry into the trunk (chest or abdomen) has the potential to cause cardiac injury. An increased risk to the heart has been attributed to penetrating injuries occurring within the "heart box", the area bounded by the clavicles superiorly, the midclavicular lines laterally, and the costal borders inferiorly. Although wounds within the heart box raise the suspicion of heart injury, their absence does not exclude injury, particularly for gunshot wounds. For stab wounds and low-velocity injuries, the cardiac box is more reliable in predicting the risk of cardiac injury (11).

While 80% of stab wounds to the heart originate on the anterior aspect of the chest, less than half of patients with gunshot wounds occur in this area. (12)

Cardiac tamponade is mostly the result of penetrating injury but can also be seen with blunt trauma. The normal pericardial sac is tough and fibrous, and when fluid builds up rapidly, only 75 to 100 cubic centimeters (cc) are required to cause tamponade physiology. The classic Beck triad (jugular venous distension [JVD], hypotension, and muffled heart sounds) is present in only one-third of patients. While Kussmaul's sign (increase in central venous pressure with inspiration) is reliable, it is impractical in the trauma

setting as very few patients have a central line before diagnosis. A systolic-diastolic gradient of less than 30 mmHg may also suggest tamponade.

Pericardial injury, with or without underlying myocardial injury, may present with acute tamponade, delayed tamponade, or later manifestations of constrictive pericarditis due to previous injury.

An electrocardiogram (ECG) should be obtained in all patients with suspected blunt heart injury. Arrhythmia may suggest blunt heart injury; however, sinus tachycardia should be assumed to result from bleeding until the patient is resuscitated and excluded (13).

A normal ECG has a negative predictive value of 98% and a sensitivity of 89 %, making it a useful tool for excluding blunt heart injury. However, ECG alone is not enough; Some patients, initially observed for 24 hours following a normal ECG, have been diagnosed with a significant blunt heart injury. For this reason, ECG is combined with laboratory tests such as troponin I (13).

Chest radiographs may be helpful in determining the trajectory of the projectile in gunshot injuries. Bullet fragments seen crossing the mediastinum should raise concern for cardiac injury. Injuries associated with blunt heart injury seen on plain radiograph include fracture of the sternum, fracture of the first or second rib, and enlarged mediastinum. Fracture of the first or second rib refers to a high-force injury to the chest and may also be associated with vascular injury. Although an enlarged mediastinum may be associated with cardiac injury, this finding is not specific and is mostly associated with aortic injury. (12)

Associated Injuries

Associated injuries are common. Of the patients with heart injury, 42% had an additional thoracic vascular injury and 85% had a major abdominal injury. In a review of patients with thoracoabdominal stab wounds undergoing thoracotomy, an associated thoracic vascular injury was found during the operation in 14.5% of patients with cardiac injury (14).

The most common injuries associated with blunt heart injury are liver (60%), spleen (40%), and kidney (18%). (14)

4. Diagnosis and Treatment Approach

After the initial evaluation, patients are approached considering their hemodynamic status and mechanism of injury (blunt, penetrating) and other injuries. A diagnosis of cardiac injury can be predicted by persistent hypotension without an obvious source of blood loss.

4.1. Hemodynamically Unstable

Management of bleeding from a hemodynamically unstable patient with penetrating cardiac trauma begins with fluid resuscitation and immediate transfer to the operating room. While resuscitative thoracotomy may occasionally save patients with penetrating cardiac injury to the extremity, this technique has important limitations in terms of its ability to adequately expose the injury and clinician experience.

Otherwise, hemodynamically unstable patients are evaluated in the emergency room or operating room with focused assessment with sonography for trauma (FAST) to identify the source of bleeding. If possible, cardiac images should be performed during the FAST examination to identify the presence of fluid in the pericardial sac that may reflect the hemopericardium (15).

In addition to the subcostal view, a parasternal view may also be helpful. FAST examination is highly accurate for detecting pericardial effusion (16).

However, at least one study has shown a significant rate of incidental pericardial effusion with FAST (17).

FAST cannot exclude blunt heart injury. Penetrating injuries can result in a negative FAST examination, for example, when blood leaks directly into the chest cavity through a pericardial defect (18).

The subxiphoid pericardial window, more typically performed in the operating room, is another option for evaluating pericardial effusion, depending on local experience, resources, and clinical scenario (19).

4.2. Hemodynamically Stable

Computed tomography (CT) of the chest and/or abdomen is typically performed in hemodynamically stable patients with traumatic injuries (20). CT angiography is routinely performed to evaluate the thoracic aorta. Chest CT can identify the effusion that will lead to exploration of the pericardium (21).

For patients with multiple injuries, the diagnosis of blunt heart injury can be difficult, especially in asymptomatic patients. There are no definitive diagnostic tests for blunt heart injury. Guidelines published by the Eastern Association for Trauma Surgery (EAST) include screening with ECG and serial troponin levels when blunt heart injury is suspected.

ECG-gated scans do not have a routine role in examining blunt cardiac injury; however, they may be helpful in cases where the diagnosis of acute myocardial infarction is also considered. Patients with a new ECG abnormality or high troponin level are monitored closely. (continuous ECG).

If there is a concern for hemodynamically significant blunt heart damage, transthoracic echocardiography should be performed (22).

5. Surgical Management

Damage control surgery: The goals of damage control surgery are to stop bleeding and then limit contamination such as gastrointestinal tract injury. For patients with penetrating injuries to more than one body cavity, the surgeon is faced with choosing where to start. In the case of known pericardial tamponade in focused assessment by trauma (FAST) or sonography for imaging, decompression of the pericardium should take precedence. In contrast, in patients with penetrating thoracoabdominal trauma, no tamponade, and free intra-abdominal fluid, the surgeon should prioritize control of abdominal bleeding.

Pericardial window: Pericardial fluid requires exploration through the subxiphoid pericardial window. Blood within the pericardial window often requires sternotomy and open exploration, especially in the case of hemodynamic instability. However, if a hemodynamically stable patient has an effusion, the practice changes (23,24). Some authors have argued that if the pericardium is cleared and there is no active bleeding and the patient is hemodynamically stable, a drain can be inserted and the patient observed. A randomized study conducted in South Africa showed that patients with hemodynamically stable hemopericardium without bleeding can be safely managed with pericardial drainage (24).

Chest investigation: The urgency, approach, and technique of chest exploration depend on the patient's hemodynamic status and mechanism of injury.

Once the need for surgical exploration has been determined (bleeding, fluid in the pericardial sac, tamponade), it is important to communicate with the operating room to ensure that a sternal saw, bone wax, and appropriate sternal retractors are available. For hemodynamically unstable patients, preparation should also be made to perform concomitant exploratory laparotomy.

In an emergency, patients are placed on their backs. If the approach will be pericardial window and possible sternotomy, the arms can be tucked to the sides; however, this will limit the making of a trap door and the patient will need to be repositioned if a thoracotomy incision is required. Standard preoperative antibiotics should be administered.

After the heart is exposed, all surfaces should be examined. It can be gently lifted from the pericardium and examined to view the posterior surface of the heart. Elevation of the heart can cause the inferior vena cava (IVC) to

kink and decrease preload, resulting in cardiac arrest. Open communication with the anesthesiologist is important during cardiac manipulation. The hypotensive or pulseless patient may not have significant bleeding, but if the patient is resuscitated after the heart is repaired and circulation is restored, the divided tissues will bleed. Left anterolateral thoracotomy, Covered thoracotomy, Median sternotomy and Cardiopulmonary bypass can be performed.

Definitive heart repair is accomplished by suturing the heart tissue using a double-arm polypropylene suture on a cardiovascular (CV) needle.

Horizontal bed sutures with 3-0 interruptions are used for ventricular injuries (with or without pads as needed). Finger occlusion can be used to control bleeding as the sutures are attached and tied. If the injury is too large for the finger occlusion, a balloon catheter can be used to temporarily close the defect, but care should be taken not to rupture the heart muscle tissue further. Pledges are commonly used for the repair of ventricular injuries, but the evidence supporting their use is indirect and has been derived from elective repair (25,26).

Atrial injuries can be repaired with 4-0 polypropylene sutures or interrupted sutures (with or without pads as needed). If an atrial injury is too large for finger occlusion, a side-biting vascular clamp may be used. Care should be taken not to ligate or damage the heart vessels with sutures. For injuries near the coronary artery, a deep bed suture may be placed in the artery to prevent its ligation. If such a repair is complete, the patient should undergo emergency coronary angiography because of the high risk of angulation, restriction, and flow restriction.

Most coronary artery injuries require bypass grafting, except for very distant coronary artery injury. Coronary bypass grafting for trauma can usually be performed without the use of cardiopulmonary bypass unless ventricular function is markedly compromised.

Following cardiac repair, a thorough investigation of the rest of the mediastinum should be performed, including examination of the pleural cavities, posterior pericardium, and internal thoracic (internal mammary) arteries, which are often injured but may not bleed actively due to spasm (27).

Follow-up cardiac evaluation—Patients undergoing surgery for cardiac injury should undergo postoperative echocardiography to look for complications such as wall motion abnormality, aortic hematoma, vascular dissection, pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, chronic effusion, valve injury, or structural defect (28).

6. Observation Of Blunt Injury

Blunt heart injury rarely requires surgical intervention. Symptoms of blunt heart injury range from mild changes in the electrocardiogram (ECG) to heart rupture.

In patients with minor or isolated blunt heart injury, it is not easy to determine which patients require follow-up or additional treatment and which can be discharged. Robust data on the evaluation and treatment of these patients are lacking, and most of the available data are based on case series and retrospective data from high-volume trauma centers. In general, however, patients with isolated blunt injury to the chest who are hemodynamically stable and have a normal ECG and normal troponin I can be safely discharged.

On the other hand, patients with blunt heart injuries often suffer multiple injuries. Admission to the intensive care unit (ICU) should be made according to the patient's other injuries and hemodynamic status. Hemodynamically stable patients with a recent arrhythmia and other injuries that do not require monitoring can be followed appropriately by telemetry outside of the intensive care setting. Patients with ongoing hemodynamic abnormalities and blunt heart injury should be admitted to the intensive care unit.

Treatment of patients with blunt heart injury is supportive and should focus on resuscitation and restoration of hemodynamics (3).

Patients who are hemodynamically stable may not require any special treatment. In patients with blunt heart injury and persistent hemodynamic instability or arrhythmias, echocardiography may be useful in identifying structural abnormalities such as valve rupture or wall motion abnormality. Inotropic or vasopressor support may be required for patients with evidence of heart failure. Transthoracic echocardiography may be difficult in the multiple-injured patient with other chest trauma. Transesophageal echocardiography should be considered in these cases. Cardiology consultation should be sought in patients with new-onset arrhythmia or with concern for myocardial ischaemia. Trauma-related ischemia has been reported.

Myocardial ischemia should be treated as in the non-traumatic setting; however, the risk of antithrombotic therapy must be evaluated in the context of other injuries. Patients with sudden decompensation should undergo immediate echocardiography to evaluate for tamponade or new structural changes (29).

Duration of observation period — There is no evidence-based period for follow-up after blunt heart injury. This complicates the care of the large

number of injured patients with blunt heart injuries. A retrospective study suggested that 24 hours is sufficient for hemodynamically stable patients without other injuries (30).

7. References:

[1] Goldstein, A. L., & Soffer, D. (2017). Trauma to the heart: A review of presentation, diagnosis, and treatment. *The journal of trauma and acute care surgery*, *83*(5), 911–916.

[2] Mandal, A. K., & Sanusi, M. (2001). Penetrating chest wounds: 24 years experience. *World journal of surgery*, *25*(9), 1145–1149. https://doi.org/10.1007/BF03215862

[3] Joseph, B., Jokar, T. O., Khalil, M., Haider, A. A., Kulvatunyou, N., Zangbar, B., Tang, A., Zeeshan, M., O'Keeffe, T., Abbas, D., Latifi, R., & Rhee, P. (2016). Identifying the broken heart: predictors of mortality and morbidity in suspected blunt cardiac injury. *American journal of surgery*, *211*(6), 982–988. https://doi.org/ 10.1016/ j.amjsurg.2015.10.027

[4] Leite, L., Gonçalves, L., & Nuno Vieira, D. (2017). Cardiac injuries caused by trauma: Review and case reports. *Journal of forensic and legal medicine*, *52*, 30–34.

[5] Teixeira, P. G., Georgiou, C., Inaba, K., Dubose, J., Plurad, D., Chan, L. S., Toms, C., Noguchi, T. T., & Demetriades, D. (2009). Blunt cardiac trauma: lessons learned from the medical examiner. *The Journal of trauma*, *67*(6), 1259–1264.

[6] Turan, A. A., Karayel, F. A., Akyildiz, E., Pakis, I., Uzun, I., Gurpinar, K., Atilmis, U., & Kir, Z. (2010). Cardiac injuries caused by blunt trauma: an autopsy based assessment of the injury pattern. *Journal of forensic sciences*, *55*(1), 82–84. https://doi. org/10.1111/j.1556-4029.2009.01207.x

[7] Mattox, K. L., Flint, L. M., Carrico, C. J., Grover, F., Meredith, J., Morris, J., Rice, C., Richardson, D., Rodriquez, A., & Trunkey, D. D. (1992). Blunt cardiac injury. *The Journal of trauma*, *33*(5), 649–650.

[8] Mina, M. J., Jhunjhunwala, R., Gelbard, R. B., Dougherty, S. D., Carr, J. S., Dente, C. J., Nicholas, J. M., Wyrzykowski, A. D., Salomone, J. P., Vercruysse, G. A., Feliciano, D. V., & Morse, B. C. (2017). Factors affecting mortality after penetrating cardiac injuries: 10-year experience at urban level I trauma center. *American journal of surgery*, *213*(6), 1109–1115.

[9] Symbas, P. N., Harlaftis, N., & Waldo, W. J. (1976). Penetrating cardiac wounds: A comparison of different therapeutic methods. *Annals of surgery*, *183*(4), 377–381.

[10] Demetriades D. (1984). Cardiac penetrating injuries: personal experience of 45 cases. *The British journal of surgery*, *71*(2), 95–97. https://doi.org/10.1002/bjs.1800710205

[11] Kim, J. S., Inaba, K., de Leon, L. A., Rais, C., Holcomb, J. B., David, J. S., Starnes, V. A., & Demetriades, D. (2020). Penetrating injury to the cardiac box. *The journal of trauma and acute care surgery*, *89*(3), 482–487. https://doi.org/10. 1097/TA. 0000000 000002808

[12] Jhunjhunwala, R., Mina, M. J., Roger, E. I., Dente, C. J., Heninger, M., Carr, J. S., Dougherty, S. D., Gelbard, R. B., Nicholas, J. M., Wyrzykowski, A. D., Feliciano, D. V., & Morse, B. C. (2017). Reassessing the cardiac box: A comprehensive evaluation of the relationship between thoracic gunshot wounds and cardiac injury. *The journal of trauma and acute care surgery*, *83*(3), 349–355. https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001519

[13] Velmahos, G. C., Karaiskakis, M., Salim, A., Toutouzas, K. G., Murray, J., Asensio, J., & Demetriades, D. (2003). Normal electrocardiography and serum troponin I levels preclude the presence of clinically significant blunt cardiac injury. *The Journal of trauma*, *54*(1), 45–51.

[14] Berg, R. J., Karamanos, E., Inaba, K., Okoye, O., Teixeira, P. G., & Demetriades, D. (2014). The persistent diagnostic challenge of thoracoabdominal stab wounds. *The journal of trauma and acute care surgery*, *76*(2), 418–423. https://doi.org/ 10.1097/ TA.0000 000000000120

[15] Hall, M. K., Omer, T., Moore, C. L., & Taylor, R. A. (2016). Cost-effectiveness of the Cardiac Component of the Focused Assessment of Sonography in Trauma Examination in Blunt Trauma. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, *23*(4), 415–423. https://doi.org/ 10.1111/ acem.12936

[16] Rozycki, G. S., Feliciano, D. V., Ochsner, M. G., Knudson, M. M., Hoyt, D. B., Davis, F., Hammerman, D., Figueredo, V., Harviel, J. D., Han, D. C., & Schmidt, J. A. (1999). The role of ultrasound in patients with possible penetrating cardiac wounds: a prospective multicenter study. *The Journal of trauma*, *46*(4), 543–552. https://doi.org/10.1097/00005373-199904000-00002

[17] Press, G. M., & Miller, S. (2013). Utility of the cardiac component of FAST in blunt trauma. *The Journal of emergency medicine*, *44*(1), 9–16. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.03.027

[18] Manzano-Nunez, R., Gomez, A., Espitia, D., Sierra-Ruiz, M., Gonzalez, J., Rodriguez-Narvaez, J. G., Castillo, A. C., Gonzalez, A., Orjuela, J., Orozco-Martin, V., Bernal, F., Giron, F., Rios, A. C., Carranza, P., Gonzalez-Hadad, A., García-Perdomo, H. A., & García, A. F. (2021). A meta-analysis of the diagnostic accuracy of chest ultrasound for the diagnosis of occult penetrating cardiac injuries in hemodynamically stable patients with penetrating thoracic trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*, *90*(2), 388–395.

[19] Kirkpatrick, A. W., Ball, C. G., D'Amours, S. K., & Zygun, D. (2008). Acute resuscitation of the unstable adult trauma patient: bedside diagnosis and therapy. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, *51*(1), 57–69.

[20] Hammer, M. M., Raptis, D. A., Cummings, K. W., Mellnick, V. M., Bhalla, S., Schuerer, D. J., & Raptis, C. A. (2016). Imaging in blunt cardiac injury: Computed tomographic findings in cardiac contusion and associated injuries. *Injury*, *47*(5), 1025–1030.

[21] Restrepo, C. S., Gutierrez, F. R., Marmol-Velez, J. A., Ocazionez, D., & Martinez-Jimenez, S. (2012). Imaging patients with cardiac trauma. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *32*(3), 633–649. https://doi.org/10.1148/rg.323115123 ,

[22] Clancy, K., Velopulos, C., Bilaniuk, J. W., Collier, B., Crowley, W., Kurek, S., Lui, F., Nayduch, D., Sangosanya, A., Tucker, B., Haut, E. R., & Eastern Association for the Surgery of Trauma (2012). Screening for blunt cardiac injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *The journal of trauma and acute care surgery*, *73*(5 Suppl 4), S301–S306. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318270193a.

[23] Witt, C. E., Linnau, K. F., Maier, R. V., Rivara, F. P., Vavilala, M. S., Bulger, E. M., & Arbabi, S. (2017). Management of pericardial fluid in blunt trauma: Variability in practice and predictors of operative outcome in patients with computed tomography evidence of pericardial fluid. *The journal of trauma and acute care surgery*, *82*(4), 733–741.

[24] Nicol, A. J., Navsaria, P. H., Hommes, M., Edu, S., & Kahn, D. (2014). Management of a pneumopericardium due to penetrating trauma. *Injury*, *45*(9), 1368–1372.

[25] Katz, N. M., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., Bradley, E. L., & Lemons, J. E. (1981). Suture techniques for atrioventricular valves: experimental study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *81*(4), 528–536.

[26] Newton, J. R., Jr, Glower, D. D., Davis, J. W., & Rankin, J. S. (1984). Evaluation of suture techniques for mitral valve replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *88*(2), 248–252.

[27] Navid, F., & Gleason, T. G. (2008). Great vessel and cardiac trauma: diagnostic and management strategies. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, *20*(1), 31–38. https://doi.org/ 10.1053 /j.semtcvs.2007.11.007

[28] Tang, A. L., Inaba, K., Branco, B. C., Oliver, M., Bukur, M., Salim, A., Rhee, P., Herrold, J., & Demetriades, D. (2011). Postdischarge complications after penetrating cardiac injury: a survivable injury with a high postdischarge complication rate. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *146*(9), 1061–1066. https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.226

[29] Karalis, D. G., Victor, M. F., Davis, G. A., McAllister, M. P., Covalesky, V. A., Ross, J. J., Jr, Foley, R. V., Kerstein, M. D., & Chandrasekaran, K. (1994). The role of echocardiography in blunt chest trauma: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *The Journal of trauma*, *36*(1), 53–58. https://doi.org/ 10.1097/00005373-199401000-00008)

[30] Fildes, J. J., Betlej, T. M., Manglano, R., Martin, M., Rogers, F., & Barrett, J. A. (1995). Limiting cardiac evaluation in patients with suspected myocardial contusion. *The American surgeon*, *61*(9), 832–835.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 44

Hand Washing and Hygiene
(Yasin Altun)

Hand Washing and Hygiene

Yasin Altun
Niğde Ömer Halisdemir University Department of Family Medicine,
E-mail: yasinaltun42@yahoo.com

Hygiene behaviors are one of the effective methods in preventing the transmission and spread of infections. Proper hygiene practices can improve quality of life by reducing the risks of contracting and spreading infections. Hygiene is a broad concept, it covers many activities such as hand hygiene, oral hygiene, food hygiene. Hand hygiene is one of the most important health care challenges in the world, the single most cost-effective and practical measure to reduce the spread of infections and antimicrobial resistance (1). It is estimated that three out of every ten people in the world, approximately 2.3 billion people, do not have the opportunity to wash their hands with soap and water at home, and 670 million of them do not have the opportunity to wash their hands at all (2).

1. History of hand hygiene

In 1822, a French pharmacist Labarraque demonstrated that chlorinated lime solutions could be used as disinfectants and antiseptics (3), Ignaz Semmelweis advocated handwashing with chlorinated lime solution in 1847 as a way to reduce the excessively high mortality rates in maternity clinics, and in 1861 he published studies which link between poor hand hygiene and puerperal sepsis. Semmelweis ensured that maternal mortality decreased from 22% to 3% with the practice of hand washing by doctors before delivery (4). It is considered to be the first scientific publication to find that cleaning contaminated hands with an antiseptic agent effectively reduces the spread of infectious diseases compared to washing with soap and water. In 1961, a handwashing training film was prepared for healthcare workers by the US Public Health Service (5).

2. Normal Skin Flora

The primary function of the skin is to reduce water loss, provide protection against microorganisms and create a barrier between the body and the external environment. A normal skin is colonized with bacteria, and the number of aerobic bacteria is different in different parts of the body (6). A normal skin flora has temporary and permanent flora. Temporary flora colonizes the superficial layers of the skin and can be removed by washing hands with soap and water. Permanent flora, on the other hand, is located in the deep layers of the skin and is more difficult to remove by washing. It is

necessary to use antimicrobial hand washing products (7). The purpose of hand washing is to remove the entire temporary flora along with the removal of visible dirt on the skin, and to reduce the permanent flora in quantity. In this way, hand-spread infections will be prevented.

3. Hospital infections and hand washing

World Health Organization reported that nosocomial infection develops in 1 out of every 10 hospitalized patients (8). Hospital infections are transmitted by the most common contact route of microorganisms. Hand washing is an important, simple, cost-effective and most effective way to prevent nosocomial infections because it prevents cross-contamination.

4. Types of hand washing

There are four types of handwashing approaches.

4.1. Social Hand Washing

It is the washing of hands with soap and water, which does not have antimicrobial activity, with the help of mechanical movements. It provides removal of temporary microorganisms. Hands must be washed for at least 20 seconds.

4.2. Hygienic Hand Wash

It is the process of killing temporary microorganisms by washing hands with antibacterial chemicals and alcohol-based antiseptics. Hands should be washed with appropriate technique for at least 15 seconds.

4.3. Hand Disinfection

Hand disinfection is the process of effectively and quickly eliminating the temporary flora on the hands with a disinfectant with antiseptic properties. Antiseptic alcohol-based hand disinfectants should be preferred.

44. Surgical Hand Washing

It is aimed to destroy the temporary flora and to reduce the permanent flora as much as possible. Before any invasive procedure and surgical intervention, hands should be washed with antiseptic agents for at least 2-6 minutes, and brushing should be applied (9).

5. Hand Hygiene Techniques (10)

Table 1. Hand Hygiene Technique with Alcohol-Based Agents

Total procedure time: 20-30 seconds
1a) - 1b) Fill your palm with enough product to cover all surfaces of your hand.
2) Rub your hands with the palms facing each other.
3) Rub the palm of the right hand on the outside of the left hand, with the fingers of the right hand between the fingers of the left hand.
4) Rub with palms facing each other, fingers intertwined.
5) Rub the back surfaces of the fingers into the palm of the other hand.
6)Taking the left thumb into the palm of the right hand, grasp the left thumb with the fingers of the right hand and rub it around its axis and vice versa for the right hand.
7) Combining the fingers of the right hand, rub the left palm by rotating it clockwise and counter clockwise, do the opposite for the right hand.
8) The whole procedure takes 20-30 seconds... After drying your hands, they are safe.

Table 2. Hand Washing Technique with Soap and Water

Total procedure time: 40-60 seconds
0) Wet your hands with water.
1) Use enough soap to cover your entire hand.
2) Rub your hands with the palms facing each other.
3) Rub the palm of the right hand on the outside of the left hand, with the fingers of the right hand over the fingers of the left hand.
4) Rub with palms facing each other, fingers intertwined.
5) Rub the back surfaces of the fingers into the palm of the other hand.
6) Take the thumb of the left hand into the palm of the right hand, grasp the thumb of the left hand with the fingers of the right hand and rub it around its axis and vice versa for the right hand.
7) Combining the fingers of the right hand, rub the left palm by rotating it clockwise and counter clockwise, do the opposite for the right hand.
8) Clean your hands with water.
9) Dry your hands with a disposable towel.
10) Use the towel when turning off the tap.
11) The whole procedure takes 40-60 seconds... Your hands are now safe.

6. References

[1] Trampuz A, Widmer AF. (2004). Hand Hygiene: A Frequently Missed Lifesaving Opportunity During Patient Care. Mayo Clinic Proceedings. 79 (1):109-116.

[2] United Nations Children's Fundand World Health Organization (2021). State of the World's Hand Hygiene: A global call to action to make hand hygiene a priority in policy and practice,UNICEF, New York.

[3] Labarraque AG. Instructions and observations regarding the use of the chlorides of soda and lime. In: Porter J eF (ed). Baldwin and Treadway, New Haven, CT1829.

[4] Dunn, P.M. (2005). 'Perinatal lessons from the past: Ignac Semmelweis (1818–1865) of Budapest and the prevention of puerperal fever', Archives of Disease in Childhood –Fetal and Neonatal Edition, 90: F345-FF348.

[5] Coppage CM. (1961). Hand washing in patient care (motion picture). Washington, DC: US Public Health Service.

[6] Selwyn S (1980). Microbiology and ecology of human skin. Practitioner 224:1059-62.

[7] Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force.

[8] WHO. Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. http:// whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf. Ac cess date: 22.02.2022

[9] Türk Hastane İnfeksiyonları ve Kontrolü Derneği (2008). El Hijyeni Kılavuzu, Hastane İnfeksiyon Derg. 12(Ek1):3-29.

