

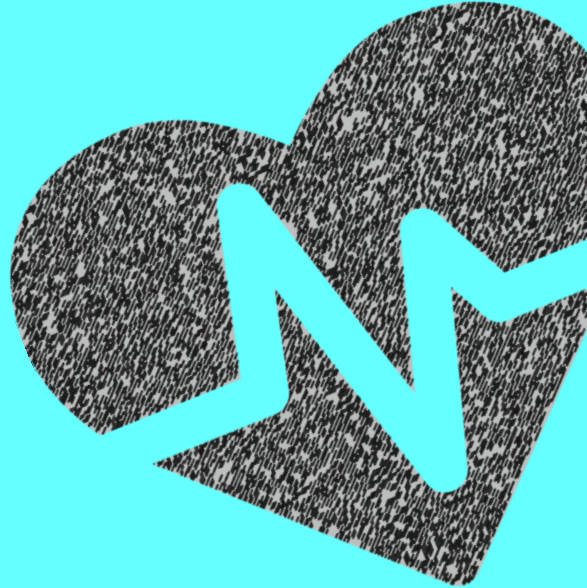
Research in Health Sciences

Yazarlar

- Chapter 1: Cengizhan Ceylan, Ahmet Ekizer,
Chapter 2: Dicle Altındal, Hacer Şahin Aydinyurt,
Chapter 3: Gülçin Hacıbeyoğlu, Aybars Tavlan,
Chapter 4: Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü,
Chapter 5: Alaettin Koç,
Chapter 6: Nur Dilvin Özkan, Muhammet Sayan, Ali Çelik,
Chapter 7: Eren Polat,
Chapter 8: Ergin Erginöz, Server Sezgin Uludağ,
Chapter 9: Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü,
Chapter 10: Şerafettin Okutan, Serdar Sarıtaş,
Chapter 11: Şule Arıcan, Sema Tuncer Uzun,
Chapter 12: Tiinçe Aksak, Ali Aşkın,
Chapter 13: Tuğba Yiğit,
Chapter 14: Umut Yiğit,
Chapter 15: Erhan Aygün, Rukiye Eker Ömeroglu,
Chapter 16: Türker Yücesoy, Mustafa Özkaymaz
Chapter 17: Ömer Barış İnce,
Chapter 18: Bihter Gökçe Bozat, Firdevs Uluç, Şeyda Karabörk,
Hümeyra Çelik, Aleyna Yeşil, Azimnur Ayaz, Hilal Yiğit,
Chapter 19: Efe Can Sivrikaya,
Chapter 20: Şeyda Can,
Chapter 21: Arzu Şahin,
Chapter 22: Ayhan Çetinkaya, Hümeyra Çelik,
Chapter 23: Fethi Sada Zekey,
Chapter 24: Aslinur Doğan, Süleyman Akocak,
Chapter 25: Ayşenur Timurtaş, Olgu Önge, Süleyman Akocak,
Chapter 26: Özge Uslu Akçam,
Chapter 27: Uğur Akdağ, Pınar Demir,
Chapter 28: Halef Doğan, Muhterem Aydın,
Chapter 29: Reşit Coşkun,
Chapter 30: Reşit Coşkun,
Chapter 31: Seda Gün, Birsen Altay,
Chapter 32: Selcen Çakır

Editör

Doç. Dr. Veysel Temel



Research in Health Sciences



DUVAR
KİTABEVİ

Editör
Doç. Dr. Veysel Temel



Research in Health Sciences

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Eylül 2020

Yayıncı Sertifika No: 16122

ISBN: 978-625-7767-77-4

© **Duvar Yayınları**

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

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

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

İskitler 06070 Ankara

Tel: 0 312 341 36 67

Sertifika No:47865

Research in Health Sciences

Editör

Veysel Temel

Yazarlar

- Chapter 1:** Cengizhan Ceylan, Ahmet Ekizer,
Chapter 2: Dicle Altımdal, Hacer Şahin Aydınıyurt,
Chapter 3: Gülçin Hacıbeyoğlu, Aybars Tavlan,
Chapter 4: Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü,
Chapter 5: Alaettin Koç,
Chapter 6: Nur Dilvin Özkan, Muhammet Sayan, Ali Çelik,
Chapter 7: Eren Polat,
Chapter 8: Ergin Erginöz, Server Sezgin Uludağ,
Chapter 9: Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü,
Chapter 10: Şerafettin Okutan, Serdar Sarıtaş,
Chapter 11: Şule Arıcan, Sema Tuncer Uzun,
Chapter 12: Tiinçe Aksak, Ali Aşkın,
Chapter 13: Tuğba Yiğit,
Chapter 14: Umut Yiğit,
Chapter 15: Erhan Aygün, Rukiye Eker Ömeroglu,
Chapter 16: Türker Yücesoy, Mustafa Özkaymaz
Chapter 17: Ömer Barış İnce,
Chapter 18: Bihter Gökçe Bozat, Firdevs Uluç, Şeyda Karabörk, Hümeyra Çelik, Aleyna Yeşil, Azimenur Ayaz, Hilal Yiğit,
Chapter 19: Efe Can Sivrikaya,
Chapter 20: Şeyda Can,
Chapter 21: Arzu Şahin,
Chapter 22: Ayhan Çetinkaya, Hümeyra Çelik,
Chapter 23: Fethi Sada Zekey,
Chapter 24: Aslınur Doğan, Süleyman Akocak,
Chapter 25: Ayşenur Timurtaş, Olgü Önge, Süleyman Akocak,
Chapter 26: Özge Uslu Akçam,
Chapter 27: Uğur Akdağ, Pınar Demir,
Chapter 28: Halef Doğan, Muhterem Aydın,
Chapter 29: Reşit Coşkun,
Chapter 30: Reşit Coşkun,
Chapter 31: Seda Gün, Birsen Altay,
Chapter 32: Selcen Çakır

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	3
Editörün Notu.....	4
Contents	5
Chapter 1	21
Overview of COVID-19 (Cengizhan Ceylan, Ahmet Ekizer)	21
1. Introduction.....	23
1.1. Clinical Characteristics of COVID-19	24
1.2. Diagnosis of COVID-19.....	24
2. Treatment of COVID-19	24
3. COVID-19 Clinical Trials	27
References	30
Chapter 2	33
İnterdental Papil Rekonstrüksiyonu Periodontolojide Çözumsuz Bir Konu Mu? (Dicle Altındağ, Hacer Şahin Aydınıyurt).....	33
1.Giriş	35
1.1. İnterdental Papilin Özellikleri	35
1.2. Papil Varlığını Etkileyen Faktörler	36
1.2.1. Alttı Yatan Osseöz Desteğin Mevcudiyeti	36
1.2.2. Yumuşak Doku Durumu ve Kron Şekli	36
1.2.3. Kök Angulasyonu	37
1.3. Papil Kayıplarının Nedenleri.....	37
1.3.1. Kontakt Noktası-Alveolar Kret Arası Dikey Mesafe	37
1.3.2. Komşu İmplantlarla, Diş ve İmplant Arasındaki İnterproksimal Mesafe	37
1.3.3. Proksimal Temas Alanı	38
1.3.4. İnterproksimal Kök Mesafesi.....	38
1.3.5. Yaş.....	38
1.3.6. Diğer faktörler:.....	38
1.4. Eksik İnterdental Papillerin Sınıflandırılması	39
Nordland ve Tarnow Papil Sınıflaması (1998):	39
Papil Varlığı İndeksi (2004):.....	39

1.5. Papil Kayıplarının Giderilmesi Amacıyla Uygulanan Yöntemler	40
1.5.1. Cerrahi Olmayan Yöntemler	40
1.5.2. Cerrahi Yöntemler	40
A) Papilin Yeniden Şekillendirilmesi	40
B) Papilin Korunması	40
C) Papil Rekonstrüksiyonu	40
1.5.1. Cerrahi Olmayan Yöntemler	40
1.5.2. Cerrahi Yöntemler	41
2. Sonuç	44
Referanslar	44
Chapter 3	49
Acil Cerrahide Anestezi (Gülçin Hacıbeyoğlu, Aybars Tavlan)	49
1. Giriş	51
2. Anestezi Planı ve Preoperatif Değerlendirme	51
3. Anestezi Tekniği Seçimi	55
4. Anestezi İndüksiyonu ve Havayolunun Korunması	56
5. Anestezik Ajan Seçimi	58
6. Ventilasyonun Yönetimi	60
7. Hasta Monitörizasyonu	60
8. Dolaşımın Yönetimi	61
9. Anestezi İdamesi ve Farkındalık	64
10. Analjezi	65
11. Postoperatif Bakım	66
Kaynaklar	67
Chapter 4	71
Direkt Pulpa Kapaklamasında Kullanılan Materyaller (Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü) ...	71
1. Giriş	73
2. Vital Pulpa Tedavileri	73
2.1. İndirekt pulpa kapaklaması	74
2.2. Direkt Pulpa Kapaklaması	74
2.3. Pulpotomi	75
3. Direkt Pulpa Kapaklamasında Kullanılan Materyaller	76
3.1. Kalsiyum hidroksit	76

3.2. Çinko oksit Ojenol	78
3.3. Kortikosteroidler ve Antibiyotikler	79
3.4. Büyüme faktörleri ve biyolojik moleküller	79
3.5. Kalsiyum Fosfat.....	80
3.6. Lazer.....	80
3.7. Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman (RMCIS).....	80
3.8. Emdogain	81
3.9. Hidroksiapatit.....	81
3.10. Bonding ajanları	81
3.11. Mineral Trioksit Aggregate (MTA).....	81
3.12. Biodentine	82
3.13. TheraCal LC.....	83
4. Sonuç.....	84
Referanslar	84
Chapter 5.....	91
Yapay Zekânın Diş Hekimliğindeki Güncel Kullanım Alanları (Alaettin Koç)	91
1. Giriş	93
2. Materyal ve Metot.....	94
3. Sonuçlar	94
4. Tartışma	94
Oral Diagnoz.....	94
Ortodonti.....	95
Periodontoloji.....	95
Restoratif ve Protetik Uygulamalar	96
Endodonti.....	96
Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi	97
Referanslar	97
Chapter 6.....	101
Akciğer Kanserinde Videotorakoskopik (VATS) Lobektomi (Nur Dilvin Özkan, Muhammet Sayan, Ali Çelik).....	101
Giriş.....	103
Genel yaklaşım.....	104
Sağ Üst Lobektomi.....	105

Sağ Orta Lobektomi	106
Sağ Alt Lobektomi	107
Sol Üst Lobektomi	107
Sol Alt Lobektomi	108
Lenf Nodu Diseksiyonu	108
Sağ Taraf.....	108
Sol Taraf	109
Peroperatif Süreç	110
Sonuç.....	111
Kaynaklar.....	111
Chapter 7	113
Akupunktur ve Akupunktur Teknikleri (Eren Polat)	113
1. Giriş	115
2. Akupunktur Teknikleri.....	116
2.1. İğne Akupunturu	116
2.2. Moksibasyon	117
2.3. Elektroakupunktur	118
2.4. Lazer akupunktur	118
2.5. Acupressure	119
2.6. Aquaakupunktur	120
2.7. Hemoakupunktur.....	121
2.8. Pnomoakupunktur.....	121
2.9. İmplantasyon Akupunktur	121
2.10. Kulak akupunturu	122
2.11. Sonopunktur.....	123
3. Sonuç.....	123
Kaynaklar.....	123
Chapter 8	127
Rektum Kanserinde Güncel Cerrahi Tedavi (Ergin Erginöz, Server Sezgin Uludağ)	127
1. Rektum kanserine yaklaşım.....	129
2. Tedaviye karar aşamasında evrelemenin rolü	130
3. Evreye göre tedavi seçimi.....	130
4. Rektum kanserinde kullanılan kemoterapi ajanları	131

5. Rektum kanserinde immünoterapi.....	131
6. Aşağı anterior rezeksiyon ve abdominoperineal rezeksiyon	132
7. Güncel cerrahi yöntemler.....	132
7.1 Laparoskopik ve robotik cerrahi.....	132
7.2 Total mezorektal eksizyon	133
7.3 Transanal minimal invaziv cerrahi	133
7.4 Ekstrelevator abdominoperineal rezeksiyon	134
7.5 Pelvik ekzentasyon ve sakral rezeksiyon.....	134
Referans	134
Chapter 9.....	139
Vital Pulpa Tedavileri (Mehmet Semih Velioğlu, Nimet Ünlü).....	139
1. Giriş	141
2. Vital Pulpa Tedavileri	141
2.1. Stepwise Excavation (Aşamalı Çürük Uzaklaştırma).....	142
2.2. İndirekt Pulpa Kapaklaması	142
2.3. Direkt Pulpa Kapaklaması.....	143
2.4. Vital ampütasyon.....	147
2.4.1 Parsiyel Vital Ampütasyon	147
2.4.2. Kural vital ampütasyon	148
4. Sonuç.....	149
Referanslar	149
Chapter 10.....	153
Lokal Anestezi Uygulanarak Cerrahi Girişim Yapılan Hastalarda Müzik Terapinin Anksiyete Düzeyi Ve Yaşam Bulgularına Etkisi; Randomize Kontrollü Çalışma (Şerafettin Okutan, Serdar Sarıtaş)	153
1. Giriş	155
2. Gereç ve Yöntem	156
Araştırmanın Hipotezleri.....	157
Deney Grubu	158
Kontrol Grubu	158
3. Bulgular.....	159
4. Tartışma	161
5. Sonuç.....	162
Kaynaklar.....	163

Chapter 11.....	169
Günübirlık Cerrahilerde Anestezi Yönetimi (Şule Arıcan, Sema Tuncer Uzun).....	169
1. Giriş	171
2. Günübirlık Cerrahi Üniteler.....	171
3. Günübirlık Cerrahinin Uygulama Alanı	172
4.Preoperatif Değerlendirme ve Önemi.....	173
4.1. Preoperatif değerlendirmenin önemi;	173
4.2. Günübirlık cerrahide hasta seçimi;	175
4.3. Günübirlık anesteziye kontroendike durumlar (10);	176
5.Premedikasyon.....	176
6. İntraoperatif Önem.....	179
6.1. Lokal Anestezi	180
6.2 Rejyonel Anestezi	181
6.2.1 Periferik Sinir Blokları (Psb).....	181
6.2.1.1.Üst ekstremite periferik sinir ve gövde blokları;	181
6.2.1.2.Alt ekstremite periferik sinir blokları	183
6.2.2 Santral (Spinal, Epidural, Kombine) Blok	184
6.2.3 İntra Venöz Rejyonel Anestezi (IVRA)	184
6.3 Monitorize Anestezi Bakımı;	184
6.4 Genel Anestezi;	185
7.Postoperatif Önem ve Taburculuk;	186
Kaynaklar.....	190
Chapter 12.....	193
Identification and Cellular Function of Cytokines; A Review of Cytokines (Tiinçe Aksak, Ali Aşkın).....	193
Özet	195
Abstract.....	195
Giriş.....	196
Sonuç.....	204
Referanslar	205
Chapter 13.....	210
Pediatric Diş Hekimliğinde Döner Aletler (Tuğba Yiğit).....	210
Giriş.....	212

ProFile 0.04 (Dentsply Maillefer)	212
ProTaper (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre)	213
Hibrit Tekniği.....	213
Flex-Master (VDW, Munich, Germany)	213
Hero (Micro-Mega, Besancon, Fransa)	214
Mtwo (VDW, Munich, Germany)	214
K3 (SybronEndo, Orange, California).....	214
Light Speed (SybronEndo).....	215
Twisted Files.....	215
Kedo-S14 (Reeganz Dental Care).....	215
Sonuçlar.....	216
Kaynaklar.....	216
Chapter 14.....	220
Kemik Doku Arttırma Yöntemlerinde Membranların Yeri (Umut Yiğit)	220
Giriş.....	222
Membranlar	222
Rezorbe olmayan membranlar.....	223
Yüksek yoğunluklu PTFE (d-PTFE):.....	223
Expanded PTFE Membran	224
Rezorbe olan bariyer membranlar	224
Polilaktit/Poliglukolit Copolimer (PLA/PGA).....	225
Kollajen	225
Kanıtı Dayalı Veriler	226
Xenogreft ve sentetik greftler	226
Kaynaklar.....	226
Chapter 15.....	228
Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi Değeri; İnflamasyon Belirteci Olarak Kullanılabilir mi? (Erhan Aygün, Rukiye Eker Ömeroglu)	228
Özet	230
Abstract.....	231
1. Giriş	231
2. Materyal ve Metot.....	232
3. Bulgular.....	233

4. Tartışma	233
5. Sonuç.....	235
Kaynaklar.....	236
Chapter 16.....	240
Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Total Hava Yolu Değişimlerinin İncelenmesi: Literatür Derlemesi (Türker Yücesoy, Mustafa Özkaymaz).....	240
1. Giriş	242
1.1. Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Fonksiyonel Hava Yolu Girişimlerinin Önemi	242
1.2. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS)	243
1.3. OUAS'ta Üst Hava Yolu Yumuşak Dokudaki Anatomik Değişimler	243
1.4. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunda Üst Hava Yolu Yumuşak Doku Genişlemelerinin Patogenezi.....	244
1.6. Cinsiyet.....	244
1.7. Irk.....	244
1.8. Boyun Çevresi	244
1.9. Hastalığın Kendisi ve Hastalık Süresi	245
1.10. Nöromuskuler Faktörler	245
1.11. Sigara, Alkol, Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımı	245
2. Obstrüktif Uyku Apnesinde Tanı	245
3. Obstrüktif Uyku Apnesi Hastalarında Tedavi	246
4. Obstrüktif Uyku Apnesi Hastalarında Oral Splint Kullanımı	247
5. Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Total Hava Yolu Değişimlerinin İncelenmesi	248
6. Sonuç.....	248
Referanslar	249
Chapter 17.....	257
Koyun ve Keçilerin Bovine Herpes Virus 1 (BoHV-1) Enfeksiyonuna Duyarlılıklarının Seroepidemiyojik Olarak Araştırılması (Ömer Barış İnce)	257
Özet	259
1. Giriş	260
2. Gereç ve Yöntem	261
3. Bulgular.....	261
4. Tartışma	263
5. Sonuç.....	265
Referanslar	265

Chapter 18.....	271
Menopozun Beyindeki Etki Mekanizmaları (Bihter Gökçe Bozat, Firdevs Uluç, Şeyda Karabörk, Hümeysra Çelik, Aleyna Yeşil, Azimener Ayaz, Hilal Yiğit).....	271
1. Menopoz.....	273
2. Deneysel menopoz (Overektomi).....	276
3. Menopoz/overektomi sonrası beyinde gerçekleşen olaylar.....	276
3.1.Oksidatif stres düzeyi.....	276
3.2.Nitrik oksit.....	277
3.3.Thiol/disülfid homeostasisi.....	278
3.4.İnflamatuvar yanıt.....	279
4. Tartışma.....	281
5. Sonuç.....	283
Referanslar.....	283
Chapter 19.....	293
Mandibulada Diş Çekimi Esnasında Dişin Anatomik Bölgelere Dislokasyonu, Yaklaşımı ve Tedavisi (Efe Can Sivrikaya).....	293
Özet.....	295
Abstract.....	295
1. Introduction.....	296
2. Literature Review.....	296
2.1. Anatomy.....	297
2.2. Radiography.....	298
2.3. Timing in treatment.....	299
2.4. Treatment.....	300
3. Conclusion.....	300
References.....	301
Chapter 20.....	305
The Evaluation of a Patient Undergoing Hemodialysis Therapy According to the Neuman Systems Model (Şeyda Can).....	305
Abstract.....	307
Özet.....	308
1. Introduction.....	308
2. Material and Method.....	310
2.1. The Aim and Type of Research.....	310

2.2. Data Collection Methods.....	310
2.3. Research Permission.....	310
2.4. Data Collection Tools.....	310
3. Results.....	310
3.1. The Answers of the Case for Identification Questions in Line with Neuman's Systems Model.....	310
3.2. Patient Information.....	311
3.3. Patient Data and Stressors Perceived According to the Neuman's Open Systems Model.....	312
3.3.1. Intra-personal Factors.....	312
3.3.2. Inter-personal factors.....	312
3.3.3. Extra-personal factors.....	313
3.4. Nursing Process.....	313
4. Conclusion.....	314
References.....	314
Chapter 21.....	317
Important Physiological Functions of the Adamts Gen Family (Arzu Şahin).....	317
1.Introduction.....	319
2. ADAMTS Gen Family.....	319
2.1. Classification of ADAMTS.....	320
2.1.1. ADAMTS 1 / 8: Anti-angiogenics.....	320
ADAMTS 2 / 3/14: Procollagen cutting.....	323
ADAMTS 4 / 5: Major aggrecanases.....	323
ADAMTS 6.....	323
ADAMTS 7/12: Comp-ADAMTS.....	324
ADAMTS 9 / 20: GON-ADAMTS.....	325
ADAMTS 10.....	326
ADAMTS 13: Coagulation.....	326
ADAMTS 15 / 16: Aggrecanases.....	326
ADAMTS 17/18/19.....	327
Conclusion.....	328
References.....	328
Chapter 22.....	339
Egzersizin Plazma Proteinleri Üzerine Etkisi (Ayhan Çetinkaya, Hümeyra Çelik).....	339

1.Plazma Proteinleri Hakkında Genel Bilgi.....	341
2. Egzersizin Plazma Proteinleri Üzerine Etkisi	343
2.1. Albumin.....	343
2.2.C-Reaktif Protein	344
2.3. U1-Asit Glikoprotein (AGP).....	344
2.4. Ferritin	344
2.5.Fibrinojen.....	345
2.6. Seruplazmin	346
3.Sonuç.....	347
Referanslar	347
Chapter 23.....	353
Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı (Fethi Sada Zekey).....	353
Gebede, Çocukta ve Erişkinde Temel Yaklaşımlar.....	355
Epidemiyoloji	355
Gebelikte Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı	356
Çocukluk Döneminde Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı	358
Erişkin Dönemde Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı	360
Kaynakça	362
Chapter 24.....	367
Obezite Tedavi Çalışmalarında Karbonik Anhidraz Enziminin Rolü (Aslınur Doğan, Süleyman Akocak).....	367
1.Giriş	369
2. Obezite	369
3. Karbonik Anhidraz Enzimleri.....	370
3.1. Mitokondriyal Karbonik Anhidraz Enzimleri.....	372
4. Obezite ve Karbonik Anhidraz Enzimleri	373
5. De Novo Lipogenez.....	373
6. CA III Enzimi.....	376
7. Obezite Tedavisinde Kullanılan CA Enzimi İnhibitörleri.....	376
Kaynaklar.....	378
Chapter 25.....	381
Karbonik Anhidraz Enziminin Kanserdeki Rolü (Ayşenur Timurtaş, Olgu Önge, Süleyman Akocak).....	381
Giriş.....	383

1. Karbonik Anhidraz Enzimi Tarihçesi.....	385
2. Karbonik Anhidraz Enzimi	385
3. Kanser	388
4. Tümör İlişkili Karbonik Anhidraz İzoenzimleri.....	389
Referanslar	389
Chapter 26.....	393
Ortodontide Retansiyon (Özge Uslu Akçam)	393
Giriş.....	395
Relaps Etiyolojisi	396
Relapsı Etkileyen Diğer Hususlar:	397
Retansiyona geçmeden önce alınacak önlemler (48):.....	398
Retansiyon Apareyleri.....	398
Retansiyona Yardımcı İşlemler	399
Retansiyon Süresi	400
Kaynaklar.....	402
Chapter 27.....	407
Adölesan Gebelerde Ağız ve Diş Sağlığı (Uğur Akdağ, Pınar Demir).....	407
1. Giriş	409
2. Adölesan Dönemi Özellikleri.....	410
3. Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler.....	411
3.1. Gebelikte Ağızdaki Değişiklikler.....	411
3.1.1. Periodontal değişiklikler	411
3.1.2. Tükrük değişiklikleri.....	412
3.1.3. Diş sert dokularında meydana gelen değişiklikler.....	412
4. Gebelikte Ağız Sağlığının Önemi.....	413
5. Gebelerde Hekim Yaklaşımı	414
5.1. Adölesan Gebelere Diş hekimisi Yaklaşımı	416
5.2. Tedavi zamanlaması.....	418
5.2.1. İlk üç aylık dönem için (1-12 hafta).....	419
5.2.2. İkinci üç aylık dönem için (13-24 hafta).....	419
5.2.3. Üçüncü üç aylık dönem için (25-40 hafta).....	420
6. Gebelikteki Tartışmalı Hususlar.....	421
6.1. Radyograf alımı.....	421