[10] World Health Organization & WHO Patient Safety. (2009). WHO guidelines on hand hygiene in health care. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 45

Ortodontik Diş Hareketini Hızlandırmada Kullanılan Minimal İnvaziv Cerrahi Yaklaşımlar

(Mustafa Cihan Yavuz, Feridun Abay, S. Kutalmış Büyük)

Ortodontik Diş Hareketini Hızlandırmada Kullanılan Minimal İnvaziv Cerrahi Yaklaşımlar

Mustafa Cihan Yavuz[1], Feridun Abay[2], S. Kutalmış Büyük[3]
[1]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD. İstanbul, Türkiye, E-mail: muscyz111@gmail.com*
[2]*Ordu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD. Ordu, Türkiye, E-mail: feridunabay@gmail.com*
[3]*Ordu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD. Ordu, Türkiye, E-mail: skbuyuk@gmail.com*

1. Giriş

Ortodontik tedavinin temel amacı dentofasiyal fonksiyonun yanı sıra ideal gülüş estetiğini sağlamaktır. Günümüzde estetik fasiyel görüntüye olan ilginin giderek artmasıyla birlikte özellikle yetişkinlerde, daha kısa süren ortodontik tedaviler daha fazla kabul görmektedir. Bu hedeflere ulaşabilmek için ortodontik tedavinin belirli bir süre içerisinde tamamlanması gerekmektedir. Günümüzde teknolojik gelişmelerle birlikte hem teknik hem de klinik olarak büyük değişimler olmasına rağmen ortodontik tedavide hâlen çözülemeyen problemlerden biri de ortodontik tedavi süresinin uzun olmasıdır. Uzun ortodontik tedaviler hasta beklentilerini karşılayamaması, uzun süreli ortodontik tedavilerin sebep olduğu diş çürükleri, dişeti hastalıkları ve kök rezorpsiyonları gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Ortodontik tedavi süresi vakanın ciddiyetine göre değişiklik gösterebilmektedir.

Ortodontistlerin diş hareketlerini hızlandırma yöntem arayışları 1800'lü yıllardan beri devam etmektedir. Kortikotomi ile kolaylaştırılmış diş hareketi ilk olarak 1893 yılında Bryan tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra, 1931'de Bichlmayr kemik hacmini azaltmak için kemik kamalarının çıkarılmasına dayanan bir cerrahi prosedür tanımlamıştır. Ortodontik diş hareketini kolaylaştırmak için alveolar kemiğin kısmi dekortikasyonunu tanımlayan ilk bilimsel makale Köle tarafından yayınlamıştır. Bu yöntem, bugün diş hareketini hızlandırma da kullanılan tekniklerin temelini oluşturmaktadır. Köle çalışmasında diş hareketine karşı asıl direncin kemiğin kortikal tabakalarında oluştuğunu ve bu yapının devamlılığının bozularak ortodontik tedavinin normalde beklenenden çok daha kısa sürede tamamlanabileceğini belirtmiştir. Generson ve ark. da ortodontik tedavi ile kortikotomi kullanan iki vaka raporu yayımlayarak ortodontik tedavi süresinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Frost 1983 yılında, kemiğin hasarlı bölgesi çevresinde ani bir reformasyon gözlemlemiş ve bu fizyolojik reaksiyonu -Regional Acceleratory Phenomenon- (RAP) olarak tanımlamıştır. 2001 yılında Wilcko ve ark. hızlandırılmış osteojenik ortodonti (AOO) tekniğini yayınlamış ve ardından bunu periodontal olarak hızlandırılmış osteojenik ortodonti (PAOO) tekniği olarak yeniden adlandırmışlardır.

Kortikotomi yöntemlerinin invaziv oluşu ve hastalar tarafından çok kabul görmeyişi araştırmacıların konu üzerinde daha fazla çalışma yapmasını ve kortikotomiye alternatif minimal invaziv yöntemlerin gelişmesini sağlamıştır.[1] Bu bölümde minimal invaziv ortodontik diş hareketlerini hızlandırma yöntemlerinden bahsedilecektir.

2.Hızlandırılmış Diş Hareketinin Histolojisi

Kemiğin yeniden şekillenmesi kemiğin şekil, boyut veya pozisyonunda değişikliklere neden olan, kemik yüzeyleri üzerinde aktivasyon-rezorpsiyon sürecidir. Ortodontik diş hareketi sırasında kemik şekillenmesi inflamatuar bir olaydır. Diş hareketinin sınırlayıcı faktörleri, kemik ve periodontal ligament (PDL) ara yüzündeki kemik rezorpsiyonudur.[2]

Kemik yeniden şekillenmesi osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositlerin hücresel aktiviteleri tarafından kontrol edilmektedir. Osteoklastlar rezorpsiyon gerçekleştirirken, osteoblastlar kemik yeniden şekillenmesi sırasında kemik oluşumunu gerçekleştirir.[3] Çalışmalarda ortodontik tedavinin alveolar kemik yeniden şekillenmesini uyardığını göstermiştir. Alveolar kortikotomi ve diş hareketini hızlandıran cerrahi olmayan müdahaleler, osteoklastların sayı ve fonksiyonlarını önemli ölçüde artırmaktadır.[4]

Ortodontik kuvvet ile prostaglandin (PG) üretiminden sorumlu ana enzim olan siklooksijenaz-2'nin PDL ve osteoblastik hücrelerde ekspresyonunu önemli ölçüde artırmaktadır. PGE2 reseptörleri osteoblastik hücrelerde RANKL'ı arttırdığı ve OPG ekspresyonunu azalttığı, osteoklast oluşumunu uyardığı literatürlerde bildirilmektedir.[2]

Ortodontik diş hareketine verilen inflamatuvar cevap, çeşitli sitokinlerin üretimi ile ilişkilidir. Yirmi dört saatlik ortodontik kuvvet uygulaması ile, insan dişeti oluğu sıvısında IL-6, IL-1 ve doku nekroz faktörü (TNF)-α seviyeleri artmaktadır. TNF-α, IL-6 ve IL-1β olmak üzere bu sitokinlerden bazıları osteoklast farklılaşmasını, fonksiyonunu ve hayatta kalmasını uyararak kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinin ve diş hareketinin aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır.[5]

Selektif alveolar kortikotomi, lokal osteoklast sayısını ve aktivitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Hem ortodontik diş hareketi hem de

kortikotomi, RANKL, RANK ve VEGF ekspresyonunu artırarak ve OPG'yi azaltarak kemiğin yeniden şekillenmesini artırabilmektedir.

3. Bölgesel Hızlandırıcı Olgu (Regional Acceleratory Phenomenon-RAP)

İngilizce kısaltması RAP olarak dilimize yerleşen, bölgesel hızlandırıcı olgu yukarıda bahsettiğimiz gibi ilk defa 1983 yılında Frost tarafından tanımlanmıştır. Frost makalesinde, bu fenomeni memeli dokularının çeşitli zararlı uyaranlara karşı karmaşık bir reaksiyonu olarak tanımlamıştır. Bölgesel hızlanma fenomeni (RAP), etkilenen dokuların iyileşme kapasitelerini artıran zararlı bir uyarana doku reaksiyonudur. Sadece kemik ve kıkırdak gibi sert dokular için değil, aynı zamanda yumuşak dokular için de tipiktir. RAP, vücudun yeni bozulmaya tepki vermesi gereken bir 'SOS' fenomeni olarak normal hücresel aktivitelerin hızlanması ile karakterize edilir.[6] Alveol kemiğinde, RAP tipik olarak diş çekimi sonrası, periodontal hastalıkta, cerrahi ve travma sonrası ve ortodontik diş hareketi sırasında alveolar soketlerin iyileşme sürecinde ortaya çıkar. RAP iyileşmekte olan kemikte önce hızlı bir osteoklastik olayların, bununla birlikte sonrasında kemik yoğunluğunda azalmanın, sonraki süreçte de hızlı osteoblastik aktivite ve yeniden şekillenme işleminin olduğu bir fizyolojik olaylar dizisidir.[7] RAP etkisiyle hızlanan metabolik faaliyetler sonucunda ortodontik diş hareketi sırasında oluşan hiyalinizasyon dokusu daha kısa sürede ortadan kaldırılmakta ve yeni hiyalinizasyon dokularının oluşma riski azalmaktadır.[8]

4.Ortodontik Tedaviyi Hızlandırma Yöntemleri

Ortodontik diş hareketini hızlandıran yöntemler lokal veya sistemik ilaç uygulamaları, mekanik veya fiziksel uyarılar ve cerrahi destekli uygulamalar olmak üzere sınıflandırılabilmektedir. Bu uygulamalar daha kesin sonuçlar verdiğinden ve çok daha az masraflı olduğundan daha çok tercih edilmektedir. [9]

5.Ortodontik Diş Hareketini Hızlandıran Cerrahi Destekli Yöntemler

5.1.Geleneksel Yöntemler

5.1.1.Geleneksel Kortikotomi

Alveolar kemikte kortikotomi, kemik medullasına girmeden kortikal kemiğin inceltilmesine yönelik bir yöntemi ifade ederken, alveolar kemiğin osteotomisi, korteksten kemik iliğine kadar kemiğinin kesilmesini içermektedir.[8] Cerrahi destekli ortodontik diş hareketini hızlandırma uygulamalarında kortikotomiler bazı olgularda hareketi istenen her dişin kökleri etrafına uygulanabilmektedir. İnvaziv yatay subapikal osteotomiler sonrasında periodontal ve pulpal hasarlar oluşabilmektedir. Ayrıca, bu

uygulamalarda da bölgesel anatomiye dikkat edilmediği takdirde damar ve sinir hasarlarının da oluşabilmesi kaçınılmazdır.[9]

5.1.2.Periodontal Ligament Distraksiyonu (PDLD)

Çekimli vakalarda çekim sonrası interseptal kemiğin direncini azaltmak için bukkal ve lingualden iki vertikal kesi yapılmasını içeren, 1998 yılında Liou ve Huang tarafından yapılan çalışmayla literatüre kazandırılan yöntemdir. Liou ve Huang yaptıkları uygulamanın hızlı üst çene genişletmesindeki mantığa uygun olarak gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Yazarlar, bu uygulamanın anterior çapraşıklığa sahip birinci küçük azı çekimli tedavilerde kullanılmasını önermektedirler.[10]

5.1.3.Dentoalveolar Distraksiyon (DAD)

Kurt ve ark., Liou ve Huang'ın tasarladığı yöntemden farklı olarak kullanılan distraksiyon apareyini daha kompakt ve rijit olarak hazırlamışlar ve kanin distalizasyonunu daha az tipping ile daha hızlı gerçekleştirilebilmesini sağlamışlardır. Ortodontik tedavi sonrası yapılan incelemelerde kanin dişlerde herhangi bir vitalite kaybı veya kök rezorpsiyonuna rastlamamışlardır. DAD yöntemi diğer yöntemlerden PDLD ile karşılaştırıldığında çok daha invaziv bir yöntemdir.[11]

5.1.4.Periodontal Olarak Hızlandırılmış Osteojenik Ortodonti (PAOO)

Wilcko kardeşler 2001 yılında yayımladıkları iki vaka raporuyla Wilckodontics veya Periodontal Olarak Hızlandırılmış Osteojenik Ortodonti (Periodontally Accelerated Osteogenic Orthodontics-PAOO) uygulamasını ortodonti literatürüne tanıtmışlardır. Wilcko kardeşler kortikotomi sonrası diş hareketinin hızlanmasına bölgesel kemikte oluşan hızlı osteoklastik aktivitenin sonucunda demineralizasyon ve remineralizasyon süreci eşlik ettiğini bildirmişlerdir.[12] Wilcko kardeşler PAOO ile tedavi ettikleri hastaların tedavilerinin, diş hareketini hızlandırmadan yapılan ortodontik tedavilere göre 3-4 kat daha kısa sürede tamamlandığından bahsetmişlerdir. Ayrıca bu yöntemde ortodontik tedavi sonucu meydana gelme ihtimali olan kök rezorpsiyonunun ve ortodontik tedavini sonucu nüks riskinin azaldığını bildirmişlerdir.[13] Ayrıca, PAOO'nun ekstra cerrahi bir işlem gerektirmesi sebebiyle ağrı, enfeksiyon ve şişlik gibi olası cerrahi komplikasyonlarına sahip olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır.[9]

5.2. Minimal İnvaziv Cerrahi (MIS) Yaklaşımlar

5.2.1. Kortizisyon

Kortikal kemik kesisi anlamına gelen kortizisyon, Park ve ark. tarafından kortikotomiye seçenek bir yöntem olarak ortodonti literatürüne sunulmuştur.

Flep kaldırmaya gerek olmadan çevre dokularının turnover hızını artırarak diş hareketlerini hızlandıran minimal cerrahi bir prosedür olarak tanımlanmıştır.[1]

Uygulama öncesi hasta ağzı bir antiseptik solüsyonla temizlenir. Hastanın işlem yapılacak bölgelerine uygun lokal anestezi yapıldıktan sonra uygun kesileri yapmak için bistüri ile dişlerin uzun aksıyla yaklaşık 45°-60° açı yapacak şekilde kökler arası yapışık dişetine kesiler yapılmaktadır. İnterdental papillanın 5 mm altından mukoperiostal flep kaldırılmadan transmukozal olarak uygulanmaktadır. Sonrasında ilgili bölgeler serum fizyolojik ile yıkanmaktadır. Sütur atılmasına gerek yoktur.[6]

Kortizisyon yöntemi minimal invaziv cerrahi bir yöntem olmasına rağmen greftleme yapılmaya uygun olmaması, ekstra aletlerle yapılan işlemler sonucunda hastada baş dönmesine sebep olması bu yönteme olan ilginin azalarak çok kullanılmamasına sebep olmuştur.[9]

5.2.2. Piezosizyon

Dibart ve ark. flep kaldırılmadan kemik greftlemesine izin veren ve piezocerrahi kullanılarak yapılan ortodontik diş hareketini hızlandıran cerrahi yöntem olan piezosizyon yöntemini literatüre tanıtmışlardır. Bu yöntemle PAPP yönteminin sunduğu greftleme avantajı ile Kortisizyon yöntemlerinin flepsiz yaklaşım avantajını birleştirmek istemişlerdir. Bu yöntemde, sadece kortikotomi yapılacak bölgelere periosta kadar uzanan küçük insizyonlar yapılmaktadır. Ardından mukoperiostal flep kaldırılmaksızın piezo testere bıçağı ile 3 mm derinliğinde ve uzunluğunda kesiler gerçekleştirilmektedir (Şekil 1). Bu aşamada gerekirse mukoperiostal flep kaldırılırak kemik grefti yerleştirilebilmektedir.[14] Ayrıca, piezosizyon tekniğinde işlem esnasında oluşan ultrasonik vibrasyonlar da diş hareketini hızlandırmaya katkı sağlamaktadır.

Piezoelektrik cerrahi ayrıca geleneksel yöntemlerde osteotomi için kullanılan cihazlardaki aşırı kuvvet ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Kullanılan piezotestere doku hasarını azaltmasına rağmen gerekli işlem süresini discision yöntemine göre uzatmaktadır. Geleneksel yöntemler gibi flep kaldırma ihtiyacı olmadığı için geleneksel yöntemlere göre işlem süresi kısalmaktadır. Diş hareketinin hızını geleneksel yöntemler kadar hızlandırmadığı, ancak mandibular anterior bölgede %59 hızlandırdığı bildirilmiştir.[8] Hastalara post-operatif ağrı için gerekirse parasetamol gibi analjezikler almaları önerilmektedir. Ayrıca, piezoelektrik bıçağın ideal açılandırmasını veya yerleştirilmesini gösteren bir piezocision cerrahi kılavuz planlaması dijital olarak oluşturulabilmektedir.[6]

Şekil 1. Piezosizyon uygulaması

5.2.3. Mikroosteoperforasyon (MOP)

Mikroosteoperforasyonlar, minimum cerrahi müdahale ile diş hareketini hızlandırmak için tanıtılan yeni bir tekniktir. Osteoperforasyonlar öncesinde flep kaldırma veya kesi yapılmadığı için minimal invaziv bir işlemdir. Mikroosteoperforasyon işlemi flepsiz kortikal kemikte 2-3 mm derinliğinde ve 1,5 mm genişliğinde perforasyon yapan özel tasarım bir cihaz kullanılarak kökler arasındaki kemiğe oklüzogingival yönde üç noktadan uygulanmaktadır. Propel (Propel Orthodontics, ABD), mikroosteoperforasyon oluşturmak için kullanılabilecek bir cihaz örneğidir. Çekimli vakalarda alveolar krestin 5 mm altında, ekstraksiyon soketlerinin bukkal yüzeyinde üç delik ile mikro-osteoperforasyonlar oluşturulması ve her bir delik, delik genişliğini 1,5 mm'ye ve derinliği 2-3 mm'ye ayarlayabilen el tipi bir cihaz kullanılarak oluşturabilmektedir.[15]

Bu yöntemde kemikte oluşan hasarın boyutu minimumdur ve bu nedenle RAP etkisi amaçlandığı kadar uzun olmayabilir. Tekrarlanma ihtiyacı olabilmektedir. Flep kaldırma işlemi olmadığından kör bir tekniktir ve mikroosteoperforasyonların konumunun önceden planlanması, köklerin yaralanmasını önlemek için çok önemlidir. Kalın korteks nedeniyle mandibulada daha uzun zaman gerektirir

5.2.4.Piezopuncture

Mikroosteoperforasyon tekniğine benzer şekilde hem bukkalden hem lingualden kortikal perforasyonları tavsiye eden, ancak kortikal perforasyon piezotesterelerle yapılan yöntemdir. Kortikomi derinliği bu yöntem de 3 mm olmasını önerilmektedir. Flepsiz bu yöntemlerin hepsinde olduğu gibi körlemesine bir teknik olduğundan işlem öncesinde dişlerin ve komşu diş köklerinin panoramik radyografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir.[9]

5.2.5. Discision

Piezosizyon yönteminin dezavantajlarını elimine etmek için geliştirilen minimal invaziv kortikomi yöntemidir. Discision, piezosizyon testeresinin her klinikte bulunmaması, ekstra maliyete neden olması ve kortikomi için hasta başında daha çok zamana ihtiyaç duyması gibi olumsuz yönlerini her klinikte rahatça uygulanabilen bir disk testere sayesinde yapılabilmesi sağlamıştır (Şekil 2).

Gerekli radyolojik değerlendirmelerden sonra uygun lokal anestezi yapılır. Maksiller ve mandibular arkın her iki yanındaki birinci büyük azı dişlerden başlanarak diş kökleri de dikkate alınarak interdental papillaların altında interdental bölgelere karşılık gelen bölgelere her iki çenede bistüri ile yönlendirici kesiler yapılır. Daha sonra disk testere yardımıyla bu işaretlenen bölgelere yaklaşık 3 mm derinliğinde kesiler yapılır. Kesi bölgelerine sütur atılmasına gerek yoktur. Ameliyattan sonra hastaya günde en az iki kez dişlerini fırçalaması ve klorheksidinli solüsyonlarla bir hafta süreyle gargara yapması önerilmektedir.[16]

2018 yılında yapılan bir diğer çalışmada ortodontik diş hareketini hızlandırmada discision yönteminin etkinliği piezosizyonla karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem de geleneksel yaklaşıma kıyasla ortodontik tedavi süresini önemli ölçüde azaltmış ve diş hareketini hızlandırma miktarları arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Ancak yukarıda bahsettiğimiz gibi discision yönteminin piezosizyon yönteminden daha fazla avantajları bulunmaktadır.[17]

Şekil 2. Discision uygulaması

5.2.6.Lazer destekli flepsiz kortikotomi

ER:YAG lazer gibi bir lazer kullanılarak flep kaldırılmadan bukkal diş etinde küçük perforasyonlar oluşturma yöntemidir. Piezosizyonla karşılaştığında yan etkileri ve komplikasyonları daha az rapor edilmiştir.[8]

6. Kaynaklar

[1] Kim SJ, Park YG, Kang SG. Effects of Corticision on paradental remodeling in orthodontic tooth movement. Angle Orthod. 2009;79(2):284-291.

[2] Huang H, Williams RC, Kyrkanides S. Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014;146(5):620-632.

[3] Li Y, Zhan Q, Bao M, Yi J, Li Y. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. Int J Oral Sci. 2021;13(1):20.

[4] Wu YF, Guo HM. The effect of corticotomy on the compensatory remodeling of alveolar bone during orthodontic treatment. BMC Oral Health. 2021;21(1):134.

[5] Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001;119(3):307-312.

[6] Keser E, Naini FB. Accelerated orthodontic tooth movement: surgical techniques and the regional acceleratory phenomenon. Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2022;44(1):1.

[7] Verna, C. Regional acceleratory phenomenon. Tooth Movement. 2016;18:28-35.

[8] Lee W. Corticotomy for orthodontic tooth movement. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2018;44(6):251-258.

[9] Oral E, Türker G, Şeker ED. Ortodontik diş hareketini hızlandıran cerrahi yöntemler. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017;10:142-150.

[10] Liou EJ, Huang CS. Rapid canine retraction through distraction of the periodontal ligament. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998;114(4):372-382.

[11] Kurt G, Işeri H, Kişnişci R. Rapid tooth movement and orthodontic treatment using dentoalveolar distraction (DAD). Long-term (5 years) follow-up of a Class II case. Angle Orthod. 2010;80(3):597-606.

[12] Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. Int J Periodontics Restorative Dent. 2001;21(1):9-19.

[13] Amit G, Jps K, Pankaj B, Suchinder S, Parul B. Periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO) - a review. J Clin Exp Dent. 2012;4(5):e292-296.

[14] Dibart S, Sebaoun JD, Surmenian J. Piezocision: a minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. Compend Contin Educ Dent. 2009;30(6):342-344, 346, 348-350.

[15] Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, Sangsuwon C, Lee YB, Alyami B, Corpodian C, Barrera LM, Alansari S, Khoo E, Teixeira C. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2013;144(5):639-648.

[16] Buyuk SK, Yavuz MC, Genc E, Sunar O. A novel method to accelerate orthodontic tooth movement. Saudi Med J. 2018;39(2):203-208.

[17] Yavuz MC, Sunar O, Buyuk SK, Kantarcı A. Comparison of piezocision and discision methods in orthodontic treatment. Prog Orthod. 2018;19(1):44.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 46

Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Tüm Vücut Vibrasyon Egzersiz Eğitimi

(Yıldız Erdoğanoğlu, İrem Süzen)

Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Tüm Vücut Vibrasyon Egzersiz Eğitimi

Yıldız Erdoğanoğlu[1], İrem Süzen[2]
[1]*Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,*
Fizyoterapi v Rehabilitasyon Bölümü,
E-mail: yildiz.erdoganoglu@antalya.edu.tr
[2]*Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,*
Fizyoterapi v Rehabilitasyon Bölümü,
E-mail:suzenn.irem@gmail.com

1. Giriş

İnsan vücudu, otomobil kullanmak, uçak kullanmak, endüstriyel araç kullanmak gibi çeşitli günlük aktivitelerde farklı kaynaklardan titreşime maruz kalmaktadır [1,2].

Günlük yaşamdaki bazı koşullarda örneğin; tekerlekli sandalyede veya uzun süre yatakta immobilize olan bir kişi, bir kaza nedeniyle immobil olan ya da nörolojik hastalıklar nedeniyle engelli olan bir kişi ya da mikro yerçekimine maruz kalma durumunda olan bir kişi göz önüne alındığında ortak bir bulgu görülmektedir. Bu bulgu vücuda iletilen mekanik titreşimin olmamasıdır. Bu durumlarla karşılaşan kişiler, vücuda iletmeleri gereken titreşimleri, titreşimli bir platformda üretilen mekanik titreşimler aracılığıyla iletebilir [3].

Vücut vibrasyonu çok eski zamanlardan beri masaj ve terapi gibi alanlarda kullanılmıştır, son yıllarda bir egzersiz eğitim yöntemi olarak popüler hale gelmiştir [1, 4]. İlk olarak Rus bilim adamı Vladamir Nazarov, mikro yerçekimi ortamı ve immobilizasyon nedeniyle uzayda meydana gelen astronotlarda görülen kas atrofisini ve kemik yoğunluğu kayıplarını azaltmak için tüm vücut titreşimini (TVV) geliştirmiştir [4].

TVV eğitimi, klinisyenler arasında rehabilitasyon aracı olarak tanıtılan, önleyici ve iyileştirici bir araç olarak kullanımı giderek artan nöromüsküler eğitim yöntemidir [5-8].

2. Tüm Vücut Vibrasyonu Nedir?

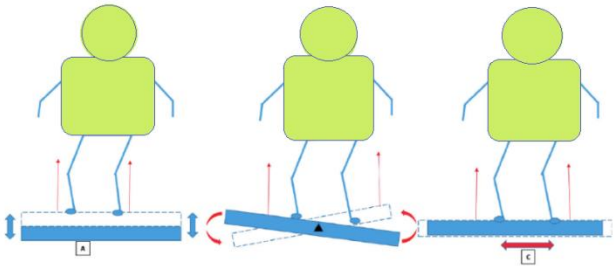
Vibrasyon, salınım hareketi ile karakterize mekanik bir uyarandır [1, 9]. TVV eğitimi, bireyin titreşimli bir platform üzerinde ayakta dururken veya egzersiz yaparken mekanik uyaranların ayaklar aracılığıyla tüm vücuda iletilmesi olarak tanımlanmıştır [10-13]. Bu egzersiz yöntemi, insan davranışına fayda sağlayabilecek, spor yaralanmalarını ve kas-iskelet

bozukluklarını önleyebilecek spora göre daha az yorucu bir alternatifi temsil etmektedir [3].

TVV cihazı, kişinin kas iskelet sitemini etkileyebilecek bir titreşim oluşturmaktadır. Titreşim platformları, titreşim biçimlerine göre farklılık gösterir [4].

Vibrasyon direkt ve indirekt olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Birinci yöntemde titreşim direkt olarak kas veya tendona uygulanmaktadır. İkinci yöntemde ise, titreşim hedeflenen kas grubuna dolaylı olarak iletilir. İkinci yöntemle, titreşimin üst ekstremitelerden vücudun üst kısmına iletildiği "Vibrasyon Dumbbelları (VD)" ve titreşimin tabandan tüm vücuda yayıldığı "Titreşim Platformları" kullanılmaktadır [2].

Titreşimli platformunun tabanının hareketine bakıldığında, Şekil 1'de gösterildiği gibi üç ana tipi vardır. Şekil 1A, vertikal titreşimli platformu temsil etmektedir. Taban düzgün bir şekilde yukarı ve aşağı salınım yaparken, titreşim ön/arka, yan ve yukarı/aşağı yönlerde uygulanır. Şekil 1B, bir dayanak noktasına göre sol ve sağ tarafta ileri geri hareket eden vertikal yer değiştirmelerin olduğu yan salınımlı platformu göstermektedir. Şekil 1C, tabanın alternatif olarak ön/arka hareketi sunduğu horizontal titreşimli platformu gösterir. Titreşim platformunda üretinen mekanik titreşim, bir denge konumuna göre salınımlı, sinüsoidal bir yer değiştirme sağlar [3]. En sık kullanılan platformlardan biri vertikal eksende aşağı yukarı hareket eden vertikal platform, diğeri ise horizontal eksende yan salınımlı platformdur [4].



Şekil 1.Mevcut ana titreşimli platform türleri: (A) vertikal, (B) yan salınımlı ve (C) horizontal titreşimli platformu temsil eder. Kırmızı oklar tabanın hareketini gösterir [3].

2.1 Mekanik Titreşimin Biyomekanik Parametreleri

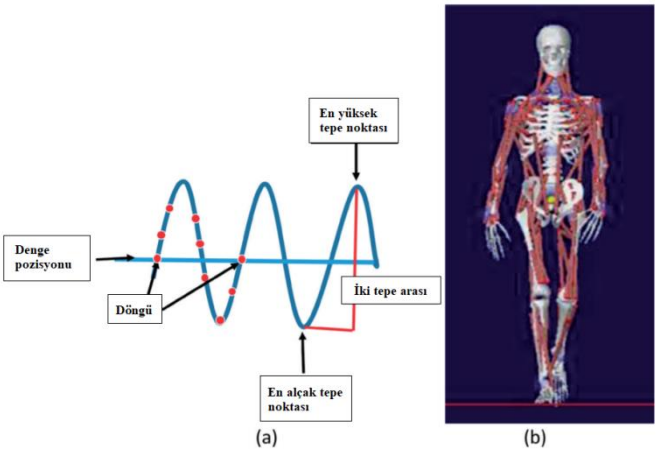
Mekanik titreşimin biyomekanik parametreleri; frekans, genlik ve ivme cinsinden verilebilir. Salınım hareketinin kapsamı, titreşimin genliğini (tepeden tepeye yer değiştirme, mm olarak) belirler. Salınım döngülerinin tekrarlama oranı, titreşimin frekansını belirler (Hz olarak ölçülür). İvme, titreşimin büyüklüğünü belirler [1, 13]. Titreşimin yoğunluğunu belirleyen

biyomekanik parametreler, salınımların genliği, frekansı ve büyüklüğüdür [9, 14].

Tablo 1'de sinüzoidal mekanik titreşimin biyomekanik parametreleri hakkında ek bilgiler verilmiştir. Mekanik titreşimlerin biyomekanik parametreleri, bir sinüzoidal mekanik titreşimin yer değiştirmesi Şekil 2'de gösterilmiştir. Bir denge konumunda zamanla yer değiştirmeyi görmek mümkündür. Oklarla gösterildiği gibi iki ardışık nokta arasındaki yer değiştirme, genlik olarak tanımlanmaktadır (şekil 2). Birim zamandaki döngü sayısı frekans olarak adlandırılmaktadır. Mekanik titreşimin yer değiştirmesinin en yüksek ve en düşük tepe noktalarına sahip olduğunu görmek mümkündür. En yüksek tepe noktası, en yüksek ivme olarak ölçülür. Frekans, genlik ve ivme titreşen bir platformda bulunan kişiye iletileceğinden dolayı bu biyomekanik parametreler oldukça önemlidir [3].

Tablo 1. Sinüzoidal mekanik titreşimin biyomekanik parametreleri.

PARAMETRE	TANIM	SEMBOL	BİRİM	FORMÜL	AÇIKLAMA
Döngü	Titreşimdeki iki ardışık nokta arasındaki yer değiştirme	-	-	-	Aynı özelliklerin tekrarı ile
Frekans	Döngünün tekrarlama oranı	f, ν	hz (s^{-1})	-	-
Tepe noktaları arasındaki yer değiştirme	Döngünün en düşük ve en yüksek noktası arasındaki yer değiştirme	d	mm	-	Döngünün en alçak ve en yüksek noktası arasındaki dik mesafe
Genlik	Denge konumundan maksimum yer değiştirme	a	mm	$a=d/2$	-
Tepe Hızlanma	Bir döngü sırasında hızdaki maksimum değişim oranı (büyüklük etkisi)	$aPeak$	$m.s^{-2}$	$aPeak=2x\pi^2xf^2xD$	Genellikle Dünya'nın yerçekiminin katları olarak ifade edilir



Şekil 2. Sinüzoidal mekanik titreşimin (a) ve eklemli insan hareketlerinin (b) gösterimi [3].

TVV egzersiz cihazları, 15–60 Hz arası değişen bir dizi frekansta ve 1 mm'den 10 mm'ye kadar değişen genlik aralığında titreşimler sağlamaktadır. Verilen ivme 15 m/s^2 'a ulaşabilir. Birçok genlik ve frekans kombinasyonu mevcut teknoloji ile mümkündür, bu durum göz önüne alındığında, insanlarda kullanılabilecek çok çeşitli TVV protokollerinin olduğu açıktır. Birçok sporcu, fitness ve rehabilitasyon merkezi, egzersiz programlarında titreşimi kullanmaktadır, ancak uygun güvenli ve etkili egzersiz protokolleri hakkındaki mevcut bilgiler sınırlı olması nedeniyle biyomekanik parametrelerin uyumunun hesaba katılması gereklidir [9]. Ek olarak, TVV egzersizinde, diğer egzersiz türleri ile kombinasyon müdahalesini de içerir. Ayrıca dinamik egzersizleri yaparken birey statik pozisyonda ayakta durabilmektedir. Biyomekanik parametrelerin yanı sıra, her seansta seanslar arasındaki çalışma ve dinlenme süresi, seans sayısı, müdahalenin uzatılması, hafta periyodu da iyi oluşturulmalıdır. TVV egzersizine biyolojik tepkiler de bu parametrelere bağlıdır. [3, 15].

2.2 Titreşimin Nöromüsküler Sistem Üzerindeki Etkileri

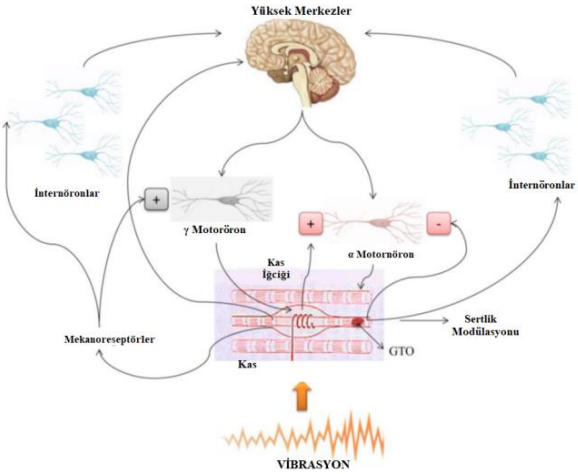
TVV'nin en kapsamlı incelenen fizyolojik etkilerinden biri, yüzey elektromiyografisi ile saptanan çizgili kasların aktivitesinde bir artıştır [7]. TVV sırasında, bireyin vücudu, titreşimli bir platform aracılığıyla düşük frekanslı-düşük genlikli mekanik uyaranlara maruz kalır [2]. TVV sırasında, kaslar ve tendonlar bir uzama periyoduna (eksantrik faz) ve ardından bir kısalma periyoduna (konsentrik faz) maruz kalmaktadır. TVV, eksantrik ve konsantrik kas kasılmaları arasındaki döngüsel geçişlerle karakterizedir [16]. Titreşimin mekanik etkisi, kas-tendon kompleksinin uzunluğunda hızlı ve

kısa değişiklikler meydana getirmektir. Bu değişiklikler, refleks kas aktivitesi yoluyla kas sertliğini modüle eden ve titreşim dalgalarını sönümlemeye çalışan duyusal reseptörler tarafından tespit edilir. [14]

Vibrasyon uygulamasına nörofizyolojik yanıt, spinal reflekslerle (tonik titreşim refleksiyle sonuçlanır), kas ayarlama mekanizmasıyla, nöromüsküler yönlerle ve merkezi motor komutla ilişkilidir. [7] Kaslara veya tendonlara uygulanan mekanik vibrasyonlar, kas iğciklerini (la lifleri) uyarır "tonik vibrasyon refleksi" (TVR) adı verilen bir refleks kasılmaya neden olur [1, 2, 7, 8]. Vibrasyon sadece nöromüsküler iğcikler tarafından değil, aynı zamanda cilt, eklem ve sekonder sonlanmalar tarafından da algılanır. Tüm bu duyusal yapılar, vibrasyonlu uyaranları algılayabilir ve gama-motor nöronun fasilitatör inputuna katkıda bulunur ve bu da birincil sonlanmaların duyarlılığını etkiler. Meissner ve Pacinian kutanöz mekanoreseptörlerinin de dahil olduğu görülmektedir [1, 6]. Vibrasyona nöromüsküler yanıtın modülasyonu, yalnızca iğ aktivasyonunu değil, aynı zamanda tüm duyu sistemlerini içerir [1].

Merkezi sinir sisteminin etkisi de dikkate alınmalıdır. Primer ve sekonder somatosensoriyel korteks, suplementer motor alanla birlikte, herhangi bir afferent sinyalin (deriden, kaslardan, eklemlerden vb.) santral işlem birimini oluşturduğundan, vücudun farklı bölgelerine uygulanan vibrasyonun, beyin aktivitesini doğrudan etkilemektedir [1]. (Şekil 3)

Vibrasyonun tüm vücut vibrasyonu şeklinde uygulandığında düşük frekanslarda (1-30 Hz) ve tüm vücut vibrasyonu şeklinde veya lokal olarak uygulanan titreşimlerle yüksek frekanslarda (100-150 Hz) TVR'lerin indüklenebileceği bildirilmiştir [1].

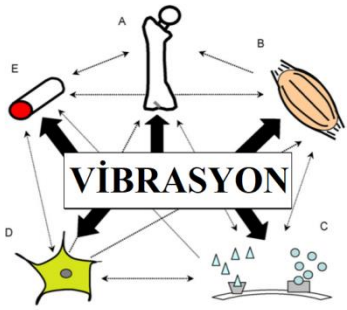


Şekil 3 Vibrasyon uyarımı sırasında sertlik modülasyonunu gösteren şematik diyagram.

Kas uzunluğundaki hızlı değişim ve titreşim, kas sertliğini modüle etmek için hem α hem de γ motor nöronlarını tetikler. Daha yüksek merkezler de uzun bir döngü yoluyla dahil olur [13].

2.3 Titreşimin Diğer Fizyolojik Etkileri

Mekanik titreşimlerin vücuda iletilmesi birçok biyolojik sistemi uyarır. Bu da deri reseptörlerinin, kas iğciklerinin, eklem mekanoreseptörlerinin, vestibüler sistemin uyarılması, serebral aktivitedeki değişiklikler ve nörotransmitter ve hormon konsantrasyonlarındaki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde fizyolojik değişikliklere yol açabilir [5]. (şekil 4) TVV'nin diğer fizyolojik etkileri arasında kemik oluşum süreçlerinin uyarılması, kan damarı genişlemesi, dolaşım ve oksijen alımında iyileşme, testosteron ve büyüme hormonunun salgılanmasının artışı ve kortizol konsantrasyonlarının azalması, kas içi sıcaklığın artması, esnekliğin artması ve dolaşımdaki glikozun azalması yer almaktadır [7].



Şekil 4 . TVV'nun fizyolojik sistemler üzerindeki potansiyel etkileri ve sistemler arasındaki potansiyel etkileşim.

TVV, (A) iskelet, (B) kas, (C) endokrin, (D) sinir ve (E) vasküler sistemleri modüle eder; bu sistemler arasındaki etkileşim yoluyla sekonder tepkileri ortaya çıkarabilir. Şekil sadece en belirgin olanını gösterir [17].

3. Tüm Vücut Vibrasyon Egzersiz Eğitiminin Rehabilitasyonda Yeri

Tüm vücut titreşim eğitiminin, kas kuvvetinde artış, kemik mineral yoğunluğunda artış, dayanıklılık ve güç artışı, dengede iyileşme, düşme riskinde azalma, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde, bel ağrısında, dengede, yürüyüşte ve postural kontrolde iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir [3, 11, 18].

Uygun şekilde ayarlanmış mekanik titreşimlerin uygulanmasının ardından gözlemlenen faydalı fonksiyonel ve morfolojik adaptasyonlar, araştırmacıları bu titreşimleri fizyoterapi ve rehabilitasyon sürecine dahil etmeye teşvik etmiştir [3].

3.1. Kas Kuvveti Üzerine Etkisi

TVV egzersiz eğitimi, hem gençler hem yaşlı bireylerde alternatif bir kuvvet antrenmanı müdahalesi olarak tanıtılmıştır [19].

Wirth, Zurfluh, & Müller (2011) yaptığı çalışmada TVV'ye bağlı olarak gövde kası aktivasyonunda düşük ila orta derecede bir artış olduğunu göstermektedir [20]. Bir çalışmada, yarı squat pozisyonu ile TVV'nin kor kaslar üzerindeki etkisini fonksiyonel testlerle araştırmayı amaçlanmıştır. Sonuçlara göre gövde ekstansör dayanıklılık testi, Front abdominal güç testinde anlamlı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [21]. Rees ve ark. (2008) sağlıklı yaşlı erişkinlerde yaptığı bir çalışmada TVV egzersiz eğitimi grubunda, dirençli egzersiz eğitimi grubuna kıyasla ayak bileği plantar fleksörlerinin kuvvetinde anlamlı derecede artış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, diz fleksör veya ekstansör kas kuvveti için TVV egzersiz eğitimi grubu ve dirençli egzersiz eğitim grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir [22]. Wang et al. 12 haftalık müdahaleden sonra, TVV egzersiz eğitiminin, diğer egzersizlere kıyasla dinamometre ile test edilen diz ekstansör kuvvetinde anlamlı iyileşme sağladığını bulmuşlardır [23].

TVV ile motor ünitlerin eşiği düşürülerek istemli kas kontraksiyonuna neden olup, yüksek eşikli kas liflerini hızla aktfileştirdiği için kuvvet artışı sağlayabildiği açıklanmıştır [24].

3.2 Esneklik Üzerine Etkisi

TVV egzersiz eğitimi, konvansiyonel esneklik eğitim programlarına eklendiğinde esnekliği ve hareket açıklığını geliştirmek için faydalı etkilere sahip olabilir [25,26].

Annino ve ark. (2017), 20 sağlıklı genç üniversite öğrencisi ile yaptığı çalışmada 10 dakikalık TVV'nun, sıçrama yüksekliğinde ve biseps femoris (BF) EMG aktivitesindeki bir azalma ile ilişkili olarak kas esnekliğinde bir artış gösterdiğini bulmuştur. Veriler, hamstring esnekliğini artırmak için 10 dakikalık TVV maruziyetinin yeterli olduğunu göstermektedir. Esneklik ve kuvvet performansının, aynı titreşimli uyaranının bir sonucu olarak azalmış antagonist aktivite ile ilişkili olabileceğini düşündürebilir. Konvansiyonel eğitim rejimlerinde, hem gücü hem de esnekliği aynı anda geliştirmek zordur. Vibrasyonu kullanımı, aynı zamanda daha fazla güç ve esneklik avantajı sunabilir. Bu nedenle, titreşim, spinal refleksler yoluyla kortikomotor uyarılabilirliği değiştirebilir. Muhtemelen, vibrasyon tedavisi sırasında agonist kaslarda gözlemlenebilen tonik vibrasyon refleksi, antagonist kaslar üzerinde uzun süreli bir inhibitör etkiye sahip olabilir, bu da kas esnekliğinde ve patlayıcı hareketlerde kasılma hızında bir artışa neden olabilir [25].

Van'ın (2006) yaptığı çalışmada hamstring esnekliğinde kontrol grubunda %14 tüm vücut vibrasyon grubunda ise %30 oranında anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, TVV egzersiz eğitiminin, kas-gevşe germe tekniğiyle birleştirildiğinde hamstringlerin esnekliği üzerinde ekstra olumlu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir [26].

Houston ve ark. (2015) fiziksel olarak aktif genç yetişkinlerde hamstring esnekliğini üzerine yaptığı derlemede hamstring esnekliğini geliştirmek için TVV eğitiminin orta derecede kanıt düzeyine sahip etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir [27].

3.3 Propriosepsiyon ve Denge Üzerine Etkisi

TVV'nin proprioseptif reseptörlerin kas iğciği primer afferent liflerini uyarabileceği öne sürülmüştür. Kas fonksiyonu TVV ile iyileştirilebildiğinden; kas sertliği, eklem stabilitesi, gama efferent stimülasyonu yoluyla mekanoreseptör aktivitesi ile değiştirilebilir olduğundan, TVV propriosepsiyon eğitimi verme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir [28].

Salınım yapan titreşim platformu, kas-tendon kompleksinin uzunluğunda hızlı ve kısa vadeli değişiklikler üreterek, tonik titreşim refleksini ortaya çıkarabilmesi, α ve γ motonöronlarının arttırılmış uyarılabilirliği ve motor ünitelerinin artan senkronizasyonu TVV egzersiz eğitiminin olası etkileri olarak önerilmiştir. Bu fizyolojik değişiklikler, daha etkili proprioseptif geri bildirime yol açarak denge kabiliyetini ve ayak bileği ekleminin aktif koruma mekanizmasını geliştirebilir [29]. Fontana ve ark. (2005) sağlıklı öğrencilerde ağırlık kaldırma egzersizleri ve vibrasyonun bel propriyosepsiyonuna etkisini araştırmış ve vibrasyonun propriosepsiyonu artırdığını belirtmiştir [30]. Moezy ve ark. (2008) ön çapraz bağ üzerine yaptıkları titreşim çalışmasında titreşimin propriosepsiyon geliştirdiğini belirtmişlerdir [31].

Denge, propriosepsiyon ve kutanöz duyu gibi birçok faktörden etkilenir. Özellikle ayak bileğinden gelen proprioseptif geribildirim, dengenin korunması için önemli bilgiler sağlar [32].

Elit erkek voleybolcularda 8 haftalık (haftada 3 gün, 30dk, 8-26Hz) vibrasyon antrenman programının dengeye pozitif etkisinin olduğunu gösteren sonuçlar bulunmaktadır [33]. Elit ve amatör erkek futbolcularda akut vibrasyon antrenmanının (statik squat 3x60sn, 40Hz, 4mm) dengeyi arttırdığını belirtmişler ve bunun olası esneklik artışından kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır [34]. Torvinen ve ark. (2002) yaptığı çalışmada dönen bir platformla dengede %15,5'lik bir iyileşme bildirmiştir, ancak vertikal vibrasyonda bu iyileşme gerçekleşmemiştir [35].

Lam ve ark. yaptığı sistematik derlemede TVV'nin statik denge üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlarının çelişkili olduğunu bulmuştur. İki ayak üzerinde durma dengesini araştıran çalışmaların anlamlı sonuç bildirmezken tek ayak üzerinde durma dengesini değerlendiren tüm çalışmaların TVV'yi tercih etmiştiğini göstermiştir [36].

3.4 Kemik Üzerine Etkisi

TVV egzersiz eğitimi mekanik yüklenme yoluyla kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir [37].

Verschueren ve ark. (2003) yaptığı çalışmada titreşim eğitimi, izometrik ve dinamik kas gücünü iyileştirdiğini ayrıca kalçanın kemik mineral yoğunluğunu önemli ölçüde arttırdığını bulmuştur. TVV eğitiminin yaşlı kadınlarda düşme ve kırıklar için iyi bilinen risk faktörlerini değiştirmenin uygulanabilir ve etkili bir yolu olabileceğini ve daha fazla insan çalışmasına duyulan ihtiyacı desteklediğini göstermektedir [38].

Iwamoto ve ark. (2005) postmenopozal, osteoporotik kadınlarda 12 aylık TVV artı alendronat'ın lomber omurgada kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerinde anlamlı bir iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. [39]. Von Stengel ve ark. (2011) postmenopozal kadınlarda dinamik squat egzersizleri kullanarak 12 aylık TVV'yi takiben lomber omurga KMY'sinde artış olduğunu göstermiştir [40]. Oliveira ve ark. postmenoposal kadınlarda yaptığı çalışmada 6 ay süreyle uygulanan 3 haftalık TVV veya Pilates seanslarının KMY üzerinde eşit etki sağladığını bulmuşlardır [41]. Slatkovska ve arkadaşları, 12 ay süren TVV'nin 12 ay sonunda kalkaneal KMY'yi artırmadığını göstermiştir [42]. Rubin ve ark. TVV'yi takiben postmenopozal kadınlarda omurga, kalça ve distal KMY hiçbir değişiklik bulmamıştır [43].

TVV ile gözlemlenen kemik kütlesindeki iyileşme, yükleme sıklığı, büyüklüğü ve dinlenme süreleri gibi birbiriyle etkileşime girebilecek çeşitli faktörlere bağlı olabilir [39-43].

3.5 Diğer Sağlık Koşullarında Etkisi

TVV egzersizi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Parkinson hastalığı (PH), metabolik sendrom (MetS), fibromiyalji (FM) ve multipl skleroz (MS) gibi çeşitli klinik durumları olan hastalarda da kas gücünde iyileşmeler dahil olmak üzere faydalı etkileri vardır [3].

Sá-Caputo, D., ve ark. (2019)'nın MetS tanısı almış 40 yaşın üzerinde 28 kişi ile yaptığı bir çalışmada. Katılımcılara frekansı 5 ila 14 Hz arasında ve genliği 2,5 ila 7,5 mm arasında değişmekte olan tüm vücut vibrasyon protokolü 5 hafta boyunca haftada iki kez uygulanmıştır. Fizyolojik parametrelerde (arteriyel kan basıncı ve kalp hızı) önemli bir değişiklik

gözlenmemiş. Ancak tüm vücut titreşiminden sonra gövde fleksiyonu, yürüme hızında, otur-kalk testinde ve el kavrama kuvvetinde anlamlı iyileşmeler bulunmuştur [44]. Sá-Caputo, D., ve ark.'nın (2018) MetS klinik tanısı almış 40 yaşın üzeri 44 kişi ile yaptığı çalışmada ağrıda ve esneklikte sadece titreşim platformu açık olan grupta anlamlı iyileşmeler bulunmuştur [45]. Spielmanns ve ark. (2017) yaptığı çalışmada hafif ila şiddetli KOAH'lı 29 kişi, egzersiz ile birlikte gevşeme ve nefes eğitimi dahil olmak üzere, TVV egzersiz eğitimine veya jimnastik eğitimine randomize edilmiştir. 6 dk yürüme testi, otur-ayağa kalk testi ve leg press tepe kuvvetindeki değişiklikler de TVV egzersiz eğitimi grubu lehine gruplar arasında önemli ölçüde farklılık bulunmuştur [46].

Birçok çalışma akut ve kronik vibrasyona maruz kaldıktan sonra TVV yönünde faydalı gelişmeler bildirmiş olsa da, bazı yazarlar herhangi bir önemli etki bulamamışlardır [47-50]. Bu çelişkili sonuçların olası bir nedeni, farklı protokollerin kullanılması olabilir. Uygulama türü, genlik, frekans ve titreşimlere maruz kalma süresi gibi çeşitli faktörler, nöromüsküler performans üzerindeki akut ve kronik etkileri etkileyebilir [25].

TVV egzersizinin zararlı yan etkilerinin mevcut olması da mümkündür. Bireyin seçtiği meslekten kaynaklanan kasıtsız titreşime maruz kalma olan kronik tüm vücut titreşiminin, normal fizyolojiyi ve yapıyı bozduğu bilinen bir dizi olumsuz yan etkiye sahip olduğu iyi kabul edilmektedir [18].

Belirli doku türlerinin uygulanan mekanik titreşimlere biyolojik tepkisi, titreşim değişkenleri, dokuların fizyolojik özellikleri ve bireysel varyasyon dahil olmak üzere çeşitli değişkenlere bağlıdır [7].

4. TVV İle Egzersiz Eğitimi İçin Öneriler

Patolojilerin ve kişilerin genel tıbbı geçmişlerindeki farklılıklar gözönünde bulundurularak, TVV egzersiz eğitim programları tasarlanırken, dikkate alınması gereken birkaç faktör vardır:

1. Titreşim platformunun tipi – vertikal, yan salınımlı, sinüzoidal salınımlar
2. Titreşimin frekansı - ~25-45 Hz arasındadır
3. Genlik - ~1-10,5 mm arasında değişir
4. Vücut pozisyonları - statik egzersiz için platformdaki ekstremitelerin eklem açıları
5. Egzersiz Sayısı - statik ve/veya dinamik
6. Her egzersiz için set sayısı
7. Haftalık Seans Sayısı

8. Egzersiz başına TVV'ye maruz kalma süresi

9. Egzersizler arasındaki dinlenme süresi

10. Kullanılan ayakkabı

Birçok egzersiz çalışmasında denekler, ayak tabanlarında morarma riskini azaltmak için spor ayakkabılarını seçmişlerdir. TVV eğitimi, kademeli olarak haftada daha fazla seans ekleme, seans başına daha fazla egzersiz, egzersiz başına daha fazla set, daha yoğun egzersizler (iki bacaktan daha fazla stres içeren tek bacak egzersizleri), egzersiz başına daha uzun süre ekleme veya egzersizler arasında daha kısa dinlenme aralıkları eklemeyi içeren kademeli bir yüklenme dizisine sahip olmalıdır. Yaygın statik veya dinamik TVV egzersizleri yüksek squat, düşük squat, tek bacaklı squat ve lunge hareketidir [51].

5. TVV Egzersizinin Yan Etkileri

TVV'nin insanlar üzerinde çeşitli olumsuz fizyolojik ve bilişsel etkileri bulunmaktadır TVV ile ilişkili fiziksel bozukluklar büyük ölçüde kas-iskelet sistemi ile ilgilidir; ancak nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler ve üreme semptomlarında bozukluklar da kaydedilmiştir [52]. Titreşimlerin kol, boyun ve sırt kas ve kemik sistemlerinin bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir [53]. TVV, omurganın ekstansiyonuna, rotasyonuna ve fleksiyonuna neden olabilir, bunların tümü sırt kaslarını çalıştırabilir ve yorgunluğa neden olabilir. TVV'ye maruz kalmanın, bilişsel görevlerdeki performansı üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu, sürüş sırasındaki dikkatte azalmaya ve uyku hali ile ölçülen zihinsel yorgunluğa yol açtığı gösterilmiştir [52].

Mesleki TVV’ye maruz kalma (özellikle kronik olduğunda); visuel ve vestibüler sistemlerin normal fizyolojisini, sindirim, solunum, üreme sistemindeki normal fizyolojiyi bozduğu bilinen bir dizi olumsuz yan etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. [53, 54] Örneğin, arazi araçları, traktörler, helikopterler ve zırhlı araçların operatörleri uzun süreler boyunca yüksek şiddette titreşime maruz kalırlar. Maruz kalınan titreşimin, intervertebral disk yer değiştirmesine, spinal vertebra dejenerasyonuna ve osteoartrite neden olduğuna ve spinal kolondan başa iletilen titreşimin işitme kaybına, görme bozukluğuna, vestibüler hasara neden olabileceğine ve hatta beyni indükleyebileceği düşünülmektedir. [54] Ayrıca araçların kullanımından kaynaklanan TVV’ye mesleki maruziyet, bel ağrısı ve siyatik için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. [55]

Titreşime maruz kalmanın ciddi olumsuz etkileri var gibi görünse de titreşime verilen biyolojik tepkinin titreşimin frekansına, büyüklüğüne, süresine ve tipine bağlı olduğu gösterilmiştir. [56]

6. Sonuç

TVV egzersizleri, genel olarak fizyoterapistlerin sağlıklı kişiler üzerinde kullanımının güvenli ve uygun olduğu bir yöntem olarak belirtilmiştir. Aynı zamanda fitness ve fiziksel uygunluk düşünüldüğünde farklı spor türleri yapan bireylerde de kullanımı önemlidir. Bunların yanı sıra, TVV egzersizlerinin çeşitli hastalıkları olan bireylerin rehabilitasyonunda kullanılmasının da özel bir önemi bulunmaktadır. TVV egzersiz protokollerinde kullanılan parametreler ve titreşimli platformda üretilen titreşimlere maruz kalacak bireylerin klinik durumları hakkında bilgili olmak önemlidir. TVV egzersizinin istenmeyen ve hoş olmayan yan etkilerden korunmak için mutlaka önlem alınması gerekmektedir.

7. Referanslar

[1] Kat, C. J., Jooste, J. S., Grant, C. C., Becker, P. J., & Els, P. S. (2021). Cardiovascular response to whole-body vibration on an automobile seat. Ergonomics, *64*(11), 1405–1415.

[2] Alam, M. M., Khan, A. A., & Farooq, M. (2018). Effect of whole-body vibration on neuromuscular performance: A literature review. Work, 59(4), 571–583.

[3] Cunha, D. d., Taiar, R., & Bernardo-Filho, M. (2019). Whole-Body Vibration Exercise as an Intervention to Improve Musculoskeletal Performance. In M. Bernardo-Filho, D. C. de, & R. Taiar (Eds.), Physical Therapy Effectiveness. IntechOpen.

[4] Koc, G., & Erman, K. A. (2012). The neurophysiological effects of whole body vibration training. Nigde University Journal of Physical Education and Sport Sciences, 6(2), 129–138.

[5] Moezy, A., Olyaei, G., Hadian, M., Razi, M., & Faghihzadeh, S. (2008). A comparative study of whole body vibration training and conventional training on knee proprioception and postural stability after anterior cruciate ligament reconstruction. British Journal of Sports Medicine, 42(5), 373–378.