6.1.1. X ışınları ve zararları	421
6.1.2. X ışını ve güvenli dozlar	421
6.1.3. Gebelerde Radyasyon Prosedürü	422
6.2. İlaç kullanımı	423
6.2.1. Antibiyotikler	424
6.2.2. Antifungaller	425
6.2.3. Ağrı kesiciler	425
6.2.4. Heparin	427
6.2.5. Ağız gargaraları	427
6.2.6. Florür	427
6.2.7. Lokal Anestezikler	427
6.2.8. Genel anestezikler	430
6.2.9. Sedatifler	430
7. Acil Durumlar	430
8. Sonuçlar	431
Kaynakça	432
Chapter 28	439
Physiological and Pharmacological Bases of Bovine Uterine Contractility (Halef Doğan, Muhterem Aydın)	439
1. Contractile Activity of the Uterus	441
2. Physiology of Myometrial Contractions	441
3. Contractile Activity of the Uterus in Different Reproductive Stages	443
3.1. Contractile activity throughout the sexual cycle	443
3.2. Contractile activity of the uterus during pregnancy	446
3.3. Contractile activity of the uterus at parturition	446
3.4. Contractile activity of the uterus in postpartum period	447
4. Techniques Used to Measure the Uterine Contractile Activity	447
4.1. Intrauterine Pressure (IUP) Measurement Technique	448
4.1.1. Closed catheter systems	448
4.1.2. Open catheter systems	449
4.1.3. Microtransducer catheter systems	449
5. Factors Affecting the Contractile Activity of the Uterus	449
5.1. The effect of some antibiotics on the contractile activity of the uterus	450

5.2.The effect of some anti-inflammatory agents on the contractile activity of the uterus	450
5.3.The effect of some reproductive hormones on the contractile activity of the uterus	451
References	453
Chapter 29.....	463
Kardiyak Tutulum Gelişen Behçet Hastalarında Tanı Ve Tedavi Yaklaşımı (Reşit Coşkun)...	463
1. Giriş	465
2. Epidemiyoloji ve Patogenez.....	465
3. Tanı Kriterleri.....	466
4. Behçet Hastalığında Kardiyak Tutulum	467
5. Prognoz	469
6. Kardiyak Tutulum Olan BH Tedavisi.....	469
Literatürler.....	470
Chapter 30.....	475
Antikanser Tedavilerinin Kardiyotoksitesi: Epidemiyoloji, Tanı ve Tedavi (Reşit Coşkun)....	475
1. Özet	477
2. Giriş	477
3. Epidemiyoloji	477
4. Yaygın Kardiyovasküler Advers Olaylar	478
4.1.Kalp Yetersizliği.....	478
4.2.Hipertansiyon	479
4.3.Tromboz ve İskemi.....	479
4.4.QT Uzaması	480
5.Tanı.....	480
5.1.Ekokardiyografi.....	480
5.1.1.Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	480
5.1.2.Strain	480
5.2.Sintigrafi.....	481
5.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme	481
5.4.Laboratuvar	481
5.4.1.Troponin	481
5.4.2.Natriüretik Peptidler.....	482
6. Kardiyoprotektif İlaçlar.....	483
6.1.Deksrazoksan.....	483

6.2.Beta blokerler	483
6.3.Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri Ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	483
6.4.Statinler	484
6.5.Aldosteron Antagonistleri	484
7.Tedavi	484
7.1.Kalp Yetersizliği Tedavisi	484
7.2.Hipertansiyon Tedavisi.....	485
7.3.Tromboz ve İskemi	485
7.4.QT Uzaması	485
Kaynaklar.....	485
Chapter 31.....	495
İnmeli Hastalarda Öz Bakım ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi (Seda Gün, Birsen Altay)	495
Özet	497
Summary	497
1. Giriş	498
2. Gereç ve Yöntemler	499
2.1. Araştırmanın Şekli.....	499
2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	499
2.3. Evren ve Örneklem	499
2.5. Hasta Değerlendirme Formu	500
2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	500
2.7. Araştırmanın Sınırlılıkları	500
2.8. Araştırmanın Etik Boyutu	501
3. Bulgular.....	501
4. Tartışma	503
5. Sonuçlar	506
Kaynaklar.....	506
Chapter 32.....	511
Beslenmede Düzenleyici Bazı Peptid Hormonlar (Selcen Çakır)	511
1.Giriş	513
1.1.Asprosin.....	513
1.2.Apelin.....	514

1.3.Preptin	514
1.4.Nesfatin-1	514
1.5. İrisin	515
1.6.Adropin	515
1.7.Resistin	516
Referanslar	516

CHAPTER

1

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Overview of COVID-19 (Cengizhan Ceylan, Ahmet Ekizer)





Overview of COVID-19

Cengizhan Ceylan¹, Ahmet Ekizer²

¹*Selçuk University Faculty of Pharmacy, E-mail: c.ceylan20@gmail.com*

²*Selçuk University Institute of Health Sciences, E-mail:ahmetekizer@hotmail.com*

1. Introduction

Sars-Corona Virus (SARS-CoV) was first introduced as a virus observed in China. This virus, which causes severe acute respiratory failure, was seen for the first time in February 2003. Another new Coronavirus infection is MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome corona virus) infection. It started for the first time in 2012 in Saudi Arabia. The Mers virus, a corona virus, originated in 2012 in Jordan, and it is an enveloped RNA virus that infects camels.

Coronaviruses were named "corona", which means "crown" in Latin, because of the crown-like spikes on their surface. They belongs to the Coronaviridae family in the order of Nidovirales and its subfamily is Coronavirinae. Coronaviruses, which have the largest known genome among RNA viruses, are enveloped, positive-polarity and single-stranded RNA viruses¹.

Cases of pneumonia of unknown etiology were reported on December 31, 2019 in Wuhan City, Hubei Province, China. According to WHO's (World Health Organization) COVID-19 report of the People's Republic of China, usually individuals with advanced age or concomitant systemic disease (hypertension, diabetes, cardiovascular disease, cancer, chronic lung diseases, and other immunosuppressive conditions)² died. The cause of pneumonia cases detected on December 31, 2019 was defined as a new coronavirus (SARS-CoV2) which was not detected in humans before on January 7, 2020. The World Health Organization (WHO) called the disease caused by this virus COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). After this date, the number of patients rapidly increased, and healthcare workers also experienced the illness. The disease has rapidly spread due to its ability to spread from person to person. The first case in our country was reported on March 11, 2020.

COVID-19 can be transmitted by respiratory and contact means. The report published in the Lancet states that ocular surfaces can also be a potential target for SARS-CoV-2³.

The virus can be found in respiratory secretions of the patients one or two days before the onset of clinical symptoms and two weeks after the disease symptoms. The virus can be detected in urine, blood, serum and fecal samples⁴⁻⁶.



1.1. Clinical Characteristics of COVID-19

In the study in which 1994 patients were included, the symptoms of fever, cough, myalgia or fatigue, expectoration and dyspnea were reported. Also, headache and dizziness, diarrhea, nausea and vomiting have been reported as minor symptoms. When the total number of cases were examined, men were found to have a higher risk of infection⁷.

Low serum albumin, high C-reactive protein, high AST (aspartate transaminase); high ALT (alanine Transaminase), lymphopenia, high ESR (erythrocyte sedimentation rate); high creatine kinase, leukopenia, leukocytosis; high bilirubine and high creatine have been reported as laboratory findings. Acute kidney injury, acute cardiac damage, shock; secondary infection and acute respiratory distress syndrome are among the common complications⁸. Marker values such as Ferritin, D-Dimer, Troponin; active partial thromboplastin time (APTT) and time of prothrombin are increasing. Chest computed tomography (CT) of the patients often provides a ground glass image⁹.

1.2. Diagnosis of COVID-19

Immunological tests and polymerase chain reaction (PCR: polymerase chain reaction) studies performed by targeting specific genes are of great importance in the diagnosis of the virus. The most ideal diagnosis method of COVID-19 is the quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) method with nasopharyngeal swab. In this method, sensitive and specific results are obtained by using oligonucleotide probes labeled with fluorescent dyes. Clinical findings are very important in the diagnosis of COVID-19. Misleading answers can be obtained in the RT-PCR test. The treatment plan should be prepared not only by evaluating the RT-PCR test but also the clinical findings¹⁰. Personnel conducting the tests must use personal protective equipment. Tests should be performed in a class II biosafety cabinet and in laboratories with biosafety level II.

2. Treatment of COVID-19

Countries have developed different treatment protocols to treat COVID-19. The treatment protocols applied in our country were announced by the Ministry of Health. Protocol details were presented in the tables below¹¹.

Table 1. Treatment of Asymptomatic Definitive COVID-19 Cases to be Followed by Outpatient Suggestions



DRUG	ADMINISTRATION	TREATMENT
Hydroxychloroquine(HCQ) **** 200 mg tablet -/+	2x 200 mg	5 days
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg loading, 2 x 600 mg maintenance dose	5 days

Table 2. Uncomplicated * or Mild-Moderate Pneumonia to be Monitored for the Outpatient Treatment Recommendations for ** Probable / Certain COVID-19 Cases

Drug	ADMINISTRATION	TREATMENT
Hydroxychloroquine **** 200 mg tablet -/+	2x 200 mg	5 days
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg loading, 2 x 600 mg maintenance dose	5 days

Table 3. Treatment Recommendations in COVID-19 Cases with Hospitalization Indications



Drug	ADMINISTRATION	TREATMENT
Hydroxychloroquine **** 200 mg tablet -/+	2x 200 mg	5 days
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg loading, 2 x 600 mg maintenance dose	5 days

Table 4. Pregnancy

Drug	ADMINISTRATION	TREATMENT
Lopinavir 200 mg/ ritonavir 50mg tablet	2x2 tablet, oral	10-14 days

As indicated in the tables, hydroxychloroquine, favipiravir, lopinavir and ritonavir are used in the treatment of COVID-19 adult patients in our country.

Hydroxychloroquine is a racemic mixture of an R and S enantiomer and an aminoquinoline similar to chloroquine¹². Hydroxychloroquine has been used as an antimalarial drug for a long time. Antiviral and immunomodulator activity have formed the basis of its use against COVID-19¹³. It has adverse effects such as cardiomyopathy, prolongation of the QT interval and ventricular arrhythmia. It is also used in rheumatoid arthritis patients. Ophthalmological examination is recommended to patients six months after using the drug¹⁴. Although it continues to be used in our country, articles published in some countries argue that the drug is ineffective against the disease. In the observational study conducted in New York City including 1376 patients, no significant difference was found between those who used the drug and those who did not in terms of the risk of intubation and death¹⁵.



Favipiravir inhibits the replication of the viral genome¹⁶. Large-scale studies are needed to prove the effectiveness of drugs such as remdesivir and favipiravir against COVID-19¹⁷. A study conducted in China found favipiravir to have a positive effect on the clinical findings of COVID-19 patients¹⁸.

Lopinavir/Ritonavir currently used against HIV (human immunodeficiency virus) infection, coformulation produces its antiviral effect by inhibiting the formation of infectious virions; thereby prevents subsequent waves of cellular infection¹⁹.

Extensive research is being conducted on COVID-19. Health authorities of countries prepare treatment protocols by taking these researches into consideration. The Ministry of Health reported that the drugs in the protocols in our country have a positive effect on the treatment, and these drugs will continue to be used until new and more effective drugs are found or vaccines are developed.

In our country, in April 2020, Favipiravir was used for patients with severe COVID-19 (Intensive care indication), hydroxychloroquine and azithromycin were used in those with hospitalization indications and mild symptoms. Later, favipiravir was found to be efficient and it started to be prescribed to almost all COVID-19 patients.

The measures and precautions taken against the disease are more important than the treatment. The Turkish Ministry of Health launched a mobilization with the slogan "Mask-Distance-Hygiene" to raise awareness and prevent the contraction of the virus. The use of masks and a physical distance of more than 1.5 meters significantly prevented the spread of the virus. Additionally, keeping the hands away from the face and washing them with 70% alcohol or soap can prevent people from getting infected.

3. COVID-19 Clinical Trials

In order for potential drugs, medical devices, other diagnostic / treatment products and methods to be available to the public; the safety and effectiveness of these products / methods must be proven through a series of studies. These scientific studies, which are carried out with the participation of volunteers and aim to obtain medical information, are called clinical trials²⁰.

Clinical drug trials are staged as Phase 0, Phase I, Phase II, Phase III and Phase IV. It is mandatory to comply with the rules of "Good Clinical Practice (GCP)" in all clinical studies.

In Phase I, the pharmacokinetic properties, toxicity, bioavailability and pharmacological effects of the drug are investigated in a small number of healthy volunteers. The number of subjects is between 20 and 80. These studies are completed in an average of one to one and a half years. The main purpose of this phase is to test safety²¹.



In Phase II, the effective dose limits, clinical efficacy, biological activity; benefit and safety of the drug are investigated in a small number of patients. At this stage, optimum dose and dose intervals are calculated. Studies are conducted in 100-300 volunteers with the target disease. These studies are usually carried out with open and very strict protocols. The work in this phase takes an average of two years to complete. The main purpose of this phase is efficiency and reliability²².

In Phase III, drugs that pass the first and second stages are tested in a larger population, and their safety is investigated with placebo-controlled studies and their effectiveness with comparative studies. These voluntary studies include 1000-3000 patients with the target disease. Studies are generally planned as multicenter, multinational, randomized and double blind. This phase of clinical trials takes three to four years to complete. The main purpose of the phase is to prove efficacy and to monitor the side effects²³.

In Phase IV, Clinical studies conducted after the product is used as a medicine are considered Phase IV studies. These are commonly referred to as "post-marketing" studies. These studies are usually carried out with thousands of volunteers and can take many years²⁴.

Drug development studies are very costly and difficult. Candidate molecules have a low chance of being drugs. Due to COVID-19, many clinical studies are being conducted. The table below lists the drugs used against COVID-19 and successfully passed the Phase II and Phase III stages²⁵.

Table 5. COVID-19 Clinical Trials (Phase II and Phase III Completed)

Identifier	Interventions	Locations	Study Type
NCT04483830	³ Sulodexide ³ Placebo	Sonora, Mexico	Phase II Phase III
NCT04475120	³ liposomal lactoferrin	Rome, Italy	Phase II Phase III
NCT04244591	³ methylprednisolone therapy ³ Standard care	Beijing, Beijing, China	Phase II Phase III
NCT04530422	³ Sofosbuvir plus Ledipasvir	Cairo, Egypt	Phase III
NCT04408456	³ HCQ ³ Standard therapy	Chandigarh, India	Phase III
NCT04391712	³ MLS Laser ³ Regular Inpatient Medical Care	Massachusetts, United States	Phase II
NCT04542694	³ Favipiravir ³ Standard of care	Saint Petersburg, Russian Federation	Phase III
NCT04280705	³ Placebo ³ Remdesivir	California, United States	Phase III



NCT04343768	<ul style="list-style-type: none"> ³ Hydroxychloroquine ³ Lopinavir / Ritonavir ³ Interferon Beta-1A ³ Interferon Beta-1B 	Tehran, Iran, Islamic Republic of	Phase II
NCT04358614	<ul style="list-style-type: none"> ³ Baricitinib 4 MG Oral Tablet 	Tuscany, Italy	Phase II Phase III
NCT04304053	<ul style="list-style-type: none"> ³ Treatment and prophylaxis ³ Standard Public Health measures 	Barcelona, Spain	Phase III
NCT04410159	<ul style="list-style-type: none"> ³ Povidone-Iodine ³ Essential oils ³ Tap water 	Kuala Lumpur, Malaysia	Phase II
NCT04422561	<ul style="list-style-type: none"> ³ Ivermectin Tablets 	Sharkia, Egypt	Phase II Phase III
NCT04331795	<ul style="list-style-type: none"> ³ Tocilizumab 	Chicago, Illinois, United States	Phase II
NCT04292899	<ul style="list-style-type: none"> ³ Remdesivir ³ Standard of Care 	California, United States	Phase III
NCT04292730	<ul style="list-style-type: none"> ³ Remdesivir ³ Standard of Care 	California, United States	Phase III
NCT04320615	<ul style="list-style-type: none"> ³ Tocilizumab (TCZ) ³ Placebo 	California, United States	Phase III
NCT04363736	<ul style="list-style-type: none"> ³ Tociliuzumab 	California, United States	Phase II
NCT04484493	<ul style="list-style-type: none"> ³ Mometasone furoate nasal spray 	Qalubia, Egypt	Phase III
NCT04358068	<ul style="list-style-type: none"> ³ Hydroxychloroquine (HCQ) ³ Azithromycin (Azithro) ³ Placebo for Hydroxychloroquine ³ Placebo for Azithromycin 	California, United States	Phase II
NCT04346446	<ul style="list-style-type: none"> ³ Convalescent Plasma ³ Transfusion ³ Supportive Care ³ Random Donor Plasma 	New Delhi, Delhi, India	Phase II
NCT04349241	<ul style="list-style-type: none"> ³ Favipiravir ³ Standard of care therapy 	Cairo, Non-US, Egypt	Phase III
NCT04491994	<ul style="list-style-type: none"> ³ HCQ 	Punjab, Pakistan	Phase III
NCT04288102	<ul style="list-style-type: none"> ³ UC-MSCs ³ Saline containing 1% Human serum albumin solution without UC-MSCs 	Wuhan, Hubei, China	Phase II
NCT04261517	<ul style="list-style-type: none"> ³ Hydroxychloroquine 	Shanghai, China	Phase III
NCT04475588	<ul style="list-style-type: none"> ³ Itolizumab IV infusion ³ Best supportive care which includes antivirals /antibiotics/ hydroxychloroquine; oxygen therapy 	New Delhi, India	Phase II
NCT04473170	<ul style="list-style-type: none"> ³ Autologous Non- Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells (NHPBSC) 	Abu Dhabi, United Arab Emirates	Phase II



	³ COVID-19 standard care		
NCT04436471	³ Gam-COVID-Vac	Moscow, Russian Federation	Phase II
NCT04350281	³ Interferon Beta-1B ³ Hydroxychloroquine	Hong Kong, Hong Kong	Phase II
NCT04437875	³ Gam-COVID-Vac Lyo	Moscow, Russian Federation	Phase II
NCT04332991	³ Hydroxychloroquine ³ Placebo	California, United States	Phase III
NCT04332380	³ Plasma	Cundinamarca, Colombia	Phase II
NCT04342650	³ Chloroquine Diphosphate ³ Placebo oral tablet	Manaus, Amazonas, Brazil	Phase II
NCT04327388	³ Sarilumab ³ Placebo	Caba, Argentina	Phase III
NCT04368377	³ Tirofiban Injection ³ Clopidogrel ³ Acetylsalicylic acid ³ Fondaparinux	Lombardia, Italy	Phase II
NCT04321278	³ Hydroxychloroquine + azithromycin ³ Hydroxychloroquine	Salvador, BA, Brazil	Phase III
NCT04393818	³ Intervention App	Balearic Islands, Spain	Phase III
NCT04323527	³ Chloroquine diphosphate	Manaus, Amazonas, Brazil	Phase II
NCT04276688	³ Lopinavir/ritonavir ³ Ribavirin ³ Interferon Beta-1B	Hong Kong, Hong Kong	Phase II
NCT04308668	³ Hydroxychloroquine ³ Placebo	Minnesota, United States Alberta, Canada	Phase III

References

1. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*. 2019;11(1):60. Rhinehart E. Infection control in home care. *Emerging Infectious Diseases*. 2001; 7(2):208-211.
2. <https://www.who.int/> (Access date 01.06.2020)
3. Qing H, Li Z, Yang Z, et al. The possibility of COVID-19 transmission from eye to nose. *Acta phthalmol*. 2020;98(3):e388. doi:10.1111/aos.14412
4. Kurtulus B, Ozlu T. New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*. 2020; 3(1) ;1-4. doi: <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>



5. Guan WJ, Ni ZY, Liang WH et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl Med.* 2020;NEJMoa2002032. doi: 0.1056/NEJMoa2002032.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; pii: S01406736(20)30183-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
7. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25757. doi:10.1002/jmv.25757
8. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
9. Chan JF, Yuan SF, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395(10223): 514e23 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
10. Corman, V., Landt, O., Kaiser, M et al. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real-Time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25(3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
11. <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Access date 07.09.2020)
12. <https://www.drugbank.ca/> (Access date 07.09.2020)
13. Sinha N, Balayla G, Hydroxychloroquine and COVID-19 *Postgraduate Medical Journal.* 2020;96:550-555.
14. <https://reference.medscape.com/drug/plaquenil-hydroxychloroquine-sulfate> (Access date 07.09.2020)
15. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of Hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>.
16. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027



17. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00028-20. Published 2020 Jun 24. doi:10.1128/CMR.00028-20
18. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Engineering (Beijing).* 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
19. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):1023-1033. doi:10.2147/tcrm.s3285
20. <https://www.titck.gov.tr/> (Access date 11.09.2020)
21. Alper B. İskit, Klinik ilaç araştırmaları, Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:78-83
22. <https://www.pfizer.com.tr> (Access date 11.09.2020)
23. <http://www.tuba.gov.tr/> (Access date 11.09.2020)
24. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123(5):194-204. doi:10.3810/pgm.2011.09.2475
25. <https://clinicaltrials.gov/> (Access date 12.09.2020)

CHAPTER

2

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**İnterdental Papil Rekonstrüksiyonu Periodontolojide
Çözüksüz Bir Konu Mu? (Dicle Altındal, Hacer Şahin
Aydınyurt)**





İnterdental Papil Rekonstrüksiyonu Periodontolojide Çözüksüz Bir Konu Mu?

Dicle Altındal¹, Hacer Şahin Aydınıurt²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.,
E-mail: dtdicle@hotmail.com

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.,
E-mail: hacersahin@yyu.edu.tr

1.Giriş

Morfolojik olarak diş eti papili ilk olarak 1959'da Cohen tarafından tanımlanmıştır (1). Dişler arası papil, komşu iki diş arasındaki boşluğu kaplayan diş eti kısmıdır. Bu süreden önce interdental papil, piramidal bir şekle sahip olan bir diş eti olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ise diş etinin bu kısmının fizyolojisinin daha karmaşık olduğu anlaşılmıştır (2).

İnterdental papil, periodontal yapıların korunmasında biyolojik bir engel görevi gördüğü gibi aynı zamanda estetiğin sağlanmasında da kritik bir rol oynar. İnterdental papil etrafındaki yumuşak doku ile sert doku arasındaki ilişkiyi tanımlamak için "interdental papil evi" kavramı önerilmiştir. Konsept interdental papili içeren interproksimal boşluğu, temas alanını, mine-semet birleşimini (MSB), diş yüzeyini ve alanını içeren bir eve benzetir (3).

Dişler ve implantlar arası papilin interdental bölgeyi tam olarak dolduramadığı durum 'siyah üçgen rahatsızlığına' (kara delik hastalığı, black hole diseases, black triangle diseases) neden olur (4). Ayrıca interdental papilin yokluğu veya eksikliği, fonetik ve gıda sıkışması gibi sorunlara da neden olabilmektedir. Bu nedenle, diş hekimliğinin tüm prosedürleri sırasında papiller bütünlüğe saygı göstermek ve zarar görmesini olabildiğince en aza indirmek çok önemlidir. Çünkü periodontal tedavide periodontist için en zor prosedürlerden biri, hastalığa bağlı veya patolojik cep eradikasyonundan sonra kaybedilen interdental papilin rekonstrüksiyonudur.

Sayırsız periodontolog papili birçok cerrahi yöntemle yeniden yapılandırmaya çalışmıştır. Miller, 1980'lerin ortalarında klasik yayınlarında donör dokuya kan tedarikinin önemini belirtmiş ve küçük, sınırlı bir alıcı bölge olan interdental papilin kan desteği eksikliğinin tedavi başarısında sınırlayıcı faktörlerden biri olduğunu vurgulamıştır (5,6).

1.1. İnterdental Papilin Özellikleri

Diş hekimliğinde, alveoler kretin koronal alanını kaplayan diş eti interdental diş eti olarak "bilinir. Keserler bölgesinde interdental papil, dişlerin temas noktasının hemen altında ucu bulunan piramidal bir şekle sahiptir ve posterior bölgeye göre daha dardır. Posterior bölgede ise daha



geniş ve içbükey bir col (vadi) veya köprü şeklinde olduğu tarif edilmiştir (1). Col, bukkal ve lingual papili birbirine bağlayan ve proksimal temasın şeklini alan vadi benzeri bir çöküntüdür. Col bölgesi ince, keratinize olmayan bir epitel ile örtülüdür (7). İnterdental papilin kanlanması periodontal ligament, alveol kemiği ve diş eti olmak üzere üç kaynaktan sağlanır. Yapılan histoloji incelemeler, papilde serbest diş etine kıyasla daha fazla kan damarı olduğunu ve bu üç kaynaktan gelen damar ağlarının papil tabanında anastomoz yaptıklarını göstermiştir ancak bu damar ağları, papil tabanından koronale doğru uzanmakta, papil tepesine doğru incelmekte ve sayıca azalmaktadır (8).