[6] Cloak, R., Nevill, A., Day, S., & Wyon, M. (2013). Six-week combined vibration and wobble board training on balance and stability in footballers with functional ankle instability. Clinical Journal of Sport Medicine, 23(5), 384–391.

[7] Stania, M., Juras, G., Słomka, K., Chmielewska, D., & Król, P. (2016). The application of whole-body vibration in physiotherapy - A narrative review. Acta Physiologica Hungarica, 103(2), 133–145.

[8] Sierra-Guzmán, R., Jiménez-Diaz, F., Ramírez, C., Esteban, P., & Abián-Vicén, J. (2018). Whole-body-vibration training and balance in recreational athletes with chronic ankle instability. Journal of Athletic Training, 53(4), 355–363.

[9] Cardinale, M., & Wakeling, J. (2005). Whole body vibration exercise: Are vibrations good for you? British Journal of Sports Medicine, 39(9), 585–589.

[10] Song, S., Lee, K., Jung, S., Park, S., Cho, H., & Lee, G. (2018). Effect of Horizontal Whole-Body Vibration Training on Trunk and Lower-Extremity Muscle Tone and Activation, Balance, and Gait in a Child with Cerebral Palsy. The American Journal of Case Reports, 19, 1292–1300.

[11] Alashram, A.R., Padua, E., & Annino, G. (2019). Effects of Whole-Body Vibration on Motor Impairments in Patients With Neurological Disorders. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 98(12), 1084–1098.

[12] Savage, R., Billing, D., Furnell, A., Netto, K., & Aisbett, B. (2016). Whole-body vibration and occupational physical performance: a review. International Archives of Occupational and Environmental Health, 89(2), 181–197.

[13] Musumeci, G. (2017). The use of vibration as physical exercise and therapy. Journal of Functional Morphology and Kinesiology, 2(2), 17.

[14] Cardinale, M., & Bosco, C. (2003). The use of vibration as an exercise intervention. Exercise and Sport Sciences Reviews, 31(1), 3–7.

[15] Cochrane, D.J. (2011). Vibration exercise: The potential benefits. International Journal of Sports Medicine, 32(2), 75–99.

[16] Busch, A.J., van der Spuy, I., Tupper, S., Kim, S.Y., Bidonde, J., & Overend, T.J. (2015). Whole body vibration exercise for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015 (6), 1-23.

[17] Nawayseh, N., & AlBaiti, S. (2021). Biodynamic Responses to Whole-Body Vibration Training: A Systematic Review. Journal of applied biomechanics, 37(5), 494–507.

[18] Abercromby, A.F.J., Amonette, W.E., Layne, C.S., McFarlin, B.K., Hinman, M.R., & Paloski, W.H. (2007). Vibration exposure and biodynamic responses during whole-body vibration training. Medicine and Science in Sports and Exercise, 39(10), 1794–1800.

[19] Lienhard, K., Vienneau, J., Nigg, S., Friesenbichler, B., & Nigg, B.M. (2017). Older adults show higher increases in lower-limb muscle activity during whole-body vibration exercise. Journal of Biomechanics, 52, 55–60.

[20] Wirth, B., Zurfluh, S., & Müller, R. (2011). Acute effects of whole-body vibration on trunk muscles in young healthy adults. Journal of Electromyography and Kinesiology, 21(3), 450–457.

[21] Beglari Neshat, M., Shadmehr, A., Jalaie, S., Mir, S. M., & Attarbashi Moghadam, B. (2018). The Immediate Effect of Whole Body Vibration on Core Muscles in Young Healthy Females: A Preliminary Study. Journal of Modern Rehabilitation, 12(4), 239–244.

[22] Rees, S.S., Murphy, A.J., & Watsford, M.L. (2008). Effects of whole-body vibration exercise on lower-extremity muscle strength and power in an older population: a randomized clinical trial. Physical Therapy, 88(4), 462–470.

[23] Wang, P., Yang, L., Liu, C., Wei, X., Yang, X., et al. (2016). Effects of Whole Body Vibration Exercise associated with Quadriceps Resistance Exercise on functioning and quality of life in patients with knee osteoarthritis:a randomized controlled trial. Clinical Rehabilitation, 30(11), 1074–1087.

[24] Rittweger, J., Beller, G., Felsenberg, D. (2000). Acute physiological effects of exhaustive whole body vibration exercise in man. Clinical Physiology, 20, 134–42.

[25] Annino, G., Iellamo, F., Palazzo, F., Fusco, A., Lombardo, M., Campoli, F., & Padua, E. (2017). Acute changes in neuromuscular activity in vertical jump and flexibility after exposure to whole body vibration. Medicine, 96(33), e7629.

[26] Van den Tillaar, R. (2006) Will whole-body vibration training help increase the range of motion of the hamstrings? Journal of Strength & Conditioning Research 20(1):192– 196.

[27] Houston, M.N, Hodson, V.E., Adams, K.K, Hoch, J.M. (2015). The effectiveness of whole-body vibration training in improving hamstring flexibility in physically active adults. Journal of Sport Rehabilitation. 24(1), 77-82.

[28] Lee, T.Y., & Chow, D.H.K. (2013). Effects of whole body vibration on spinal proprioception in normal individuals. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)

[29] Sierra-Guzmán, R., Jiménez-Diaz, F., Ramírez, C., Esteban, P., & Abián-Vicén, J. (2018). Whole-Body-Vibration Training and Balance in Recreational Athletes With Chronic Ankle Instability. Journal of Athletic Training, 53(4), 355–363.

[30] Fontana, T.L, Richardson, C.A, Stanton, W.R. (2005). The effect of weight-bearing exercise with low frequency, whole body vibration on lumbosacral proprioception: a pilot study on normal subjects. Australian Journal of Physiotherapy, 51, 259–263.

[31] Moezy, A, Olyaei, G, Hadian, M, Razi, M, Faghihzadeh, S. (2008). A comparative study of whole body vibration training and conventional training on knee proprioception and postural stability after anterior cruciate ligament reconstruction. British Journal of Sports Medicine, 42:373–378

[32] Pollock, R.D., Provan, S., Martin, F.C. et al. (2011). The effects of whole body vibration on balance, joint position sense and cutaneous sensation. European Journal of Applied Physiology, 111, 3069–3077

[33] Kim, Y.Y., Min, K.O., Choi, J.H., & Kim, S.H. (2016). The effects of sole vibration stimulation on Korean male professional volleyball players' jumping and balance ability. Journal of Physical Therapy Science, 28(5), 1427–1431.

[34] Cloak, R., Nevill, A., & Wyon, M. (2016). The acute effects of vibration training on balance and stability amongst soccer players. European Journal of Sport Science, 16(1), 20–26.

[35] Torvinen, S, Kannus, P, Sievanen, H, Jarvinen, TAH, Pasanen, M, Kontulainen, S, Jarvinen, TLN, Jarvinen, M, Oja, P, Vuori, I. (2002). Effect of a vibration exposure on muscular performance and body balance. Randomized cross-over study. Clinical Physiology and Functional Imaging, 22(2):145–152

[36] Lam, F.M.H., Lau, R.W.K., Chung, R.C.K., & Pang, M.Y.C. (2012). The effect of whole body vibration on balance, mobility and falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. Maturitas, 72(3), 206–213.

[37] Prioreschi, A, Oosthuyse, T, Avidon, I, et al. Whole body vibration increases hip bone mineral density in road cyclists. International Journal of Sports Medicine, 2012;33:593–9.

[38] Verschueren, S.M., Roelants, M., Delecluse, C., Swinnen, S., Vanderschueren, D., & Boonen, S. (2003). Effect of 6-Month Whole Body Vibration Training on Hip Density, Muscle Strength, and Postural Control in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Pilot Study. Journal of Bone and Mineral Research, 19(3), 352–359.

[39] Iwamoto, J., Takeda, T., Sato, Y., et al. (2005). Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate. Aging Clinical and Experimental Research, 17:157–63.

[40] Von Stengel, S., Kemmler, W., Bebenek, M., et al. (2011). Effects of whole-body vibration training on different devices on bone mineral density. Medicine & Science in Sports & Exercise, 43:1071–9.

[41] De Oliveira, L.C., de Oliveira, R.G., & de Almeida Pires-Oliveira, D.A. (2018). Effects of Whole-Body Vibration Versus Pilates Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. Journal of Geriatric Physical Therapy, 1.

[42] Slatkovska, L., Beyene, J., Alibhai, S.M., et al. (2014). Effect of whole-body vibration on calcaneal quantitative ultrasound measurements in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Calcified Tissue International, 95:547–56.

[43] Rubin, C., Recker, R., Cullen, D., et al. (2004). Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. Journal of Bone and Mineral Research, 19:343–51.

[44] Sá-Caputo, D., Paineiras-Domingos, L. L., Francisca-Santos, A., Dos Anjos, E. M., Reis, A. S., Neves, M. F. T., Oigman, W., Oliveira, R., Brandão, A., Machado, C. B., Chiementin, X., Taiar, R., Sartório, A., & Bernardo-Filho, M. (2019). Whole-body vibration improves the functional parameters of individuals with metabolic syndrome: An exploratory study. BMC Endocrine Disorders, 19(1), 1–10.

[45] Sá-Caputo, D.C., Paineiras-Domingos, L.L., Oliveira, R., Neves, M., Brandão, A., Marin, P.J., Sañudo, B., Furness, T., Taiar, R., & Bernardo-Filho, M. (2018). Acute Effects Of Whole-Body Vibration On The Pain Level, Flexibility, And Cardiovascular Responses İn Individuals With Metabolic Syndrome. Dose-Response : A Publication Of International Hormesis Society, 16(4), 1559325818802139.

[46] Spielmanns, M., Boeselt, T., Gloeckl, R., Klutsch, A., Fischer, H., Polanski, H., Nell, C., Storre, J. H., Windisch, W., & Koczulla, A. R. (2017). Low-volume whole-body vibration training improves exercise capacity in subjects with mild to severe COPD. Respiratory Care, 62(3), 315–323.

[47] Erskine, J., Smillie, I., Leiper, J., Ball, D., & Cardinale, M. (2007). Neuromuscular and hormonal responses to a single session of whole body vibration exercise in healthy young men. Clinical Physiology and Functional Imaging, 27(4), 242–248.

[48] Cochrane, D.J., Legg, S.J., & Hooker, M.J. (2004). The short-term effect of whole-body vibration training on vertical jump, sprint, and agility performance. Journal of Strength and Conditioning Research, 18(4), 828–832.

[49] Hopkins, T., Pak, J., Robertshaw, A., Feland, J., Hunter, I., & Gage, M. (2008). Whole Body Vibration and Dynamic Restraint. International Journal of Sports Medicine, 29(5), 424–428.

[50] Sañudo, B., de Hoyo, M., Carrasco, L., Rodríguez-Blanco, C., Oliva-Pascual-Vaca, A., & McVeigh, J. G. (2012). Effect of whole-body vibration exercise on balance in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.), 18(2), 158–164.

[51] Dolny, D.G., & Reyes, G.F.C. (2008). Whole Body Vibration Exercise Training and Benefits. Current Sports Medicine Reports, 7(3), 152–157.

[52] Patterson, F., Miralami, R., Tansey, K.E., Prabhu, R.K., & Priddy, L.B. (2021). Deleterious effects of whole-body vibration on the spine: A review of in vivo, ex vivo, and in vitro models. Animal Models and Experimental Medicine, 4(2), 77–86.

[53] Picu, M., & Picu, L. (2018). Particular aspects regarding the effects of whole body vibration exposure. MATEC Web of Conferences, 148, 09005.

[54] Abercromby, A.F.J., Amonette, W.E., Layne, C.S., Mcfarlın, B.K., Hınman, M.R., & Paloskı, W.H. (2007). Vibration Exposure and Biodynamic Responses during Whole-Body Vibration Training. Medicine & Science in Sports & Exercise, 39(10), 1794–1800.

[55] Burström, L., Nilsson, T., & Wahlström, J. (2015). Whole-body vibration and the risk of low back pain and sciatica: a systematic review and meta-analysis. International Archives of Occupational and Environmental Health, 88(4), 403–418.

[56] Jordan, M.J., Norris, S.R., Smith, D.J., & Herzog, W. (2005). Vibration training: an overview of the area, training consequences, and future considerations. Journal of Strength and Conditioning Research, 19(2), 459–466.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 47

Kanser Biyolojisinde Eksozomların Fonsiyonları ve Potansiyel Rolleri

(Elif Ertürk)

Kanser Biyolojisinde Eksozomların Fonsiyonları ve Potansiyel Rolleri

Elif Ertürk
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bursa, Türkiye,
E-mail: eliferturk@uludag.edu.tr

1. Giriş

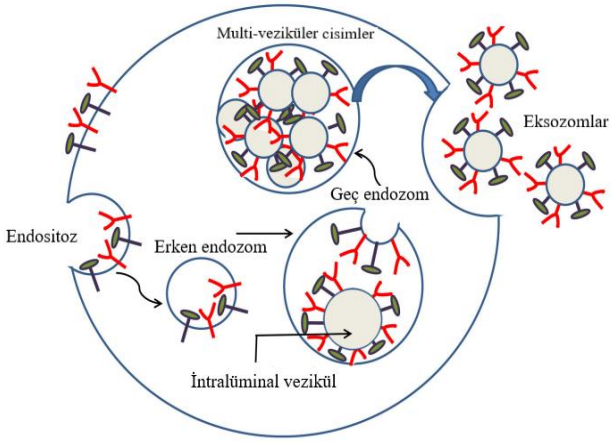
Çapı 40-160 nanometre (ortalama 100 nanometre) olan eksozomlar, bir lipid çift katmanlı zarla çevrili ve çoğu ökaryotik hücre tarafından salgılanan hücre dışı veziküllerin (EV'ler) bir alt kümesidir (Ruivo ve ark. 2017). 1980'lerin sonlarında tanımlanan eksozomlar, başlangıçta ve basitçe hücresel atık ürünler olarak kabul edildi (Johnstone ve ark. 1987). Bununla birlikte, araştırma metodolojilerinin ve tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, araştırmacılar eksozomların yeni bir hücreler arası iletişim modunu temsil ettiğini ve kanser de dahil olmak üzere sağlık ve hastalıkta çok çeşitli biyolojik süreçlere katkıda bulunduğunu fark ettiler (Kalluri ve LeBleu 2020). Eksozomların bilinen biyolojik işlevleri, hedef hücrelere iletilebilen lipidler, metabolitler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyoaktif kargolarına dayanmaktadır (van den Boorn ve ark. 2013, Schey ve ark. 2015, Puhka ve ark. 2017, Scothland ve ark. 2017). Artan kanıtlar, tümör kaynaklı eksozomların (TEX'ler) kanserde kritik roller oynadığını göstermektedir. Eksozomlar ve yükleri, kanser prognostik belirteci, terapötik hedefler ve hatta antikanser ilaç taşıyıcısı olarak hizmet edebilir (Tai ve ark. 2018).

2. Eksozomların Biyogenezi ve İzolasyonu

2.1. Biyogenez

Eksozomlar, endositik yoldan köken almaktadırlar (Wortzel ve ark. 2019). Tipik bir eksozom oluşumu süreci şu adımları içerir (Şekil 1): (i) sitoplazmik membran erken salgı endozomu oluşturmak üzere içeri doğru girinti yapar; (ii) bunu, multi-veziküler cisimler (MVB'ler) biyogenezi olarak adlandırılan endozom içinde bulunan intraluminal vezikülleri (ILV'ler) oluşturmak üzere endozom membranının içeriye doğru girintiler yapması takip eder; (iii) sonra, geç endozomlar asitleştirme yoluyla olgunlaşır; (iv) ve nihayetinde plazma zarı ile füzyon yoluyla eksozomlar olarak ILV'lerin hücre dışı salınımı gerçekleşir (Ibrahim ve Marban 2016). Taşıma (ESCRT'ler) mekanizma için gerekli olan endozomal ayırma kompleksi, MVB'lerin ve ILV'lerin biyogenezi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. ESCRT'lerin bileşenleri (~20 protein içerir), ESCRT -0, -I, -II ve -III olarak adlandırılan ve

ALIX, VTA1, VPS4 ve TSG101 dahil olmak üzere ilişkili proteinlerle birlikte dört kompleks içerir (Colombo ve ark. 2013, Hessvik ve Llorente 2018). MVB'lerin biyogenezi sürecinde, ESCRT-0 kompleksi, ubikütinlenmiş proteinleri endozomal membrana alır; ESCRT-I ve -II bileşenleri, membran deformasyonunu tomurcuklara dönüştürür ve ESCRT-III kompleksi, tomurcuklanan veziküllerı sitoplazmik membrandan ayırır (Hurley ve Hanson 2010, Schoneberg ve ark. 2017). Ek olarak, nötr sfingomiyelinaz-2 bağımlı yolak, heterojen nükleer ribonükleoprotein bağımlı yolak, miRNA transkripsiyon sonrası 3' uç modifikasyonu ve RNA kaynaklı susturma kompleksi ile ilgili yolak gibi ESCRT'lerden bağımsız diğer mekanizmaların eksozom oluşumunu etkilediği bulunmuştur (Tian ve ark. 2019).



Şekil 1. Eksozom biyogenezi ve salınımı (Whiteside 2016)

2.2. İzolasyon

Eksozomlar, sağlıklı veya patolojik organizmalarda her yerde bulunur. Sağlıklı kişiden veya kanser hastasından idrar, serum, plazma, lenf veya beyin omurilik sıvısında eksozomların varlığı kanıtlanmıştır (Mimeault ve Batra 2014, Xu ve ark. 2016). Vücut sıvılarından veya hücre kültürü süpernatanlarından eksozom izolasyonu için ultrasantrifüj, ultrafiltrasyon ve immünoafinite gibi teknikler rapor edilmiştir (Li ve ark. 2017). Eksozom izolasyonunun saflığını ve verimliliğini daha da artırmak için, eksozomal preparatların hazırlığında bazı gelişmekte olan ve disiplinler arası teknolojiler uygulanmıştır. Eksozom izolasyonu için mikroakışkan tabanlı platformlar, eksozomların fiziksel ve biyokimyasal özelliklerini mikro ölçekte kullanan tekniklerden biridir. Boyut, yoğunluk ve immünoafiniteye dayalı izolasyon gibi kanonik yaklaşımlara ek olarak, akustik (Lee ve ark. 2015) ve

elektromanyetik manipülasyonlar (Davies ve ark. 2012) gibi yeni ayırma mekanizmaları kullanılmıştır. Bu izolasyon platformları ile eksozomların elde edilmesi çok daha kolay olacak ve izolasyon sürecinde numune, reaktif ve zaman tüketimi önemli ölçüde azaltılacaktır.

3. Eksozomların İçeriği

Eksozomlar; eksozom veritabanının en son güncelleme listelerine göre 9769 protein, 3408 mRNA, 2838 miRNA ve 1116 lipid içerir (http://www.exocarta.org) (Xie ve ark. 2019). Bileşenleri, spesifik lipidler, proteinler, DNA, mRNA ve kodlamayan RNA'lar dahil olmak üzere otokrin ve/veya parakrin faktörleri olarak hareket edebilir. Eksozomların bu içerikleri, kanser ilerlemesi için prognostik belirteçler olarak kullanılabilir. Ayrıca tümör büyümesini, metastazı, anjiyogenezi düzenler ve tümör hücrelerinde ilaç direncine aracılık eder (Mimeault ve Batra 2014). Proteinler ve kodlamayan RNA'lar gibi eksozomal bileşenlerin bazı araştırma süreçleri şu şekilde açıklanacaktır:

3.1. Eksozomal Proteinler

EV'lerin bir üyesi olarak eksozomlar, mRNA'lar, miRNA'lar, nükleik asitler, lipidler ve proteinler gibi çok çeşitli sinyal molekülleri sunarak fizyolojik ve patolojik süreçlere katılır. Eksozomal proteinler, proteinlerin ESCRT-0 tarafından tanınmasına izin veren übikitinasyon adı verilen spesifik bir özelliğe sahiptir, oysa deübikitinasyon onları ILV'lere ayırmak için çok önemli bir adımdır. Eksozom proteinleri; (i) Anneksin, Rab-GTPase gibi membran taşıma ve füzyonla ilgili proteinler ve Hsp60, Hsp70 ve Hsp90 dahil ısı şoku proteinleri (HSP'ler); (ii) CD9, CD63, CD81, CD82, CD106, Tspan8, ICAM dahil olmak üzere tetraspaninler; (iii) MVB'lerle ilgili proteinler, örneğin, ALIX ve TSG101 (eksozom karakterizasyonu için stereotipik biyobelirteç); (iv) İntegrinler (hücre yapışması ile ilgili proteinler), aktin ve miyozin (sitoiskelet oluşumuna katılan) gibi diğer proteinleri içerir (Segura ve ark. 2005, Milane ark. 2015, Xu ve ark. 2018). Belirtilen proteinler, eksozomlarda çok önemli bir rol oynar.

3.2. Eksozomal Kodlamayan RNA'lar

3.2.1. miRNA

20 ila 22 nükleotit arasında uzunluğa sahip küçük kodlayıcı olmayan RNA'ların önemli bir üyesi olarak mikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef mRNA'nın 3′-çevrilmemiş bölgesi veya açık okuma çerçeveleri ile birleşerek transkripsiyon sonrası gen susturulmasına aracılık eder ve çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (Yang ve ark. 2017, Treiber ve ark. 2019). Kanserin gelişimsel süreçleri sırasında, eksozomlardaki miRNA'lar, kanser prognozu için potansiyel biyobelirteçler

olarak hizmet edebilir. Eksozomal miR-451a, miR-21 ve miR-4257, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında anormal derecede yüksek eksprese edildiği ve tümör ilerlemesi, nüks ve kötü prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu keşfedilmiştir (Kanaoka ve ark. 2018, Fortunato ve ark. 2019). Prostat kanseri hastalarından alınan plazma EV örneklerinin analizi, plazma EV'lerinden let-7a-5p'nin, yüksek GS'si (Gleason skoru) olan prostat kanseri hastalarında, düşük GS'si olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (Endzelins ve ark. 2017). Eksozomal miR-1290 ve miR-375'in birleşik analizinin, dirençli prostat kanseri hastalarının genel sağkalımını tahmin edebildiği bildirilmiştir. 20 aylık aynı takip süresi boyunca, her iki miRNA'sı da yüksek olan hastalarda genel mortalite %80 iken, her ikisinde de normal konsantrasyona sahip hastalarda mortalite oranı sadece %10 olarak bulunmuştur (Huang ve ark. 2015). Güneş ve arkadaşları gerçekleştirdikleri çalışmalarında, kanser kök hücreleri (KKH'ler) ve parental hücreler tarafından salgılanan, izole edilmiş ve analiz edilmiş eksozomal altı miRNA'nın (miR-1246, miR-424-5p, miR628-5p, miR-1290, miR-675-3p ve miR-590-3p) yukarı regüle edildiği ve beş miRNA'nın da (miR-224-5p, let-7b-5p, miR-615-3p, miR-122-5p ve miR-5787) aşağı regüle edildiğini saptamışlardır. Böylece bu miRNA'ların mide kanseri geliştirme riski yüksek olan hastayı potansiyel olarak tahmin etmek ve mide kanserini erken bir aşamada teşhis etmek için biyobelirteçler olması beklenebilir (Sun ve ark. 2017, Huang ve ark. 2019, Shi ve ark. 2020).

Ayrıca, vücut sıvılarından (tükürük, kan/serum gibi) izole edilen eksozomlarda miRNA'lar saptanabilir, bu da eksozomal miRNA'ların invaziv olmayan yeni biyobelirteçler olarak kullanılmasının potansiyel avantajlarını gösterir (Nedaeinia ve ark. 2017). miR-21, miR-26, miR-122 ve miR-150 dahil olmak üzere çoklu miRNA'lar, safra kanalı kanserinin invaziv olmayan teşhisi için kan bazlı biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (Puik ve ark. 2017). Akciğer kanseri araştırmalarında eksozomal miRNA'lar için Hu ve arkadaşları, akciğer kanserindeki eksozomal miRNA'ları tanısal, öngörücü ve prognostik biyobelirteçler olarak özetlemiştir (Hu ve ark. 2020). 45 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastasının ve 31 kontrolün plazmasından izole edilen eksozomlar analiz edilmiş ve eksozomal miR126'nın yukarı regülasyon gösterdiği ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için tanısal biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (Grimolizzi ve ark. 2017). Akciğer kanseri hastalarının serumlarında dolaşımdaki eksozomal miR-23a'nın yüksek seviyeleri tespit edilmiş ve miR-23a seviyelerinin, akciğer kanseri teşhisi için bir biyobelirteç olarak da kullanılabilen proanjiyogenik aktivitelerle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Hsu ve ark. 2017). Tanısal biyobelirteçlerin yanı sıra, gemsitabin (GEM) duyarlılığı (Wei ve ark. 2017) için öngörücü biyobelirteç olarak eksozomal miR-222-3p ve radyasyon tedavisi yanıtları için öngörücü biyobelirteç olarak eksozomal miR-208a kullanılabilir.

Eksozomlardaki miRNA'lar ayrıca çeşitli şekillerde tümör ilerlemesini teşvik edebilir. Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinden türetilen eksozomlardaki miR-9, normal fibroblastların (NF'ler) E-kadherinini aşağı regüle ederek tümör hücrelerinin migrasyonunu uyarabilir ve hücrelerin NF'lerden kanserle ilişkili fibroblastlara (CAF'lar) dönüşmesini teşvik edebilir (Baroni ve ark. 2016). Ek olarak, mezenkimal stromal hücrelerden (MSC'ler) veya fibroblastlardan gelen eksozomal miRNA'ların, kanserin ilerlemesini teşvik etmek ve multipl miyelom (MM), kolorektal ve mide kanseri hücrelerinde ilaç direncini indüklemek için doğrudan tümör hücrelerine verildiği gösterilmiştir (Puhka ve ark. 2017).

3.2.2. lncRNA

Uzun kodlamayan RNA (lncRNA'lar), 200 nükleotitten daha uzun transkriptlerdir ve önemli açık okuma çerçevelerinden yoksundurlar. Doz kompanzasyonu, hücre döngüsü regülasyonu, epigenetik regülasyon ve hücre farklılaşması regülasyonu gibi birçok yaşam aktivitesinde önemli rol oynarlar (Zhao ve ark. 2019). Seçici olarak eksozomlara paketlenebilen ve tümör büyümesini, metastazı ve anjiyogenezi düzenlemek için hücreler arası iletişimde bir haberci görevi gören ve tümör mikroçevresini yeniden şekillendiren, gelişmekte olan düzenleyici RNA'lardır (Hewson ve Morris 2016, Wang ve ark. 2019). Örneğin, lncRNA'lar-ATB, hepatoselüler karsinomda, kolorektal kanserde, mide kanseri ve akciğer kanserinde anormal şekilde eksprese edilen ve esas olarak EMT'yi indüklemek için miRNA'yı (miR-200 ailesi) bağlayarak tümör oluşumunu ve gelişimini destekleyen yeni bir kanserle ilgili lncRNA olarak tanımlanmıştır (Li ve ark. 2017). lncRNA'lar ayrıca tümör direncinde önemli bir rol oynar (Deng ve ark. 2016). UCA1 (bir lncRNA), Wnt sinyal yolağını aktive eder ve Wnt6 ekspresyonunu artırarak mesane kanseri hücrelerinde sisplatin direncini destekler. Bu nedenle, UCA1/Wnt6 yolağı, mesane kanseri direnci için potansiyel bir hedeftir (Chen ve ark. 2017).