1.2. Papil Varlığını Etkileyen Faktörler

1.2.1. Altta Yatan Osseöz Desteğin Mevcudiyeti

Diş eti desteğinin temeli, alttaki osseöz kretin konturudur. Ochsenbein, dişler arası kemiğinin radiküler kemiğe göre konumunu "positive architecture" (pozitif mimari) olarak tanımlamıştır (9). Bu terim, kemik tepesinin MSB ϕ takip ettiği, kıvrımlı bir kontura sahip olduğu ve proksimal kemiğin pozisyonunun radiküler kemiğe göre daha koronal konumda olduğu durumları ifade eder. Posterior bölgelerde inter-dental kemik, bukkal-lingual olarak nispeten düz ve çadır şeklinde bir "col" oluşturur. Anterior dişler arasında ise kemik, piramidal bir şekle sahiptir. Proksimal papil tarafından kaplanan diş eti şeklini ve hacmini değerlendirirken diş papillerin bütünlük durumunu korumak için iki komşu dişin kökleri arasında belirli bir kemik mesafesi bulunması gerekir (10). Kemik yüksekliğinde yaklaşık 1.5 mm'lik bir farklılığın papiller görünüm için önemli bir belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir (11).

1.2.2. Yumuşak Doku Durumu ve Kron Şekli

Estetik yumuşak doku hatları; komşu dişler arasındaki klinik kron boylarında ani bir değişimin önlenmesi, yeterli kalınlığa sahip diş bükey bir mukoza ve belirgin papillerle tanımlanır (12). Diş eti kalınlığı, interdentel papil varlığını ve rekonstrüksiyonunu etkileyen kritik bir faktördür (13).

İnce diş eti dokusu, diş çekimi sonrası çekilmeye yatkındır, daha az kemik desteği ve daha az kan desteğine sahiptir (13). Rüptür riski olan diş etine sahip olgular dikkatli, travmatik diş çekimi ve flepsiz implant yerleşimi gerektirir, bu sayede kemik kaybı ve diş eti çekilmesi minimize edilir (14).

İdeal olandan daha apikalde serbest diş eti marjinine sahip dişler, diş çekimi sonrası tehlikeye girebilir. Salama ϕ a göre destekleyici interproksimal kemik, ekstrüze edilen diş takip ettiğinden "ortodontik ekstrüzyon"dan yararlanabilir ve bu yöntemle bu dişlerin papil rejenerasyonu için destek sağlanabilir (15). Ek olarak, papil tabanının fasiyolingual kalınlığı papil dolumunu etkileyen potansiyel bir faktör olduğu bildirilmiştir (16). Ancak



fasiyolingual boyutun interdental papil varlığına etkisini değerlendiren sadece bir tanısal çalışma yapılmıştır (16).

Diş kron şekli ve uzunluğu göz önüne alındığında kare şeklindeki dişler, daha uzun proksimal temaslar ve dolaylı olarak boşluğu doldurmak için daha az miktarda papile ihtiyaç duyar. Oval veya üçgen şeklindeki dişlere göre daha elverişli bir estetik sonuca sahip olabilirler (13). Üçgen/konik bir kron şeklinde ise proksimal temas noktası daha insizalde konumlandığı için interproksimal alanı doldurmak için daha fazla diş eti dokusuna ihtiyaç duyulur. Ayrıca bu kron şekline sahip dişlerde interproksimal siyah üçgenlerin varlığını yaratabilen interproksimal çekilme riski daha yüksektir (17).

1.2.3. Kök Angulasyonu

Normal konumdaki interdental papiller için kök açısının %3,65 olduğu ve açı her %1 oranında arttığında embraşürün açılma riskinin %14 ila %21'e yükseldiği bildirilmiştir (18).

1.3. Papil Kayıplarının Nedenleri

1.3.1. Kontakt Noktası-Alveolar Kret Arası Dikey Mesafe

1992 yılında Tarnow ve ark. insanlarda papil varlığını incelemiştir (19). Yazarlar, eğer temas noktasından alveolar kemiğe olan mesafe 5 mm'ye eşit veya daha az ise, papilin %100'ünde mevcut olduğunu, 6 mm'de %56'ya düştüğünü ve 7 mm'de veya daha fazla ise sadece %27 veya daha az olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, temas noktasından kemiğin tepesine uzanan dikey yüksekliğin, dişler arasında papil varlığında belirleyici bir faktör olduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Salama ve arkadaşları implant tedavisinde interproksimal kemik yüksekliğini (İKY), üç sınıfa ayırarak tahmin edilebilir papil uzunluğuyla ilişkilendirerek Tarnow ve arkadaşlarına (19) benzer bir ilişki önermiştir (20).

Sınıf I: İKY, 4-5 mm'dir (restorasyonun gelecekteki temas noktasından kemik tepesine kadar ölçülür) ve optimal prognoz için önerilen mesafedir.

Sınıf II: İKY, 6-7 mm'dir ve korunan bir prognoz olduğunun göstergesidir.

Sınıf III: İKY > 7 mm 'dir ve kötü prognoz olduğunun göstergesidir.

1.3.2. Komşu İmplantlarla, Diş ve İmplant Arasındaki İnterproksimal Mesafe

Palacci, implant diş hekimliğinde ön bölgede interproksimal papil ile ilgili estetik problemi düşünen ilk klinisyen olmuştur (21). Günümüzde diş eti estetiği, implant destekli restorasyonun genel başarısında temel bir faktör haline gelmiştir. Aynı zamanda, implant diş hekimliğinin en karmaşık ve zorlu yanı, öngörülebilir bir peri-implant papili yeniden yapılandırmaktır.



Şu anda, iki implant arasında papil oluşturmak için gereken mesafe belirlenmemiştir. Bununla birlikte, biyolojik genişliğin yeniden yapılandırılmasından sonra kemiğin interproksimal yüksekliğini korumak için iki implant arasında 3 ila 4 mm'lik, diş ile implant arasında 1,5 mm'lik bir mesafenin gerekli olduğu bildirilmiştir. İki implant arası 3 mm'den daha az olduğunda yatay bir interimplant krestal kemik kaybı oluşur (22). Dahası, implantların yakınlığı yumuşak doku manipülasyonu için alan miktarını etkileyecek ve ayrıca peri-implant papil bölgesinin öngörülebilirliğini tehlikeye atacak şekilde peri-implant papiller bölgesine kan tedarikini etkileyebilir (23).

1.3.3. Proksimal Temas Alanı

Dişler arasındaki interproksimal temas alanının uzunluğu ve yüksekliği, interdental papile eşlik eden interproksimal boşluğun boyutunu belirler. Çeşitli çalışmalar bu faktörler ile interdental papil varlığı arasında yakın bir ilişki olduğunu, geniş bir interproksimal temas alanının tam bir interdental papil olasılığını arttırdığını bildirmiştir (24,25). Öte yandan Santana ve arkadaşları, interproksimal temas bölgesinin interdental papil üzerinde çok az etkisi olduğunu ifade etmiştir (26). Bu noktada fikir birliğinin oluşması için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

1.3.4. İnterproksimal Kök Mesafesi

Kök mesafesi arttıkça interdental papillerin var olma olasılığının azaldığını, Kolte ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ortaya koymuştur (27). Çalışmada kök mesafesi 0,5 ila 1 mm olduğunda mevcut interdental papil var olma olasılığının %78,5 olduğunu, ancak mesafe 1 ila 1,5 mm'ye yükseldiğinde bu oran da %75,6'ya düştüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca kök mesafesi 1,5 mm'den fazla, ancak 2 mm'den az olduğunda, %56,7 oranında interdental papilin oluşma olasılığı olduğu rapor edilmiştir. Çalışma, alveolar kret ile temas bölgesinin tabanına olan dikey mesafe 5 mm olduğunda, kök mesafesinin interdental papil varlığı üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu da ortaya koymuştur.

1.3.5. Yaş

İnterdental papil yüksekliği ile yaş arasında pozitif bir ilişki sonucuna varan Chang, ağız epitelinin yaşla birlikte incelendiğini, kemik hacmi, yaşlanma ve travmatik ağız hijyeninin de interdental papil eksikliğinin nedenleri arasında olduğunu bildirmiştir (28).

1.3.6. Diğer faktörler:

Periodonsiyum tipi, dişin konumu, diastema yokluğu veya varlığı, bukkal kemiğin seviyesi ve toplam embraşürün hacmi, implant ve diş çevresindeki papil seviyesini belirleyen ilave klinik değişkenler olarak sayılabilir.



1.4. Eksik İnterdental Papillerin Sınıflandırılması Nordland ve Tarnow Papil Sınıflaması (1998):

Bu sınıflamada interdental kontakt noktası, fasiyal mine-sement birleşimi (MSB) ve proksimal mine-sement sınırı olmak üzere 3 anatomik referans noktası dikkate alınmıştır (19).

Normal: Papil, dişlerin temas noktasına kadar interdental boşluğun tamamını doldurur.

Sınıf I: Papilin tepe noktası, dişlerin temas noktası ile interproksimal MSB'nin en koronal noktası arasındadır ayrıca interproksimal mine-sement birleşimi görülemez.

Sınıf II: Papilin tepe noktası, interproksimal MSB hizasında veya "d k t c | apikalinde ama midbukkal bölgede vestibül MSB'nin koronalinde yer alır; interproksimal MSB görülür.

Sınıf III: Papilin tepe noktası, fasiyal MSB ile aynı hizada veya daha apikalde yer alır.

Papil Varlığı İndeksi (2004):

Cardaropoli ve ark. ise doğal dişlerdeki papil yüksekliğini tanımlamak için 'Papil Varlığı İndeksi'ni (Papilla Presence Index (PPI)) geliştirmişlerdir (29). Aynı zamanda diastema durumlarında da kullanılabilen bu sınıflandırmada estetik değerlendirme, interproksimal yumuşak doku yüksekliğinin mine-sement birleşimi ile ilişkisi, komşu dişler ve ideal temas noktasını temel alan 4 kategori bulunmaktadır.

PPI 1: Papil interdental boşluğu tamamen doldurduğu gibi temas noktasının apikaline kadar uzanır ve komşu papil ile aynı hizada yer alır.

PPI 2: Papil interdental boşluğu tamamen doldurmaz. Temas noktasının apikalinde yer alan papil tepesi, komşu papil ile aynı hizada değildir. MSB görülmemektedir.

PPI 3: Papil tepesi temas noktasının daha da apikalindedir. Bu kez aproksimal MSB görülmektedir.

PPI 4: Papil kaybının vestibülde diş eti çekilmesiyle birlikte görüldüğü bu kategoride papil tepesi aproksimal ve vestibül MSB'nin de apikalinde yer alır.

Ayrıca bu sınıflamada PPI 1 ve PPI 2'de vestibülde diş eti çekilmesi (*recession = r*) varsa PPI 1r ve PPI 2r olarak sınıflandırılır.

Jemt ise tek implant restorasyonlarına komşu papillerin çekilme ve rejenerasyon derecesine dikkat çekmiş, bu olguları klinik ve fotografik inceleme yoluyla değerlendirmek için bir indeks sunmuştur (30). Değerlendirme, komşu daimi dişten ve bukkal tarafta kron restorasyonunun en yüksek diş eti seviyesi üzerinden bir referans çizgisiyle ölçülerek yapılmıştır.



Skor 0: Papil yoktur ve tek implant restorasyonuna komşu yumuşak doku konturu kurvatür değildir.

Skor 1: Papil yüksekliğinin yarısından azı mevcuttur. Tek implant kronu ve komşu diş bitişik yumuşak doku konturunun dışbükey bir eğriliği gözlenir.

Skor 2: Papilla yüksekliğinin en az yarısı mevcuttur ve kabul edilebilir yumuşak doku konturu, komşu dişlerle uyumludur.

Skor 3: Papil tüm proksimal boşluğu doldurur. Optimal yumuşak doku konturu vardır.

Skor 4: Papilla hiperplastiktir. Yumuşak doku konturu düzensizdir.

1.5. Papil Kayıplarının Giderilmesi Amacıyla Uygulanan Yöntemler

1.5.1. Cerrahi Olmayan Yöntemler

1.5.2. Cerrahi Yöntemler

A) Papilin Yeniden Şekillendirilmesi

B) Papilin Korunması

C) Papil Rekonstrüksiyonu

1.5.1. Cerrahi Olmayan Yöntemler

Ağız bakımının düzeltilmesi ile travma sonucu oluşan diş eti yaralanmalarının re-epitelizasyonla birlikte tamamen onarılabildiği bildirilmiştir (31). Ayrıca eksik olan papilin, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte 3 ay boyunca 15 günde bir kürete edilmesiyle meydana gelecek proliferatif hiperplastik enflamatuar reaksiyon sonucunda yeniden oluşacağı savunulmuştur. Ancak bir çalışmada bu yöntem denenmiş ve çoğu olguda sonuç alınamamıştır (32). Bir diğer yöntem ise restorasyonlarla kronun yeniden şekillendirilerek temas noktasının uzatılması ve apikale alınmasıyla interdental boşluğun azaltılmasıdır. Böylece siyah üçgenler, papil tepesi temas noktasına yaklaştırılarak giderilmiş olur (33).

Ortodontik tedavi, yetersiz interdental papile neden olabileceği gibi yetersiz interdental papilin de yeniden yapılandırılabilmesini sağlar; proksimal boşluğu azaltabilir ve kökler arası mesafeyi kısaltabilir. Sonuç olarak komşu köklerin açısı azaldığında transseptal lifler gevşetilir ve açıklık doldurulmuş olur (34).

Hemo-laser-terapi (HLT), McGuire ve ark. tarafından diş eti kan akışını uyularak ve kan pıhtısı formunu teşvik ederek eksik interdental papilleri yeniden oluşturmak için geliştirilmiş bir tür hemoterapidir (35,36). HLT'nin kan pıhtısı içindeki mezenşim hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasını uyaran fotobiyomodülasyon etkisinin olduğunu bildiren araştırmacı 4 ile 5 yıl takipli vaka raporunda olumlu sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir.

Bir diğer minimal invaziv yöntem papil içine biyouyumlu materyallerin enjeksiyonudur. Özellikle Mansouri ve ark. 3 ve 6 aylık takiplerle 21 bölgeyi



(11 hasta) tedavi etmek için hyaluronik asit (HA) jel preparatı kullanmış ve ortalama iyileşmenin 6 ayda %47 olduğunu bildirmişlerdir (37). Becker ve arkadaşları ise HA enjeksiyonunun sonuçlarının, 6 ila 25 ay arasında muhafaza edilebileceğini göstermiştir (38). Ancak birden fazla enjeksiyonun yapılması gerektiği bu uygulamada dudakta yanma hissi, şişlik gibi reaksiyonların oluştuğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, HA enjeksiyonunun eksik interdental papil hacmini arttırmak için birkaç enjeksiyon yapılmasını gerektirmek gibi bir dezavantajı vardır. Bertl ve arkadaşları, HA enjeksiyonundan sonra şişlik ve dudakta yanma hissi ile iki ters reaksiyon vakası bildirmiştir (39). Bu belirtiler, HA'nın zamanla suyu emmesi ve dolguyu çevreleyen kapların sıkıştırılmasından kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak, bu durumun hareketli mukozaya, mukogingival bağlantı noktasının hemen ötesinde HA enjeksiyonundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Trombositten zengin plazmayı (TZP) ve HA'yı karıştıran bir kombinasyon enjeksiyonu, mezenjimal hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasını sağlayarak siyah üçgen hastalığının çözümü için kullanılmıştır (40). HA'yı bir iskele olarak kullanarak TZP içeren interdental papillerin hacmini arttırmakta kullanan araştırmalar, yumuşak doku rejenerasyonunun teşviki ile interdental papili uzun vadede destekleyebilecek bir temel oluşturmuştur (41). McGuire ve Scheyer çalışmalarında, interdental papil kaybı olan 20 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmış ve bir gruba otojen fibroblast enjeksiyonu, diğer gruba plasebo enjeksiyonu yapmıştır. İkinci ayda, test bölgelerinde plasebo bölgelerinden daha fazla papiller yükseklik artışı görmüşlerdir. Ancak tedavinin etkisi 4. ayda kaybolmuştur (35).

1.5.2. Cerrahi Yöntemler

A) Papilin Yeniden Şekillendirilmesi

İlaça bağlı ve idiyopatik diş eti büyümesinde yumuşak doku mimarisini yeniden şekillendirmek için fazla doku ortadan kaldırılarak papil yeniden şekillendirilebilir (42).

B) Papilin Korunması

Papil koruma prosedürü ile ilgili ilk raporun Kromer tarafından 1956 yılında bildirildiği düşünülmektedir (43). 1973'te App, benzer bir teknik önermiş ve bu tekniği 'İntakt Papil Flebi' olarak sunmuştur (43). Evian ve arkadaşları ise labial ve interproksimal zondaki kemiği açığa çıkaracak şekilde fasiyal flebi interdental diş etini koruyarak palatal flepten ayırmışlardır (43). 1984 yılında Genon ve Bender, estetik amaçlı benzer bir teknik bildirmişler ve ardından Takei ve arkadaşları 1985'te Genon tarafından daha önce bildirilen cerrahi yaklaşımın ayrıntılı bir tanımını sunmuşlardır (43). O tarihten itibaren günümüze dek geliştirilmiş çeşitli flep tasarımları ile kemik rezorpsiyonunu en aza indirgeyerek interdental papilin korunması amaç edinmiştir.



1. Papil Korumalı Flep: Bu teknikte fasiyal yüze, interdental papilden herhangi bir kesi yapılmadan her dişin etrafına atılan sulkuler kesi ile hazırlanır (44). Yani lingual veya palatal flep tasarımı, her bir interdental papil boyunca yapılan "semilunar insizyon" ile her dişin lingual veya palatal yönü boyunca bir sulkuler insizyondan oluşur. Bu şekilde fasiyal flep bozulmadan kaldırılabilir. Dikkat edilecek bir husus, bu yarım ay şeklindeki insizyonun papilden en az 5 mm uzakta olacak şekilde tasarlanmasıdır (44)

2. Modifiye Papil Koruma Tekniği (MPKT): Teknik, bir önceki tekniğinin varyasyonudur (45). Bu teknik, papilin en koronal kısmında interdental aralık genişliğinin en az 2 mm olduğu bölgelerde başarılı bir şekilde uygulanabilir. Membran üzerinde interdental boşlukta flebin primer kapanmasını sağlamak ve korumak için modifiye edilmiş olan bu teknikte komşu iki dişi içeren alveoler krete, bukkal ve interproksimal intrasulkuler insizyon atılır; papil tabanındaki bukkal diş etindeki kemik kretine, sadece koronale doğru hafif bir iç eğime sahip yatay bir kesi atılır. Böylece papil palatal yönüne doğru kaldırılır (45).

3. Minimal İnvaziv Cerrahi Teknik (MİCT): Bu teknik ise MPKT prensiplerine dayanan kesi hattı ile minimal flep kaldırılması ve yumuşak ve sert dokulara nazikçe müdahale edilmesi amacıyla ortaya atılmıştır (46).

4. Basitleştirilmiş Papil Korumalı Flep: Bu flep tasarımı, ön ve arka bölgede daha dar interdental boşluk varlığında (2 mm'den az) endikedir (47). Ayrıca bir önceki tekniğin (45) bu handikapını gidermek için geliştirilmiştir. İlgili dişin bukkal-çizgi açısında gingival marjinden başlayarak, komşu dişin temas noktasının altındaki papilin orta-interproksimal kısmına ulaşmak için ilgili papil boyunca eğimli bir kesi içerir. Bu oblik interdental kesi, defekte komşu dişlerin bukkal tarafında intrasulkuler olarak devam eder (47)

5. Modifiye Minimal İnvaziv Cerrahi Teknik (M-MİCT): Mikrocerrahi yaklaşımının cerrahi alanın iyileştirilmesi, aydınlatma, erişim ve sahanın ameliyat mikroskobu yardımıyla büyütülmesi gibi avantajlarını kullanarak geliştirilmiş bir tekniktir (48). İşlem için mikrocerrahi aletleri ve bıçakları kullanılmıştır (42).

6. Basit Flep Yaklaşımı: Primer kapanmayı optimize etmek ve periodontal intraosseöz defektlerin rekonstrüktif işlemlerinde cerrahi travmayı en aza indirmek için özellikle defekt uzantısı bukkal tarafta olduğunda uygulanan minimal invaziv bir prosedür olarak bu teknik önerilmiştir (49). Defekte sadece bir taraftan (bukkal veya oral) ulaşmak için flebin kaldırılması ve böylece karşı taraftaki (lingul veya palatinal) flebin bozulmaması esasına dayanır (49)

7. Tam Papil Koruyucu Teknik: Aslan ve arkadaşları, periodontal rejenerasyon için bariyer membran kullanmadan kemik grefti ve mine matriks proteini kombinasyonundan yararlanarak kemik içi defektlerinin tedavisini yaparken dişin bukkal tarafında yer alan defekte ulaşmak için



defektin olmadığı taraftan vertikal bir insizyon atarak tünel benzeri bir flep ile papilin korumasını hedeflemişlerdir (50).

8. Kesilmemiş Papil Cerrahi Yaklaşım: (Non-incised papillae surgical approach): Periodontal defektin tedavisi için insizyonu intrasulkuler olarak marjinal doku seviyesinde kalan (papil veya marjinal dokular seviyesinde dokuların insizyonu olmadan) ve apikal bir yaklaşımın gerçekleştirildiği papil koruma tekniğidir (51). Bu tekniğin umutsuz dişlerde bile umut vaat eden minimal invaziv bir tekniği temsil ettiği ve ameliyat sonrası yumuşak doku büzülmesinin görülebildiği derin kemik içi defektlerin tedavisini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (51).

C) Papil Rekonstrüksiyonu

Enflamasyonun ortadan kaldırılmasından sonra interdental dokuları yeniden yapılandırmak için özel teknikler önerilmiştir.

1. Pediküllü Greft Tekniği: Bu teknikte Beagle, temel olarak rol tekniğini ve papil koruma tekniğini birleştirmiştir (52). Kayıp interproksimal papile karşılık olarak palatal yarım kalınlık flep diseke edilir ve labiale doğru kaldırılır. Flep kendi üzerine katlanır ve iki diş arasında yeni papili oluşturmak için dikilir (52).

2. Semilunar (Yarımay) Koronale Yer Değiştirilen Flep: Bağ doku greftinin kullanımına dayanan bu teknikte interdental bölgedeki fasiyal alveolar mukozaya bir yarım-ay insizyon atılır ve interdental bölgede poş denilen bir kese hazırlanır (53). Koronal olarak diş eti-papiller birimin yer değiştirmesini sağlamak için bağ dokusunu kök yüzeylerinden ayırmak adına iki bitişik dişin mezial ve distal yarısında da kas içi insizyonlar atılır.

3. Zarf Flebi: Bu teknikte bu kez dişe bukkalden yaklaşarak bağ dokusunu örtmek için zarf tipi bir hazırlık aşaması tanımlanmıştır (54). Hazırlanan yarım kalınlıklı flep proksimal bölgeye ve apikal olarak mukogingival hattın ötesine doğru kaldırılır. Bağ doku grefti tüberden elde edilir ve interdental bölgede fleplerin altına yerleştirilir. Son olarak flepler biraraya getirilerek greftle birlikte suture edilir (54).

4. Otojen Kemik ve Bağ Doku Grefti: Teknik, Azzi ve arkadaşları tarafından bir vaka raporunda bildirilmiştir (55). Bu raporda flep tasarımı, vida ile kemik grefti fiksasyonu, bağ dokusu yerleştirme, yara kapatma ve dikiş teknikleri sunulmuştur. Lateral ve santral kesici dişlerin etrafına bukkal ve palatinal yönlerde mümkün olduğunca diş etini koruyarak intrasulkuler bir kesi ve yarım-kalınlıkta flebi kaldırmak için mukogingival hattın başlayan yatay bir kesi atılmıştır. Tüm gingivo-papiller birim koronal olarak yer değiştirmiştir. Tüberden elde edilen kemik grefti, interdental kretin üzerine oturtulduktan ve titanyum vida ile stabilize edildikten sonra damaktan alınan büyük bir bağ dokusu grefti, genişletilmiş alanın tamamını kaplayacak şekilde kemik greftinin üstüne yerleştirilmiştir (42).