3.2.3. circRNA

Eksozomlardaki başka bir RNA türü olan dairesel RNA (circRNA), tüm ökaryotik hücrelerde bulunan, kodlamayan endojen RNA'nın yeni bir ailesidir. Biyogenezi, spesifik cis-etkili elementler ve trans-etkili faktörler tarafından düzenlenen, kovalent olarak bloke edilmiş endojen biyomoleküller, dokuya özgü ve hücreye özgü bir ekspresyon modeline sahiptir (Kristensen ve ark. 2019). circRNA, alternatif birleştirme için "ters birleştirme" adı verilen özel bir mekanizma tarafından üretilir. 5' ve 3' uçlarını hedefleyen nükleik asit degrade edici enzimlere karşı içsel dirençli, 5'-3' polarite ve poliadenilasyon kuyruklarının siklik yapısı olmayan özel bir kodlamayan RNA sınıfı oluşturur (Bao ve ark. 2016, Fanale ve ark. 2018). circRNA'ların endojen RNA olarak miRNA'ya rekabetçi bir şekilde

bağlandığı ve miRNA'nın mRNA'yı hedefleme sürecini engellediği gösterilmiştir (Cheng ve ark. 2018). Birçok circRNA, kanserde circCCDC66, circHIPK3, circPVT1 ve cirs-7 gibi protein fonksiyonunu veya kendi translasyonunu düzenlemek için miRNA rekabetçi inhibitörler olarak hareket ederek önemli biyolojik fonksiyonlar gerçekleştirmiştir (Zhou ve ark. 2018). circRNA'lar, gen ve miRNA ekspresyonunun düzenleyicileri olarak hareket ederek çoklu işlevler sergiler ve tümör hücresi proliferasyonu, invazyonu, metastazı ve ilerlemesi dahil olmak üzere çeşitli kanser biyolojik süreçlerinde rol oynayabilirler. Circ-IARS ekspresyonunun, in-situ ve metastatik pankreas kanserli hastaların plazma eksozomlarında yukarı regüle olduğu tespit edilmiştir. Circ-IARS'nin aşırı ekspresyonu, miR-122 ve ZO-1 seviyelerini önemli ölçüde aşağı regüle etmiş, RhoA ve RhoAGTP seviyelerini yukarı regüle etmiştir. F-aktin ekspresyonunu, adezyonunu ve endotelin geçirgenliğini arttırmıştır. Ayrıca tümör invazyonunu ve metastazı teşvik etmiştir (Li ve ark. 2018).

Özetle, circRNA'ların ekspresyon seviyeleri genellikle klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğundan, bu RNA'lar tanısal, prognostik ve tahmin edici özelliklere sahip biyobelirteçler olarak hizmet edebilir. Ve circRNA'ların yüksek stabilitesi, vücut sıvılarında bunların invaziv olmayan şekilde saptanmasına izin verebilir (Kristensen ve ark. 2019). Örneğin, primer meme kanserinde circCNOT2'nin hastaların plazmasında saptanabilir olduğu gösterilmiş, bu da circCNOT2'nin uygun tedavi stratejisini seçmek veya minimal-invaziv ilerleme izlemesi için yararlı bir biyobelirteç olarak çalışabileceğini düşündürmüştür (Smid ve ark. 2019).

4. Tümör Mikroçevresinde Eksozomların Rolü

Tümör mikroçevresi (TME), stromal hücreler (fibroblastlar, MSC'ler, perisitler, nadir adipositler, kan ve lenfatik ağ dahil) ve bağışıklık hücreleri (T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK'lar) ve tümörle ilişkili makrofajlar dahil) olmak üzere hücre dışı matristen oluşur (Roma-Rodrigues ve ark. 2019). TME, tümör biyolojisinde etkilidir ve tümör oluşumu, ilerlemesi ve tedaviye yanıtta rol oynar. Eksozomlar, TME'nin önemli bir parçasıdır (Wang ve ark. 2016). Kanser hücreleri ile TME'yi oluşturan çevredeki hücreler arasında etkili sinyal molekülleri görevi görürler (Li ve Nabet 2019).

4.1. Kanserle İlişkili Fibroblastlar (CAF'lar)

CAF'lar, çoğu solid kanserde TME'nin ana hücresel bileşenleridir (Zhao ve ark. 2016). CAF'dan türetilen eksozomlar (CDE'ler), onkojenik transformasyonun kilit faktörlerinden biridir (Whiteside 2016). CDE'ler, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek kanser hücrelerinin büyümesini destekler, böylece kanser hücrelerinde glikoliz ve glutamine bağlı indirgeme karboksilasyonunu arttırır (Zhao ve ark. 2016). Meme

kanseri hastalarında, CDE'lerde miR-21, miR-378e ve miR-143'ün ekspresyon seviyeleri NF'lerdekinden daha yüksek bulunmuştur. Bu üç miRNA ile transfekte edilmiş meme kanseri hücreleri, bu hücrelerin kök yapısını ve EMT'sini destekleyebilir (Yang ve ark. 2019). CDE'ler yalnızca kanser hücresi büyümesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda ilaç direncini ve tümör metastazını da destekler (Huang ve ark. 2019). Örneğin, CDE'ler, kolorektal kanserde neoplastik anjiyogenezi ve tümör gelişimini teşvik edebilir ve ayrıca kanser hücrelerinin Wnt yolağı aracılığıyla farklılaşmasını indükleyebilir, böylece kolorektal kanserin kimyasal direncini artırabilir (Hu ve ark. 2019, Savardashtaki ve ark. 2019). Çalışmalar, CAF'ların doğal olarak gemsitabine karşı dirençli olduğunu göstermiştir. CAF'ların GEM'e maruziyeti, eksozomların salınımını önemli ölçüde arttırmış, böylece hücre proliferasyonunu ve alıcı epitelyal kanser hücrelerinin hayatta kalmasını indüklemiştir (Richards ve ark. 2017). Ek olarak, CAF'lar, lncRNA ekspresyonunu düzenleyerek kanser hücrelerinin metastatik aktivitesini indükleyebilen yüksek TGF-β1 seviyesine sahip eksozomlar üretmektedir (Li ve ark. 2017, Hao ve ark. 2019). Yu ve arkadaşları, CAF'ların EMT'yi indükleyen ve meme kanseri hücrelerinde metastaz için gerekli olan TGF-β1'in, CAF'lardan salınan en yüksek sitokin salgısı olduğunu bildirmiştir (Ren ve ark. 2018).

4.2. Kanser Kök Hücreleri (KKH)

Kanser başlatan hücreler olarak da bilinen KKH'ler, tümör dokusunda bulunan küçük bir heterojen hücre alt kümesidir. KKH'ler sınırsız kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeline sahiptir ve tümör başlangıcı, nüks, metastaz ve terapötik dirençte önemli bir rol oynar (Sun ve ark. 2018). Eksozomlar, KKH olmayan ve KKH arasındaki dönüşümün yanı sıra KKH homeostazının ve mekanizmasının korunmasında etkilidirler. Eksozomlardaki lncRNA FMR1-AS1, TLR7-NFκB sinyalini aktive ederek KKH'lerin dinamik ara dönüşüm durumunu koruyabilir (Li ve ark. 2019). Karaciğer kanseri hücreleri tarafından salgılanan eksozomlardaki p120-katenin, karaciğer kanseri kök hücrelerinin proliferasyonunu, metastazını ve gelişmesini inhibe etmiştir (Cheng ve ark. 2019). Eksozomlar ayrıca, arttırılmış DNA onarım etkinliği ve anti-apoptotik kapasite, yavaş hücre döngüsü ilerlemesi, ilaç akışı ve detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonu dahil olmak üzere birçok mekanizmayı içeren KKH'lerin direncinde önemli katılımcılardır (Wang ve ark. 2016).

4.3. Mezenkimal Kök Hücreler (MKH)

Adipositlerin, osteoblastların, kardiyomiyositlerin ve nöronların kolay bulunabilirliği ve pluripotens özellikleri nedeniyle MKH'ler doku mühendisliğinde en umut verici hücrelerden biri olarak kabul edilir (Deng ve ark. 2018). TME'deki MKH'lerden türetilen eksozomlar, KKH olmayanların

KKH'ye dönüştürülmesini kolaylaştırır. MKH'ler tarafından salınan eksozomlar, in vitro tümör sferoid oluşumu ve in vivo tümörijenite dahil olmak üzere Wnt sinyal yolunu aktive ederek, KKH'lerin yüzdesini artırarak ve ERK1/2'yi aktive ederek kolorektal kök hücre fenotipleri verir, böylece, tümörün büyümesini ve ilerlemesini destekler (Seo ve ark. 2018). Tümörlerde, MKH'den türetilen eksozomlar, tümör belirteçlerini düzenler ve komşu hücrelere özel miRNA ileterek tümörün ilerlemesine yardımcı olur. Örneğin, kemik iliğinden türetilen MKH'ler, KKH'de oksidatif stres hasarını inhibe etmek için CaMKII susturma yoluyla miR-214 içeren eksozomları serbest bırakarak tümörün ilerlemesine yardımcı olmuştur (Sharma 2018). Ek olarak, gliomada potansiyel yeni bir matriks bileşeni olan glioma ile ilişkili insan MKH'leri, glioma kök hücrelerinin (GKH'ler) etkisizliğini sağlayabilir ve gliomada yeni bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır (Hossain ve ark. 2015). Glioma ile ilişkili insan MKH'lerinden türetilen eksozomlardaki miR-1587, GKH'lerde tümör baskılayıcı NCOR1'i aşağı regüle ederek GKH'lerde proliferasyonu ve klonal oluşumu desteklemiştir (Figueroa ve ark. 2017). Bununla birlikte, MKH eksozomları, TME'deki meme kanseri hücrelerinde VEGF'yi hedefleyerek anjiyogenezi inhibe eden miR-16 ve miR-100 gibi anti-anjiyojenik miRNA'ları da içermektedir (Lee ve ark. 2012, Pakravan ve ark. 2017, Toh ve ark. 2018). İlaveten, MKH'den türetilen eksozomlar, doku onarımı ve inflamatuar yanıtta da önemli bir rol oynar.

4.4. Tümör Mikroçevresi Bağışıklık Hücreleri

Tümör mikroçevresel bağışıklık hücreleri esas olarak miyeloid hücreleri (tümörle ilişkili makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler), miyeloid türevli baskılayıcı hücreler vb.) ve lenfositleri (T ve B hücreleri) içerir (Yong ve ark. 2019). Tümör hücresinden türetilen eksozomlar, alarminler (mRNA, CD9, CD63 ve CD81 dahil olmak üzere transmembran proteinleri, HSP'ler, majör doku uyumluluk kompleksi I molekülleri) ve tümörle ilişkili antijenler gibi bağışıklık tepkisini uyaran hücresel bileşenlerin iyi bir kaynağıdır (Ramos-Zayas ve ark. 2019). Lewis akciğer kanseri veya 4T1 meme kanseri hücrelerinden türetilen eksozomlar, miyeloid öncü hücrelerin $CD11c^+$ DC'lere farklılaşmasını önlemiş ve apoptozu indüklemiştir (Ning ve ark. 2018). Hipoksik koşullar altında, tümör hücreleri TGF-β ile eksozom salınımı gerçekleştirmiş bu da Treg hücre aktivitesini desteklemiş ve immünosupresif bir ortam oluşturmak için NK hücre sitotoksisitesini inhibe etmiştir (Berchem ve ark. 2016, Seo ve ark. 2018). Treg'den türetilen eksozomlar immünosupresif işlevlerle ilişkilendirilmiştir (Whiteside 2013, Muller ve ark. 2016). Treg hücre eksozomal miRNA Let-7d, COX-2 aracılı IFN-y üretimini bastırarak Th1 hücre aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe etmiştir (Okoye ve ark. 2014).

5. Eksozomların Sistemik Etkileri

Eksozom sinyali, TME'de EMT aracılığıyla KKH'lerin üretimini indükleyebilir ve uygun tedavi direnci koşulları oluşturabilir (Steinbichler ve ark. 2019). EMT, epitel hücrelerinin spesifik programlar aracılığıyla mezenkimal fenotipli hücrelere dönüştürüldüğü biyolojik süreci ifade eder. EMT düzenlemesi, SNAIL ailesi (SNAIL/SLUG), ZEB ailesi (ZEB1/ZEB2) ve TWIST1/TWIST2 ailesi olmak üzere temel olarak üç kategoriye ayrılabilen gelişimsel transkripsiyon faktörlerinden oluşan karmaşık bir transkripsiyon mekanizması gerektirir (Vu ve Datta 2017). EMT düzenlemesi ayrıca miRNA'lar ve lncRNA'lar dahil olmak üzere birden fazla kodlamayan RNA indükleyicisini içerir (Grelet ve ark. 2017, Liang ve ark. 2018, Khan ve ark. 2019). Araştırmacılar, yüksek oranda metastatik akciğer kanseri ve ileri evre insan akciğer kanseri hücrelerinden alınan eksozomların biyolojik işlevini incelerken, bu eksozomların Vimentin ekspresyonunu artırabileceğini, EMT'yi, hedef hücrelerin invazyonunu ve migrasyonunu destekleyebileceğini tespit etmişlerdir (Rahman ve ark. 2016). Kolorektal kanser hücrelerinden gelen eksozomal miR-106b-3p, metastatik kolorektal kanserli hastaların serumlarında bol miktarda saptanmış ve kötü prognoz ile korele olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmalar, eksozomal miR-106b-3p'nin, DLC-1 genini hedefleyerek Vimentin ve N-kadherin yukarı regülasyonu ve E-kadherin aşağı regülasyonu yoluyla kolorektal kanser hücrelerinin akciğer metastazını artırabildiğini göstermiştir (Liu ve ark. 2020). Pankreas duktal karsinomunda (PDAC), lncRNA-Sox2ot, oldukça invaziv PDAC hücrelerinden tanımlanmıştır ve plazma eksozomal Sox2ot ekspresyonunun, TNM evreleme ve PDAC hastalarının genel hayatta kalma oranı ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Exosomal Sox2ot, EMT ve kök hücre benzeri özellikleri artıran SOX2 ekspresyonunu düzenlemek için miR-200 ailesi ile rekabetçi bir şekilde bağlanabilen ceRNA olarak çalışır, bu da PDAC invazyonunun ve metastazının desteklenmesine neden olur (Li ve ark. 2018). PDAC hücresinden türetilen eksozomal circ-PDE8A'nın, MACC1'i düzenlemek üzere miR-338 için bir ceRNA görevi gördüğü ve MACC/MET/ERK veya AKT yolları aracılığıyla invaziv büyümeyi uyardığı bildirilmiştir. Ayrıca, PDAC hastalarının plazmasındaki eksozomal circ-PDE8A ekspresyonunun, ilerleme ve prognoz ile ilişkili olduğu, bu nedenle tümör invazyonunda önemli bir rol oynayabileceği, PDAC teşhisi veya ilerlemesi için potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Bunlardan başka β-katenin içeren eksozomlar salan karaciğer kanseri hücreleri ve klasik bir tümör baskılayıcı olan Vps4A, β-katenin'in eksozom salınımını aşağı regüle edebilir ve β-katenin sinyalini inhibe ederek EMT'yi ve karaciğer kanseri hücrelerinin hareketliliğini inhibe edebilir (Han ve ark. 2019). Eksozomlar salgılayan kolorektal kanser hücreleri, mutasyona uğramış β-katenin'i Wnt sinyalini aktive eden alıcı hücrelere aktarabilir ve ksenograft fare modellerinde tümör yükünü artırabilir (Kalra ve ark. 2019).

TGF-β ve WNT/β-katenin sinyal yolları, EMT'nin anahtar düzenleyicileridir (Liu ve ark. 2015, Tsubakihara ve Moustakas 2018, Kim ve ark. 2020). Karaciğer kanseri hücrelerinden türetilen eksozomlar, TGF-β/Smad sinyal yolunu aktive ederek EMT'ye aracılık edebilir, bu da E-kadherin ekspresyonunda bir azalmaya, ancak Vimentin'de bir artışa neden olur, bu da migrasyonun ve hedef hücrelerin invazyonunun artmasıyla sonuçlanır (Qu ve ark. 2019). TGF-β1/Smads yolu, kemik iliği kaynaklı MKH'lerin meme kanseri hücrelerinde EMT'yi uyarması için önemli bir mekanizmadır (Ma ve ark. 2020). Wnt/β-katenin sinyal yolu ve Wnt aktivitesi, yumurtalık kanseri sınıflandırması, EMT, kemoterapi direnci ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca, ERK protein alt ailesi, EMT'ye büyük katkı sağlamıştır ve çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edilmiş ve aşırı aktif olmuştur (Olea-Flores ve ark. 2019).

6. Eksozomların Kanser Tedavisinde Uygulanması

6.1. İlaç Taşıyıcıları Olarak Eksozomlar

Kanser tedavisinin etkinliğini artırmak için ilaçları tümör hücrelerine doğru bir şekilde ulaştırmak gerekmektedir. Klinik olarak, nanoteknoloji tabanlı ilaç dağıtım sistemleri, bu hedefe ulaşmak için en umut verici araçlardan biridir. Doğal dağıtım yetenekleri ile eksozomlar kanser tedavisinde ilaç ve fonksiyonel RNA dağıtım vektörleri olarak başarıyla kullanılmıştır (Ha ve ark. 2016). Eksozomlar hücreler tarafından absorbe edilebilir ve terapötik miRNA'lar ve proteinler gibi ilaçları stabil bir şekilde aktarabilir (Gilligan ve Dwyer 2017) Lipozom nanomalzemeler, metal nanomalzemeler ve polimer nanomalzemelerle karşılaştırıldığında, taşıyıcı olarak eksozomlar zayıf biyoyararlanım eksikliklerinin üstesinden gelebilir ve hedeflenmemiş sitotoksisite ve immünojenisiteyi azaltabilir (Blanco ve ark. 2015, Srivastava ve ark. 2018). Eksozomlar, endositozu arttıran ve böylece içeriklerinin transferini destekleyen transmembran ve membran bağlayıcı proteinler içerir (Kamerkar ve ark. 2017). Örneğin, Kim ve arkadaşları paklitaksel yüklü makrofajdan türetilen eksozomların, paklitaksel yüklü lipozomlara kıyasla 3LL-M227 fare Lewis akciğer kanseri hücre hattında hücre alımını önemli ölçüde arttırdığını bulmuştur (Kim ve ark. 2016). Öte yandan hayvan tümör modellerinde serbest ilaçlarla karşılaştırıldığında, eksozom aracılı kemoterapi verilmesi, ilaç etkilerini artırabilir. Örneğin, antimitotik kemoterapi ilacı paklitaksel, sonikasyon yoluyla eksozomlara yüklenebilir. Ve bu yüklü eksozomlar, serbest paklitakselden in vitro olarak ilaca dirençli kanser hücrelerine karşı 50 kat daha fazla sitotoksik olarak değerlendirilir (Kim ve ark. 2016). Ek olarak, serbest ilaçlarla karşılaştırıldığında, eksozom tabanlı dağıtım platformu yan etkileri büyük ölçüde azaltabilir. Çalışmalar, farklı kemoterapötik ilaçlarla kaplanmış eksozomların farelerin tümör dokularına taşındığını ve tümör büyümesini engelleyebileceğini göstermiştir, ancak serbest ilacın eşdeğer yan

etkileri gözlemlenmemiştir (Batrakova ve Kim 2015). Son çalışmalar, eksozom yüzey modifikasyonunun, oligonükleotit bağlama yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildiğini göstermiştir. Bu tür kargo sadece potansiyel olarak hücre fonksiyonunu değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda hücreden hücreye taşımayı da değiştirebilir (Yernei ve ark. 2019). Üçlü negatif meme kanseri, meme kanserinin bir alt tipidir ve en metastatik ve tekrarlayan özelliğe sahiptir. Li ve ark. üçlü negatif meme kanseri hücre yüzeylerinde aşırı eksprese edilen hepatosit büyüme faktörü için bir tirozin kinaz reseptörü olan c-Met'i hedefleyen bir peptit ile eksozomların yüzeyini değiştirmiştir (Li ve ark. 2020). Ayrıca eksozomların, doksorubisinin hücresel alım verimliliğini ve antitümör etkinliğini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (Li ve ark. 2020). Eksozomlar ayrıca Wnt, Notch, Hippo, Hedgehog, NF-κB ve TGF-β yolları gibi KKH'ye özgü sinyal yollarını hedefleyerek KKH'leri etkileyebilir. Bu yollar, kendini yenileme, farklılaşma ve KKH'lerin tümörijenezi gibi bir dizi biyolojik işlevi sürdürmek için büyük önem taşır. Eksozom yükleme inhibitörleri (miRNA veya siRNA) kullanılarak KKH'lerin seçici olarak hedeflenmesinin başarılabilir olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark. 2016).

6.2. Eksozom Temelli Anti-Tümör Aşısı

TEX'lerin bağışıklık sistemi üzerinde immünosupresif veya immünostimülatör olmak üzere ikili bir etkisi vardır. Çok sayıda araştırma, TEX'lerin DC'lerin olgunlaşmasına müdahale edebileceğini, NK hücrelerinin aktivasyonunu zayıflatabileceğini, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreleri indükleyebileceğini ve makrofajları tümör teşvik edici fenotipe dönüştürebileceğini göstermiştir (Whiteside 2016, Chen ve ark. 2017, Olejarz ve ark. 2020). Kanser hastalarının dolaşım sistemindeki aktive edilmiş CD8+ efektör T hücrelerinin, TEX'lerin birçok immüno-inhibitör mekanizmasından biri olan ve hastanın genel bağışıklık sistemini baskılayan TEX'ler tarafından apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Whiteside 2016). Bununla birlikte eksozomlar, tümör progresyonu üzerinde önemli terapötik etkilerle birlikte antitümör immün tepkilerini başlatabilir (Huang ve ark. 2018). İn vitro kültüre edilmiş karaciğer kanseri hücreleri tarafından üretilen eksozomlarda bol miktarda alfa fetoprotein, DC'lerin antijen sunma işlevini uyarabilir, CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu indükleyebilir, enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını düzenleyebilir ve immün kaynaklı apoptozu geliştirebilir (Rao ve ark. 2016, Shi ve ark. 2018, Wang ve ark. 2019). Xie ve arkadaşlarının çalışmasına göre, eksozomlar tarafından geliştirilen bir aşının, antitümör bağışıklığında etkili olduğu ifade edilmiştir. Çalışmalarında, MM (multipl miyelom) hücrelerinden alınan eksozomlar, anti-tümör bağışıklık tepkilerini uyarmak ve MM hücre dizilerinde profilaktik bağışıklık oluşturmak için kullanılmıştır (Xie ve ark. 2010, Li ve ark. 2019). Hasta serumlarından elde edilen ve zenginleştirilmiş TEX'ler, DC aşılaması için

optimize edilmiş, bireye özgü antijen kaynağı sağlayabilir (Gu ve ark. 2015). Kanser hedefli tedavinin uygulanmasında büyük potansiyele sahip TEX'lerin avantajlarından tam olarak nasıl yararlanılacağı ve tümör bağışıklığını düzenlemek için dezavantajlarının nasıl atlanacağının belirlenebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Liu ve ark. 2015).

7. Tartışma

Kanserle ilgili eksozomlar, kanser hücreleri, KKH'ler veya tümör mikroçevresi ile ilişkili hücreler tarafından üretilir. Proteinler, DNA, mRNA, miRNA, lncRNA ve circRNA gibi çok sayıda bileşen içerirler. Bazıları biyobelirteç görevi görür, bu avantajı kanserin erken tespiti, erken tanısı, prognozunun tahmini ve terapötik etkinlik değerlendirmesi için kullanılabilir. İçeriğin bir kısmı, kanser hücreleri arasında veya tümör mikroçevresi ile ilişkili hücrelere sahip kanser hücreleri arasında sinyal iletiminin aracıları olarak hareket eder ve tümör gelişimine, invazyonuna, metastazına ve ilaç direncine katkıda bulunur. Buna dayanarak, tümör baskılayıcı proteinler, nükleik asit bileşenleri veya hedefe yönelik ilaçlarla birlikte tasarlanmış eksozomlara dayanan yeni stratejiler geliştirebilir. Eksozomların nasıl üretildiğinin moleküler mekanizmasını netleştirmeye çalışan birçok çalışma olmasına rağmen, eksozomların tanısal ve terapötik potansiyelini klinik bir gerçeklik haline getirmek için daha fazla çabaya ihtiyaç vardır. Devam eden araştırma çalışmaları ile yakın gelecekte, doğal taşıyıcılar olarak eksozomların avantajlarından tam olarak yararlanılabilecek ve eksozomlara dayalı kanser tedavi stratejilerinde büyük ilerlemeler kaydedilecektir.

8. Kaynaklar

Ruivo, C. F., Adem, B., Silva, M. & Melo, S. A. (2017). The biology of cancer exosomes: insights and new perspectives. Cancer Res, 77, 6480–6488.

Johnstone, R. M., Adam, M., Hammond, J. R., Orr, L. & Turbide, C. (1987). Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). J. Biol. Chem, 262, 9412–9420.

Kalluri, R. & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science, 367, https://doi.org/ 10.1126/ science.aau6977.

Skotland, T., Sandvig, K. & Llorente, A. (2017). Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward. Prog. lipid Res, 66, 30–41.

Puhka, M. et al. (2017). Metabolomic profiling of extracellular vesicles and alternative normalization methods reveal enriched metabolites and strategies to study prostate cancer-related changes. Theranostics, 7, 3824–3841.

Schey, K. L., Luther, J. M. & Rose, K. L. (2015). Proteomics characterization of exosome cargo. Methods, 87, 75–82.

van den Boorn, J. G., Dassler, J., Coch, C., Schlee, M. & Hartmann, G. (2013). Exosomes as nucleic acid nanocarriers. Adv. Drug Deliv. Rev, 65, 331–335.

Tai, Y. L., Chen, K. C., Hsieh, J. T. & Shen, T. L. (2018). Exosomes in cancer development and clinical applications. Cancer Sci, 109, 2364–2374.

Wortzel, I., Dror, S., Kenific, C. M. & Lyden, D. (2019). Exosome-mediated metastasis: communication from a distance. Dev. Cell, 49, 347–360.

Ibrahim, A. & Marban, E. (2016). Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. Annu Rev. Physiol, 78, 67–83.

Colombo, M. et al. (2013). Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. J. Cell Sci, 126, 5553–5565.

Hessvik, N. P. & Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. Cell Mol. Life Sci, 75, 193–208.

Schoneberg, J., Lee, I. H., Iwasa, J. H. & Hurley, J. H. (2017). Reverse-topology membrane scission by the ESCRT proteins. Nat. Rev. Mol. Cell Biol, 18, 5–17.

Hurley, J. H. & Hanson, P. I. (2010). Membrane budding and scission by the ESCRT machinery: it's all in the neck. Nat. Rev. Mol. Cell Biol, 11, 556–566.

Tian, X., Shen, H., Li, Z., Wang, T. & Wang, S. (2019). Tumor-derived exosomes, myeloid-derived suppressor cells, and tumor microenvironment. J. Hematol. Oncol, 12, 84.

Mimeault, M. & Batra, S. K. (2014). Molecular biomarkers of cancer stem/progenitor cells associated with progression, metastases, and treatment resistance of aggressive cancers. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev, 23, 234–254.

Xu, R., Greening, D. W., Zhu, H. J., Takahashi, N. & Simpson, R. J. (2016). Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application. J. Clin. Invest, 126, 1152–1162.

Li, P., Kaslan, M., Lee, S. H., Yao, J. & Gao, Z. (2017). Progress in exosome isolation techniques. Theranostics, 7, 789–804.

Lee, K., Shao, H., Weissleder, R. & Lee, H. (2015). Acoustic purification of extracellular microvesicles. ACS Nano, 9, 2321–2327.

Davies, R. T. et al. (2012). Microfluidic filtration system to isolate extracellular vesicles from blood. Lab. Chip, 12, 5202–5210.