2. Sonuç

Interdental papilin korunması ve yeniden oluşturulması, diş hekimliğinde önemli bir konu haline gelmiştir. Diş ve implant etrafında pembe estetiğin sağlanması için öncelikle hekimin papil çekilmesinin etiyolojini ve bölgenin anatomik özelliklerini değerlendirmesi gerekmektedir. Diş çekiminden başlanarak mevcut papilin korunmasına yönelik işlemlerin dikkatle sürdürülmesi gerekir. Çünkü var olanı korumak, yeniden oluşturmaktan daha kolay olacaktır. Eksik papili oluşturmak için cerrahi ve cerrahi olmayan tekniklerden en öngörülebilir seçeceği değerlendirilmesi gerekir. Her yöntemin limitasyonları göz önüne alınmalı, gerekirse multidisipliner yaklaşımlar denenmelidir. Uzun dönem sonuçlu çalışmaların ihtiyaç duyulduğu papil rekonstrüksiyonunda, otojen greftler ve dermal dolgu materyallerin kullanıldığı invaziv ve non-invaziv prosedürler olduğu gibi interdental alveol kemiğin yüksekliğinin korunması estetik başarıya ulaşmak için anahtar faktör olarak değerlendirilmektedir.

Referanslar

1. Cohen, B. Morphological Factors in the pathogenesis of the periodontal disease. *British Dental Journal*. 1959;7:31–39.
2. Zetu L, Wang HL. Management of inter-dental/inter-implant papilla. *J Clin Periodontol*. 2005;32(7):831-839.
3. Gonzalez MK, Almeida AL, Greggi SL, Pegoraro LF, Mondelli J, Moreno T. Interdental papillary house: a new concept and guide for clinicians. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011;31(6):87-93.
4. Caglayan G. *Periodontoloji ve İmplantoloji*. Quintessence Publishing, 2. Baskı. İstanbul: 2018: Cilt 1:38.
5. Miller PD. Root coverage using a soft tissue autograft following citric acid application. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1982;2(1):65-70.
6. Miller PD. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1985;5(2):8-13.
7. Lindhe J, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Denstry*. 5th Edition, Blackwell Munsgard Publishing. 2008: Vol 1: 7.
8. Csiszar A, Wiebe C, Larjava H, Hakkinen L. Distinctive molecular composition of human gingival interdental papilla. *J Periodontol*. 2007;78(2):304-314.
9. Oschenbein C. Osseous resection in periodontal surgery. *J Periodontol*. 1986;57:15–26.



10. Tal H. Relationship between the interproximal distance of roots and the prevalence of infrabony pockets. *J Periodontol.* 1984;55(10):604–607.
11. Spear FM. Maintenance of the inter-dental papilla following anterior tooth removal. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1999;11(1):21–28.
12. Ono Y, Nevins, M, Cappetta EG. The need for keratinized tissue for implants. In: Nevins, M. & Mellonig, J. T. (eds). *Implant Therapy. Clinical Approaches and Evidence of Success, Vol. 2*, Chicago: Quintessence: 1998: 227–237.
13. Kois JC. Predictable single tooth peri-implant esthetics. Five diagnostic keys. *Compend Contin Educ Dent.* 2001;22(3):199–208.
14. Garber D, Salama M, Salama H. Immediate total tooth replacement. *Compend Contin Educ Dent.* 2001;22(3):210–218.
15. Salama H, Salama MA, Garber D, Adar P. Developing optimal peri-implant papillae within the esthetic zone. Guided soft tissue augmentation. *J Esthet Dent.* 1995;7(3):125–129.
16. Kim SA, Choi SS, Byun SJ, Chang M. Analysis of the embrasure dimensions between maxillary central incisors in relation to the topography of the interdental papilla. *J Periodontal Implant Sci.* 2011;41(6):273–278.
17. Nichani AS, Ahmed AZ, Ranganath V. The shape of the maxillary central incisors and its correlation with maxillary anterior papillary display: a clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2016;36(4):541-547.
18. Kurth JR, Kokich VG. Open gingival embrasures after orthodontic treatment in adults: prevalence and etiology. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001;120(2):116-123.
19. Nordland WP, Tarnow DP. A classification system for loss of papillary height. *Journal of Periodontology.* 1998;69(10):1124-1126.
20. Salama H, Salama MA, Garber D, Adar P. The interproximal height of bone: A guidepost to predictable aesthetic strategies and soft tissue contours in anterior tooth replacement. *Pract Periodont Aesthet Dent.* 1998;10(9):1131-1141.
21. Pradeep AR, Karthikeyan BV, Peri-Implant Papilla Reconstruction: Realities and Limitations. *J Periodontol.* 2000;77(3):534-544.



22. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. The effect of inter- implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol.* 2000;71(4):546-549.
23. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2(2):81-90.
24. Kolte AP, Kolte RA, Bawankar P. Proximal contact areas of maxillary anterior teeth and their influence on interdental papillae. *Saudi Dent J.* 2018;30(4):324-329.
25. Chow YC, Eber RM, Tsao YP, Shotwell JL, Wang HL. Factors associated with the appearance of gingival papillae. *J Clin Periodontol.* 2010;37(8):719-727.
26. de Santana RB, de Miranda JLC, de Santana CMM. The relationship between open versus normal contact point and inter proximal papillae dimensions in periodontally healthy young adults: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(11):1164-1171.
27. Kolte AP, Kolte RA, Mishra PR. Dimensional influence of interproximal areas on existence of inter-dental papillae. *J Periodontol.* 2014;85(6):795-801.
28. Chang LC. The association between embrasure morphology and central papillae recession: a noninvasive assessment method. *Chang Gung Med J.* 2007;30(5):445-452.
29. Cardarapoli D, Re S, Corrente G. The papilla presence index (PPI): A new system to assess interproximal papillary levels. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24(5):488-492.
30. Jemt T. Regeneration of gingival papillae after single-implant treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17(4):326-333.
31. Agudio G, Pini-Prato GP, Nevins M, Cortellini P, Ono Y. Esthetic modifications in periodontal therapy. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1989;9(4):288-299.
32. Shapiro A. Regeneration of interdental papilla using periodic curettage. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1985;5(5):27-33.
33. Kokich VG. Esthetics: the orthodontic, periodontic, restorative connection. *Semin Orthod.* 1996;2(1):21-30.
34. Kokich VG. Excellence in finishing: modifications for the perio-restorative patient. *Semin Orthod.* 2003;9(3):184-203.



35. McGuire MK, Scheyer ET. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of cultured and expanded autologous fibroblast injections for the treatment of interdental papillary insufficiency associated with the papillae priming procedure. *J Periodontol.* 2007;78(1):4-17.
36. Zhang Y, Hong G, Zhang Y, Sasaki K, Wu H. Minimally invasive procedures for deficient interdental papillae: A review. *J Esthet Restor Dent.* 2020;32(5):463–471.
37. Mansouri SS, Ghasemi M, Salmani Z, Shams N. Clinical application of hyaluronic acid gel for reconstruction of inter-dental papilla at the esthetic zone. *JIDAI.* 2013;25(3):152–157.
38. Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kojs J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(1):1-8.
39. Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Adverse reaction after hyaluronan injection for minimally invasive papillae volume augmentation. A report on two cases. *Clin Oral Implants Res.* 2016;28(7):871-876.
40. Yamada Y, Nakamura S, Ueda M, Ito K. Papillae regeneration by injectable stem cell therapy with regenerative medicine: long-term clinical prognosis. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9(3):305-309.
41. Okabe K, Yamada Y, Ito K, Kohgo T, Yoshimi R, Ueda M. Injectable soft-tissue augmentation by tissue engineering and regenerative medicine with human mesenchymal stromal cells, platelet-rich plasma and hyaluronic acid scaffolds. *Cytotherapy.* 2009;11(3):307-316.
42. Singh VP, Uppoor AS, Nayak DG, Shah D. Black triangle dilemma and its management in esthetic dentistry. *Dent Res J (Isfahan).* 2013;10(3):296-301.
43. Chacko LN, Abraham S, Landge N, Ali FM. Papilla Preservation Flap : Revisited. *Journal of Dentofacial Sciences.* 2013;2(4):45-48.
44. Takei HH, Han TJ, Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V. Flap technique for periodontal bone implants. Papilla preservation technique. *J Periodontol.* 1985;56(4):204–210.
45. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol.* 1995;66(4):261–266.



46. Harrel SK, Ress TD. Granulation tissue removal in routine and minimally invasive surgical procedures. *Compend Contin Educ Dent.* 1995;16(9):960-967.
47. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1999;19(6):589-599.
48. Cortellini P, Tonetti MS. Microsurgical approach to periodontal regeneration. Initial evaluation in a case cohort. *J Periodontol.* 2001;72(4):559-569.
49. Trombelli L, Farina R, Franceschetti G, Calura G. Single-flap approach with buccal access in periodontal reconstructive procedures. *J Periodontol.* 2009;80(2):353-360.
50. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Entire Papilla Preservation Technique: A Novel Surgical Approach for Regenerative Treatment of Deep and Wide Intra-bony Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(2):227-233.
51. Moreno Rodríguez JA, Caffesse RG. A new papilla preservation technique for periodontal regeneration of severely compromised teeth. *Clin Adv Periodontics.* 2018;8(1): 33-38.
52. Beagle JR. Surgical reconstruction of the inter-dental papilla: Case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(2):145-151.
53. Han TJ, Takei HH, authors. Progress in gingival papilla reconstruction. *Periodontol 2000.* 1996;11(1):65-68.
54. Azzi R, Etienne D, Carranza F. Surgical reconstruction of the interdental papilla. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1998;18(5):467-474.
55. Azzi R, Takei HH, Etienne D, Carranza FA. Root coverage and papilla reconstruction using autogenous osseous and connective tissue grafts. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001;21(2):141-147.

CHAPTER

3

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Acil Cerrahide Anestezi (Gülçin Hacibeyoğlu, Aybars
Tavlan)**





Acil Cerrahide Anestezi

Gülçin Hacıbeyoğlu¹, Aybars Tavlan²

¹*Necmettin Erbakan Üniversitesi,*

¹*Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

Email: drgulcin81@gmail.com

²*Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

Email: atavlan@yahoo.com

1.Giriş

Anestezistler, travma ve acil cerrahi hastalarının bakımını sağlama ile ilgili, hastanelerin artan ihtiyaçlarını karşılamakla yükümlüdürler. Her yıl dünyada, 100 milyon üzerinde insan yaralanmakta ve 5 milyondan fazlası travma nedeniyle ölmektedir. Cerrahi gerektiren travmalı hastalarda, cerrahi ekip ile anestezi ekibinin uyum içinde çalışması hasta mortalite ve morbiditesi üzerinde olumlu sonuçlara neden olur. Travma hastasının yönetimi kendine özgü bazı zorluklar içerir. Çünkü bu hastalarda travmaya bağlı medikal sorunların yanında, yoğun bakım ihtiyacı olabilecek çoklu organ yaralanmaları söz konusudur. Anesteziyologlar ameliyathaneden yoğunbakım ünitesine kadar uzanan süreçte acil cerrahi hastasının bakımının her aşamasında görev alırlar. Acil anestezi uygulamalarında; hasta güvenliği, konforu ve uygun cerrahi şartlarını sağlamanın yanında perioperatif komplikasyonları önlemek ve geliştirmek ise uygun olarak yönetmek temel amaçtır. Tüm bu amaçlara ulaşabilmek için multidisipliner, ekip bazlı bir kriz yönetimi esastır. Anestezi resüsitasyon ekibinin görev dağılımının yapılması, bir kontrol listesi oluşturulması ve buna uygun çalışılması başarıyı artıracaktır. Bu bölümde, acil cerrahide anestezi uygulamalarının genel prensiplerine ve dikkat edilmesi gereken hususlara değinilecektir.

2.Anestezi Planı ve Preoperatif Değerlendirme

Acil şartlarda cerrahiye alınacak hastalar yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir. Özellikle yaşlı, komorbiditesi olan ve major cerrahi geçirecek hastalarda beklenen mortalite %5'in üzerindedir. Yüz güldürücü sonuçlar için; tespit edilen problemin hızlı ve kesin tedavisi, yeterli resüsitasyon, oluşabilecek komplikasyonlarla mücadele ve uygun yoğunbakım hizmetinin sağlanması son derece önemlidir. Cerrahi uygulanacak hastaların mevcut klinik durumlarını değerlendirmek ve risk sınıflaması yapmak amacıyla geliştirilen pek çok skorlama sistemi mevcuttur. Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durum skorlaması; yaş, cinsiyet ve gebelik gibi faktörleri içinde barındırmayan ve yaygın kullanılan bir skorlama sistemidir (Tablo 1).

**Tablo 1.** ASA Fiziksel Durum Sınıflaması

Sınıf	Tanım
ASAI	Normal, cerrahi patoloji dışında bir hastalık veya sistemik sorunu olmayan sağlıklı kişi
ASA II	Hafif sistemik hastalığı olan kişi (Fonksiyonel sınırlanma yok)
ASA III	Ciddi sistemik hastalığı olan kişi (Bir miktar fonksiyonel sınırlanma var)
ASA IV	Yaşamı sürekli tehdit eden sistemik hastalığı olan kişi (Fonksiyonel kapasite yok)
ASA V	Ameliyat olmadan sağ kalması beklenmeyen ölmek üzere olan hasta
ASA VI	Donör olması amacıyla organları alınmakta olan beyin ölümü hastası
E	Operasyon acil şartlarda gerçekleşiyorsa fiziksel sınıflamaya eklenir

Bu skora sisteminde, ASA V grubundaki hastalar cerrahi müdahale olsun veya olmasın 24 saat içinde kaybedilmesi beklenen hastalardır. Ancak bu hastaların bile %40 kadarının kurtarılabilmesi ASA skora sisteminin yetersizliğini göstermektedir (1). Bu nedenle acil durumlarda operasyona alınan hasta sonuçları üzerinde ASA doğru bir belirleyici değildir. Bu nedenle alternatif skora sistemleri tercih edilebilir. Mortalite ve Morbidite Sayımı İçin Fizyolojik ve Operatif Şiddet Skoru (POSSUM) bunlardan birisidir (Tablo 2).

**Tablo 2.** POSSUM Skorlamasında Kullanılan Parametreler

Fizyolojik Skor	
< Yaş	< Beyaz küre sayısı (/mm ³ x1000)
< Kalp yetmezliği (yok-orta-şiddetli)	< Hemogloblin (gr/dl)
< Solunum durumu (dispne yok-orta-şiddetli)	< Üre (mmol/ml)
< EKG (Normal-AF var-AF yok)	< Sodyum (mmol/ml)
< Sistolik arteriyel kan basıncı (mmHg)	< Potasyum (mmol/ml)
< Nabız sayısı (/dk)	< Glasgow koma skorlaması (0-15)
Operatif Skor	
< Prosedür sayısı (1-2-2'den fazla)	< Cerrahi şartlar (Elektif-Acil)
< Kanser evresi (DUKES A-B-C-D)	< Operatif kan kaybı
< Peritoneal kontaminasyon (yok-lokal-var)	< Operasyon tipi

Bu skorlama sistemi 30 günlük mortalite ve morbidite oranlarının tahmini için fizyolojik değişkenler yanında operatif ve postoperatif değişkenleri de kullanır. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru ise hastalığın şiddetine bağlı olarak akut fizyolojik ve kronik sağlık değişkenlerini değerlendiren ve bunu biyokimyasal analizler ile birlikte yapan diğer bir skorlama sistemidir (Tablo 3). Genel cerrahi operasyonu sonrası yoğunbakıma kabul edilen hastaların mortalite ve morbiditelerini tahmin etmede, bu iki skorlama sistemi karşılaştırıldığında ise POSSUM skorlama sistemi daha başarılı bulunmuştur (2).



Tablo 3. APACHE II Skorlamasında Kullanılan Parametreler

Fizyolojik Değişken	Yüksek Anormal Aralık					Düşük Anormal Aralık			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal Isı (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥100	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Solunum Hızı (/dakika)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon FIO ₂ ≥0.5 ise A-aDO ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
Oksijenasyon FIO ₂ <0.5 ise PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
HCO ₃ (mEq/l)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
K (mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Na (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Kreatinin (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (/mm ³ x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow Koma Skoru	Puan = 15 – Glasgow Koma Skoru								

A=Toplam Akut Fizyoloji Skoru (Yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)

B=Yaş Puanı (yıl):< 44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74= 5 puan, ≥75=6 puan

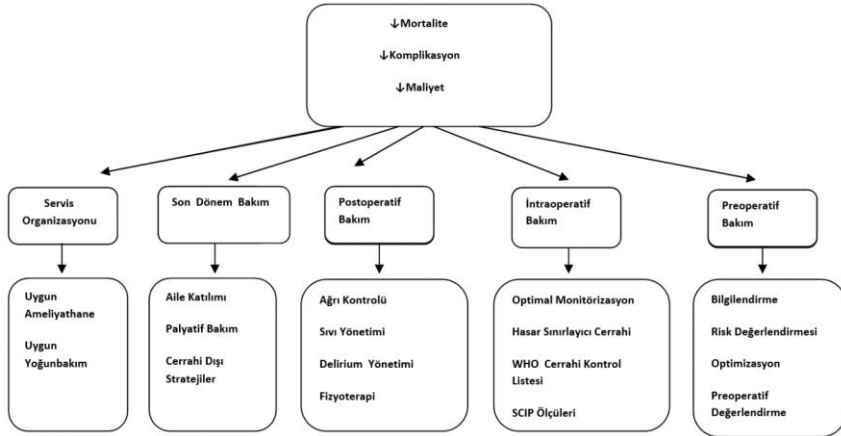
C=Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa

a= Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan

b= Elektif postoperatif hasta = 2 puan

Toplam APACHE II Skoru: A+B+C

Acil cerrahiye alınacak hastalardan mümkünse hızlı bir anamnez alınarak fizik muayene bulgularının, laboratuvar sonuçlarının ve diagnostik testlerin gözden geçirilmesi gereklidir. Acil gastrointestinal cerrahi geçirecek hastaların ise yüksek prevalansı nedeni ile özellikle sepsis ve septik şok açısından da değerlendirilmeleri önem arz eder. Anestezi induksiyonu öncesi, optimal oksijen sunumunu sağlamak için hemodinamik stabilizasyon ve endike olduğunda erken antibiyotik uygulanması anahtar noktalardır. Anestezi ekibinin hızlı hareket etmesi, uygun anestezi yöntemini uygulaması ve postoperatif bakım için bir hareket planı oluşturulması elzemdir. Yüksek riskli hasta grubunda, önceden planlanmış yoğun bakım kabullerinin belirgin şekilde iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (3). Bu nedenle hastaların, hastaneye kabulünden postoperatif takip edileceği üniteye devrine kadar geçen sürede hastadan sorumlu tüm birimlerin koordine edilerek bir plan ve program içinde çalışmalarının sağlanması mortalite ve morbidite üzerine olumlu katkı sağlayacaktır (Şekil 1).



Şekil 1. Perioperatif Koordinasyon

3. Anestezi Tekniği Seçimi

Seçilecek anestezi tekniği, hasta ve cerrahinin özelliklerine bağlıdır. Acil cerrahiye alınacak hastalar sıklıkla batın, kraniyum, toraks gibi boşlukların açılmasını gerektirecek, hemodinamik instabiliteye yatkın ve resüsite edilme ihtimali yüksek hastalar olduklarından, çoğunlukla genel anestezi adaylarıdır (4). Bu vakalarda, genel anesteziden kaynaklanan komplikasyon oranları planlı vakalardan daha yüksektir. Bu komplikasyonlar sıklıkla havayolu ve hemodinami ile ilişkilidir. Hastanın ventile edilememesi, aspirasyon, anafaksi, nörolojik hasar ve öngörülemez yoğunbakım ihtiyacı hayatı tehdit eden komplikasyonlar arasında sayılabilir. Anestezi ile ilişkili ölümler İngiltere’de 100.000 de 0.5-0.8 oranında bildirilirken bu oran



Avusturya'da 100.000 de 0.28'dir. Akılda tutulması gereken en önemli konu, genel anestezi kararı vermeden önce havayolunun değerlendirilmesidir. Anestezi uygulaması; kalp hızında ve kan basıncında değişiklikler, yeni gelişen kardiyak disritmiler ve kardiyak arresti de içinde barındıran pek çok risk ile birlikte. Hipoksemi, başarısız entübasyon, çok sayıda entübasyon denemesi ve gastrik içeriğin aspirasyonu ise havayolu yönetiminde görülebilecek önemli komplikasyonlardır. Başarısız entübasyon ve oluşabilecek kardiyak komplikasyonlar için alternatif bir eylem planı mutlaka hazır olmalıdır. ASA zor havayolu algoritması bilinmeli ve takip edilmelidir.

Rejyonel anestezi travma hastalarında kullanımı artan ama halen gerektiği kadar uygulanmayan bir yöntemdir. Özellikle ultrason ile yapılan periferik sinir blokları pek çok medikal durum için uygundur. Ancak ilave eğitim ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Rejyonel anestezi pek çok acil durum için (kalça kırığı, eklem dislokasyonu, yara debrütmanı, laserasyon onarımı, multiple kot fraktürü vb.) efektif analjezi ve anestezi sağlayan ve iyi tolere edilebilen bir yöntemdir. Travmalı hastalarda rejyonel anestezi, aşağıda ana başlıklar halinde özetlendiği gibi pek çok avantajı sahiptir.

1-Bölgesel yüksek kalitede analjeziyi sistemik yan etki görülmeden sağlar.

2-Opioid kullanımını ve buna bağlı yan etkileri azaltır.

3-Sedatif ihtiyacını azaltır ve nörolojik durum değerlendirmesini kolaylaştırır.

4-Kaynak kullanımını etkili hale getirir.

5-Travmaya stres cevabı baskılar.

6-Travma sonrası, kronik ağrı gelişme riskini potansiyel olarak azaltır.

4. Anestezi İndüksiyonu ve Havayolunun Korunması

Acil durumlarda anatomik açıdan problemlili ve obstrükte havayolunun yönetimi bir anesteziistin karşılaşılabileceği en zor senaryolardan biridir. Yüz ve boyun yaralanmalarının anatomiyi etkilemesi, kan, tükürük ve doku artıklarının üst havayolu açıklığını bozması ve gastrik içeriğin varlığı entübasyon şartlarını kötüleştirebilir. Prosedür çok daha zor ve hatta imkansız bir hal alabilir. Altı çizilmesi gereken önemli bir nokta da, acil havayolu yönetiminin büyük bir kısmının ameliyathane dışı ortamlarda gerçekleştirildiğidir. Zor laringoskopi ve entübasyon acil hastalarda daha yaygındır ve ameliyathane dışında daha sık görülür (5,6). İngiltere'de yapılan geniş bir gözlemsel çalışma, ameliyathane dışında yapılan endotrakeal entübasyonların üçte birinde gerekli uzman personel ve ekipmanın



olmadığını ve kapnograf kullanılmadığını göstermiştir (7). Birden çok denemenin yapıldığı laringoskopide, tam görüşün sağlanamadığı durumlarda, yatakbaşı ve acil müdahale departmanlarında yapılan entübasyonlarda daha fazla komplikasyon gelişebileceği gözardı edilmemelidir. Acil hastalarda uygulanan genel anestezide, hastanın mümkün olduğunca hızlı ve güvenli bir şekilde uyutulup, havayolunun gastrik içerik aspirasyonundan korunması esastır. Havayolunu korumak ve aspirasyondan kaçınmak için ilk olarak Woodbridge tarafından tariflenen hızlı sıralı indüksiyon, tartışmalı olsa da altın standarttır (8). Hızlı sıralı indüksiyonda önceden belirlenmiş hipnotik ve opioid dozlarının hızlıca uygulanmasıyla, üst ve alt özofagus sfinkter basıncının azalması ve dolayısıyla regürjitasyon riskinin artması söz konusudur. Ayrıca laringoskopi ve/veya entübasyonun başarısız olması durumunda ciddi riskler taşımaktadır. Hastanın hipoksiye maruz kalması bu risklerden biridir ve önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle tüm hastalar mümkün olduğunca preoksijenize edilmelidir. Hasta uyanık ve koopere ise preoksijenasyona başlamadan önce prosedür hastaya anlatılmalıdır. Preoksijenasyonu efektif yapmak için, hastayı 3 dakika süre ile oksijen akımını en az 10L/dk'dan vererek spontan solutmak gerekir. Bu uygulamada hasta yüzü ile maske arasında herhangi bir kaçak olmamasına da özen gösterilmelidir. Obez hastalarda, preoksijenizasyon yarı oturur ve baş yukarı pozisyonda yapılmalıdır.

Oluşabilecek bir diğer önemli komplikasyon gastrik içeriğin aspirasyonudur. Acil durumlarda anestezi uygulaması sıklıkla dolu mide ile birliktedir. Aspirasyonu kolaylaştıran önemli faktörler; acil operasyonlar, uygun anestezi tekniğinin seçilmemesi, abdominal patoloji, obezite ve opioid kullanımıdır (9). Klinisyenler perioperatif aç kalma sürelerini, acil anestezi uygulamalarında gözardı etmek zorunda kalırlar. Bu nedenle aspirasyon riskini azaltmak için ekstübasyon sürecinde de koruyucu havayolu refleksi geri gelip hastalar tam uyanık hale gelene kadar dikkatli olunmalıdır. Beklenmeyen hipoksemi geliştirse mutlaka pulmoner aspirasyondan şüphelenilmelidir. Açlık sürelerine yaklaşım acil ve elektif prosedürler için aynıdır. Acil cerrahiye alınacak hastalarda da son şeffaf sıvı alımının üzerinden 2 saat, son yemek üzerinden 6 saat geçmiş olması açlık için yeterlidir. Ancak intestinal paralizde, bağırsak obstrüksiyonunda ve travma hastalarında mide boşalma süresi uzayacağından bu hasta grupları tok olarak kabul edilmelidir. Nazogastrik kullanılarak midenin boşaltılması, acil cerrahiye alınacak hastalarda organ rüptür riski nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Servikal fraktürü olan hastalarda uygulanması kontrendikedir. Ayrıca intrakranial ve intraoküler basıncı da artırır. Mevcut nazogastrik tüpün indüksiyon öncesi aspire edilerek çekilmesi uygun olacaktır. Sebebi nazogastrik tüpün, öğürme refleksini tetiklemesi ve alt özofageal sfinkteri açarak regürjitasyon ve aspirasyona neden olabilmesidir.



Gastrik tüp uygulaması gastrik boşalmayı garanti altına almaz. Hastada intestinal obstrüksiyon varsa nazogastrik tüp drenaj için yeterli olmayacaktır ve endotrakeal tüp varlığı da havayolunu garanti altına almayacaktır. Bu hastalarda intraoperatif enterostomi yoluyla drenaj tercih edilmelidir.

Subileus, ileus veya bağırsak obstrüksiyonu olan hastalar, 20 haftanın üstündeki gebeler, postpartum ilk 24 saatteki hastalar, hiatus hernisi ve gastroözofageal reflüsü olan hastalar, yeni opioid tedavisine başlanmış preoperatif bulantı ve kusması olan hastalar pulmoner aspirasyon açısından yüksek riskli gruplardır. Morbid obezler, gastroparezi riski nedeni ile diabetik hastalar ise muhtemel artmış riski olan hastalardır. Aspirasyon açısından yüksek riskli hastalar için H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörlerinin rutin kullanımı önerilmektedir. Bu ilaçlar tercihen cerrahiden 6-12 saat önce ve anestezi indüksiyonundan en az 30 dakika önce uygulanırsa asiditeyi ve gastrik volümü azaltır. Antiemetiklerin kullanımı aspirasyon riskini azaltmak için önerilmemektedir. Antiemetikler postoperatif bulantı ve kusmayı azaltırlar. Prokinetik ilaçlar gastrik içeriği azaltmak için kullanılabilir. Metoklopramid preoperatif 90 dakika önce verilirse gastrik içerik volümünü azaltır ancak gastrik asit üzerine etkisi yoktur. Antikolinergik ilaçlar da gastrik içeriğin aspirasyonunu azaltmak için önerilmemektedir. Glikopirolat alt özofagus sfinkter tonusunu azaltır. Bu nedenle teorik olarak reflü riskini artırır (10). İndüksiyonda doğru uygulanan bir krikoid basının aspirasyon riskini azaltması mümkündür. Sellick tarafından 1961'de tarif edilen krikoid bası uygulaması, hızlı sıralı indüksiyonunun rutin bir parçası haline gelmiştir (11). Krikoid kırırdağa yapılan bası özofagus lümeninin, krikoid kartilaj ve C5-6 vertebra korpusları arasında oklüzyonunu sağlar. Böylece anestezi indüksiyonu süresince regürjite olan gastrik içeriğin aspirasyonu engellenmiş olur. Yanlış uygulandığında ise glottik görüşü sınırlandırarak zor trakeal entübasyon, havayolu obstrüksiyonu, pulmoner aspirasyon ve nadiren özofagus rüptürü gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Krikoid bası ile ilgili problemlerin büyük kısmı ihtiyaçtan fazla kuvvet uygulanması sonucu ortaya çıkar. Zaman içinde, yeni ve güvenli havayolu araçları geliştirilmiş, oksimetri ve kapnografi kullanımı da daha yaygın hale gelmiştir. Bu çabalar sayesinde, anestezi indüksiyon sürecine bağlı ölüm insidansı azalmıştır.

5. Anestezik Ajan Seçimi

Klinik pratikte kullanılan ilaçlar ve kombinasyonları çok sayıdadır. İndüksiyon hastaya özel olmalıdır. Genel anestezi alacak hastalarda kullanılan üç major grup ilaç hipnotikler, opioidler ve kas gevşeticilerdir. Hipnotiklerin entübasyon koşulları üzerine minör etkileri vardır. Asıl önemli etkileri hemodinami üzerinedir. Tiyopental, propofol, etomidat ve ketamin indüksiyonda sık kullanılan ajanlardır ve birbirlerine ciddi bir üstünlükleri



yoktur. Örneğin induksiyon sonrası hipotansiyondan kaçınmak için tiyopental, propofolden daha iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Diğer taraftan iskemik kardiyak hastalığı olanlarda kardiyovasküler stres cevaptan kaçınmak istendiğinde propofol, tiyopentalden daha iyi bir seçenek olacaktır. Bir fensiklidin derivesi olan ketamin acil pratikte önemli bir kullanım alanına sahiptir. Ketamin bir intravenöz induksiyon ajanının sahip olması gereken pek çok ideal özelliğe sahiptir. Analjezik etkisi ve indirekt yolla hemodinamik stabiliteyi sağlaması pozitif etkileridir. Özellikle preoperatif optimizasyon imkanının olmadığı kardiyovasküler açıdan unstable hastalar veya hipovolemik hastalar için iyi bir seçenektir. Etomidat, bir imidazol ester olup, düşük kardiyak depresan etkisi nedeni ile kardiyak açıdan unstable, septik ve şoktaki hastalarda induksiyon için popüler bir seçimdir. Adrenal supresyon etkisi geniş kabul görse de, bunun klinik etkileri açık olmadığından etomidatın acil olgularda kullanımı devam etmektedir. Entübasyon sonrası stres cevabı baskılamak için bir opioid kullanılabilir. Düşük doz tiyopental, propofol veya midazolam ile birlikte opioid kombinasyonu hızlı sıralı induksiyon için sıklıkla kullanılır (12). Nöromusküler blokör ajanlar ise entübasyon koşullarını optimize etmek için kullanılabilir. Pratikte sık kullanılan uygulama, entübe edilemeyen ventile edilemeyen senaryosuna karşı, hastanın maske ile havalandırılabilirdiği doğrulandıktan sonra kas gevşeticinin yapılmasıdır. Ancak bu tartışmalı bir alandır. Bazı araştırmacılar, ventilasyonu maske ile kontrol etmenin rasyonel olmadığını ve hasta riskini de artırabileceğini söylemektedirler (13). İlginç olan kas gevşeticilerin hızlı sıralı induksiyonda ventilasyon kontrol edilmeden uygulanmasıdır. Entübe edilemeyen ventile edilemeyen senaryoda, eğer şartlar hastanın uyanmasına uygun değilse, bir nöromusküler verilmeden krikotiroid erişime izin verilmemesi gerekir. Çünkü bu hastaların bir kısmında nöromusküler blokör kullanımı ile ventilasyon sağlanabilir. Bunun yanında, özellikle havayolu obstrüksiyonu varlığında, nöromusküler fonksiyon restore edilse de bu hastanın ventile edilmesini sağlamayacaktır. Retrospektif bilgiler göstermektedir ki küçük kanül ve yüksek basınçlı ventilasyonun kullanıldığı krikotiroid yoldan erişim yüksek oranlarda oksijenasyon ve ventilasyonda başarısızlıkla ilişkilidir (16). Hızlı etki başlangıcı olan süksinilkolinin kullanımına ek olarak, aminosteroid yapıda olan nöromusküler ilaçları (rokuronyum, vekuronyum gibi) hızlı ve tam bloke eden sugammadeksin kullanıma girmesi ile seçenekler artmıştır. Acil cerrahiye girecek hastalarda, uygun entübasyon koşullarının sağlanmasında, 0.6 mg/kg rokuronyum ile 1 mg/kg süksinilkolinin karşılaştırılmasında önemli bir farklılık bulunmamıştır (15). Süksinilkolin için hiperkalemi, malign hipertemi, crush yaralanmalar gibi kullanımına kontrendike bir durum olup olmadığı dikkatle gözden geçirilmelidir. Sugammadeks, rokuronyum ile yapılan derin bloğu kaldıracabilecek etkiye sahip bir sıklık gamma dekstrindir. Hastanın uyandırılması ve spontan ventilasyonun geri getirilmesi gereken



durumlarda, bu özellik önem taşır. Entübe edilemeyen ventile edilemeyen hastalarda, kas gevşetici olarak rokuronyum veya vekuronyum gibi aminosteroid yapıda bir nöromüsküler blokör kullanıldıysa, yüksek doz 16 mg/kg sugammadeks kullanılarak blok geri çevrilebilir.

6. Ventilasyonun Yönetimi

Acil anestezi uygulamalarında, havayolunun korunması için endotrakeal entübasyon ve cerrahın rahat çalışması için kas gevşetici kullanılması, aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) uygulanmasını gerekli kılar. Ancak IPPV kullanımı hasta özelinde değişiklik gösterir. Örneğin laparotomi, ciddi oranda intraabdominal basıncı azaltarak IPPV uygulamasını kolaylaştırır. Tam tersi yüksek miktarlarda sıvı resüsitasyonu yapılan, politravma hastalarında intraabdominal basınç artarak IPPV uygulamasını zor hale getirebilir. Önceden varolan asidoz, renal bozukluk, hiperkalemi, intrakranial basıncın artması gibi acil cerrahide sık karşılaşılan durumlarda hiperkapniye özellikle dikkat edilmeli ve ventilasyon stratejisi buna göre oluşturulmalıdır. IPPV için modern öneriler, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) yönetiminden yola çıkılarak modifiye edilmiştir. Bu prensiplerin çoğu postoperatif solunum yetmezliğinin en sık sebebi olan akut akciğer hasarından ve dolayısıyla bunun yol açabileceği kardiyak komplikasyonlardan korunmayı sağlar. ARDS'de kullanılan modern akciğer koruyucu IPPV'de volüme bağlı akciğer travmasından korunmak için 6-8 ml/kg tidal volümler kullanılır. Barotravmadan korunmak için de havayolu basınçları 30 cmH₂O altında tutulur. Düşük tidal volüm ile ventilasyon akciğer koruyucu strateji olarak kabul görmüş olup bu yöntem özellikle artmış ARDS riski olan acil gastrointestinal cerrahi geçirecek yaşlı hastalarda önemlidir. İhtilafli konulardan birisi ekspiryum sonu pozitif basıncın düşük mü yüksek mi kullanılması gerektiğidir. Anestezi boyunca yüksek değerlerin faydası ile ilgili kanıtlar yetersizdir (16).

7. Hasta Monitörizasyonu

Acil anestezi uygulaması öncesi, tüm ekipman ve monitörler kontrol edilmelidir. Tüm hastalar pulse oksimetre, end tidal CO₂, elektrokardiyogram, vücut ısısı ve kan basıncı yönünden monitörize edilmelidir. Rutin uygulamaya ek olarak invaziv arteriyel ve santral venöz basınç monitörizasyonu, pulmoner arter basınç monitörizasyonu, kardiyak output monitörizasyonu, üretral kateterler ile idrar atılımının ölçümü, nadiren intrakranial ve intraabdominal basınç monitörizasyonu da yapılabilir. Şoktaki hastalarda anestezi indüksiyonu ve pozitif basınçlı ventilasyon tabloyu daha da kötüleştirinceinden indüksiyon öncesi invaziv arter monitörizasyonu yapmak uygun olacaktır. Arteriyel basınç monitörizasyonu özellikle yaşlı hastalarda acil cerrahi süresince gerekli olacaktır. Kardiyak output monitörizasyonu acil cerrahilerde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.



Aynı zamanda yüksek riskli elektif cerrahilerde de kullanılması önerilmektedir. Pulmoner arter kateterizasyonu uygulamadaki pek çok başarısızlık ve komplikasyon nedeniyle kardiyak output monitörizasyonundaki yerini başka yöntemlere bırakmaktadır. Son yıllarda ekokardiyografi (EKO), kardiyak output ölçümü ve hemodinamik monitörizasyon için ameliyathanelerde sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmaya başlamıştır. EKO; tanı ve hemodinamik monitörizasyona izin veren bir görüntüleme modelidir. Transtorasik ve transözofageal olmak üzere iki temel yaklaşımla yapılabilir. Transözofageal yaklaşım rutin olarak kardiyak cerrahide kullanılır. Fakat laparotomi gibi transtorasik erişimin sınırlandığı durumlarda da kullanılabilir. Transözofageal ekonun (TEE) kullanım alanı giderek genişlemektedir. Günümüzde TEE hem tanı hem de cerrahinin yönetimi için kullanılmaktadır. Eğer sıvıya cevapsız pressör ve inotrop gerektiren şiddetli hipotansiyon varsa transözofageal ekokardiyografi yardımcı olabilir. Bu hastalarda, gelişmiş hemodinamik monitörizasyon sıvı terapisine rehberlik etmesi açısından önerilir. Satın alımının oldukça pahalı olması, semi-invaziv bir yöntem olarak kabul edilmesi ve kullanımı için ciddi bir eğitim gerektirmesi dezavantajlarıdır. İkinci jenerasyon kabul edilen daha küçük TEE cihazları, 2 boyutlu görüntülemeye olanak verirler. Bunlar günümüzde daha sık kullanılır hale gelmiştir. Kardiyak output ölçümü için alternatif yaklaşım, oksijen sunumunun yeterliliğini değerlendirmek ve potansiyel hücre iskemisi belirteçlerini tanımlamaktır. Bunun için, yakın kızılötesi spektrometri de dahil(17), ortogonal polarize spektroskopisi(18), doku perfüzyon monitörizasyonu, sublingual kapnografi ve gastrik tonometri, mikrodiyaliz kateterler(19) ve sürekli noninvaziv kan/biyokimya örnekleme gibi pek çok cihaza ulaşılabilir. Bu cihazların kullanımıyla ilgili destek kanıtları da artmaktadır. Ancak acil hastaların rutin yönetimindeki yerleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Düşkün ve yaşlı hastalarda normotermi sağlanması özellikle önemlidir. Çünkü hipotermi artmış miyokardiyal iskemisi riski ile birlikte. Sıvıların ve kan ürünlerinin ısıtılması, ortam ısısının artırılması ve ısıtıcı battaniyelerin kullanılması ısı kaybını minimize edebilir. Bu hastalarda sürekli vücut ısısının izlenmesinin, kanama pıhtılaşma kaskadının sağlıklı çalışması, hastanın anesteziden kısa sürede derlenmesi ve miyokardiyal iskemiden korunması üzerine olumlu etkileri olacaktır. Serebral monitörizasyonun kullanılmasıyla anestezi derinliğinin titre edilmesi, anestezik ajanların hemodinamik etkilerinin minimize edilmesine ve derlenmenin hızlı olmasına katkı sağlayacaktır. Bu durum özellikle yaşlı ve şoktaki hastalar için önemlidir.

8. Dolaşımın Yönetimi

Acil anestezi uygulamalarında sepsis, travmatik hemoraji, perioperatif miyokard infarktüsü gibi nedenlerle şok ve hemodinamik dalgalanmalar sık görülür. Şoktaki hastalarda ciddi sıvı gereksinimleri oluşur. Hipovolemide



hepatik ve renal kan akımı ve dolayısıyla fonksiyonları olumsuz etkilenir. Bu da anestezi ajanlarının uzamış ve beklenmeyen etkilerine neden olur. Şok ve ateşi olan hastalarda miyokardın oksijen talebi artmıştır. Entübasyonda gelişecek bir desatürasyon bu durumu daha da kötüleştirir. Hemodinaminin kontrolüyle kardiyak indeks, oksijen dağıtım indeksi ve oksijen tüketim indeksi için belirlenen optimal hedeflere ulaşılması acil cerrahiye alınan hastaların sonuçlarına olumlu katkı sağlar. Ancak bu optimizasyon stratejisinin hücre iskemisi ve organ yetmezliği gelişmeden uygulanması gerekir. Geç kalınırsa bu stratejilerin hepsi başarısız olur. Modern hemodinamik yönetim, global (kardiyak output) ve bölgesel (splenik) eş zamanlı basınç (ortalama arter basıncı) ve akım ölçümlerini içerir. Her bir parametrenin kendine özgü bir optimal hedefi vardır ve pratikte rijit uygulamalar önerilmemektedir. Pek çok otör ortalama arter basıncının 65 mmHg üzerinde tutulmasını önermektedir (20,21). Ancak ameliyathane ve yoğunbakımda kronik hipertansiyonu olan veya intrakranial basınç artışı gibi son organ perfüzyonunun kısıtlandığı durumlarda ortalama arter basıncının 85 mmHg üzerinde tutulması önerilmektedir (22). Cerrahi işlem boyunca kardiyak ön yükün agresif ve zamanında stabilizasyonu önemlidir. Ancak bunu sağlarken kararlı durumdaki interstisyel alanı bozacak seviyede kristaloid veya kolloid yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Acil travma cerrahisinde konsensustan birisi kan olmayan ürünlerin aşırı uygulamasından kaçınılarak (sentetik kolloid ve kristaloid) ve cerrahide hasar kontrol stratejileri uygulanarak iyi sonuçlar alınabileceğidir (23,24). Normal kan basıncını restore etmek için yapılan agresif sıvı resüsitasyonu; hipotermi, koagülopati ve ölüm ile sonuçlanabilecek kötü sonuçlar doğurabilir. Ciddi kanama süresince ön yükü optimize etmek ve sıvı terapisine rehberlik etmek için tek değişken olarak santral venöz basınç veya pulmoner arter oklüzyon basıncının kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bunun yerine sıvı cevabının dinamik değerlendirilmesi ve kardiyak outputun noninvaziv ölçümü önerilmektedir. Organ hipoperfüzyonunun sistemik göstergeleri olan serum laktat seviyesi, baz fazlası ve düşük venöz oksijen saturasyonu da sıvı tedavisine rehberlik etmelidir. Renal perfüzyonun sürdürülmesi resüsitasyonun hedeflerinden birisidir. İdrar çıkışının olması bu açıdan güvenilirdir. Ancak diüretik alan yaşlı hastalarda aynı durum geçerli değildir. Asidoz ve elektrolit anormalliklerinin olması şok açısından anlamlıdır ve resüsitasyona devam edilmesi gerektiğini gösterir. Pek çok uluslararası çalışmaya rağmen, optimal intravenöz perioperatif sıvı tedavisi tartışmalıdır. Çoğu araştırmacı ve klinisyen yüksek volümlerde kristaloid resüsitasyonunu takiben hiperkloremik asidoz gelişmesinden endişe duyar ve bunu önlemek için dengeli tuz çözeltileri önerirler (25). SAFE çalışması kolloidlerin faydasını göstermekte başarısız olmuştur. Travmada kolloid kullanımının zararlı olduğuna dair bir trend oluşturmuştur (26,27). Klasik bilginin tersine klinik etkiler açısından karşılaştırıldığında da 1.4 volüm



krystaloid 1 volüm kolloide eşdeğer bulunmuştur (28). Sıvı kompartmanları, transvasküler geçiş, sıvı kinetikleri ve uygun sıvı resüsitasyonu halen sorgulanmaktadır. Tek başına sıvı tedavisine dirençli pek çok şok formunda, katekolamin infüzyonu halen vazoaaktif desteğin dayanak noktası olarak durmaktadır. Ancak inotrop ajanların da optimal seçimi halen değişim göstermektedir. Nadir olsa da sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye cevap vermeyen hipotansiyonun, adrenal yetmezlik ile ilişkili olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Akut hemorajik şoklu hastada ise sıvı resüsitasyonuna alınacak cevabı beklemektense, hızlıca kanamanın durdurulmasına odaklanarak hastanın ısıtılması, kan ürünleri transfüzyonunun sağlanması ve cerrahi veya girişimsel radyoloji vasıtasıyla kanamanın odağının bulunup tedavi edilmesi daha doğru olacaktır. Kanamanın kesin kontrolü kısa süre içinde gerçekleşecekse geçici hipotansiyon ve azalmış organ perfüzyonu tolere edilebilir. Aktif kanama süresince hemoglobin, hematokrit, serum laktat ve baz açığının tekrarlayan ölçümleri ile doku perfüzyonu ve oksijenasyonu monitörize edilmelidir. Kanayan hastalarda, arteriyel hipoksemi önleyecek seviyede yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonu sağlanırken aynı zamanda hiperoksiden de kaçınılmalıdır. Optimal hemoglobin konsantrasyonu tartışmalı olup genellikle bireysel yaklaşım tavsiye edilmektedir. Allogenik kan ürünlerine maruziyetin azaltılması için kısıtlanmış transfüzyon stratejilerinin uygulanması ve kullanılan kan komponentlerinin lökositten arındırılmış olması önerilmektedir. TRICC çalışması kısıtlayıcı transfüzyon sınırını 7gr/dl altı olarak göstermiştir. APACHE skoru 20 altındaki hastalarda bu sınır güvenlidir (29). Ancak transfüzyon stratejileri ameliyathanelerdeki dinamik durumlara bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Kanamalı durumlar, yaşlı hastalar ve ciddi komorbiditenin olduğu durumlarda 7gr/dl değeri oldukça düşük olacaktır. Kanayan bir hastada sadece hemoglobin değerini optimize etmek yeterli olmayacaktır. Aynı zamanda koagülasyon parametrelerinin, platelet sayı ve fonksiyonlarının da kontrol edilmesi gerekmektedir. Hemodilüsyon, hemoraji, sepsis ve şoka bağlı hepatik disfonksiyonun koagülopati ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Ayırıcı tanıda koagülasyon testleri ve tromboelastogram (TEG) kullanılabilir. Pratikte yaygın hedef INR yi 1.5 altında, plateletleri 100.000/μL üzerinde, fibrinojeni de 2 g/L üzerinde tutmaktır. Beklenen kan kaybı 1000 ml üzerinde ise hücre kurtarma teknikleri kullanılabilir. Acil cerrahiye alınacak hastalar ek hastalıkları nedeni ile antiplatelet ve antikoagülan tedavi alıyor olabilirler. Bu durumda cerrahi esnasında kanamanın kontrolü de zor olacaktır. Özel bazı yaklaşımlar gerektirecektir. Kan kaybını azaltmak, kanama süresini kısaltmak ve transfüze edilen kan ürünleri miktarını azaltmak için uygun hastalarda traneksamik asit uygulanabilir. İntraoperatif veya postoperatif kanama net



olarak aspirin ile ilişkilendirildi ise platelet transfüzyonu uygun olacaktır. Acil veya yarı-acil cerrahi, aspirin/klopidogrel veya aspirin/prasugrel kombinasyon tedavisi altında gerçekleştirilmek zorunda olabilir. İntra veya postoperatif kanamanın klopidogrel veya prasugrel ile net ilişkili olduğu düşünüüyorsa platelet transfüzyonu gerekecektir. Ancak son 12 saat içinde ticagrelor alımı ile ilişkili kanamaların tedavisinde platelet transfüzyonu ineffectif olabilir. Son 2-3 saat içinde verilen intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) ile ilişkili olan ciddi kanamalar her 100 IU UFH'e 1 mg intravenöz (iv) protamin ile tedavi edilebilir. Subkutan UFH ile ilişkili ciddi kanamalarda her 100 IU için 1 mg iv protamin tedavisine yanıt yoksa APTT monitörizasyonu ile sürekli iv protamin uygulaması yapılabilir. Subkutan düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı ciddi kanama her 100 anti-FXa üniteye 1 mg iv protamin ile tedavi edilebilir. Bu doza cevap alınmazsa her 100 anti-FXa ünitesi için 0.5 mg protamin ikinci doz olarak verilebilir. RFVIIa uygulaması subkutan fondaparinux uygulamasına bağlı ciddi kanamanın tedavisinde önerilmektedir. Postoperatif antiplatelet ajan tedavisine ise platelet aktivasyonunu engellemek için mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Klopidogrel veya prasugrel'in ilk postoperatif dozunun cilt kapanmasından en az 24 saat sonra yapılması ve ilk dozun da yükleme dozu olmaması tavsiye edilir (30).