Xie, F. et al. (2019). Extracellular vesicles in cancer immune microenvironment and cancer immunotherapy. Adv. Sci, 6, 1901779.

Xu, J., Liao, K. & Zhou, W. (2018). Exosomes regulate the transformation of cancer cells in cancer stem cell homeostasis. Stem Cells Int, 2018, 4837370.

Segura, E. et al. (2005). ICAM-1 on exosomes from mature dendritic cells is critical for efficient naive T-cell priming. Blood, 106, 216–223.

Milane, L., Singh, A., Mattheolabakis, G., Suresh, M. & Amiji, M. M. (2015). Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. J. Control Release, 219, 278–294.

Yang, F. et al. (2017). Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts. Mol. Cancer, 16, 148.

Treiber, T., Treiber, N. & Meister, G. (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. Nat. Rev. Mol. Cell Biol, 20, 5–20.

Kanaoka, R. et al. (2018). Usefulness of plasma exosomal microRNA-451a as a noninvasive biomarker for early prediction of recurrence and prognosis of non-small cell lung cancer. Oncology, 94, 311–323.

Fortunato, O., Gasparini, P., Boeri, M. & Sozzi, G. (2019). Exo-miRNAs as a new tool for liquid biopsy in lung cancer. Cancers, 11, 888.

Endzelins, E. et al. (2017). Detection of circulating miRNAs: comparative analysis of extracellular vesicle-incorporated miRNAs and cell-free miRNAs in whole plasma of prostate cancer patients. BMC Cancer, 17, 730.

Huang, X. et al. (2015). Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. Eur. Urol, 67, 33–41.

Sun, Z. P. et al. (2017). MicroRNA expression profiling in exosomes derived from gastric cancer stem-like cells. Oncotarget, 8, 93839–93855.

Shi, Y. et al. (2020). Exosomal miR-1246 in serum as a potential biomarker for early diagnosis of gastric cancer. Int. J. Clin. Oncol, 25, 89–99.

Huang, J. et al. (2019). Exosome-mediated transfer of miR-1290 promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer via NKD1. Acta Biochim. Biophys. Sin, 51, 900–907.

Nedaeinia, R. et al. (2017). Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer. Cancer Gene Ther, 24, 48–56.

Puik, J. R. et al. (2017). miRNA profiling for diagnosis, prognosis and stratification of cancer treatment in cholangiocarcinoma. Pharmacogenomics, 18, 1343–1358.

Hu, C., Meiners, S., Lukas, C., Stathopoulos, G. T. & Chen, J. (2020). Role of exosomal microRNAs in lung cancer biology and clinical applications. Cell Prolif, e12828, https://doi.org/10.1111/cpr.12828.

Grimolizzi, F. et al. (2017). Exosomal miR-126 as a circulating biomarker in non-small-cell lung cancer regulating cancer progression. Sci. Rep, 7, 15277.

Hsu, Y. L. et al. (2017). Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1. Oncogene, 36, 4929–4942.

Wei, F. et al. (2017). Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p. Mol. Cancer, 16, 132.

Baroni, S. et al. (2016). Exosome-mediated delivery of miR-9 induces cancer-associated fibroblast-like properties in human breast fibroblasts. Cell Death Dis, 7, e2312.

Zhao, W. et al. (2019). Recent progress in characterizing long noncoding RNAs in cancer drug resistance. J. Cancer, 10, 6693–6702.

Hewson, C. & Morris, K. V. (2016). Form and function of exosome-associated long noncoding RNAs in cancer. Curr. Top. Microbiol. Immunol, 394, 41–56.

Wang, M. et al. (2019). The functional roles of exosomal long non-coding RNAs in cancer. Cell Mol. Life Sci, 76, 2059–2076.

Li, J. et al. (2017). LncRNA-ATB: an indispensable cancer-related long noncoding RNA. Cell Prolif. 50, e12381.

Deng, H. et al. (2016). Role of long non-coding RNA in tumor drug resistance. Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodev. Biol. Med, 37, 11623–11631.

Chen, Q. N., Wei, C. C., Wang, Z. X. & Sun, M. (2017). Long non-coding RNAs in anticancer drug resistance. Oncotarget, 8, 1925–1936.

Kristensen, L. S. et al. (2019). The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. Nat. Rev. Genet, 20, 675–691.

Fanale, D., Taverna, S., Russo, A. & Bazan, V. (2018). Circular RNA in exosomes. Adv. Exp. Med. Biol, 1087, 109–117.

Bao, C., Lyu, D. & Huang, S. (2016). Circular RNA expands its territory. Mol. Cell Oncol, 3, e1084443.

Cheng, X. et al. (2018). Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein. Ann. Rheum. Dis, 77, 770–779.

Li, J. et al. (2018). Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis. J. Exp. Clin. Cancer Res, 37, 177.

Zhou, R. et al. (2018). The decade of exosomal long RNA species: an emerging cancer antagonist. Mol. Cancer, 17, 75.

Smid, M. et al. (2019). The circular RNome of primary breast cancer. Genome Res, 29, 356–366.

Roma-Rodrigues, C., Mendes, R., Baptista, P. V. & Fernandes, A. R. (2019). Targeting tumor microenvironment for cancer therapy. Int. J. Mol. Sci, 20, 840.

Wang, J. et al. (2016). Multiple myeloma exosomes establish a favourable bone marrow microenvironment with enhanced angiogenesis and immunosuppression. J. Pathol, 239, 162–173.

Li, I. & Nabet, B. Y. (2019). Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance. Mol. Cancer, 18, 32.

Zhao, H. et al. (2016). Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. Elife, 5, e10250.

Whiteside, T. L. (2016). Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. Adv. Clin. Chem, 74, 103–141.

Yang, X., Li, Y., Zou, L. & Zhu, Z. (2019). Role of exosomes in crosstalk between cancerassociated fibroblasts and cancer cells. Front. Oncol, 9, 356.

Huang, T. X., Guan, X. Y. & Fu, L. (2019). Therapeutic targeting of the crosstalk between cancer-associated fibroblasts and cancer stem cells. Am. J. Cancer Res, 9, 1889–1904.

Hu, Y. B. et al. (2019). Exosomal Wnt-induced dedifferentiation of colorectal cancer cells contributes to chemotherapy resistance. Oncogene, 38, 1951–1965.

Savardashtaki, A. et al. (2019). miRNAs derived from cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. Epigenomics, 11, 1627–1645.

Richards, K. E. et al. (2017). Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. Oncogene, 36, 1770–1778.

Li, W. et al. (2017). TGFbeta1 in fibroblasts-derived exosomes promotes epithelialmesenchymal transition of ovarian cancer cells. Oncotarget, 8, 96035–96047.

Hao, Y., Baker, D. & Ten Dijke, P. (2019). TGF-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. Int. J. Mol. Sci, 20, 2767.

Ren, Y. et al. (2018). Paracrine and epigenetic control of CAF-induced metastasis: the role of HOTAIR stimulated by TGF-ss1 secretion. Mol. Cancer, 17, 5.

Sun, Z., Wang, L., Dong, L. & Wang, X. (2018). Emerging role of exosome signalling in maintaining cancer stem cell dynamic equilibrium. J. Cell. Mol. Med, 22, 3719–3728.

Li, W. et al. (2019). Exosomal FMR1-AS1 facilitates maintaining cancer stem-like cell dynamic equilibrium via TLR7/NFkappaB/c-Myc signaling in female esophageal carcinoma. Mol. Cancer, 18, 22.

Cheng, Z. et al. (2019). Exosome-transmitted p120-catenin suppresses hepatocellular carcinoma progression via STAT3 pathways. Mol. Carcinog, 58, 1389–1399.

Wang, J., Zheng, Y. & Zhao, M. (2016). Exosome-based cancer therapy: implication for targeting cancer. Stem Cells Front. Pharmacol, 7, 533.

Deng, H. et al. (2018). Lipid, protein, and microRNA composition within mesenchymal stem cell-derived exosomes. Cell Reprogram, 20, 178–186.

Seo, M. et al. (2018). Stemness-attenuating miR-503-3p as a paracrine factor to regulate growth of cancer stem cells. Stem Cells Int, 2018, 4851949.

Sharma, A. (2018). Role of stem cell derived exosomes in tumor biology. Int J. Cancer, 142, 1086–1092.

Hossain, A. et al. (2015). Mesenchymal stem cells isolated from human gliomas increase proliferation and maintain stemness of glioma stem cells through the IL-6/ gp130/STAT3 pathway. Stem Cells, 33, 2400–2415.

Figueroa, J. et al. (2017). Exosomes from glioma-associated mesenchymal stem cells increase the tumorigenicity of glioma stem-like cells via transfer of miR-1587. Cancer Res, 77, 5808–5819.

Toh, W. S., Lai, R. C., Zhang, B. & Lim, S. K. (2018). MSC exosome works through a protein-based mechanism of action. Biochem. Soc. Trans, 46, 843–853.

Lee, C. et al. (2012). Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. Circulation, 126, 2601–2611.

Pakravan, K. et al. (2017). MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF- 1alpha/VEGF signaling axis in breast cancer cells. Cell Oncol, 40, 457–470.

Yong, S. B. et al. (2019). Non-viral nano-immunotherapeutics targeting tumor microenvironmental immune cells. Biomaterials, 219, 119401.

Ramos-Zayas, Y. et al. (2019). Immunotherapy for the treatment of canine transmissible venereal tumor based in dendritic cells pulsed with tumoral exosomes. Immunopharmacol. Immunotoxicol, 41, 48–54.

Ning, Y. et al. (2018). Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response. Immunol. Lett, 199, 36–43.

Seo, N., Akiyoshi, K. & Shiku, H. (2018). Exosome-mediated regulation of tumor immunology. Cancer Sci, 109, 2998–3004.

Berchem, G. et al. (2016). Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF-beta and miR23a transfer. Oncoimmunology, 5, e1062968.

Muller, L., Mitsuhashi, M., Simms, P., Gooding, W. E. & Whiteside, T. L. (2016). Tumor derived exosomes regulate expression of immune function-related genes in human T cell subsets. Sci. Rep, 6, 20254.

Whiteside, T. L. (2013). Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). Biochem. Soc. Trans, 41, 245–251.

Okoye, I. S. et al. (2014). MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells. Immunity, 41, 89–103.

Steinbichler, T. B. et al. (2019). Therapy resistance mediated by exosomes. Mol. Cancer, 18, 58.

Vu, T. & Datta, P. K. (2017). Regulation of EMT in colorectal cancer: a culprit in metastasis. Cancers, 9, 171.

Khan, A. Q. et al. (2019). Role of miRNA-regulated cancer stem cells in the pathogenesis of human malignancies. Cells, 8, 840.

Grelet, S. et al. (2017). A regulated PNUTS mRNA to lncRNA splice switch mediates EMT and tumour progression. Nat. Cell Biol, 19, 1105–1115.

Liang, H. et al. (2018). LncRNA PTAR promotes EMT and invasion-metastasis in serous ovarian cancer by competitively binding miR-101-3p to regulate ZEB1 expression. Mol. Cancer, 17, 119.

Rahman, M. A. et al. (2016). Lung cancer exosomes as drivers of epithelial mesenchymal transition. Oncotarget, 7, 54852–54866.

Liu, H. et al. (2020). Colorectal cancer-derived exosomal miR-106b-3p promotes metastasis by down-regulating DLC-1 expression. Clin. Sci, 134, 419–434.

Li, Z. et al. (2018). Tumor-derived exosomal lnc-Sox2ot promotes EMT and stemness by acting as a ceRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncogene, 37, 3822–3838.

Han, Q. et al. (2019). Vps4A mediates the localization and exosome release of betacatenin to inhibit epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. Cancer Lett, 457, 47–59.

Kalra, H. et al. (2019). Extracellular vesicles containing oncogenic mutant beta-catenin activate Wnt signalling pathway in the recipient cells. J. Extracell. Vesicles, 8, 1690217.

Liu, X. et al. (2015). Roles of signaling pathways in the epithelial-mesenchymal transition in cancer. Asian Pac. J. Cancer Prev, 16, 6201–6206.

Tsubakihara, Y. & Moustakas, A. (2018). Epithelial-mesenchymal transition and metastasis under the control of transforming growth factor beta. Int. J. Mol. Sci, 19, 3672.

Kim, H. et al. (2020). The emerging roles of exosomes as EMT regulators in cancer. Cells, 9, https://doi.org/10.3390/cells9040861.

Qu, Z. et al. (2019). Exosomes derived from HCC cells with different invasion characteristics mediated EMT through TGF-beta/Smad signaling pathway. Onco Targets Ther, 12, 6897–6905.

Ma, J. et al. (2020). WSZG inhibits BMSC-induced EMT and bone metastasis in breast cancer by regulating TGF-beta1/Smads signaling. Biomed. Pharmacother, 121, 109617, https://doi.org/10. 1016/j. biopha.2019.109617.

Olea-Flores, M. et al. (2019). Extracellular-signal regulated kinase: a central molecule driving epithelial-mesenchymal transition in cancer. Int. J. Mol. Sci, 20, 2885.

Ha, D., Yang, N. & Nadithe, V. (2016). Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. Acta Pharmaceutica Sin, 6, 287–296.

Gilligan, K. E. & Dwyer, R. M. (2017). Engineering exosomes for cancer therapy. Int. J. Mol. Sci, 18, 1122.

Srivastava, A. et al. (2018). Exosomes as theranostics for lung cancer. Adv. Cancer Res, 139, 1–33.

Blanco, E., Shen, H. & Ferrari, M. (2015). Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. Nat. Biotechnol, 33, 941–951.

Kamerkar, S. et al. (2017). Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. Nature, 546, 498–503.

Kim, M. S. et al. (2016). Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. Nanomedicine, 12, 655–664.

Batrakova, E. V. & Kim, M. S. (2015). Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. J. Control Release, 219, 396–405.

Yerneni, S. S. et al. (2019). Rapid on-demand extracellular vesicle augmentation with versatile oligonucleotide tethers. ACS Nano, 13, 10555–10565.

Li, S. et al. (2020). Engineering macrophage-derived exosomes for targeted chemotherapy of triple-negative breast cancer. Nanoscale, 12, 10854–10862.

Chen, W., Jiang, J., Xia, W. & Huang, J. (2017). Tumor-related exosomes contribute to tumor-promoting microenvironment: an immunological perspective. J. Immunol. Res, 2017, 1073947.

Whiteside, T. L. (2016). Exosomes and tumor-mediated immune suppression. J. Clin. Investig, 126, 1216–1223.

Olejarz, W., Dominiak, A., Zolnierzak, A., Kubiak-Tomaszewska, G. & Lorenc, T. (2020). Tumor-derived exosomes in immunosuppression and immunotherapy. J. Immunol. Res, 2020, 6272498.

Huang, Y., Liu, K., Li, Q., Yao, Y. & Wang, Y. (2018). Exosomes function in tumor immune microenvironment. Adv. Exp. Med. Biol, 1056, 109–122.

Wang, H., Lu, Z. & Zhao, X. (2019). Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer. J. Hematol. Oncol, 12, 133.

Rao, Q. et al. (2016). Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro. Hepatology, 64, 456–472.

Shi, S. et al. (2018). Dendritic cells pulsed with exosomes in combination with PD-1 antibody increase the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma model. Transl. Oncol, 11, 250–258.

Li, M., Xia, B., Wang, Y., You, M. J. & Zhang, Y. (2019). Potential therapeutic roles of exosomes in multiple myeloma: a systematic review. J. Cancer, 10, 6154–6160.

Xie, Y. et al. (2010). Membrane-bound HSP70-engineered myeloma cell-derived exosomes stimulate more efficient CD8(+) CTL- and NK-mediated antitumour immunity than exosomes released from heat-shocked tumour cells expressing cytoplasmic HSP70. J. Cell. Mol. Med, 14, 2655–2666.

Gu, X., Erb, U., Buchler, M. W. & Zoller, M. (2015). Improved vaccine efficacy of tumor exosome compared to tumor lysate loaded dendritic cells in mice. Int. J. Cancer, 136, 74–84.

Liu, Y., Gu, Y. & Cao, X. (2015). The exosomes in tumor immunity. Oncoimmunology, 4, e1027472.

Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research

CHAPTER 48

Aquaporin (AQP) Su Kanalları, Dağılımları, veAQP4'ün Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Fonksiyonları

(Tansu Kuşat, Emrah Sur)

Aquaporin (AQP) Su Kanalları, Dağılımları, veAQP4'ün Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Fonksiyonları

Tansu Kuşat[1], Emrah Sur[2]
[1]*Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji ABD,*
E-mail:tansuvetkusat@hotmail.com
[2]*Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD,*
E-mail:emrahsur@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Hücre, temel yapısı çift katlı fosfolipid tabakası olan plazma zarı ile çevrili durumdadır. Bu zarlardan, suyun hücre içine ve dışına taşınması hücrenin hacmi, şekli ve metabolizmasının korunmasında önemlidir. Ayrıca çok hücreli organizmalarda doku ve organlara su transferinde de öneme sahiptir. Su, basit difüzyonla çift katlı lipit tabakasına yavaş bir şekilde nüfuz edebilir. Bazı özel hücre zarları ise daha yüksek su geçirgenliğine sahiptir. Bu hücrelerde bulunan ve su kanalı proteinleri olarak bilinen aquaporinler, zar boyunca suyun aktif hareketine aracılık ederler (Matsuzaki ve ark 2002).

Su kanalları ilk olarak 1988 yılında insan eritrosit membranlarında 28 kDa'lık yeni bir integral membran proteini olarak tanımlanmıştır (Denker ve ark 1988, Matsuzaki ve ark 2002). Bu protein "kanal oluşturucu entegre protein (Channel-forming integral protein of 28 kDa-CHIP28)" olarak adlandırılmıştır (Preston ve Agre 1991). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise CHIP28'in membran su kanallarının fonksiyonel bir birimi olduğu gösterilmiştir (Preston ve ark 1992, Matsuzaki ve ark 2002). 'Aquaporin' (AQP) ise bir grup su kanalı molekülüne verilen isimdir (Agre ve ark 1993) ve günümüzde CHIP28, AQP1 olarak anılmaktadır.

AQP'ler, mikroorganizmalar (Calamita 2000), hayvanlar (Agre ve ark 2002, Agre ve Kozono 2003) ve bitkilerde biyolojik membranlarda yer alan ve suyun yanı sıra küçük çözünmüş maddelerin hareketini kolaylaştıran membran proteinleri ailesinin üyeleri olarak tanımlanmıştır (Schäffner 1998, Johansson ve ark 2000, Mobasheri ve ark 2007). Vücutta pek çok farklı dokuda bulunan AQP'in böbrek, akciğer, tükürük bezi ve beyin gibi sıvı taşınmasının hızlı ve hayati öneme sahip olduğu organlarda yüksek oranda bulunduğu belirtilmiştir (Beitz ve ark 2003). Bu su kanallarının epitel ve endotel bariyerlerinin su geçirgenliğinin düzenlenmesinde görev aldığı bildirilmiştir (Verkman ve Mitra 2000, Verkman 2002).

Bu ailenin üyeleri iki farklı kanal türünü kodlayabilir. Bunlar, sadece suyu taşıyan AQP'ler ve gliserol gibi küçük nötr çözünen maddeleri de

taşıyan "aquagliseroporinler"dir (Agre ve ark 2002). Şu anda insan genomunda aquaporin gen ailesinin (AQP0-12) 13 izoformu tanımlanmıştır (Calamita 2000, Mobasheri ve ark 2007). Her izoform, farklı bir gen tarafından kodlanmaktadır (Agre ve ark 1995). Her bir aquaporin izoformuna özgü antikorların üretimi, aquaporinlerin farklı dokulardaki lokalizasyonları hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. İmmünohistokimyasal analizlere ek olarak fizyolojik ve biyokimyasal analizler, AQP'lerin fonksiyonel rollerinin anlaşılmasına da yardımcı olmuştur (Matsuzaki ve ark 2002).

2. Aquaporin Su Kanalları (AQP)

AQP su kanalları bitkiler, mayalar, bakteriler, çeşitli alt organizmalar, amfibiler ve memelilerden klonlanmış 10 proteinden çok daha fazlasını içermektedir. Son yıllarda AQP klonlaması, genetik, doku lokalizasyonu, gelişimsel ve düzenlenmiş ekspresyon, transgenik fare modelleri ve yapı / fonksiyon analizleri üzerine birçok çalışma yapılmış ve AQP'lerin biyolojisi ve fonksiyonları hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir (Verkman ve Mitra 2000).

Günümüzde AQP'ler, plazma zarı ozmotik geçirgenliğini artıran bir su kanalı proteinleri ailesi olarak bilinmektedir. Aslında AQP'lerin alyuvarların hücre zarlarında difüzyonla suyun geçişini sağlayan basit bir su kanalından daha fazlası olduğu düşünülmüştür (Sidel ve Solomon 1957). Peter Agre 1988'de AQP1 (Denker ve ark 1988) olarak adlandırılan ilk su kanalının keşfini gerçekleştirmiş ve 2003 yılında kimya alanında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. Bunun ardından plazma membranlarında AQP1 eksprese eden kurbağa oositlerinin eksprese etmeyen oositlere göre ozmotik lizise çok daha duyarlı olduğu gösterilmiş ve böylece AQP1'in suyu taşıdığı kanıtlanmıştır (Preston ve ark 1992, Tait ve ark 2008).

Bugüne kadar memelilerde en az 13 AQP ve daha düşük organizmalarda 300'den fazla AQP bulunmuştur. AQP'ler, hücre zarlarında tetramerler olarak birleşen proteinlerdir (Agre ve ark 2002, Verkman 2005). AQP'ler, gliserol ve bazı polar molekülleri de geçiren akuagliseroporinler (AQP3, AQP7, AQP9) dışında seçici olarak suyu geçiren kanallardır. AQP'lerin farklı dokulardaki rolleri hakkında edinilen bilgilerin çoğu, AQP-taşımayan fareler ile yapılan deneylerden gelmektedir. Genel olarak, AQP'ler epitel boyunca su geçirgenliğini arttırır, böylece hızlı su akışının aktif tuz taşınmasına eşlik etmesine izin verir (Tait ve ark 2008).

2.1. Aquaporin Su Kanallarının (AQP) Dağılımı

Çeşitli AQP izoformlarının lokalizasyonları, Northern blot, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), in situ hibridizasyon,

Western blot ve immünohistokimyasal analizlerle incelenmiştir (Matsuzaki ve ark 2002).

2.1.1. Sindirim Sistemi

Sindirim sistemi boyunca AQP 3, 4, 8 ve 10 eksprese edilmiştir. AQP3 su kanallarının ağız boşluğundan ön mideye (glandüler olmayan bölüm) kadar üst sindirim sistemi ve distal kolondan anüse kadar olan alt sindirim kanalı epitelinde mevcut olduğu gösterilmiştir. AQP3'ün sürekli olarak çevreye maruz kalan bu epitelde ozmoprotektif rol oynayabileceği belirtilmiştir (Matsuzaki ve ark 1999, Matsuzaki ve ark 2000). AQP4 su kanallarının, midede paryetal hücrelerin bazolateral membranında lokalize olduğu ve asit/sıvı sekresyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (Frigeri ve ark 1995). Tani ve ark (2001) duodenum, jejunum ve kolondaki AQP8'in immünohistokimyasal lokalizasyonunu incelemişler ve AQP8'in plazma membranı ile sınırlı olmadığını ve bağırsakta su emilimindeki fonksiyonel rolünün belirsiz olduğunu bulmuşlardır. Son zamanlarda, AQP10 su kanallarının insan ince bağırsağında immünohistokimyasal lokalizasyonu da gösterilmiştir (Hatakeyama ve ark 2001).

AQP8 ve 9 su kanalları ise karaciğerde tanımlanmıştır. Bu kanalların sırasıyla safra kanalikülüne bakan apikal membranda ve Disse boşluğuna bakan bazal membranda lokalize olduğu tespit edilmiştir (Elkjær ve ark 2000, Nihei ve ark 2001, Tani ve ark 2001).

AQP5 ise sıçan tükürük bezlerinde immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu su kanallarının submandibular, parotis ve sublingual sekretuar asiner hücrelerin apikal membranında lokalize olduğu tespit edilmiştir. Bu kanalların tükrük salgısında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (He ve ark 1996, Nielsen ve ark 1997, Matsuzaki ve ark 1999). AQP5 tükürük asiner hücrelerinde eksprese edilmesine rağmen, pankreas sıvısı salgılayan pankreas asiner hücrelerinde mevcut olmadığı bulunmuştur. Tani ve ark (2001) tarafından, pankreas sıvısının salgılanmasında rol oynadığı düşünülen sıçan pankreas asiner hücrelerinin apikal membranında AQP8'in lokalizasyonu gösterilmiştir.

2.1.2. Solunum Sistemi

AQP 1, 3, 4 ve 5 su kanallarının solunum sisteminde varlığı gösterilmiştir. AQP1 su kanallarının, nazofarinksten akciğere kadar solunum sistemi boyunca subepitelyal dokulardaki kılcal damar endotellerinde bulunduğu tespit edilmiştir (Nielsen ve ark 1997). Akciğerlerdeki AQP5'in, alveolar tip I pnömositin apikal membranında lokalizasyonu gösterilmiştir. AQP1 ile birlikte AQP5 su kanallarının, kan- hava bariyeri arasındaki su transferinde rol oynadığı belirtilmiştir (Nielsen ve ark 1997). AQP3'ün

respiratorik mukozadaki bazal hücrelerde ve burun boşluğundan intrapulmoner bronşlara kadar epiteldeki bazı siliyer hücrelerin bazolateral zarında lokalize olduğu gösterilmiştir (Matsuzaki ve ark 1999). Nielsen ve ark (1997) tarafından AQP4'ün trakea ve bronşiyal epiteldeki bazı kolumnar hücrelerde lokalizasyonu gösterilmiştir. AQP3 ve AQP4 su kanallarının, hücre hacminin düzenlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (Matsuzaki ve ark 2002).

2.1.3. Ürogenital Sistem

Memeli böbreğinde, idrar yoğunlaştırılması sürecinde yüksek derecede su emilimi meydana gelir. Böbrekte AQP 1–4 ve 6–8'in mevcut olduğu gösterilmiştir. AQP1 su kanallarının, proksimal tübüllerin kıvrımlı ve düz kısımlarının içini döşeyen epitel hücrelerinin hem apikal hem de bazolateral membranlarında, inen vasa recta ve inen Henle kulpunun ince kollarında lokalize olduğu bulunmuştur (Nielsen ve ark 1993, Nielsen ve ark 1995). AQP2 (Fushimi ve ark 1993), AQP3 (Ishibashi ve ark 1994) ve AQP4'ün (Terris ve ark 1995) duktus kollektivusların ana hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir.

Testiste AQP7, 8 ve 9 su kanalları tespit edilmiştir. AQP7 ve AQP8 su kanallarının seminifer tübüllerde lokalize olduğu gözlenmiştir. AQP7 su kanalları ise uzun spermatidler, testiküler spermatozoa ve seminifer epitelde kalan residual cisimlerde bulunmuştur (Suzuki-Toyota ve ark 1999). AQP8, residual cisimleri veya spermatojenik hücreleri çevreleyen Sertoli hücrelerinin dallanmış sitoplazmik zarlarında tespit edilmiştir (Tani ve ark 2001). Her iki su kanalının spermatojenik hücrelerin olgunlaşmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. Peritübüler intersitisyumdaki AQP9 su kanallarının, testosteron üreten Leydig hücrelerinin plazma zarında lokalize olduğu belirlenmiştir (Elkjær ve ark 2000, Nihei ve ark 2001).

2.1.4. Duyu Sistemi

Son zamanlarda moleküler bir su kanalı olduğu gösterilen ve şu anda AQPO olarak adlandırılan (Mulders ve ark 1995) MIP26 proteini, lens-fiber hücrelerinde bol miktarda eksprese edilmiştir (Zampighi ve ark 1989). Ayrıca, AQP 1, 3, 4 ve 5 su kanalları da gözde tespit edilmiştir. Hamann ve ark (1998) tarafından bu su kanallarının insan ve fare gözünde lokalizasyonu gösterilmiştir.