Tüm hastalarda amaca yönelik resüsitasyon yapılması dolaşımın yönetiminde ana hedef olmalıdır. Bunun için normovoleminin sağlanması daha sonra vazopressör desteğinin sağlanması ve eğer endike ise oksijen sunumunun optimize edilmesi uygundur.

9. Anestezi İdamesi ve Farkındalık

Anestezi farkındalık dikkate değer ve uzun zamandır araştırılan bir durumdur. Tüm anestezi uygulamalarında yaklaşık %0.1 farkındalık bildirilmesine rağmen özellikle acil cerrahilerde anestezi farkındalığının daha yaygın olduğu öngörülmektedir. ASA 3-4 hasta grubu, çocuk hastalar, önceden ilaç kötüye kullanım öyküsü, mesai saatleri dışında hasta alımı ve tüm acil olgular farkındalık riskini artırmaktadır. Retrospektif taramaların rutin yapılmaması nedeni ile farkındalık hakkında gerçekçi sonuçlar elde edilememektedir. Hemodinamik instabilite nedeni ile anestezi dozlarının azaltılması, muhtemelen bu durumun en sık nedenidir. Anestezi ihtiyacı azaldığından farkındalıkların büyük kısmı idame esnasında görülmektedir. Farkındalık olgularının sadece %4.5 kadarı indüksiyonda veya uzamış laringoskopi esnasında raporlanmıştır (31). Anestezi derinliğini ölçen ideal bir anestezi monitörü yoktur. İşitsel uyarılmış potansiyellerden üretilen sinyaller, elektroensefalografinin de içinde olduğu pek çok teknik ve teknoloji ulaşılabilir olmuştur. Bu teknolojilerin uyanıklığı önlemedeki etkinliği ve rolü tartışmalıdır. Farkındalık açısından yüksek risk altındaki



popülasyonda, elektroensefalografik bispektral index monitörizasyonunun insidansı azaltmadığı gösterilmiştir (32). Anestezi pratiğinde idame amacı ile en yaygın kullanılan ajanlar volatil anestezi ajanlarıdır. Bu nedenle volatil anestezi ajanlarının end-tidal konsantrasyonlarının ölçülmesi farkındalığın önlenmesinde faydalı olacaktır. Hem acil hem de acil olmayan hastalarda, end-tidal 0.7 MAC (minimal alveoler konsantrasyon) farkındalığın uzak ihtimal olduğu seviye olarak kabul edilir (33).

10. Analjezi

Ağrı, travma hastalarında ve acil cerrahi alınan hastalarda zayıf olarak yönetilmektedir. Kritik hastada resüsitasyon süresince analjezi tabii ki ilk öncelik değildir. Ayrıca ilk stabilizasyonu takiben, hastanın klinik tablosunu maskeleyen diye ağrının kesilmesi istenmemektedir. Analjezi, sadece hastanın anlık konforu için gerekli değildir. Aynı zamanda kronik ağrı ve posttravmatik stres bozukluğunun önlenmesi için de gereklidir. Günümüzde postoperatif ağrı ve sekellerine neden olan patofizyolojik mekanizmaları kontrol etmek amacı ile multimodal analjezi uygulamaları yapılmaktadır. Bu sayede analjezik dozları ve yan etkiler azaltılırken efektif bir analjezi de sağlanmış olur. Hasta seçimi ve ilaç seçimi her aşamada olduğu gibi analjezi yönetiminde de çok önemlidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, parasetamol, opioidler, epidural analjezi, periferik sinir blokları ve lokal anesteziğin yara yerine infiltrasyonu multimodal yaklaşımda kullanılır. Sedasyon, solunum depresyonu, kanama gibi yan etkilerinden dolayı özellikle toraks ve nörotravma geçiren hastalarda opioid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır. Rejyonel teknikler yüksek kalitede ağrı kontrolünün hedeflendiği ve yan etkilerin olmadığı tekniklerdir. Rejyonel anestezi yöntemleri çoğunlukla iyi tolere edilir ve kalça fraktürü, kot fraktürü, eklem dislokasyonu ve minör ekstremitte acilleri gibi spesifik travma endikasyonlarında efektif analjezi sağlarlar. Ultrason ekipmanlarının ulaşılabilirliği ve mobilitesi arttıkça periferik sinir bloklarının öğrenilmesi ve kullanımı da artmıştır. Uygun ve endikasyonu olan hastalarda, yoğunbakımda torasik epidural kateter uygulanabilir. Ancak hipotansiyonu olan, sepsisli, enfeksiyon ve kanama riski olan hastada epidural kateter seçeneğinden uzaklaşılır. Batın cerrahisi geçirecek hastalarda alternatif bir yöntem olarak rektus kılıfına kateter yerleştirilebilir, transversus abdominis plane bloğu yapılabilir. Abdominal cerrahide analjezinin sağlanması postoperatif mobilizasyonu kolaylaştırarak ileus insidansını da azaltacaktır. Kot fraktürü olan hastalarda torakal epidural kateter veya interkostal blok uygulamaları ile sağlanacak analjezi hastanın postoperatif solunum dinamiklerini de pozitif etkileyecektir. Rejyonel tekniklerin uygun olmadığı bilinci açık olan hastalarda ise hasta-kontrollü analjezi iyi bir seçenek olacaktır. Bu yöntemde daha fazla hasta memnuniyeti ve daha az yan etki görülmektedir.



11. Postoperatif Bakım

Acil cerrahi hastalarında postoperatif komplikasyon görülme sıklığı özellikle major cerrahilerde, geriatric popülasyonda ve komorbidite varlığında yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda postoperatif yakın takip gereklidir. ASA 3 üzeri fiziksel statü ve 50 yaş üstü hastalarda postoperatif ciddi yan etki profili görülmektedir (34). Postoperatif bakım kalitesindeki önemli farklılıklar da bu durum üzerinde etkilidir. Postoperatif bakımda özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- 1-Uygun şartlarda bakım
- 2-Balans analjezi
- 3-Erken enteral nutrisyon
- 4-Erken postoperatif monitörizasyon
- 5-Venöz tromboemboli profilaksisi
- 6-Amaca yönelik hasta motivasyonu

Bu grup hastalarda aşağıdaki nedenlerle postoperatif ventilatör desteği de gerekebilir.

- 1-Septik şok , O₂ kullanım bozukluğu ve artmış laktat seviyesi
- 2-Hemodinamik instabilite veya yüksek doz inotrop ve vazopressör gereksinimi
- 3-Belirgin asidoz
- 4-Koagülopati ve beraberinde masif kanama
- 5-Renal destek tedavisi gereksinimi
- 6-Abdominal distansiyon sonucu fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma ve buna bağlı ekstübasyonda gecikmedir.

Postoperatif sık görülen major komplikasyonlar; solunum yetmezliği, hipotansiyon ve şok, miyokardiyal iskemi, deliryum, akut böbrek hasarı ve oligüri, ağrı, bulantı-kusma ve ileustur. Acil cerrahiye takiben sepsis gelişmesi mortalite ve morbidite üzerine ciddi şekilde etki yapar. Acil genel cerrahi



operasyonu geçirecek hastaların %40' dan fazlasında sistemik inflamatuvar cevap sendromu, sepsis veya septik şok görülür. Özellikle sepsisteki hastada cerrahinin gecikmesi kötü sonuçlara neden olur. Postoperatif yoğunbakımda hastanın takip edilmesi özellikle yaşlı hastalarda azalmış komplikasyon ve yüksek riskli hastalarda daha yüz güldürücü sonuçlar ile birlikte dir.

Akut böbrek hasarı acil cerrahiye takiben sık görülür ve çoğunlukla hastaneye ilk kabul ile başlayan bir süreçtir. Cerrahi sonrası hastane ölümleri ile yüksek oranda ilişkilidir. Şok, sepsis, hipovolemi, travma, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast maddeler akut böbrek hasarı gelişiminde etken faktörlerdir. Böbrek hasarının major komplikasyonları ise asidoz, hiperkalemi, sepsis, ödem ve solunum yetmezliğidir. Solunum yetmezliği acil anestezi sonrası sık görülür ve yoğunbakımda, mekanik ventilatör gerektiren bir durumdur. Pnömoni, atelektazi, mukus tıkaçı, pulmoner ödem, ağrı, diyafram hasarı, sedasyon, analjezik ve nöromüsküler blokörlerin rezidüel etkisi, önceden var olan kötü akciğer fonksiyonları, respiratuvar hastalık ile sonuçlanabilir. Postoperatif kognitif disfonksiyon ve deliryum bir diğer önemli komplikasyondur. Özellikle yaşlı popülasyonda görülen bu tablo ile ilgili giderek artan bir farkındalık söz konusudur. Bu durumun hem önlenmesi hem de yönetilmesi oldukça zordur. Bu nedenle anestezi uzmanları acil cerrahi hastalarında postoperatif deliryum ve kognitif disfonksiyon gelişimi ile ilgili dikkatli olmalıdır.

Acil cerrahiye alınan hastalar mortalite ve morbiditeleri yüksek ve postoperatif bakımları da oldukça komplike olan hastalardır. Bu nedenle planlı ve multidisipliner bir yaklaşımla hasta takibinin yapılması, istenmeyen komplikasyonların gelişimini önleyecek ve hasta hayatta kalımları üzerine de olumlu katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

- 1.Horwood J, Ratnam S, Maw A. Decisions to operate: the ASA grade 5 dilemma. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2011; 93: 365–369.
- 2.Jones DR, Copeland GP, de Cossart L. Comparison of POSSUM with APACHE II for prediction of outcome from a surgical high-dependency unit. *British Journal of Surgery* 1992; 79:1293–6.
- 3.Improving surgical outcomes group. Modernising Care for Patients Undergoing Major Surgery, 2005. http://www.reducinglengthofstay.org.uk/doc/isog_report.pdf (accessed 07/09/2012).
- 4.Peden C, Scott MJ. Anesthesia for emergency abdominal surgery. *Anesthesiol Clin* 2015; 33(1):209-21.



5. Benedetto WJ, Hess DR, Gettings E, et al. Urgent tracheal intubation in general hospital units: an observational study. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19: 20–4.
6. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 2355–61.
7. Caplan RA, Benumof JL, Berry RA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW, Connis RT, Guidry OF, Nickinovich DG, Ovassapian A. Practise guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2003;98: 1269-77.
8. Woodbridge PD. “Crash induction” for tracheal intubation. *J Am Med Assoc* 1967;202:845.
9. Murray WB, Foster PA. Crisis resource management among strangers: principles of organizing a multidisciplinary group for crisis resource management. *J Clin Anesth* 2000;12:633-8.
10. Brock-Utne JG, Rubin J, Welman S, Dimopoulos GE, Moshal MG, Downing JW. The effect of glycopyrrolate (Robinul) on the lower oesophageal sphincter. *Can Anaesth Soc J* 1978;25:144-6.
11. Alberti KG, Thomas DJ. The management of diabetes during surgery. *Br J Anaesth* 1979;51:693-710.
12. Morris J, Cook TM. Rapid sequence induction: a national survey of practice. *Anaesthesia* 2001; 56: 1090–7.
13. Calder I, Yentis SM. Could ‘safe practice’ be compromising safe practice? Should anaesthetists have to demonstrate that face mask ventilation is possible before giving a neuromuscular blocker? *Anaesthesia* 2008; 63: 113–5.
14. The Royal College of Anaesthetists and The Difficult Airway Society. 4th National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and The Difficult Airway Society: Major complications of airway management in the United Kingdom, 2011. [www.rcoa.ac.uk /node /4211](http://www.rcoa.ac.uk/node/4211) (accessed 27/09/2012).
15. Larsen PB, Hansen EG, Jacobsen LS, et al. Intubation conditions after rocuronium or succinylcholine for rapid sequence induction with alfentanil and propofol in the emergency patient. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 748–53.



16. Imberger G, McIlroy D, Pace NL, Wetterslev J, Brok J, Møller AM. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for the prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 9: CD007922.
17. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *Journal of Trauma* 2007;62: 44–55.
18. Cerny V, Turek Z, Parízková R. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiological Research* 2007; 56: 141–7.
19. Kopterides P, Theodorakopoulou M, Nikitas N, et al. Red blood cell transfusion affects microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill patients with late sepsis. *Critical Care* 2012; 16 (Suppl 1): 446.
20. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 1928–48.
21. Shapiro DS, Loiacono LA. Mean arterial pressure: therapeutic goals and pharmacologic support. *Critical Care Clinics* 2010; 26:285–93.
22. Brain Trauma Foundation and AANS / CNS joint section on neurotrauma and critical care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 3rd Edition. *Journal of Neurotrauma* 2007; 24(Suppl. 1): S7–13.
23. Harris T, Thomas GOR, Brohi K. Early fluid resuscitation in severe trauma. *British Medical Journal* 2012; 345: 38–42.
24. Krausz MM. Initial resuscitation of hemorrhagic shock. *World Journal of Emergency Surgery* 2006; 1: 14.
25. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients: GIFTASUP, 2011. http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf (accessed 27/09/2012).
26. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2247–56.



27. Crystalloid Versus Hydroxyethylstarch Trial (CHEST) Management Committee. The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial: protocol for a multi-centre randomised controlled trial of fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130 / 0.4) compared to 0.9% sodium chloride (saline) in intensive care patients on mortality. *Intensive Care Medicine* 2011; 37: 816–23.
28. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 108: 384–94.
29. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 409–17.
30. Kozek-Langenecker et al. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270-382
31. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 833–9.
32. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 591–600.
33. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and bispectral index. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1097–108.
34. Liao A, Havidich JE, Dutton RP. An overview of adverse events in the National Anesthesia Clinical Outcomes Registry (NACOR). American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 2014, New Orleans, LA

CHAPTER

4

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Direkt Pulpa Kapaklamasında Kullanılan Materyaller
(Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü)**





Direkt Pulpa Kapaklamasında Kullanılan Materyaller

Mehmet Semih Velioglu¹, Nimet Ünlü²,

1 Ankara Polatlı Duatepe Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, semiveli@gmail.com

2 Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, nunlu@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Diş pulpası, diş sert dokuları olan mine ve dentin ile çevrelenmiş dişin özelleşmiş bağ dokusu olarak dişe canlı bir doku olma özelliğini verirken aynı zamanda da kendini çevreleyen bu sert dokuların formasyonundan da sorumludur. Kısıtlı dolaşıma sahip pulpa dokusu bu özellikleriyle beraber çürük ve travma gibi uyarılara karşı dişin immün yanıt elemanlarını taşıması ile dişin canlılığını sürdürmede de kilit role sahiptir. Apikal foramen ve aksesuar kanallar dışında neredeyse tamamen diş sert dokuları ile çevrili bu yapının uyarılara karşı yanıtı semptomatik olup, bu problem geçmişten günümüze pulpanın tamamının çıkarılması şeklinde konvansiyonel endodontik yaklaşımla tedavi edilegelmektedir (Vodanović 2014).

Apikal foramen yoluyla iletilen bakteriyel invazyon ya da travma kaynaklı pulpal dolaşımın bozulması gibi zararlı uyarılara karşı immün yanıt elemanları yine apikal foramenden pulpaya ulaşarak reaksiyoner ya da tamir dentini sentezini uyarırlar. Bu enflamatuvar değişimler ağrı oluşum mekanizmaları yoluyla ağrı oluşturarak, vitalitenin kaybı öncesi hastayı hekime yönlendirmektedir. Bu durumda gerçekleştirilen pulpanın tamamen çıkarılması yani pulpektomi sonrası semptomlar kaybolur ancak dişin immün yanıtını oluşturabilen yapısı kaybedildiğinden; non-vital hale gelmiş endodontik tedavi sonrası gelişebilen enfeksiyon ve enflamasyonun periapikal dokularda ilerlemesi sonucu apikal lezyonlar oluşabilmektedir. Bu durumda gerekli olan retreatment tedavisi kompleks ve görece başarı oranı düşük bir tedavi yöntemi olmakla beraber, tekrarlayan endodontik tedavilerin dişi frajil bir hale getirdiği de bilinmektedir (Morotomi, Washio, and Kitamura 2019).

Belirtilen bu dezavantajlar nedeniyle ve konservatif yaklaşım prensipleri doğrultusunda pulpanın tamir ve rejenerasyon kapasitesinden yararlanmayı hedefleyen vital pulpa tedavileri ile doğru endikasyon, metodoloji ve materyal seçimiyle birlikte yüksek klinik başarıya ulaşabileceği bildirilmekte ve vital pulpa tedavilerinin önemi her geçen gün daha fazla dikkat çekmektedir.

2. Vital Pulpa Tedavileri

Vital pulpa tedavileri; çürük, travma ya da restoratif prosedürler esnasında iatrojenik yaralanmalardan etkilenen ancak tam olarak yıkıma



uğramamış pulpa dokusunun canlılığını korumayı hedefleyen tedavilerdir (Ward 2002).

Vital pulpa tedavileri; özellikle henüz kök oluşumu tamamlanmamış dişlere sahip genç bireylerde pulpanın yüksek rejenerasyon kapasitesi sayesinde başarıyla uygulanmaktadır. Ancak çalışmalar doğru endikasyon konulmuş dişlerde uygun materyal seçimiyle birlikte kök oluşumunu tamamlamış dişlerde de oldukça başarılı vital pulpa tedavilerinin gerçekleştirilebileceğini bildirmektedir (Aguilar and Linsuwanont 2011).

Vital pulpa tedavileri, indirekt pulpa kapaklaması, direkt pulpa kapaklaması, pulpatomi olmak üzere 3 ayrı şekilde sınıflandırılmaktadır.

2.1. İndirekt pulpa kapaklaması

İndirekt pulpa kapaklaması pulpanın ağız ortamına ekspoz olmasını engelleyecek miktarda bırakılacak şekilde çürüğün temizlenmesinin ardından biyouyumlu bir materyal ile kapatılması işlemidir. Burada amaç bırakılan çürüğün mikrobiyal içeriğinin kapaklama materyali ile etkileşimi ve yeni bakteriyel invazyonu engelleyecek şekilde örtülmesi yoluyla azaltılması, yaşayan ve aktif bakteri popülasyonunun elimine edilmesidir. Bu sayede primer odontoblastlar korunarak reaksiyoner dentin ya da odontoblastlardaki hasarın şiddetine bağlı olarak tamir dentini formasyonu gerçekleşir. Bu bariyerler sayesinde pulpa vitalitesinin devamı, semptomsuz ve bütünlüğünü koruyan canlı diş yapısı indirekt pulpa kapaklamasının hedefini oluşturmaktadır.

2.2. Direkt Pulpa Kapaklaması

Ağız ortamına açılan pulpanın canlılığını kaybedip devital hale geçmesini önlemeyi hedefleyen vital pulpa tedavisi direk pulpa kapaklaması olarak tanımlanmaktadır.

Direk pulpa kapaklamasında vital bir pulpa varlığında ekspoz olan alanın biyomateryal ile örtülmesi sonrası koruyucu bir bariyer olarak tamir dentini formasyonu uyarılır ve pulpa vitalitesi korunmaya çalışılır.

Direk pulpa kapaklaması tedavi yaklaşımı olarak indirekt pulpa kapaklaması ve pulpotomi ya da pulpektomi arasında yer alan bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşım; klinik başarısıyla oldukça sık uygulanan ancak başarısızlık durumunda dişin kaybına yol açabilen endodontik tedaviye kıyasla daha konservatif bir tedavi yaklaşımı olmaktadır. Geliştirilen güncel materyallerle birlikte başarı oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir.

Direkt pulpa kapaklaması öncelikli olarak genç ve vital pulpaya sahip daimi dişlerin iatrojenik olarak perforasyonu sonrası gerçekleştirilmektedir. Ayrıca çürük dokunun kaldırılması sırasında pulpanın perfore olması durumunda da hassas bir değerlendirme, doğru teşhis ve doğru direkt pulpa kapaklaması uygulaması ile pulpanın vitalitesinin korunması



sağlanabilmektedir. Bu başarıyı yakalayabilmek için dişin durumunu doğru analiz etmek anahtar öneme sahiptir. Direkt pulpa kapaklaması sonrası görülen başarısızlıkların çoğunlukla yanlış endikasyon kaynaklı olduğu bildirilmektedir.

2.3. Pulpotomi

Pulpotomi, "kalan radiküler pulpanın canlılığını korumak için vital pulpanın kural kısmının cerrahi olarak çıkarılması" olarak tanımlanan daha kapsamlı bir prosedürdür. Parsiyel ve kural pulpotomi olarak 2 şekilde sınıflandırılır.

Kısmi pulpotomi (Cvek pulpotomi), "kalan kural ve radiküler pulpayı korumanın bir yolu olarak vital bir pulpanın kural kısmının küçük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması" olarak tanımlanır (Heller et al. 1975).

Bu durumda, daha derin, sağlıklı kural pulpa dokusunu açığa çıkarmak için iltihaplı doku çıkarılır. Doğrudan pulpa kapatma ve kısmi pulpotomi benzer prosedürler olarak kabul edilir ve sadece tedaviden sonra kalan tahrip edilmemiş doku miktarı açısından farklılık gösterir.

Kural pulpotomi "kalan radikuler pulpanın canlılığını korumak için tüm kural pulpanın uzaklaştırılması" işlemidir (Ghoddusi, Forghani, and Parisay 2014).

İndirekt pulpa kapaklama kavramı ilk kez 18. yüzyılda Pierre Fauchard tarafından rapor edildiğinden beri, klinisyenler, pulpa dokusunun travma, çürükler veya mekanik ekspozlarından kaynaklanan yaralanmalardan sonra onarımı başlatmak için pulpanın iyileşme kapasitesinin olduğunu kabul etmişlerdir (Bastone, Freer, and McNamara 2000). Vital pulpa tedavisinin ilk belgelenmiş örneği, pulpa iyileşmesini teşvik etmek amacıyla ekspoz olmuş pulpaya altın folyo yerleştiren Phillip Pfaff'a atfedilmiştir (Andreasen, Andreasen, and Andersson 2018). Modern diş hekimliğinin başlangıcından bu yana, araştırmacılar pulpa fizyolojisi, mikrobiyolojisi ve çürük ilerlemesi hakkındaki bilgilerini daha iyi anlamak ve genişletmek için çabamışlardır. Bu, sürekli olarak reparatif dentin oluşumunu uyararak ve pulpayı mikrobiyal girişe karşı koruyan biyoaktif malzemeleri ve fizyolojik araçları tanımlama arayışıyla aynı zamana denk gelmektedir. Modern diş hekimliğinin başlangıcından bu yana araştırmacılar, diş hekimliğini daha iyi anlamak ve genişletmek için çaba harcamışlardır (Ingle and Bakland 2008).

İdeal vital pulpa tedavi materyalinin araştırılması, araştırmacıları birçok farklı materyali araştırmaya yönlendirmiştir. Bunlar arasında Ca(OH)₂ bileşikler, çinko oksit, kalsiyum fosfat, çinko fosfat ve polikarboksilat simanlar, kalsiyum-tetrasiklin şelat, antibiyotik ve büyüme faktörü kombinasyonları, kalsiyum fosfat seramikleri, Emdogain, Bioglass, siyanoakrilat, hidrofilik reçineler, hidroksiapatit, rezin modifiye edilmiş cam iyonomerler ve son zamanlarda kalsiyum silikat esaslı MTA ve türevleri bulunmaktadır (Auschill et al. 2003; Olsson et al. 2005). Çürük ilerlemesini



ortadan kaldırmak ve etkilenen pulpa dokusunun onarımını teşvik etmek için yenilikçi yöntemler de kullanılmış ve pulpa savunmasını harekete geçiren ozon teknolojisi, lazerler ve biyoaktif ajanlar araştırma konusu olmuştur (Goldberg et al. 2003). Direkt pulpa kapaklamasında, tekniklere ve malzemelere bağlı olarak; retrospektif insan çalışmaları 5 ila 10 yılda% 30 ila% 85 başarı oranları sağlanabildiği bildirilmektedir. (Barthel et al. 2000).

Araştırmacılar, ideal pulpa kapaklama materyalini belirlemek ve üretmek için onlarca yıl çabalamış ve ideal aşağıdaki kriterlere sahip olması konusunda hem fikir olmuştur.