2.1.5. Kas ve İskelet Sistemi

AQP4, iskelet kası dokusunda da eksprese edilmiştir (Frigeri ve ark 1995, Frigeri ve ark 1998). Ancak sadece hızlı kasılan liflerin sarkolemmasında lokalize olduğu belirlenmiştir (Frigeri ve ark 1998). AQP4 su kanalları kalp

veya düz kaslarda tespit edilememiştir (Nielsen ve ark 1993, Frigeri ve ark 1995).

2.1.6. Sinir Sistemi

AQP1 su kanallarının, koroid pleksus'un üzerini döşeyen ependimal hücrelerin apikal mikrovilluslarında lokalize olduğu tespit edilmiştir (Nielsen ve ark 1993). AQP3'ün, beyin yüzeyini kaplayan meningeal tabakalardaki hücrelerde bulunduğu belirtilirken (Ma ve ark 1994, Frigeri ve ark 1995), AQP4 su kanallarının meningeal hücreler, beyin ventriküllerini kaplayan ependimal hücreler ve beyindeki glial hücrelerde lokalize olduğu tespit edilmiştir (Frigeri ve ark 1995, Nielsen ve ark 1997). Bu su kanallarının beyin omurilik sıvısının transferinde ve dolayısıyla beyin hacminin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilmiştir (Matsuzaki ve ark 2002).

En yüksek düzeyde beyincikte, en düşük seviyeleri ise hipokampus, diensefalus ve kortekste tespit edilen ayrıca kan – beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeri gibi beyin-sıvı arayüzleriyle de ilişkili olan AQP4 su kanallarının MSS için özel bir önemi bulunmaktadır (Verkman 2011, Hubbard ve ark 2015).

AQP4 su kanalları, merkezi sinir sistemindeki kan damarlarını çevreleyen perivasküler astrositlerin sitoplazmik uzantılarının damarlara temas ettiği noktalarda en yoğun şekilde bulunmaktadır. Mevcut kanalların bu bölgelerde yoğunlaşması durumuna ise "AQP4' ün polarize olmuş ifadesi" adı verilmektedir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998). Bu kanalların astrositlerde geniş ve düzensiz bir alanda dağılım göstermesi veya yanlış bölgelerde yerleşim göstermesi durumunda polarite kaybı şekillenmektedir (Verkman ve ark 2006, Murlidharan ve ark 2016). Dağılım veya yerleşimdeki değişiklikler sonucunda ise birçok nörodejeneratif hastalık şekillenebilmektedir.

Tablo 1: AQP su kanallarının dağılımı sistemlere göre sınıflandırılmıştır.

AQP Su Kanallarının Sistemlere Göre Dağılımı	**İzoform**
Sindirim Sistemi	AQP 3, 4, 5, 8 ,10 ve 12
Solunum Sistemi	AQP 1, 3, 4 ve 5
Ürogenital Sistem	Böbrekte AQP 1–4, 6–8 ve 11 Testiste AQP 7, 8 ve 9
Duyu Sistemi	AQP O, 1, 3, 4 ve 5
Kas ve İskelet Sistemi	AQP 4
Sinir Sistemi	AQP 1, 3, 4 ve 9

3. Aquaporin 4 (AQP 4) Su Kanalları

AQP'ler, sıvı taşınmasında rol oynayan küçük, hidrofobik ve membranı kapsayan bir protein ailesidir (Verkman ve Mitra 2000, Verkman 2005, 2008, Verkman 2011). Şu ana kadar insan genomunda AQP gen ailesinin (AQP0-12) 13 üyesi tanımlanmıştır. AQP4 su kanalları ise AQP ailesinin 13 üyesinden biridir ve çift yönlü selektif su taşınmasına olanak sağlar (Verkman ve ark 2006, Verkman 2011). AQP4 monomerleri 30 kDA ağırlığında olup (Wspalz ve ark 2009), her bir monomer ise 6 tane transmembran sarmal ve 2 tane membranda parçası bulunmayan sarmallardan oluşmaktadır (Papadopoulos ve Verkman 2013).

AQP4 su kanalları, 1994 yılında iki bağımsız grup tarafından osmoreseptör ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) su dengesinin düzenleyicisi bir aday olarak klonlanmıştır (Hasegawa ve ark 1994, Jung ve ark 1994, Mobasheri ve ark 2007). AQP4'ün beyin ödemi oluşumuna yanıt olarak kan beyin bariyerinin oluşmasında (Amiry-Moghaddam ve ark 2004, Nicchia ve ark 2004) ve serebral su dengesinin korunmasında çok önemli bir rol oynadığı artık kabul edilmektedir (Manley ve ark 2004, Thiagarajah ve ark 2005).

3.1. AQP4 Su Kanallarının Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Dağılımı

Yapılan çalışmalarda memeli MSS'de AQP1, 4 ve 9 su kanallarının dağılımı gösterilmiştir (Badaut ve ark 2007). AQP4; beyin, beyincik, omurilik ve optik sinirde en çok bulunan su kanalıdır. Bu kanallar MSS homeostazisini kontrol etmekle görevlidir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998, Mader ve Brimberg 2019). AQP4 su kanalları beyincikte en yüksek ekspresyon seviyelerine sahipken hipokampus, diensefalon ve kortekste önemli ölçüde daha düşük protein seviyeleri ile MSS boyunca heterojen olarak eksprese edilmiştir (Hubbard ve ark 2015). Ayrıca bu su kanalı proteini öncelikle kan-beyin bariyeri (KBB) ve ependimal-beyin omurilik sıvı (BOS) bariyerleri gibi beyin-sıvı arayüzleriyle ilişkili bulunmuştur (Verkman 2011).

Bu su kanalları çoğunlukla astrositlerin sitoplazmik uzantılarının kan damarlarıyla temas eden uçlarında eksprese edilmiştir (Verkman ve ark 2006, Nagelhus ve Ottersen 2013, Zhao ve ark 2017). Ayrıca ventriküllerin çevresindeki astrositlerde ve ependimal hücrelerde de fazla miktarda bulunduğu belirlenmiştir. AQP4 su kanallarının astrositlerin damarlara en yakın bölgesinde en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu durum, "AQP4'ün polarize ekspresyonu" olarak da bilinmektedir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998, Mader ve Brimberg 2019). AQP4 su kanalları polaritesinin kaybı, AQP4 ekspresyonunun, kan damarlarını çevreleyen son uçlara odaklanmaktan ziyade, yanlış lokalize olması ve astrositlerin

sitoplazmik uzantılarında geniş ve düzensiz bir alanda dağılmış olması anlamına gelir (Verkman ve ark 2006, Murlidharan ve ark 2016).

Birçok nörolojik durumun AQP4 ekspresyonunda veya lokalizasyonunda bir değişiklik ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MSS'de su homeostazisindeki bir dengesizlik, travmatik beyin hasarı ve felç gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (Aoki ve ark 2003, Zhao ve ark 2017). Birçok beyin yaralanmasında olduğu gibi perivasküler astrositlerin sitoplazmik uzantılarının uç kısımlarındaki AQP4 polarizasyonunun kaybı, KBB'nin bozulmasına neden olabilir. Bu durumun özellikle yaşlanan beyin ve Alzheimer hastalığı (AH) ile ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır (Zeppenfeld ve ark 2017).

3.2. AQP4 Su Kanallarının Fonksiyonu

Bilindiği gibi perifer dokularda çözünebilir maddeler, proteinler ve hücreler arası alandaki fazla sıvıyı genel dolaşıma taşıyan sistem "Lenfatik sistem" dir. Sistemin önemli yapısal unsurlarından olan ve dokular arası alandaki sıvının drenajını sağlayan lenf damarlarının yoğunluğu, dokunun metabolik aktivitesiyle yakından ilişkilidir. Yüksek metabolik aktiviteye sahip olmasına rağmen merkezi sinir sistemi (MSS)'nin yakın zamana kadar lenfatik damarlardan yoksun olduğu düşünülse de (Wang ve ark 2012, Taş ve Erdoğan 2020) yapılan deneysel çalışmalar MSS'nin en dış kısmında bulunan dura materde lenfatik damarların bulunduğunu ortaya koymuştur. Aquaporin-4 su kanalları (AQP-4) ise MSS'nin parenşimi içerisinde organizmanın başka hiçbir yerinde bulunmayan eşsiz bir perivasküler kanal ağı oluştururlar. Fonksiyonel açıdan perifer dokulardaki lenfatik sistemin yaptığı atık toplama işini üstlenen bu sistemin en önemli hücresel unsuru ise MSS'deki gliya hücrelerinden astrositlerdir. Terminolojik olarak "Gliyal lenfatik sistem" ya da daha yaygın kullanımıyla "glenfatik sistem" olarak adlandırılan bu sistem son yıllarda ortaya çıkan yeni bir kavramdır. Glenfatik sistemin özellikle uyku sırasında aktif olması, MSS'de metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan β-amiloid ve tau proteinleri başta olmak üzere nörotoksik özellikteki pek çok atığın ortamdan uzaklaştırılmasına olanak sağlaması, sistemin önemini ortaya koymaktadır (Kuşat ve Sur 2021).

MSS'de sıvı homeostazisinin sağlanması kritik öneme sahiptir. Beyin sıvı içeriğindeki artışlar zararlı etkilere neden olabilir. Bu nedenle AQP4 su kanalları aracılığıyla sıvı regülâsyonunun sağlanması büyük önem taşır (Szu ve Binder 2016). AQP4 su kanallarının, özellikle kan-beyin bariyeri (KBB) ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyerinde yüksek ekspresyonu nedeniyle, çift yönlü sıvı değişimini kontrol ettiği belirlenmiştir (Nagelhus ve Ottersen 2013). Ayrıca yapılan çalışmalarla AQP4'ün beyin iltihabı, glenfatik sıvı temizlemesi, sinaptik esneklik, hafıza oluşumu, hücre dışı boşluk (ECS) hacminin ve potasyumun düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir

(Papadopoulos ve Verkman 2012, Nagelhus ve Ottersen 2013, Hubbard ve ark 2018).

Ayrıca, yabani tip ve AQP4'den yoksun bırakılmış farelerin (veya AQP4 ekspresyonunu bozan a-syntrofin-null farelerin) karşılaştırıldığı deneylerde, MSS'deki AQP4 su kanalları için üç ana rol ortaya çıkarılmıştır. Bunlar: AQP4 su kanallarının beyne giren ve çıkan su hareketlerini kontrol etmesi, astrosit göçünü kolaylaştırması ve nöronal aktivite değişikliklerini sağlamasıdır (Tait ve ark 2008).

3.2.1. AQP4 ve Gelişim Dönemindeki Fonksiyonu

Embriyonik dönemde AQP4'ün rolü hakkında çok az veri bulunmaktadır. Yetişkin beyninde AQP4 su kanallarının astrositlerin sitoplazmik uzantılarının son noktalarında lokalize olduğu belirlendiğinde, embriyonik gelişim sırasında AQP4 lokalizasyonunun çoğunlukla MSS'de astrositlerin ortaya çıktığı zamanla bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Gelişimin erken postnatal fazında, astrositlerin postnatal anjiyogeneze ve KBB oluşumuna katkıda bulundukları tanımlanmıştır (Reemst ve ark 2016). Fötal fare beyninin transkripsiyonel analizi (embriyonik gün E14.5) sonucunda çoğalan progenitör hücrelerde AQP4 dağılımı gösterilmiştir. Mevcut su kanallarına farklılaşmış progenitör hücrelerde çok daha az, nöronlarda ise hiç rastlanmamıştır (Aprea ve Calegari 2015). AQP4'ün erken dönemde lokalizasyonunun belirlenmesi, gelişmekte olan fare beynindeki radyal glia hücrelerinde dağılımını gösteren bir çalışma ile de desteklenmiştir (Fallier-Becker ve ark 2014).

İmmünohistokimyasal yöntemlerle AQP4 dağılımı embriyonik gelişimin 16. gününde tespit edilmiştir. Ancak bu tespit işlemi polarize ekspresyon modelinde olmamıştır (Fallier-Becker ve ark 2014). Embriyonik dönemde AQP4'ün fonksiyonunu ortaya koyan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, AQP4 eksikliği olan farelerin bir kısmında beklenmedik sporadik obstrüktif hidrosefali oluşumu bildirilmiştir (Feng ve ark 2009). Bu yavruların histolojik olarak analiz edilmesiyle, ventriküler sistemdeki BOS akışını engelleyen ve ependimal düzensizliğe neden olan akueduktal stenoz tespit edilmiştir. Bu çalışmayla, AQP4'ün akueduktal stenozun patogenezinde olası bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Ancak bunun nörogelişim sırasında mı yoksa sadece daha sonra yaşlı farelerde mi ortaya çıktığı tespit edilememiştir (Mader ve Brimberg 2019).

3.2.2. Yetişkin Beyinde AQP4 Fonksiyonu

MSS'de, AQP4 su kanalları perivasküler astrositlerin sitoplazmik uzantılarının son noktalarında ve glial sınırlayıcı membranda yüksek orandayken perisinaptik astrosit uzantılarında daha düşük seviyelerde

eksprese edilmiştir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998, Papadopoulos ve Verkman 2013). Bu nedenle, AQP4 KBB'de çok yoğun seviyelerde eksprese edilmiştir. Ancak MSS'nin sirkümventriküler organlar (MSS'nin üçüncü ve dördüncü ventrikülleri boyunca uzanan epifiz, median eminensiya, subfornikal organ, hipofizin arka lobu) gibi KBB'nin olmadığı alanlarda da bu su kanalları eksprese edilmiştir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998).

3.2.3. AQP4 Su Kanalı Olmayan Fareler

AQP4'ün MSS'deki rolünü anlamak için temel AQP4 eksikliği ve glial koşullu AQP4 eksikliği olan fareler kullanılmıştır (Verkman ve ark 2006, Haj-Yasein ve ark 2011). AQP4 eksikliği olan farelerde, biliş ve bellekte AQP4 su kanallarının rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır. Bu fareler, hafıza testinden geçirilmiş ve bilişsel eksiklikler tespit edilmiştir (Skucas ve ark 2011). AQP4 eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada; bozulmuş bir KBB, azalmış sıkı bağlantı proteinleri ve şişmiş astrosit sitoplazmik uzantıları belirlenmiştir (Zhou ve ark 2008). Ancak diğer çalışmaların bu bulguları tekrarlamadığı ve KBB'de hiçbir değişiklik gözlenmediği ileri sürülmüştür (Saadoun ve ark 2009, Haj-Yasein ve ark 2011).

AQP4'ün beyin su dengesindeki rolü stresli olmayan koşullarda çalışılmış ve in vivo su homeostazisinde belirgin bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Solenov ve ark 2004). Stres koşullarına maruz kalan AQP4 eksikliği olan farelerin, hastalık modeline bağlı olarak sıklıkla daha kötü sonuçlar ya da faydalı etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. AQP4 eksikliği olan farelerin, beyin ödemi için akut su intoksikasyonu modelinde daha iyi bir sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (Manley ve ark 2000). Çünkü bu modelde AQP4, sağlam bir KBB boyunca beyine su hareketini kolaylaştırmaktadır. Bunun tersine, vazojenik ödemli AQP4 eksikliği olan farelerde beyin ödeminin ilerlemesi nedeniyle durumun daha da kötüye gittiği tespit edilmiştir. Zira, söz konusu patolojik durumda AQP4 su kanallarının ödemin giderilmesi için gerekli olduğu ifade edilmektedir (Papadopoulos ve ark 2004).

3.2.4. AQP4 Su Kanallarının Glenfatik Sistem Açısından Önemi

AQP4 su kanalları, perivasküler BOS-ISF değişimini sağlaması bakımından glenfatik yolun önemli bir unsurudur. Glenfatik yol, BOS'un taşınmasına ve beyindeki atık maddelerin temizlenmesine olanak sağlayan bir sistem olarak işlev görmektedir (Iliff ve ark 2012, Nedergaard 2013). BOS ve intersitisyel alana bazı maddeler verilerek yapılan bir çalışmada, BOS ve ISF akışının AQP4 gen ekspresyonu bloke edilmiş farelerde ciddi bir şekilde yavaşladığı bildirilmiştir (Iliff ve ark 2012). Smith ve ark (2017) farklı bir AQP4 gen ekspresyonu bloke edilmiş fare hattında ise aynı bulguları gösterememiştir. Bununla birlikte, daha sonra, beş laboratuvar ortamında dört farklı AQP4 gen ekspresyonu bloke edilmiş fare hattı kullanılarak yapılan

çalışmalar neticesinde AQP4 gen delesyonunun, glenfatik BOS akışını, ISF'de çözünmüş madde dağılımını ve genel sıvı drenajını bozduğu doğrulanmıştır (Mestre ve ark 2018). Ayrıca, yine bu çalışmada (Mestre ve ark 2018) normal AQP4 seviyelerini ifade eden ancak perivasküler AQP4 lokalizasyonundan yoksun olan (Snta1 nakavt) farelerde de BOS akışının aksadığı bildirilmiştir.

Ek olarak yapılan birkaç çalışmada ise AQP4 genlerinin devre dışı bırakılması durumunda laktat (Lundgaard ve ark 2017), tau (Iliff ve ark 2014), ApoE (Achariyar ve ark 2016) ve adeno-ilişkili virüsleri (Murlidharan ve ark 2016) içeren diğer ISF'de çözünmüş maddelerin temizlenmesi ve dağılımının yavaşladığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar göstermektedir ki AQP4 su kanalları hem BOS çözünürlerinin MSS'ne akışında hem de ISF'de çözünmüş maddelerin temizlenmesinde önemli bir role sahiptir.

4. AQP 4 Su Kanallarının Hastalıklarla Olan İlişkisi

AQP4 su kanallarının dağılımındaki değişiklikler, polarizasyon kaybı veya her ikisi de birçok hastalıkta rapor edilmiştir. Bu hastalıklar; nöromiyelit optik spektrum bozukluğu (NMSOD), Alzheimer hastalığı (AH), travmatik beyin hasarı, hidrosefalus, iskemik inme, amyotrofik lateral skleroz (ALS), gliyoma, şizofreni, epilepsi ve major depresif bozukluktur (Mader ve Brimberg 2019). Ayrıca, AQP4'ün beyin ödemindeki rolü, AQP4-boş fareler kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda yoğun bir şekilde araştırılmıştır (Szu ve Binder 2016). Hidrosefali ve felç gibi bazı durumlarda, AQP4'ün rolü bir süredir araştırılırken, AH gibi diğer hastalıklarda AQP4'ün rolü yakın zamanda ortaya çıkarılmıştır. AQP4 su kanallarının işlevi, özellikle beyin su dengesindeki rolü ile ilgili olarak, farklı beyin bölgelerinde farklılık gösterebilir. Ayrıca, AQP4 su kanallarının fonksiyon gösterememesinin sonucu, incelenen hastalığın evresine bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, farklı hastalık modellerinde AQP4'ün rolünü aydınlatmaya çalışan kemirgen modellerinin çelişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Önümüzdeki yıllarda AQP4'ün disfonksiyonunu takiben beyin homeostazındaki değişiklikler hakkında daha çok bilginin elde edileceği beklenilmektedir (Mader ve Brimberg 2019).

4.1. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (Neuromyelitis Optika Spectrum Disorder- NMSOD) ve AQP4

Son yıllarda, nörolojik otoimmün hastalık olan nöromiyelit optik spektrum bozukluğunda (NMOSD) hedef antijen olduğunun keşfedilmesi nedeniyle AQP4'e olan ilgi artmıştır (Lennon ve ark 2004, Lennon ve ark 2005). NMOSD, genellikle astrositlerin kaybı ile karakterize bir otoimmün astrositopatidir. Omurilik,optik sinir ve beyinde demiyelinizasyon şekillenir. NMOSD hastalarının yaklaşık %80'i beyinde AQP4'ü hedefleyen

otoantikorlar (AQP4-IgG) barındırır. Bu antikorlar ilk olarak kemirgen doku örnekleri ile serumun inkübasyonu üzerine keşfedilmiştir (Lennon ve ark 2004). AQP4'e karşı antikorlar sağlıklı kontrollerin ve multipl skleroz (MS) hastalarının serumunda bulunmadığından (Jarius ve ark 2010, Mader ve ark 2010), bunların varlığı NMOSD için bir tanı kriteri olmuştur (Weinshenker ve ark 2006, Wingerchuk ve ark 2015). NMOSD hastalarının klinik görünümü, MS ve diğer nörolojik hastalıklara benzeyebilmektedir. NMOSD hastalarının tedavi seyri MS'den farklı olduğu için erken doğru teşhis çok önemlidir. Örneğin, MS tedavisinde yaygın olarak kullanılan interferon beta tedavisi, NMOSD hastalarının prognozunu kötüleştirebilir (Palace ve ark 2010). AQP4-IgG'nin varlığı, NMOSD için önemli bir biyobelirteç olduğu için hastalık gelişiminin tahmin edilebilmesi (Weinshenker ve ark 2006, Wingerchuk ve ark 2015) ve uygun tedavinin daha hızlı başlatılması açısından oldukça önemlidir (Waters ve ark 2016).

4.2. Beyin Ödemi ve AQP4

MSS'de sıvı homeostazisinin sağlanması kritik öneme sahiptir. Beyin sıvı içeriğindeki artışlar zararlı etkilere neden olabilir. Bu nedenle AQP4 su kanalları aracılığıyla sıvı regülasyonunun sağlanması büyük önem taşır. AQP4'ün beyin ödemindeki rolü, AQP4-boş fareler kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. İki ana beyin ödemi türü vardır: sitotoksik ödem ve vazojenik ödem. Sitotoksik ödem, bozulmamış bir KBB boyunca hücre içi su birikmesine neden olurken, vazojenik ödem, riskli bir KBB boyunca sıvı sızıntısından kaynaklanır (Verkman 2005, Papadopoulos ve Verkman 2007, Verkman 2008).

4.2.1. Hidrosefalus ve AQP4

Hidrosefali, ventriküllerde BOS birikimine bağlı olarak basıncın artmasıyla karakterize patolojik bir durumdur. Tedavi edilmeyen hidrosefali beyin şişmesi, beyin hasarı ve ölüme neden olabilir. Hidrosefali genellikle beyinden dolaşım sistemine BOS çıkışının azalmasına bağlı olarak şekillenir. AQP4 hem hidrosefali başlangıcında hem de çözülmesinde rol oynamıştır. AQP4'ün rolü, hastalığın evresine ve beyin bölgesine bağlıdır. Akut hidrosefaliyi uyarmak için kaolin kullanılan modellerde AQP4 dağılımında artış belirlenmiştir (Mao ve ark 2006, Skjolding ve ark 2010). Hidrosefalinin L-alysophosphatidylcholinestearoyl enjeksiyonu ile indüklendiği bir kemirgen modelinde, astrositlerde AQP4 ekspresyonunun hem astrositik son uçlarda hem de astrositin tüm membranında artış kaydedilmiştir (Tourdias ve ark 2009). AQP4 eksikliği olan farelerin sporadik bir oranda spontan hidrosefali sergilediği (Feng ve ark 2009) ve kaolinin indüklediği hidrosefalinin ilerlemesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (Bloch ve ark 2006). Doğuştan hidrosefalili hastalarda, Western blot ve ELISA ile ölçülen AQP4

su kanallarının BOS ve parankimde yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur (Castañeyra-Ruiz ve ark 2013). Ek olarak, AQP4-IgG seropozitif NMOSD hastalarında (Clardy ve ark 2014) ve ayrıca posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu olarak ortaya çıkan vazojenik ödemde hidrosefali rapor edilmiştir (Magana ve ark 2009).

4.3. Alzheimer Hastalığı (AH) ve AQP4

2012'de glenfatik (glial lenfatik) sistemin MSS için bir atık temizleme sistemi olduğu keşfedilmiştir (Iliff ve ark 2012). Bu keşifle birlikte yapılan çalışmalar sonucunda glenfatik yolun bozulmasıyla birçok nörodejeneratif hastalığın ilişkili olduğu bulunmuştur (Rasmussen ve ark 2018). BOS sirkülasyonunun, MSS parankiminden para-arteriyel boşluklara, para-arteriyel boşluklardan da para-venöz boşluklara aktif sıvı transportuyla yönlendirildiğine ve AQP4 su kanallarının beta-amiloid ve tau dahil olmak üzere intersitisyel sıvıda çözünen maddelerin birikiminin engellenmesi amacıyla bu maddelerin temizlenmesini desteklediğine inanılmaktadır. Beta-amiloid birikimi, Alzheimer hastalığının (AH) ayırt edici özelliği olduğu ve hastalığın başlamasından yıllar önce başladığı bilinmektedir (Karran ve ark 2011).

Glenfatik sistemin uyku sırasında etkili olduğu ve ayrıca işlevsiz uykunun beta-amiloid birikimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Iliff ve ark 2012, Shokri-Kojori ve ark 2018). Glenfatik fonksiyonun etkinliğinin, astrositlerin sitoplazmik uzantılarının uçlarındaki AQP4 su kanallarının polarite kaybına bağlı olarak AH'nin orta ve geç evresinde belirgin bir biçimde azaldığı gösterilmiştir (Zeppenfeld ve ark 2017). Bir araştırmada, AQP4'te bazı genetik varyasyonlara sahip olan ve uyku düzenleri zayıf olan kişilerde, glenfatik sistemin fonksiyon gösterememesi nedeniyle beyinde daha fazla beta-amiloid birikiminin gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Rainey-Smith ve ark 2018). AQP4'ün ayrıca glutamat taşıyıcı-1 (GLT-1) fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı da tespit edilmiştir. AQP4 eksikliği olan farelerdeki astrositlerde, GLT-1 seviyesinin azaldığı ve glutamat temizlenmesinin aksadığı bildirilmiştir. Bu nedenle astrositlerin bir görevinin de ortamdaki fazla glutamatın ortadan kaldırılması ve bu fonksiyonun aksaması durumunda sinaptik plastisite ve hafızayı etkileyebileceği belirtilmiştir (Yang ve ark 2013). Bu ve benzeri durumlar, AQP4'ün ve astrositlerin belli bazı nörodejeneratif hastalığa karşı geliştirilecek olan yeni tedavi prosedürlerinin geliştirilmesinde önemli hedefler olabileceğini ortaya koymaktadır.

4.4. Presbiakuzi (Yaşa bağlı işitme kaybı) ve AQP4

Yaşa bağlı işitme kaybının (presbycusis) bir numaralı iletişim bozukluğu olduğu ve yaşlıların ilk üç kronik tıbbi durumu arasında yer aldığı

belirlenmiştir. Bu duyusal eksikliğin yaygınlığı göz önüne alındığında, altta yatan nöral/moleküler mekanizmaları tanımlamak temel bilim ve sağlık hizmetleri açısından çok değerlidir. CBA/CaJ faresinin, presbikkusun nöral/moleküler temellerini karakterize etmek ve araştırmak için yararlı bir hayvan modeli olduğu kanıtlanmıştır (Willott 1991, Willott ve ark 1991, Frisina ve Walton 2001, Frisina ve Rajan 2005). Ayrıca, yaşa ve işitme kaybına bağlı gen ekspresyonu değişikliklerini incelemeninde, bu yaygın duyu bozukluğunun etiyolojisini aydınlatabileceği ileri sürülmektedir (Christensen ve ark 2009).