- ◁ Reperatif dentin oluşumunu stimule etmeli
- ◁ Pulpanın canlılığını korumalı
- ◁ Sekonder çürük oluşumunu önlemek için flor salınımı
- ◁ Bakterisid veya bakteriyostatik özellik
- ◁ Dentine adezyon
- ◁ Restoratif materyale adezyon
- ◁ Restorasyonun yerleştirilmesi sırasında oluşacak kuvvetlere direnç
- ◁ Restorasyonun üzerine gelen kuvvetler karşısında yeterli dirence sahip olmak
- ◁ Steril olmak
- ◁ Radyopak olmak
- ◁ Bakteriyel sızdırmazlığı sağlayabilmek

3. Direkt Pulpa Kapaklamasında Kullanılan Materyaller

3.1. Kalsiyum hidroksit

Kalsiyum hidroksitin tedavi amaçlı ilk kullanımı 1838 de Nygren'e ait olmakla birlikte kalsiyum hidroksitin rutin kuafaj materyali olarak kullanımı 1930 yılında Hermann'ın kalsiyum hidroksiti distile su ve kaya tuzlarını (NaCl, PCI ve NaCO₃) karıştırarak elde ettiği Calxyl tanıtımından sonra olmuştur(Fava and Saunders 1999).

Kalsiyum hidroksit, dentin ve pulpanın korunmasında, kök kanal tedavisinde irrigasyonda, dezenfeksiyonda, rezorptif defektlerde lokal çevre faktörlerini iyileşme açısından ideal koşullara çevirmede, kırıklarda, periapikal hastalıkların tedavisinde, apeksifikasyon ve apeksogenezis tedavilerinde, intrakoronal ağartmada oluşan asit ortamın alkale pH'ya çevrilmesinde kullanılmaktadır (Alaçam T 2012).

Günümüzde gerek vital gerekse devital pulpa tedavilerinden kullanılan kalsiyum hidroksitin çok çeşitli biyolojik özellikleri vardır (Çalışkan M 2014). Bunlar;



- ◁ Antibakteriyel etkinliği
- ◁ Antienflamatuvar etkinliği; hidroskopik etkisi, kalsiyum protein köprüleri, fosfolipaz inhibisyonu
- ◁ Sert doku uyarıcı etkisi; alkalen fosfataz etkisi
- ◁ Asitleri nötralize edici etkisi; rezorbe edici aktiviteye sahip asit hidrolazı nötralize etme etkisiHemostatik etkisi
- ◁ Vital doku karşısında kesin ve sınırlı bir nekroz oluşturması
- ◁ Kalsiyum iyonlarının doku tarafından iyi tolere edilmesidir

Kalsiyum hidroksit suda az erir (0,185gr/100ml) ve pH değeri 12,4'dür. Sıcaklık yükseldikçe erirliği azalır. Değişik preparatlardaki pH 11.5 - 13 arasında değişmektedir. Molekül ağırlığı 74.08'dir. Alkolde erimez. Gliserinde erir. Radyoopasitesi düşüktür. Radyoopasitesini arttırmak için 1/4 - 1/8 oranında baryum sülfatla veya organik iyotla karıştırlır (Fava and Saunders 1999).

Kalsiyum hidroksit değişik formlarda toz, pat ve siman halinde kullanılmaktadır. Başta distile su, serum fizyolojik olmak üzere, anestetik solüsyon (vazokonstrüktör içermeyen) metil selüloz veya gliserin+su ile karıştırlan pat veya donan preparatlar şeklinde Dycal gibi siman formları da vardır. Genellikle baz ve katalizör olmak üzere iki ayrı patın karıştırlmasıyla hazırlanan simanlar, formüllerindeki ilave maddeler nedeniyle sertleşmektedirler. Bu yüzden, bunlara sertleşen tip kalsiyum hidroksit preparatları da denir ve pH'ları 9.0 - 11.5 arasında değişmektedir (Pereira et al. 1980).

Kalsiyum hidroksitin pat formları, siman şeklindeki formlarından daha etkili olduğu belirtilmektedir. Bakteriyel sızıntı oluşursa kalsiyum hidroksitin siman formu pat formuna oranla suda daha az çözündüğu için daha iyi fiziksel bariyer oluşturur. Pat formları simanlara göre en az iki kat daha fazla kalsiyum açığa çıkarır ve saf kalsiyum hidroksite benzer antibakteriyel özellikler içerirken siman formları daha çok bakterisidaldir. Çünkü içindeki diğer katkı maddeleri antibakteriyel aktiviteden sorumludur ve bu durum pulpa iyileşmesini geciktirir (Lado et al. 1986).

Schröder ve Granath'a göre kalsiyum hidroksit perfore olan vital pulpa dokusu üzerine konulduğunda, pulpa dokusunun yüzeyinde üç katlı nekroz tabakası oluşur. Bunlar, obliterasyon zonu, koagülasyon nekroz zonu ve demarkasyon hattıdır (Schroder 1971).

Obliterasyon zonu, kalsiyum hidroksite en yakın olan tabakadır. Bu tabaka kalsiyum hidroksit partikülleri, dentin parçaları, kan pıhtısı, hemoraji ve kan pigmentleri içermektedir. Bu zon ilaç uygulama sırasındaki basınca ve hidroksil iyonlarının yüksek konsantasyonuna bağlı kimyasal yaralanma sonucu oluşur. Bu zonun kalsiyum hidroksiti uygulandıktan bir saat sonra gözlemlendiği bildirilmiştir.



Koagülasyon nekroz zonu, obliterasyon zonu içindeki doku ve plazma proteinlerinin OH⁻ iyonlarını kısmen nötralize etmesiyle bir alt tabakaya daha zayıf kimyasal etki ulaşır ve koagülasyon nekrozu ve tromboz oluşur.

Demarkasyon hattı, koagülasyon nekroz zonunun en derin seviyesi ile vital pulpa dokusu arasındaki bir sınır çizgisidir. Glass ve Zander bu çizginin kalsiyum hidroksit ve doku proteinlerinin birleşmesiyle oluşan kalsiyum proteinanttan oluştuğuna inanmaktadır (Çalışkan M 2014).

Perfore olan bir pulpa dokusunda tedavi maddesi altında oluşan doku reaksiyonları özetle: pulpa hücrelerinin göçleri, proliferasyonları ve farklılaşmalarından oluşur. Kalsiyum hidroksitle yapılan bir pulpa tedavisinde maddenin iritan etkilerini kontrol etmek ve bu etkiyi ortadan kaldırmak için ilk olarak vasküler ve iltihabi hücre göçü ve proliferasyon oluşur. Kesin ve sınırlı nekroz, pulpada hafif bir irritasyona neden olur. Bu da pulpa hücrelerinin savunma ve tamir reaksiyonlarını başlatır. Mezenşimal hücreler ve endotelial pulpa hücreleri göç eder ve proliferer olur, kollajen ve skar dokusu oluşumu meydana gelir. Sınırlı ve kesin nekroz sahası doku sıvılarındaki kalsiyumu ortama yönlendirir ve bölge kalsifiye olur. Bu işlemle CaCO₃ granüllerinin çökmesi yeni oluşan kollajenin mineralizasyonunu ve yeni odontoblastların farklılaşmasını başlatarak çift tabakalı bir sert doku bariyerini oluşturur. Çift tabakalı bariyerin koronal bölümü düzensizdir ve pulpa bölümü bir tarafında odontoblastların bulunduğu, düzensiz kanalcıkları olan dentin benzeri bir dokudur (Alaçam T 2012).

Kalsiyum hidroksit aynı zamanda süt dişlerinde rezorpsiyonla ilişkilendirilir, restorasyonun altında zamanla degrade olabilir, çözünebilir ve amalgam kondensasyonu sonucu oluşan kuvvetlere karşı dayanıklı değildir (Barnes ve Kidd 1979, Cox ve Suzuki 1994). Bonding ajanlar ve dentin arasında boşluk oluşmasına sebep olur (Cox et al. 1996).

Ca(OH)₂'in altında oluşan dentin köprüleri tünel defektlerine sahiptir ve materyal pulpa kapaklama materyali olarak kullanıldığında mikrosızıntıya karşı uzun süre koruma sağlayamaz (Schröder 1985, Cox ve Suzuki 1994). Oluşan dentin köprülerindeki defektler mikroorganizmalara pulpa dokusuna ulaşabilecek bir yol sağlar ve immün hücreler stimüle olur, pulpal irritasyon indüklenir ve potansiyel pulpa kalsifikasyonu ve kanal tıkanıklığı ile karşılaşılabilmilir (Ingle II and JC 2008).

3.2. Çinko oksit Ojenol

Tronstad ve Mjör, çinko oksit ojenol (ZOE) simanın iltihaplı ve ekspoze olmuş pulpa için daha faydalı olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte, literatürde Glass ve Zander, Hembree ve Andrews, Watts, Holland ve diğerleri, ZOE'nin pulpa dokusuyla doğrudan temas halinde kronik inflamasyon, yetersiz kalsifik bariyer oluşumu ve sonucunda pulpa nekrozu oluşturduğunu rapor etmiştir (Qureshi, Soujanya, and Nandakumar 2014).



Glass ve arkadaşları ayrıca, tedaviden sonra ojenölün toksik olduğu ve çinko oksit ojenolün yüksek ara yüz sızıntısına sebep olduğu rapor etmişlerdir (Zander and Glass 1949).

3.3. Kortikosteroidler ve Antibiyotikler

Pulpa iltihabının azaltılması veya önlenmesi düşünülerek pulpa kapaklamasında hidrokortizon, Cleocin, kortizon, Ledermix (kalsiyum hidroksit+prednizolon), penisilin, neomisin ve Keflin (sefalotin sodyum) gibi kortikosteroidler ile kalsiyum hidroksit kullanılmıştır.

Gardner ve arkadaşları, kalsiyum hidroksit ile kombinasyon halinde vankomisin, tek başına kullanılan kalsiyum hidroksitten biraz daha etkili olduğunu ve daha düzenli bir reperatif dentin köprüsü oluşumunu uyardığını bulmuştur. Watts ve Paterson, anti-enflamatuvar bileşiklerin bakteriyemi riski taşıyan hastalarda kullanılmaması gerektiği konusunda uyarmıştır (Gardner, Mitchell, and Mcdonald 1971; Watts and Paterson 1981).

1970'lerde, pulpal ağrıyı ve enflamasyonu kontrol altına almak için glukokortikoid ve antibiyotiklerin kombinasyonu sıklıkla denenmiş ancak zayıf pulpal iyileşme ve hatta pulpal nekrozlar rapor edilip direkt pulpa kapaklamasında steroid kullanımından vazgeçilmiştir (Langeland 1981).

3.4. Büyüme faktörleri ve biyolojik moleküller

Büyüme faktörleri, büyümeyi ve gelişmeyi düzenler ve yara iyileşmesini ve doku yenilenmesini sağlar. BMP (kemik morfogenezik protein), süper aile dönüştürücü büyüme faktörü beta'ya (TGF- β) aittir. TGF- β , farklı durumlarda güçlü bir doku onarımı modülatörüdür. BMP-2, 4 ve 7, pulpa iyileşmesi sırasında yetişkin pulpa hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasında rol oynar. Lianjia ve arkadaşları, doğrudan koruyucular olarak kullanıldığında, osteodentin ve tübüler dentin birikimi elde ederek, odontoblast benzeri hücreler oluşturmak için pulpadan farklılaşmamış mezenkimal hücreleri indükleyen, dentinogenezden BMP'lerin sorumlu olduğunu bulmuşlardır (Lianjia, Yuhao, and White 1993).

Hayvan çalışmalarında kemik morfogenezik proteinler (BMP) ve dönüştürücü büyüme faktörlerinin (TGF) reperatif dentin formasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Rutherford et al. 1994). Ancak bu büyüme faktörlerinin yeterince terapötik etkili olmadıkları ve tünel defektli pöröz osteodentin oluşturdukları gözlenmiştir (Goldberg et al. 2008).

Kemik sialoprotein (BSP), ekstraselüler matriks fosfolipoprotein (MEPE), amelogenin ve dentin fosforin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin reperatif dentini indüklediği gösterilmiştir. Ekstraselüler matriks moleküllerinin kapaklamada kullanılması oldukça umut vaat edicidir bu moleküller kalsiyum hidroksitte olduğundan daha iyi yapısal özelliklere



sahip reperatif dentin dokusu oluştururlar. (Goldberg et al. 2008; Koike et al. 2014).

Hu ve arkadaşları, sıçan azı dişleri üzerinde epidermal büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-II, trombositten türetilmiş büyüme faktörü-BB, TGF- β -1 gibi çeşitli büyüme faktörlerini değerlendirmiş ve sadece TGF- β -1'in onarıcı dentin oluşumu sağladığı sonucuna varmıştır (Hu et al. 1998).

3.5. Kalsiyum Fosfat

Kalsiyum fosfat simanı, iyi biyoyumluluğu, üstün basınç dayanımı ve zamanla hidroksiapatite dönüşümü nedeniyle geçerli bir alternatif olarak önerilmiştir. Yoshimine ve arkadaşları, kalsiyum hidroksitin tersine, tetrakalsiyum fosfat simanın yüzeysel doku nekrozu ve pulpa iltihabı olmaksızın dentin köprüsü oluşumunu tetiklediğini göstermiştir (Yoshimine and Maeda 1995).

3.6. Lazer

Melcer ve ark., 1985 ile 1987 yılları arasında karbondioksit (CO₂) (1W) lazerin direkt pulpa kapaklama için kullanılabilceğini ne sürmüşlerdir (Melcer 1986; Melcer et al. 1985). Yasuda ve ark., CO₂ lazer ışınlamasının sıçanlardaki pulpa hücrelerinde mineralizasyon üzerindeki etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada sonuçlar CO₂ lazer ışınlamasının diş pulpası hücrelerinde mineralizasyonu uyardığını göstermiştir (Yasuda et al. 2009).

Özellikle düşük yoğunluklu lazerler fibroblast ve osteoblast büyümesini hızlandırır ve hasarlı pulpada reperatif dentin formasyonunu sağlamak için odontoblast benzeri hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu stimüle eder (Marques et al. 2004; Eduardo et al. 2008). Enflamasyon varlığının dentin köprü formasyonu üzerine negatif bir etkisi var iken yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ki MTA ya da Ca(OH)₂ pulpa kapaklama materyali olarak kullanılsın ya da kullanılsın, lazerler pulpadaki enflamasyonu azaltabilir (Jayawardena et al. 2001; Hasheminia et al. 2010).

3.7. Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman (RMCIS)

Cam iyonomer, doğrudan pulpa üzerine temas etmeksizin, indirekt bir yaklaşımla kullanıldığında mkemmell bir bakteri sızdırmazlığı ve iyi bir biyoyumluluk sağlar.

Direkt pulpa kapaklama ajanı olarak RMCIS, kronik enflamasyon ve dentin köprüsü oluşumu eksikliği sergilemektedir ancak kalsiyum hidroksit kontrol grupları önemli ölçüde daha iyi pulpa iyileşmesi gösterdiği bildirilmektedir (Tarim, Hafez, and Cox 1998).



3.8. Emdogain

Emdogain, Hertwig'in epitelyal kök kılıfından salgılanan mine matrisi türevidir. Mine mineralizasyonunun önemli bir düzenleyicisidir ve periodontal doku oluşumunda önemli rol oynar.

Emdogain, BMP benzeri moleküller ve BMP eksprese eden hücreler içerir. Emdogain'deki BMP benzeri moleküller, odontoblast farklılaşmasını ve onarıcı dentin oluşumunu destekler. Son zamanlarda, Emdogain'in immünoisitler tarafından enflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı ve TGF- β benzeri moleküller içerdiği bildirilmiştir. Yaralı pulpa dokularında yara iyileşmesini teşvik etmek için uygun bir ortam yaratabilir (Kaida et al. 2008).

Al-Hezaimi, ekspozite pulpa üzerine Emdogain uygulamasından sonra kalsiyum hidroksit, ProRoot Beyaz MTA ve beyaz Portland simanını değerlendirmiştir. MTA, kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında Emdogain'in ek kullanımıyla daha kaliteli bir onarıcı sert doku yanıtı ürettiği gözlemlenmiştir (Kaida et al. 2008; Al-Hezaimi et al. 2011).

3.9. Hidroksiapatit

Sentetik kalsiyum fosfat seramikler arasında termodinamik olarak en kararlı olanıdır. Nötr pH -7.0 ile iyi biyoyumluluğa sahiptir. Yeni oluşan mineralize doku için iskele olarak kullanılabilir (Hayashi et al. 1999).

3.10. Bonding ajanları

Miyakoshi ve arkadaşlarına göre, 4-META-MMA-TBB adezivleri ve hibridize edici dentin bağlama maddeleri, periferik sert dokulara üstün yapışma ve mikro sızıntıya karşı etkili sızdırmazlık sağlar. Ancak sitotoksik etkisi ve kalsifik köprü oluşumunun olmaması nedeniyle sonuçları olumlu değildir (Qureshi, Soujanya, and Nandakumar 2014).

3.11. Mineral Trioksit Aggregate (MTA)

Mineral Trioksit Aggregate (MTA) 1990'lı yılların başında retrograd dolgu materyali geliştirmek amacıyla Mahmud Torabinejad tarafından geliştirilmiş ve 1998 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından onaylanmıştır. Kök ucu dolgu materyali olarak geliştirilse de daha sonra klinikte vital pulpa tedavilerinde, apeksifikasyonda, perforasyon ve rezorbsiyon tedavilerinde ve hatta kök kanal dolgu materyali olarak da klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda kullanım alanlarına göre çeşitli dental materyallere üstünlükleri gösterilmiştir (Türkyılmaz and Erdemir).

MTA, %50-75 oranında kalsiyum oksit ve %15-25 oranında silikon dioksit içerir. Bu iki temel bileşen materyalin %70-95'ini oluşturur. Diğer bileşenlerden bazıları, trikalsiyum silikat ($3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$), dikalsiyum silikat



($2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), trikalsiyum alüminat ($3\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$), tetrakalsiyum alümunoferrit ($4\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$) tir (Torabinejad et al. 1995).

MTA'nın etki mekanizması kalsiyum hidroksitin etki mekanizmasına benzerlik gösterir. Materyalin toz ve likiti karıştırıldığında tozdaki kalsiyum silikat hidrate olur ve hidrate kalsiyum silikat jel ve kalsiyum hidroksit oluşur. Oluşan kalsiyum hidroksit sızar ve pulpa ile temas ettiğinde nekroz meydana gelir. Bu sebepten MTA "kalsiyum hidroksit salan materyal" olarak tanımlanır (Komabayashi et al. 2016)

MTA'nın gösterdiği uzun sertleşme süresi materyalin en temel dezavantajlarından biridir. Bu klinik olumsuzluğun üstesinden gelmek için birçok araştırma yapılmaktadır (Kogan et al. 2006).

Min ve arkadaşları, Dycal veya MTA ile kapaklama tedavisi yapılmış insan üçüncü azı dişlerinde dentin köprü formasyonu, dentin sialoprotein ekspresyonu ve heme oksijenaz-1 seviyelerini gözlemlemiş ve MTA gruplarında dentin sialoprotein ve hemoksijenaz-1 açısından belirgin olarak daha pozitif bir sonuç gösterdiğini rapor etmiştir (Min et al. 2008).

Amputasyon tedavisi sonrası diş pulpasındaki histolojik değişiklikleri inceleyen çalışmada $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ile karşılaştırılan MTA örneklerinde orijinal dentinle devamlılık gösteren homojen dentin köprüleri olduğu ve pulpal enfeksiyonun daha düşük düzeylerde gözlemlendiği rapor edilmiştir (Chacko and Kurikose 2006)

İnsan osteoblastları üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda MTA'nın sitokin salınımı ve interlökin sentezini uyardığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak MTA2'nin biyolojik olarak aktif bir materyal olduğu ve sert doku oluşumunu uyurabildiği ileri sürülmüştür (Alaçam T 2012).

3.12. Biodentine

Biodentine, trikalsiyum silikat (Ca_3SiO_5) bazlı yeni bir inorganik restoratif simandır ve "dentin yerine geçen biyoaktif materyal" olarak Septodont firması tarafından tanıtılmıştır. Materyal, MTA ve Bioaggregate gibi diğer trikalsiyum silikat simanlarla karşılaştırıldığında daha iyi fiziksel ve biyolojik özellikler göstermiştir (Rajasekharan et al. 2014).

Farklı araştırmacıların yaptıkları klinik araştırmalar sonucu Biodentine'in derin kaviteli restorasyonlarda, direkt ve indirekt pulpa kapaklamalarında, kök perforasyonlarında, invaziv eksternal kök perforasyonlarında, apeksifikasyon ve apeksonegenesis tedavisinde, kök kanal dolgusu olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (Dammachke 2012; Rada 2013).

Biodentine; tozunda, trikalsiyum silikat (ana komponent), kalsiyum karbonat (doldurucu), zirkonyum oksit (radyoopaklık), dikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, demir oksit ve likitinde kalsiyum klorid ile suda çözünebilir polimerler bulunan bir toz-likit sistemidir (Camilleri, Sorrentino, and Damidot 2013).



Biodentine tozu ve likiti karıştırıldığında iyon değişimine izin veren bir jel yapısı oluşur. Reaksiyon ürünü, trikalsiyum silikatu içeren sementasyon fazı, zirkonyum oksitin yer aldığı radyopaklaştırıcı fazdan meydana gelir ve araştırmacılar kalsiyum karbonatın etrafında reaksiyonun oluşmasına izin veren ve böylece hidrasyonu arttırıp daha yoğun bir mikroyapı oluşturan nükleasyon bölgesi olarak rol aldığını iddia ederler (Grech, Mallia, and Camilleri 2013).

Laurent ve arkadaşları Biodentine'in, pulpa fibroblastlarına herhangi bir konsantrasyonda sitotoksik ve genotoksik olmadığını kanıtlamıştır ve bu hücrelerin fonksiyonlarının, materyal direkt pulpa kapaklaması ya da kavite lineri olarak kullanıldığında değişmediğini göstermişlerdir (Laurent et al. 2008). İnsan diş kültür modelinde, Biodentine ve ProRoot MTA'nın TGF- β 1 sekresyon seviyelerinde belirgin artış sağlayarak direkt pulpa kapaklaması sonrası tamir dentin sentezini arttırdığını gösterilmiştir (Laurent, Camps, and About 2012).

3.13. TheraCal LC

TheraCal LC, direkt ve indirekt pulpa kapaklamasında kullanılan, kompozit, amalgam ve diğer kaide materyallerinin altında siman/liner olarak kullanılmak üzere tasarlanmış, ışıkla sertleşen, rezin modifiye kalsiyum silikat doldurucu içeren bir materyaldir. TheraCal LC pulpayı koruyucu bir bariyer olarak görev yapmaktadır (Qureshi, Soujanya, and Nandakumar 2014).

İçerisinde, ağırlıkça, %45 tip 3 Portland siman, %3 radyopak komponent olarak baryum sülfat, %3 bizmut oksit, %7 hidrofilik kalınlaştırıcı ajan (isli silica) ve yaklaşık %43 rezin bulunmaktadır (Arandi and Rabi 2018). Rezin içeriğinde üretan dimetakrilat (UDMA), bisfenol A-glisidil metakrilat (BisGMA), trietilen glikol dimetakrilat (TriEDMA ya da TEGDMA) gibi hidrofobik komponentler ve hidroksietilmetakrilat (HEMA) ve polietilen glikol dimetakrilat (PEGDMA) gibi hidrofilik komponentler bulunmaktadır. TheraCal'in iyi örtücülük kapasitesi vardır ve yapılan in vitro çalışmalarda immortal odontoblast hücreler tarafından iyi tolere edildiği tespit edilmiştir (Suh et al. 2008).

Gandolfi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre TheraCal LC, ProRoot MTA ve Dycal'dan daha fazla kalsiyum salınımı yapmaktadır. TheraCal LC'nin pH seviyesi 3 saat, 3 gün, 7 gün ve 28 günlük sürelerde değerlendirmiş ve sırasıyla 10, 11, 8 ve 8,5 olarak gözlenmiştir.

Gandolfi ve arkadaşları, TheraCal, ProRoot MTA ve Dycal'in kimyasal fiziksel özelliklerini karşılaştırmış ve TheraCal'in ProRoot MTA veya Dycal'den daha yüksek kalsiyum salma yeteneği ve daha düşük çözünürlük sergilediği sonucuna varmıştır. TheraCal'in 1,7 mm derinliğe kadar kürlenme kapasitesi, zamansız çözünme riskini önleyebilir. Bu



özellikler, direkt pulpa kapaklama işleminde büyük avantajlar sunmaktadır (Gandolfi, Siboni, and Prati 2012).

Kalsiyum iyonları pulpa hücrelerinin mineralizasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir. TheraCal en az 28 gün kalsiyum ve hidroksil iyonu salarak iyon salabilen bir materyal olduğunu göstermiştir ve bu salınım ProRoot MTA ve Dycal'da salınan kalsiyum miktarından belirgin oranda fazladır (Schröder 1985).