AQP'ler ve özellikle AQP4'ün normal işitme fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Szu ve Binder 2016). AQP4 aracılı su aktarımının, iç kulağın potasyum iyon taşıma sisteminin normal işleyişi için hayati önem taşıdığı ve AQP4 gen eksikliği nedeniyle bozulmuş su / iyon taşınmasının şiddetli koklear işitme kaybı ile tutarlı olduğu varsayılmıştır (Li ve Verkman 2001, Beitz ve ark 2003). CBA farelerinin kullanıldığı bir çalışmada, gen mikrodizi ve kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) analizi yapılarak, yaşa bağlı işitme kaybı kohlea ve inferior kollikulusda (IC, orta beynin işitsel kısmı) akuaporin gen ekspresyonundaki değişiklikler dikkate alınarak incelenmiştir. Bu analizlerin sonucunda, AQP4 su kanalları dağılımının fare yaşlandıkça işitsel orta beyninde azaldığı ve ardından şiddetli presbikuzis gelişmesiyle birlikte artış gösterdiği tespit edilmiştir. Kulakta, orta yaştan yaşlılığa kadar presbikuzisin ilerlemesi ile fare kohleasında AQP4 ekspresyonunun azalmasının doğru orantılı bir eğilim gösterdiği tespit edilmiştir. AQP4 gen ekspresyonundaki bu değişikliklerin, işitme için gerekli olan koklear kıl hücrelerinde ses iletiminin altında yatan iyonik gradyanlardan sorumlu koklea sıvılarında yaşa bağlı olarak iyon akışının bozulması ile ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır (Christensen ve ark 2009).

5. AQP4 Su Kanallarından Geleceğe Dair Beklentiler

Memeli MSS'de AQP4'ün keşfedilmesini takip eden dönemde, bu sistemin hacmi, iyon dengesi ve su homeostazisinin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına yönelik önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Özellikle, yeni görüntüleme teknikleri ve deneysel yaklaşımların kullanılmasıyla, son yıllardaki ilerlemeler çok daha hızlı olmuştur (Nagelhus ve Ottersen 2013).

Yapılan çalışmalarda, AQP4'ün fizyolojik rollerinin çok çeşitli olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu rollere dair en net veriler ise MSS'den interstisyel sıvının temizlenmesinde AQP4'ün rolüne işaret eden veriler olmuştur. Özellikle, AQP4'ün glial koşullu devre dışı bırakılması çalışmalarında, hücre dışı sıvının postnatal emiliminin geciktiği ve olgun beynin normalden daha yüksek bir su içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir (Haj-Yasein ve ark

2011). Bu son veriler, intraserebral sıvı enjeksiyonlarının vahşi tip kontrol farelerine göre AQP4-/- hayvanlarda daha akut bir intraserebral basınç artışına sebep olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (Papadopoulos ve ark 2004). Perivasküler glial kılıftan geçen su periferik dokulardaki lenfatiklere benzer bir parakapiller drenaj sistemini ilerletmeye hizmet edebileceğinden, interstisyel sıvının temizlenmesi madalyonun sadece görünen kısmı olabilir. Aqp4-/- farelerde intraserebral olarak uygulanan amiloid peptidler ve mannitolün temizlenmesinin gecikmiş olduğunu gösteren son verilerin ikinci işlevi doğruladığı bildirilmiştir (Iliff ve ark 2012). AQP4'ün birincil rolünün perivasküler glial kılıf boyunca su taşınmasına aracılık etmek olduğu varsayılırsa, bir dizi sorunun çözülmesi gerekecektir. Birincisi ve en önemlisi, fazla suyun hangi fraksiyonunun kılcal damarlar boyunca arteriyel veya venöz yönde taşındığı, hangi fraksiyonun ise transendotelyal taşınmayı takiben anında kan dolaşımına giriş sağladığı sorusudur. Bu bağlamda, beyin endotel hücrelerinin AQP4'ten yoksun olması ve hatta çoğu periferal organlarda bir endotelyal belirteç olan AQP1'den de yoksun olması dikkate değerdir (Haj-Yasein ve ark 2011). Aslında, suyun beyin endotel hücrelerinden nasıl geçtiğine dair sorunun cevabı hala belirsizliğini korumaktadır (Nagelhus ve Ottersen 2013).

AQP4, MSS'deki ana su kanalıdır ve AQP4'ün beyindeki su homeostazisini düzenlemenin ötesinde daha büyük işlevlere sahip olduğu artık bilinmektedir. Kesin mekanizmalar belirsiz kalsa da AQP4'ün yokluğunun sinaptik esneklik, öğrenme ve bellekte meydana getirdiği sorunlar söz konusu kanalların bu işlevlerdeki rolünün önemini ortaya koymaktadır (Szu ve ark 2016).

AQP4 su kanalları, ilaçların keşfi için de ilgi çekici bir hedef olmuştur. Bu su kanallarının işlevlerinde meydana gelen düzensizliklerin su intoksikasyonu, beyin iskemisi veya travmatik beyin hasarından kaynaklanan sitotoksik beyin ödeminde rol oynadığı belirtilmiştir. AQP4 inhibitörlerinin beyin ödemi, nöro-uyarılma ve glial skarlaşmayı modüle ettikleri tahmin edilmekte ve bu grup ilaçlar söz konusu etkilerinden dolayı klinik kullanımda kendilerine yer bulmuşlardır. Bir sülfonamid karbonik anhidraz (CA) inhibitörü olan Acetazolamidin (AZA), ilk olarak memeli hücrelerinde olduğu gibi oositlerde de AQP1 aracılı su geçirgenliğini inhibe ettiği; benzer etkiyi yine oositlerde AQP4 aracılı su geçirgenliği üzerinde de gösterdiği bildirilmiştir (Huber ve ark 2007). Buna karşın Yang ve ark (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, AZA'nın AQP1 veya AQP4 aracılı su iletimini inhibe etmediği bildirilirken; Sogaard ve Zeuthen (2008) tarafından yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde AZA'nın AQP1 eksprese eden oositlerin su geçirgenliği üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

AZA organik bir molekül olduğundan ve kimyasal olarak modifiye edilebildiğinden, AQP'ler için spesifik ve seçici inhibitörlerin geliştirilmesinde potansiyel bir öncü bileşik olarak düşünülmüştür. Bu nedenle AZA'nın AQP aracılı su iletimi üzerindeki etki mekanizmasını tam olarak ortaya çıkarmak son derece önemlidir. Tanimura ve ark (2009)'nın yapmış olduğu bir çalışmada, AZA'nın AQP4 boyunca su geçirgenliğini reversibl bir şekilde engellediği, ancak AQP1'den geçmediği gösterilmiştir. Kimyasal yapıda AZA'ya benzer bir başka sülfonamid CA inhibitörü olan metazolamidin (MZA), AQP4 veya AQP1 aracılı su iletimi üzerinde önemli bir etki göstermediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, AZA'nın AQP4 aracılı su iletimi için reversilbl bir inhibitör olarak hareket ettiğini ve AZA'nın en azından bir dereceye kadar AQP4 için spesifik olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle AZA'nın, klinik uygulamalar için AQP4'e özgü inhibitörlerin geliştirilmesi için öncü bir bileşik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (Miao ve ark 2010).

AQP modüle edici ilaçlar şu anda mevcut olmasada, AQP4 modülatörlerini keşfetmek için çalışmalar devam etmektedir. Diğer bir hedef, AQP kristal yapısından gelen bilgileri kullanarak AQP modülatörlerini silico'da tasarlamaktır. Önümüzdeki yıllarda travma, tümör, hidrosefali ve nöbetler dahil olmak üzere çeşitli beyin hastalıklarının tedavisinde kullanılacak olan AQP modülatörlerinin keşfine tanık olunacağı umulmaktadır (Tait ve ark 2008).

6. Referanslar

Achariyar, T. M., Li, B., Peng, W., Verghese, P. B., Shi, Y., McConnell, E., ... & Deane, R. (2016). Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. Molecular neurodegeneration, 11(1), 1-20.

Agre, P., King, L. S., Yasui, M., Guggino, W. B., Ottersen, O. P., Fujiyoshi, Y., ... & Nielsen, S. (2002). Aquaporin water channels–from atomic structure to clinical medicine. The Journal of physiology, 542(1), 3-16.

Agre, P., & Kozono, D. (2003). Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS letters, 555(1), 72-78.

Agre, P., Sasaki, S. & Chrispeels, M. (1993). Aquaporins: a family of water channel proteins. American Journal of Physiology-Renal Physiology.

Amiry-Moghaddam, M., Xue, R., Haug, F. M., Neely, J. D., Bhardwaj, A., Agre, P., ... & Ottersen, O. P. (2004). Alpha syntrophin deletion removes the perivascular but not the endothelial pool of aquaporin-4 at the blood-brain barrier and delays the development of brain edema in an experimental model of acute hyponatremia. The FASEB journal, 18(3), 542-544.

Aoki, K., Uchihara, T., Tsuchiya, K., Nakamura, A., Ikeda, K. & Wakayama, Y. (2003). Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. Acta neuropathologica, 106(2), 121-4.

Aprea, J.& Calegari, F. (2015). Long non-coding RNA s in corticogenesis: deciphering the non-coding code of the brain. The EMBO journal, 34(23), 2865-84.

Badaut, J., Brunet, J.F. & Regli, L. (2007). Aquaporins in the brain: from aqueduct to “multi-duct”. Metabolic brain disease, 22(3), 251-63.

Beitz, E., Zenner, H.P. & Schultz, J.E. (2003). Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. Cellular and molecular neurobiology, 23(3), 315-29.

Bloch, O., Auguste, K.I., Manley, G.T. & Verkman, A. (2006). Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 26, (12), 1527-37.

Calamita, G. (2000). The Escherichia coli aquaporin-Z water channel: MicroReview. Molecular microbiology, 37(2), 254-62.

Castañeyra-Ruiz, L., González-Marrero, I., González-Toledo, J.M., Castañeyra-Ruiz, A., de Paz-Carmona, H., Castañeyra-Perdomo, A. & Carmona-Calero, E.M. (2013). Aquaporin-4 expression in the cerebrospinal fluid in congenital human hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS, 10(1), 1-5.

Christensen, N., D'Souza, M., Zhu, X. & Frisina, R.D. (2009). Age-related hearing loss: aquaporin 4 gene expression changes in the mouse cochlea and auditory midbrain. Brain research, 1253, 27-34.

Clardy, S. L., Lucchinetti, C. F., Krecke, K. N., Lennon, V. A., O'Toole, O., Weinshenker, B. G., ... & Pittock, S. J. (2014). Hydrocephalus in neuromyelitis optica. Neurology, 82(20), 1841-1843.

Denker, B.M., Smith, B.L., Kuhajda, F.P. & Agre, P. (1988). Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. Journal of Biological Chemistry, 263(30), 15634-42.

Fallier-Becker, P., Vollmer, J.P., Bauer, H.C., Noell, S., Wolburg, H. & Mack, A.F. (2014). Onset of aquaporin-4 expression in the developing mouse brain. International Journal of Developmental Neuroscience, 36, 81-9.

Feng, X., Papadopoulos, M. C., Liu, J., Li, L., Zhang, D., Zhang, H., ... & Ma, T. (2009). Sporadic obstructive hydrocephalus in Aqp4 null mice. Journal of neuroscience research, 87(5), 1150-1155.

Frigeri, A., Gropper, M.A., Turck, C. & Verkman, A. (1995). Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(10), 4328-31.

Frigeri, A., Gropper, M.A., Umenishi, F., Kawashima, M., Brown, D. & Verkman, A. (1995). Localization of MIWC and GLIP water channel homologs in neuromuscular, epithelial and glandular tissues. Journal of Cell Science, 108(9), 2993-3002.

Frigeri, A., Nicchia, G.P., Verbavatz, J.M., Valenti, G. & Svelto, M. (1998). Expression of aquaporin-4 in fast-twitch fibers of mammalian skeletal muscle. The Journal of clinical investigation, 102(4), 695-703.

Frisina, R.D. & Rajan, R. (2005). Inferior colliculus: aging and plasticity. In: The inferior colliculus. Eds: Springer, p. 559-84.

Frisina, R.D. & Walton, J.P. (2001). Aging of the mouse central auditory system. In: Handbook of Mouse Auditory Research. Eds: CRC press, p. 353-94.

Fushimi, K., Uchida, S., Harat, Y., Hirata, Y., Marumo, F. ve Sasaki, S. (1993). Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. Nature, 361, 6412, 549-52.

Haj-Yasein, N. N., Vindedal, G. F., Eilert-Olsen, M., Gundersen, G. A., Skare, Ø., Laake, P., ... & Nagelhus, E. A. (2011). Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood–brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(43), 17815-17820.

Hasegawa, H., Ma, T., Skach, W., Matthay, M.A. & Verkman, A. (1994). Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. Journal of Biological Chemistry, 269(8), 5497-500.

Hatakeyama, S., Yoshida, Y., Tani, T., Koyama, Y., Nihei, K., Ohshiro, K., ... & Yamamoto, T. (2001). Cloning of a new aquaporin (AQP10) abundantly expressed in duodenum and jejunum. Biochemical and biophysical research communications, 287(4), 814-819.

He, X., Tse, C. M., Donowitz, M., Alper, S. L., Gabriel, S. E., & Baum, B. J. (1996). Polarized distribution of key membrane transport proteins in the rat submandibular gland. Pflügers Archiv, 433(3), 260-268.

Hubbard, J. A., Hsu, M. S., Seldin, M. M., & Binder, D. K. (2015). Expression of the astrocyte water channel aquaporin-4 in the mouse brain. ASN neuro, 7(5), 1759091415605486.

Hubbard, J. A., Szu, J. I., & Binder, D. K. (2018). The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. Brain research bulletin, 136, 118-129.

Huber, V. J., Tsujita, M., Yamazaki, M., Sakimura, K., & Nakada, T. (2007). Identification of arylsulfonamides as Aquaporin 4 inhibitors. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 17(5), 1270-1273.

Iliff, J. J., Chen, M. J., Plog, B. A., Zeppenfeld, D. M., Soltero, M., Yang, L., ... & Nedergaard, M. (2014). Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. Journal of Neuroscience, 34(49), 16180-16193.

Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., ... & Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. Science translational medicine, 4(147), 147ra111-147ra111.

Ishibashi, K., Sasaki, S., Fushimi, K., Uchida, S., Kuwahara, M., Saito, H., ... & Gojobori, T. (1994). Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(14), 6269-6273.

Jarius, S., Probst, C., Borowski, K., Franciotta, D., Wildemann, B., Stoecker, W., & Wandinger, K. P. (2010). Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. Journal of the neurological sciences, 291(1-2), 52-56.

Johansson, I., Karlsson, M., Johanson, U., Larsson, C., & Kjellbom, P. (2000). The role of aquaporins in cellular and whole plant water balance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1465(1-2), 324-342.

Jung, J. S., Bhat, R. V., Preston, G. M., Guggino, W. B., Baraban, J. M., & Agre, P. (1994). Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(26), 13052-13056.

Karran, E., Mercken, M., & De Strooper, B. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. Nature reviews Drug discovery, 10(9), 698-712.

Kuşat, T., & Sur, E. (2021). Glenfatik sistemin yapısı, fonksiyonları ve klinik açıdan önemi. Eurasian Journal of Veterinary Sciences,37(4), 313-323.

Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S., & Hinson, S. R. (2005). IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. The Journal of experimental medicine, 202(4), 473-477.

Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K., ... & Weinshenker, B. G. (2004). A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. The Lancet, 364(9451), 2106-2112.

Li, J., & Verkman, A. S. (2001). Impaired hearing in mice lacking aquaporin-4 water channels. Journal of Biological Chemistry, 276(33), 31233-31237.

Lundgaard, I., Lu, M. L., Yang, E., Peng, W., Mestre, H., Hitomi, E., ... & Nedergaard, M. (2017). Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 37(6), 2112-2124.

Ma, T., Frigeri, A., Hasegawa, H., & Verkman, A. S. (1994). Cloning of a water channel homolog expressed in brain meningeal cells and kidney collecting duct that functions as a stilbene-sensitive glycerol transporter. Journal of Biological Chemistry, 269(34), 21845-21849.

Mader, S., & Brimberg, L. (2019). Aquaporin-4 water channel in the brain and its implication for health and disease. Cells, 8(2), 90.

Mader, S., Lutterotti, A., Di Pauli, F., Kuenz, B., Schanda, K., Aboul-Enein, F., ... & Reindl, M. (2010). Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. PloS one, 5(5), e10455.

Magana, S. M., Matiello, M., Pittock, S. J., McKeon, A., Lennon, V. A., Rabinstein, A. A., ... & Weinshenker, B. G. (2009). Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 72(8), 712-717.

Manley, G. T., Binder, D. K., Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2004). New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. Neuroscience, 129(4), 981-989.

Manley, G. T., Fujimura, M., Ma, T., Noshita, N., Filiz, F., Bollen, A. W., ... & Verkman, A. (2000). Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nature medicine, 6(2), 159-163.

Mao, X., Enno, T. L., & Del Bigio, M. R. (2006). Aquaporin 4 changes in rat brain with severe hydrocephalus. European Journal of Neuroscience, 23(11), 2929-2936.

Matsuzaki, T., Suzuki, T., Koyama, H., Tanaka, S., & Takata, K. (1999). Aquaporin-5 (AQP5), a water channel protein, in the rat salivary and lacrimal glands: immunolocalization and effect of secretory stimulation. Cell and tissue research, 295(3), 513-521.

Matsuzaki, T., Suzuki, T., Koyama, H., Tanaka, S., & Takata, K. (1999). Water channel protein AQP3 is present in epithelia exposed to the environment of possible water loss. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 47(10), 1275-1286.

Matsuzaki, T., Suzuki, T., & Takata, K. (2000). Water channel protein, aquaporin 3, in epithelial cells. In Molecular Biology and Physiology of Water and Solute Transport (pp. 167-172). Springer, Boston, MA.

Matsuzaki, T., Tajika, Y., Tserentsoodol, N., Suzuki, T., Aoki, T., Hagiwara, H., & Takata, K. (2002). Aquaporins: a water channel family. Anatomical science international, 77(2), 85-93.

Mestre, H., Hablitz, L. M., Xavier, A. L., Feng, W., Zou, W., Pu, T., ... & Nedergaard, M. (2018). Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. Elife, 7, e40070.

Miao, X. U., Wei, S. U., & Xu, Q. P. (2010). Aquaporin-4 and traumatic brain edema. Chinese Journal of Traumatology (English Edition), 13(2), 103-110.

Mobasheri, A., Marples, D., Young, I. S., Floyd, R. V., Moskaluk, C. A., & Frigeri, A. (2007). Distribution of the AQP4 water channel in normal human tissues: protein and tissue microarrays reveal expression in several new anatomical locations, including the prostate gland and seminal vesicles. Channels, 1(1), 30-39.

Mulders, S. M., Preston, G. M., Deen, P. M., Guggino, W. B., van Os, C. H., & Agre, P. (1995). Water channel properties of major intrinsic protein of lens. Journal of Biological Chemistry, 270(15), 9010-9016.

Murlidharan, G., Crowther, A., Reardon, R. A., Song, J., & Asokan, A. (2016). Glymphatic fluid transport controls paravascular clearance of AAV vectors from the brain. JCI insight, 1(14).

Nagelhus, E.A.& Ottersen, O.P. (2013). Physiological roles of aquaporin-4 in brain. Physiological reviews, 93(4), 1543-62.

Nedergaard, M. (2013). Garbage truck of the brain. Science, 340(6140), 1529-30.

Nicchia, G. P., Nico, B., Camassa, L. M. A., Mola, M. G., Loh, N., Dermietzel, R., ... & Frigeri, A. (2004). The role of aquaporin-4 in the blood–brain barrier development and integrity: studies in animal and cell culture models. Neuroscience, 129(4), 935-944.

Nielsen, S., King, L. S., Christensen, B. M., & Agre, P. (1997). Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 273(5), C1549-C1561.

Nielsen, S., Nagelhus, E. A., Amiry-Moghaddam, M., Bourque, C., Agre, P., & Ottersen, O. P. (1997). Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. Journal of Neuroscience, 17(1), 171-180.

Nielsen, S., Pallone, T., Smith, B. L., Christensen, E. I., Agre, P., & Maunsbach, A. B. (1995). Aquaporin-1 water channels in short and long loop descending thin limbs and in descending vasa recta in rat kidney. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 268(6), F1023-F1037.

Nielsen, S., Smith, B. L., Christensen, E. I., & Agre, P. (1993). Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 90(15), 7275-7279.

Nielsen, S., Smith, B. L., Christensen, E. I., Knepper, M. A., & Agre, P. (1993). CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. Journal of Cell Biology, 120(2), 371-383.

Palace, J., Leite, M. I., Nairne, A., & Vincent, A. (2010). Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. Archives of neurology, 67(8), 1016-1017.

Papadopoulos, M. C., Manley, G. T., Krishna, S., & Verkman, A. S. (2004). Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. The FASEB journal, 18(11), 1291-1293.

Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. (2012). Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. The Lancet Neurology, 11(6), 535-544.

Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2007). Aquaporin-4 and brain edema. Pediatric nephrology, 22(6), 778-784.

Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2013). Aquaporin water channels in the nervous system. Nature Reviews Neuroscience, 14(4), 265-277.

Preston, G. M., & Agre, P. (1991). Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88(24), 11110-11114.

Preston, G. M., Carroll, T. P., Guggino, W. B., & Agre, P. (1992). Appearance of water channels in Xenopus oocytes expressing red cell CHIP28 protein. Science, 256(5055), 385-387.

Rainey-Smith, S. R., Mazzucchelli, G. N., Villemagne, V. L., Brown, B. M., Porter, T., Weinborn, M., ... & Laws, S. M. (2018). Genetic variation in Aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain Aβ-amyloid burden. Translational psychiatry, 8(1), 1-11.

Rash, J. E., Yasumura, T., Hudson, C. S., Agre, P., & Nielsen, S. (1998). Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(20), 11981-11986.

Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. The Lancet Neurology, 17(11), 1016-1024.

Reemst, K., Noctor, S. C., Lucassen, P. J., & Hol, E. M. (2016). The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. Frontiers in human neuroscience, 10, 566.

Saadoun, S., Tait, M. J., Reza, A., Davies, D. C., Bell, B. A., Verkman, A. S., & Papadopoulos, M. C. (2009). AQP4 gene deletion in mice does not alter blood–brain barrier integrity or brain morphology. Neuroscience, 161(3), 764-772.

Schäffner, A. R. (1998). Aquaporin function, structure, and expression: are there more surprises to surface in water relations? Planta, 204(2), 131-139.

Shokri-Kojori, E., Wang, G. J., Wiers, C. E., Demiral, S. B., Guo, M., Kim, S. W., ... & Volkow, N. D. (2018). β-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(17), 4483-4488.

Sidel, V. W., & Solomon, A. K. (1957). Entrance of water into human red cells under an osmotic pressure gradient. The Journal of general physiology, 41(2), 243-257.

Skjolding, A. D., Rowland, I. J., Søgaard, L. V., Praetorius, J., Penkowa, M., & Juhler, M. (2010). Hydrocephalus induces dynamic spatiotemporal regulation of aquaporin-4 expression in the rat brain. Cerebrospinal fluid research, 7(1), 1-13.

Skucas, V. A., Mathews, I. B., Yang, J., Cheng, Q., Treister, A., Duffy, A. M., ... & Scharfman, H. E. (2011). Impairment of select forms of spatial memory and neurotrophin-dependent synaptic plasticity by deletion of glial aquaporin-4. Journal of Neuroscience, 31(17), 6392-6397.

Solenov, E., Watanabe, H., Manley, G. T., & Verkman, A. S. (2004). Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 286(2), C426-C432.

Suzuki-Toyota, F., Ishibashi, K., & Yuasa, S. (1999). Immunohistochemical localization of a water channel, aquaporin 7 (AQP7), in the rat testis. Cell and tissue research, 295(2), 279-285.

Szu, J. I., & Binder, D. K. (2016). The role of astrocytic aquaporin-4 in synaptic plasticity and learning and memory. Frontiers in integrative neuroscience, 10, 8.

Tani, T., Koyama, Y., Nihei, K., Hatakeyama, S., Ohshiro, K., Yoshida, Y., ... & Yamamoto, T. (2001). Immunolocalization of aquaporin-8 in rat digestive organs and testis. Archives of histology and cytology, 64(2), 159-168.

Tait, M. J., Saadoun, S., Bell, B. A., & Papadopoulos, M. C. (2008). Water movements in the brain: role of aquaporins. Trends in neurosciences, 31(1), 37-43.

Terris, J. A. M. E. S., Ecelbarger, C. A., Marples, D., Knepper, M. A., & Nielsen, S. (1995). Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 269(6), F775-F785.

Thiagarajah, J. R., Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2005). Noninvasive early detection of brain edema in mice by near-infrared light scattering. Journal of neuroscience research, 80(2), 293-299.

Tourdias, T., Dragonu, I., Fushimi, Y., Deloire, M. S., Boiziau, C., Brochet, B., ... & Dousset, V. (2009). Aquaporin 4 correlates with apparent diffusion coefficient and hydrocephalus severity in the rat brain: a combined MRI–histological study. Neuroimage, 47(2), 659-666.

Verkman, A. S. (2002). Aquaporin water channels and endothelial cell function. Journal of anatomy, 200(6), 617-627.

Verkman, A. S. (2005). More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. Journal of cell science, 118(15), 3225-3232.

Verkman, A. S. (2008). Mammalian aquaporins: diverse physiological roles and potential clinical significance. Expert reviews in molecular medicine, 10.

Verkman, A. S., Binder, D. K., Bloch, O., Auguste, K., & Papadopoulos, M. C. (2006). Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1758(8), 1085-1093.

Verkman, A. S., & Mitra, A. K. (2000). Structure and function of aquaporin water channels. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 278(1), F13-F28.

Verkman, A. S. (2011). Aquaporins at a glance. Journal of cell science, 124(13), 2107-2112.

Waters, P., Reindl, M., Saiz, A., Schanda, K., Tuller, F., Kral, V., ... & Marignier, R. (2016). Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 87(9), 1005-1015.

Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Vukusic, S., Linbo, L., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., & Lennon, V. A. (2006). Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Annals of neurology, 59(3), 566-569.

Willott, J. F. (1991). Aging and the auditory system. Anatomy, Physiology, and Psychophysics, 168-201.

Willott, J. F., Parham, K., & Hunter, K. P. (1991). Comparison of the auditory sensitivity of neurons in the cochlear nucleus and inferior colliculus of young and aging C57BL/6J and CBA/J mice. Hearing research, 53(1), 78-94.

Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., ... & Weinshenker, B. G. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 85(2), 177-189.

Wspalz, T., Fujiyoshi, Y., & Engel, A. (2009). The AQP structure and functional implications. Aquaporins, 31-56.

Yang, J., Li, M. X., Luo, Y., Chen, T., Liu, J., Fang, P., ... & Wang, F. (2013). Chronic ceftriaxone treatment rescues hippocampal memory deficit in AQP4 knockout mice via activation of GLT-1. Neuropharmacology, 75, 213-222.

Zampighi, G. A., Hall, J. E., Ehring, G. R., & Simon, S. A. (1989). The structural organization and protein composition of lens fiber junctions. The Journal of cell biology, 108(6), 2255-2275.

Zeppenfeld, D. M., Simon, M., Haswell, J. D., D'Abreo, D., Murchison, C., Quinn, J. F., ... & Iliff, J. J. (2017). Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. JAMA neurology, 74(1), 91-99.

Zhao, Z. A., Li, P., Ye, S. Y., Ning, Y. L., Wang, H., Peng, Y., ... & Zhou, Y. G. (2017). Perivascular AQP4 dysregulation in the hippocampal CA1 area after traumatic brain injury is alleviated by adenosine A 2A receptor inactivation. Scientific reports, 7(1), 1-10.

Zhou, J., Kong, H., Hua, X., Xiao, M., Ding, J., & Hu, G. (2008). Altered blood–brain barrier integrity in adult aquaporin-4 knockout mice. Neuroreport, 19(1), 1-5.

www.insackongre.com
insackongre@gmail.com