4. Sonuç

İdeal materyali bulmak adına birçok araştırma yapılmış olsa da, literatürde materyal seçimiyle ilgili ortak bir görüşe varılamamıştır. Klinik başarıyı en üst düzeye çıkarmak için materyaller hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilmesi gereklidir. Bu kapsamda daha fazla hastanın dahil olduğu ve daha uzun süreli klinik çalışmalar ile bunları destekleyen histolojik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Referanslar

- Aguilar, Panuroot, and Pairoj %J Journal of endodontics Linsuwanont. 2011. 'Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review', 37: 581-87.
- Al-Hezaimi, Khalid, Badr Abdullah Al-Tayar, Yaseer Salim BaJuaifer, Ziad Salameh, Khalid Al-Fouzan, and Franklin R Tay. 2011. 'A hybrid approach to direct pulp capping by using emdogain with a capping material', *Journal of endodontics*, 37: 667-72.
- Alaşam T. 2012. 'Dentin ve Pulpa Tedavileri.' in, *Endodonti* (Özyurt MATbaacılık: Ankara).
- Andreasen, Jens O, Frances M Andreasen, and Lars Andersson. 2018. *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth* (John Wiley & Sons).
- Arandi, Naji Ziad, and Tarek %J International journal of dentistry Rabi. 2018. 'TheraCal LC: From Biochemical and Bioactive Properties to Clinical Applications', 2018.
- Auschill, Thorsten M, Nicole B Arweiler, Elmar Hellwig, Alireze Zamani-Alaei, and Anton Sculean. 2003. 'Success rate of direct pulp capping with calcium hydroxide', *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia*, 113: 946-52.



- Barthel, Claudia Roxane, Bianca Rosenkranz, Ariane Leuenberg, and Jean-François Roulet. 2000. 'Pulp capping of carious exposures: treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study', *Journal of endodontics*, 26: 525-28.
- Bastone, Elisa B, Terry J Freer, and John R McNamara. 2000. 'Epidemiology of dental trauma: a review of the literature', *Australian dental journal*, 45: 2-9.
- Camilleri, Josette, François Sorrentino, and Denis Damidot. 2013. 'Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus', *Dental Materials*, 29: 580-93.
- Chacko, Dr Varghese, and Dr Sobha Kurikose. 2006. 'Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA): a histologic study', *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 30: 203-09.
- Cox, CF, RK Sübay, E Ostro, S Suzuki, and SH Suzuki. 1996. 'Tunnel defects in dentin bridges: their formation following direct pulp capping', *Operative dentistry*, 21: 4-11.
- Çalışkan M. 2014. 'Dentin Hastalıklarının Pulpaya Etkisi ve Vital Endodontik Tedaviler.' in, *Endodontide Tanı ve Tedaviler* (Nobel Tıp Kitapevleri ltd. şti.).
- Dammaschke, Till. 2012. 'A new bioactive cement for direct pulp capping', *Int Dent-Aust ed*, 7: 52-58.
- Eduardo, Fernanda de P, Daniela F Bueno, Patricia M de Freitas, Márcia Martins Marques, Maria Rita Passos-Bueno, Carlos de P Eduardo, and Mayana Zatz. 2008. 'Stem cell proliferation under low intensity laser irradiation: a preliminary study', *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 40: 433-38.
- Fava, LRG, and WP Saunders. 1999. 'Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications', *International Endodontic Journal*, 32: 257-82.
- Gandolfi, MG, F Siboni, and C Prati. 2012. 'Chemical–physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping', *International Endodontic Journal*, 45: 571-79.
- Gardner, Donald E, David F Mitchell, and Ralph E Mcdonald. 1971. 'Treatment of pulps of monkeys with vancomycin and calcium hydroxide', *Journal of dental research*, 50: 1273-77.



- Ghoddusi, Jamileh, Maryam Forghani, and Iman Parisay. 2014. 'New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth', *Iranian endodontic journal*, 9: 15.
- Goldberg, Michael, Ngampis Six, Frank Decup, Jean Jacques Lasfargues, Erdjan Salih, Kevin Tompkins, and Arthur Veis. 2003. 'Bioactive molecules and the future of pulp therapy', *American journal of dentistry*, 16: 66.
- Goldberg, Michel, Jean-Christophe Farges, Sally Lacerda-Pinheiro, Ngampis Six, Nadège Jegat, Frank Decup, Dominique Septier, Florence Carrouel, Stéphanie Durand, and Catherine Chaussain-Miller. 2008. 'Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair', *Pharmacological Research*, 58: 137-47.
- Grech, L, B Mallia, and J Camilleri. 2013. 'Characterization of set Intermediate Restorative Material, B iodentine, B ioaggregate and a prototype calcium silicate cement for use as root-end filling materials', *International Endodontic Journal*, 46: 632-41.
- Hashemina, Seyed Mohsen, Ghader Feizi, Seyed Mohammad Razavi, Mahboobe Feizianfard, Norbert Gutknecht, and Maziar Mir. 2010. 'A comparative study of three treatment methods of direct pulp capping in canine teeth of cats: a histologic evaluation', *Lasers in medical science*, 25: 9.
- Hayashi, Yoshihiko, Megumi Imai, Kajiro Yanagiguchi, Iuminada L Viloría, and Takeshi Ikeda. 1999. 'Hydroxyapatite applied as direct pulp capping medicine substitutes for osteodentin', *Journal of endodontics*, 25: 225-29.
- Heller, Alfred L, Joseph F Koenigs, J David Brilliant, Rudy C Melfi, and Thomas D Driskell. 1975. 'Direct pulp capping of permanent teeth in primates using a resorbable form of tricalcium phosphate ceramic', *Journal of endodontics*, 1: 95-101.
- Hu, C-C, Chuhua Zhang, Qiubing Qian, and Nanni B Tatum. 1998. 'Reparative dentin formation in rat molars after direct pulp capping with growth factors', *Journal of endodontics*, 24: 744-51.
- Ingle JI, and Baumgartner JC. 2008. 'Vital Pulp Therapy. In: Ingle's endodontics. Eds, 6th': 1310-29.
- Ingle, JI, and Leif K Baumgartner Bakland, JC. 2008. 'Vital Pulp Therapy.' in, *Ingle's Endodontics 6th Edition*.



- Jayawardena, Jayanetti Asiri, Junji Kato, Kayoko Moriya, and Yuzo Takagi. 2001. 'Pulpal response to exposure with Er: YAG laser', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 91: 222-29.
- Kaida, Hikaru, Takafumi Hamachi, Hisashi Anan, and Katsumasa Maeda. 2008. 'Wound healing process of injured pulp tissues with emdogain gel', *Journal of endodontics*, 34: 26-30.
- Kogan, Paul, Jianing He, Gerald N Glickman, and Ikuya Watanabe. 2006. 'The effects of various additives on setting properties of MTA', *Journal of endodontics*, 32: 569-72.
- Koike, Toshiyuki, Mohammad Ali Akbor Polan, Masanobu Izumikawa, and Takashi Saito. 2014. 'Induction of reparative dentin formation on exposed dental pulp by dentin phosphophoryn/collagen composite', *BioMed Research International*, 2014.
- Komabayashi, Takashi, Qiang Zhu, Robert Eberhart, and Yohji Imai. 2016. 'Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth', *Dental materials journal*, 35: 1-12.
- Lado, EA, J Pappas, K Tyler, HR Stanley, and C Walker. 1986. 'In vitro antimicrobial activity of six pulp-capping agents', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 61: 197-200.
- Langeland, Kaare. 1981. 'Management of the inflamed pulp associated with deep carious lesion', *Journal of endodontics*, 7: 169-81.
- Laurent, P, J Camps, and I About. 2012. 'Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization', *International Endodontic Journal*, 45: 439-48.
- Laurent, Patrick, Jean Camps, Michel De Méo, Jacques Déjou, and Imad About. 2008. 'Induction of specific cell responses to a Ca3SiO5-based posterior restorative material', *Dental Materials*, 24: 1486-94.
- Lianjia, YANG, G Yuhao, and FRANKH H White. 1993. 'Bovine bone morphogenetic protein-induced dentinogenesis', *Clinical orthopaedics and related research*: 305-12.
- Marques, Márcia M, Aymann N Pereira, Neusa A Fujihara, Fernando N Nogueira, and Carlos P Eduardo. 2004. 'Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts', *Lasers in Surgery and Medicine*, 34: 260-65.
- Melcer, J. 1986. 'Latest treatment in dentistry by means of the CO2 laser beam', *Lasers in Surgery and Medicine*, 6: 396-98.



- Melcer, J, MT Chaumette, F Melcer, and S Zeboulon. 1985. 'Experimental research on the preparation of dentin-pulp tissue of teeth exposed to CO2 laser beams in dogs and macaques (*Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*)', *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales*, 179: 577.
- Min, Kyung-San, Hyo-Jin Park, Sun-Kyung Lee, Sang-Hyuk Park, Chan-Ui Hong, Hae-Won Kim, Hae-Hyoung Lee, and Eun-Cheol Kim. 2008. 'Effect of mineral trioxide aggregate on dentin bridge formation and expression of dentin sialoprotein and heme oxygenase-1 in human dental pulp', *Journal of endodontics*, 34: 666-70.
- Morotomi, Takahiko, Ayako Washio, and Chiaki %J Japanese Dental Science Review Kitamura. 2019. 'Current and future options for dental pulp therapy', 55: 5-11.
- Olsson, Helena, JR Davies, KE Holst, U Schröder, and Kerstin Petersson. 2005. 'Dental pulp capping: effect of Emdogain Gel on experimentally exposed human pulps', *International Endodontic Journal*, 38: 186-94.
- Pereira, JoséCarlos, Clovis Monteiro Bramante, Alceu Berbert, and José Mondelli. 1980. 'Effect of calcium hydroxide in powder or in paste form on pulp-capping procedures: histopathologic and radiographic analysis in dog's pulp', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 50: 176-86.
- Qureshi, Asma, E Soujanya, and Pratapkumar Nandakumar. 2014. 'Recent advances in pulp capping materials: an overview', *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8: 316.
- Rada, RE. 2013. 'New options for restoring a deep carious lesion', *Dentistry today*, 32: 102, 04.
- Rajasekharan, Sivaprakash, LC Martens, RGEC Cauwels, and RMH Verbeek. 2014. 'Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a review of the literature', *European archives of paediatric dentistry*, 15: 147-58.
- Rutherford, R Bruce, Larz Spångberg, Marjorie Tucker, David Rueger, and Marc Charette. 1994. 'The time-course of the induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-1', *Archives of Oral Biology*, 39: 833-38.
- Schroder, U. 1971. 'Early reaction of intact human teeth to calcium hydroxyide following experimental pulpotomy and its significance to the development of hard tissue barrier', *Odont Revy*, 22: 379-96.



- Schröder, U. 1985. 'Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation', *Journal of dental research*, 64: 541-48.
- Suh, Byoung, Rui Yin, Mark Cannon, and David E Martin. 2008. "Polymerizable dental pulp healing, capping, and lining material and method for use." In.: Google Patents.
- Tarim, Berna, Abeer A Hafez, and Charles F Cox. 1998. 'Pulpal response to a resin-modified glass-ionomer material on nonexposed and exposed monkey pulps', *Quintessence International*, 29.
- Torabinejad, Mahmoud, CU Hong, F McDonald, and TR Pitt Ford. 1995. 'Physical and chemical properties of a new root-end filling material', *Journal of endodontics*, 21: 349-53.
- Türkyılmaz, Ali, and Ali Erdemir. 'Endodonti'de Mineral Trioksit Aggregate', *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 12: 43-51.
- Vodanović, Marin %J Acta stomatologica Croatica. 2014. 'Book review: Seltzer and Benders dental pulp-Kenneth M. Hargreaves, Harold E. Goodis, Franklin R. Tay', 48: 307-07.
- Ward, Jeff %J Australian Endodontic Journal. 2002. 'Vital pulp therapy in cariously exposed permanent teeth and its limitations', 28: 29-37.
- Watts, A, and RC Paterson. 1981. 'Cellular responses in the dental pulp: a review', *International Endodontic Journal*, 14: 10-21.
- Yasuda, Y, E Ohtomo, Takayuki Tsukuba, Kuniaki Okamoto, and T Saito. 2009. 'Carbon dioxide laser irradiation stimulates mineralization in rat dental pulp cells', *International Endodontic Journal*, 42: 940-46.
- Yoshimine, Yoshito, and Katsumasa Maeda. 1995. 'Histologic evaluation of tetracalcium phosphate-based cement as a direct pulp-capping agent', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79: 351-58.
- Zander, HA, and RL Glass. 1949. 'The healing of phenolized pulp exposures', *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 2: 803-10.



CHAPTER

5

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Yapay Zekânın Diş Hekimliğindeki Güncel Kullanım
Alanları (Alaettin Koç)**





Yapay Zekânın Diş Hekimliğindeki Güncel Kullanım Alanları

Alaettin KOÇ¹

¹Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye, E-mail: altntkc@gmail.com

1. Giriş

İnsan beynine benzer olarak sorunları irdeleyip çözebilen bir model dizayn etmek bilim insanları için uzun süredir bir meşkale haline gelmiş durumdadır. Uzun zamandır devam eden çalışmaların neticesinde “yapay zeka” gelişimi belli bir yol almıştır. Bazı araştırmacılar tarafından bu terim “makine zekası” olarak da isimlendirilmektedir (1). Yapay zeka; herhangi bir makinenin insan davranışlarını taklit ederek karar verme, sorun çözme ve farkında olma gibi işlemleri doğru olarak yapması anlamına gelmektedir (2,3). Tıp ve diş hekimliği alanlarında bazı yapay zeka modelleri hastalık risklerinin otomatik olarak belirlenmesi, hastalık seyrinin tahmini, anomalilerin teşhisi gibi alanlarda işlev görmeye başlamıştır (4-6).

Makine öğreniminde, algoritmalar verilerden belli paternleri öğrenmek için devreye girerler. Makine öğrenim tekniği temelde kullanılan nöronların sayısı, nöral ağ tekniği tabakaları, popülasyon genişliği, mutasyon oranı gibi parametrelere göre teknik adaptasyona uğrar (7). Genetik algoritma, yapay sinir ağı, bulanık mantık (fuzzy logic) gibi makine öğrenim modelleri veri işleme öğrenip çeşitli fonksiyonları sağlamak üzere uygulanabilirler (1).

Diş hekimliğindeki verilerin dijitalleşmesi özellikle son 10-20 yıl içinde oldukça popüler hale gelmiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, diş hekimliğindeki uzmanların azlığı sebebiyle teknolojiye, özellikle yapay zekaya olan ihtiyaç artış göstermektedir. Bu dijital ve teknolojik imkanların kullanılması sayesinde maliyet, zaman, uzman hekim ihtiyacı ve girişimsel işlem hataları minimum seviyeye indirgenmektedir. Diş hekimliğinde yapay zeka kullanım alanlarına örnek vermek gerekirse; dental acil işlemler, radyolojik ve patolojik verilerin yorumlanması, ortodonti hastalarında yüz gelişim analizi, protez hastalarında her bir hasta için optimal tedavi planı elde etmek olarak gösterilebilir (8).

Makinelerin derin öğrenmeleri ile elde edilen yorum doğruluğu nerdeyse insan uzmanlığına yaklaştığından dolayı, bilgisayar-destekli diaagnozun rolü



“ikinci-görüş” modundan daha katılımcı bir fonksiyona doğru ilerlemektedir (9).

Bu çalışmanın amacı; yapay zekanın diş hekimliğinde hangi seviyede uygulandığı ve ne tür alanlarda bu uygulamanın yoğunlaştığını araştırmaktır.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada 2008 yılından itibaren Pubmed’de yayımlanan makaleler dahil edilmiştir. İlgili makaleler taranırken “artificial intelligence in dentistry” terimi kullanılmıştır. Taramaya dahil olan makalelerden tam metni bulunamayanlar hariç bırakılmıştır. Tam metni bulunanların özeti okunduktan sonra deneyimli bir oral ve maksillofasiyal radyolog tarafından dahil edilme kriterleri dikkate alınarak, bu çalışmaya dahil edilecek makaleler seçilmiştir. Dahil edilme kriterleri; Diş hekimliğinin herhangi bir alanı ile yapay zekanın ilişkisini araştıran, derin öğrenme ve dental uygulama alanları arasındaki ilişkiyi analiz eden tüm makaleler. Hariç bırakma kriterleri; özetine veya tam metnine ulaşamayan makaleler, 2008 yılından daha önce basılan çalışmalar, İngilizce olmayan makaleler olarak belirlenmiştir.

3. Sonuçlar

Tarama sonrasında 804 makaleye ulaşılmıştır. Gözlemci makaleleri bahsedilen dahil edilme ve hariç bırakma kriterleri dikkate alarak değerlendirdikten sonra ise 17 makaleyi çalışmaya dahil etmiştir.

4. Tartışma

Bu çalışmanın amacı; diş hekimliğinde de yavaş yavaş popülerlik kazanan yapay zekanın, hangi alanlara yoğunlaştığını, hem tedavi hem de diagnozdaki rolünü genel olarak gözden geçirmektir. Hangi dental alanlarda derin öğrenme ve yapay zekanın kullanılmaya başlandığından aşağıda bahsedilmiştir.

Oral Diağnoz

Hasta verilerinin çoğalması ve bu verilerin hızlı şekilde işlenmesi ihtiyacından dolayı yapay zeka diağnoz alanında etkinliğini artırmaktadır. Bir hastanın iyi bir şekilde tedavi edilebilmesi için öncelikle diağnozunun tam ve doğru olarak yapılması elzemdir.



Yapay sinir ağları özellikle de etyolojisinde çoklu etkenlerin rol aldığı hastalıkların tanısında başarılıdır. Örneğin temporomandibuler eklem iç düzensizliklerindeki tanı sürecinde, radyolojik ve klinik bulgular ele alınarak değerlendirilir. Bazı çalışmalarda, bu iç düzensizlikler hakkında tanı koyan bir diş hekiminin tanıları, aynı vakalarda tanı koyan bir yapay sinir ağı ile kıyaslanmıştır. Çalışma sonuçlarında yapay sinir ağının yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ortaya konulmuştur (1, 10). Bunun dışında, özellikle dental implant uygulaması yaptıracak hastalarda osteoporozun tanısı için kemik mineral densitesine bakılmaktadır. Osteoporoz hastaları kullandıkları ilaçların da etkisiyle dental implant bölgesinde marjinal kemik kaybı ve osteonekroz gelişme ihtimali açısından, normal hastalara göre daha yüksek riske sahiptir (11, 12). Bazı çalışmalarda, osteoporoz hastalarının mandibuler kanal ve korteks yapılarını yapay zeka modelleri değerlendirdiğinde, bu gruptaki hastaların normal hastalardan yüksek doğruluk oranıyla ayırt edilebildiğini rapor etmişlerdir (13).

Ortodonti

Ortodontik tedavi sürecinde bazı durumlarda belli dişlerin çekilmesi gerekebilir, hangi dişin çekilmesi gerektiği genelde ortodontistin tecrübesine bağlı olarak şekillenir. Bir çalışmada bu karar verme süreci için yapay zeka sistemi geliştirilmiştir ve bu sistemin hassasiyeti test edilmiştir. Bunun için 4 adet yapay sinir ağı modeli tasarlanmış ve her biri çekim tanısında test edilmiştir. Sonuçlara göre çekim tanısında %93 doğruluk ile işlem yapan yapay zeka modelleri, hangi dişin çekileceği konsundaki ayrıntılı planlamada %84 doğruluk seviyesinde hizmet vermiştir. Bu çalışmada belli ve az bir vakanın dahil edilme limitasyonu olsa da, daha az tecrübeli ortodontistlerin hangi dişin çekilmesi gerektiği konusundaki karar aşamasında, sinir ağında makine öğrenimi kullanımının etkili bir araç olacağı aşikardır (14).

Rutin sefalometrik anatomik yapıların işaretlenmesi işleminde ortodontistler elle sefalometrilerin üzerinde çizim yapmaktansa, dijital yazılımlar aracılığıyla bu çizimleri daha hızlı şekilde yapmaktadırlar (15). Bu işlemler dijital olarak yapılsa da halen belli anatomik noktaları ortodontistin monitör üzerinde düzenlemesi gerekmektedir ve bu işlem halen gözlemci hatasına açıktır. Bu hataların önüne geçebilmek için farklı algoritmalar kullanan yapay zeka modelleri geliştirilmiştir (16).

Periodontoloji

Yapay zeka periodontitis tanısını koyarken radyografi, biokimyasal markerlar ve klinik ölçümlere göre periodontiti belirleyebildiği gibi, daha



ayrıntılı bir teşhisi, örneğin agresif ve kronik periodontitisin ayırıcı tanısını da hastaların immün cevap profillerini yorumlayarak yapabilir (17, 18).

Başka bir çalışmada (19), periapikal radyografileri alınan hastaların, yapay zeka modeli ile hangi bölgelerde daha yoğun kemik kaybı bulunduğu araştırılmıştır. Bu kemik kaybı analizinde, hem yoğunluk hem de ilgili kemik yüzey yapısının ortalama bir değerini yansıtan “Brownian motion” modelindeki H değeri kullanılmıştır. Son aşamada uygulanan Otsu’s eşikleme ile ilgili kemik alanını direk olarak normal kemik ya da kemik kayıp alanı olarak 2 bölgeye ayırmışlardır. Çalışmada 31 adet hastanın periapikal radyografisi kullanılmış olup, ilgili parametrelerle doğru tahmin oranı %92.5 iken, yanlış tahmin oranı %14 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre periapikal filmler üzerinde bu şekilde uygulanan yapay zeka modeli sayesinde, kemik kayıp alanları yüksek doğruluk oranıyla tahmin edilebilir.

Restoratif ve Protetik Uygulamalar

İyi bir restoratif ya da protetik restorasyon yapabilmek için anatomik yapıların iyi ölçümü, yüzdeki oranların hesaba katılması, estetik görünüm ve karşılanabilir hasta beklentilerinin de tedavi sürecinde mutlaka ele alınması gereklidir. Bilgisayar destekli makineler sayesinde diş-protez uyumunu optimum seviyelere taşımak da yapay zeka uygulamalarının atılım gösterdiği başka bir alandır. Örneğin, CAD/CAM sistemleri restorasyon-diş arası uyumu mükemmel seviyeye getirmek için uzun süredir kullanılan, makine öğrenimi ile gerçekleştirilen ve yazılımlar ile kontrol edilen bir teknolojik bir uygulamadır. Bunun yanında, inley, onley, kron kaplama ve protetik köprülerin tasarımında da yapay zeka modelleri kullanılmaya ve geliştirilmeye devam etmektedir. Bu algoritmaya bağlı modeller sayesinde hata ve gecikme oranları minimuma inmektedir (1, 20, 21).

Dental çürük tespiti için yapılan bir çalışmada, çekilen çürük dişlerin iki boyutlu görüntüleri üzerinde algoritma bağımlı yapay zeka modeli uygulanarak çürük tespiti çalışılmıştır. Bu modelde yüksek tahmin oranıyla teşhis yapılırsa da, halen bu modelde eksikliklerin olduğu ifade edilmiştir. Örneğin, iki boyutlu bir görüntü üzerinde değerlendirme yapıldığı için, özellikle bukkal ve lingual yüzeylerdeki çürüklerin diagnozunda, başarı ihtimali oldukça azdır (22).

Endodonti



Endodontik çalışmalarda insan dişlerindeki kanal boyunun ölçümünde yapay sinir ağının yeterliliği test edilmiştir. İnsan kadavrası modelinde kontrol edilen dişlerdeki gerçek kanal boyu radyografler ile tespit edildikten sonra, yapay sinir ağı modeli ölçümleri ve endodontist ölçümleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Endodontist ölçüm doğruluğu %76 oranında iken, yapay sinir ağı modeli doğruluk oranının %96 olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre de, yapay sinir ağı modeli kök kanal tedavisi sürecinde klinisyeni minimum hata ile yönlendirebilecek bir araçtır (23).

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntülerinin kullanıldığı bir çalışmada, periapikal granülom ve periapikal kistin ayırıcı tanısını yapan bir yapay sinir ağı modelini test etmiştir. Bilindiği üzere, iki patolojinin kesin ayırımı histopatolojik muayene ile yapılabilir, ancak bu durumda hasta ekstra olarak invaziv bir işleme maruz kalacaktır. Çalışmada bilgisayar destekli tanı modelinin KIBT görüntülerini kullanarak %94 oranda doğru sınıflama yapabildiği rapor edilmiştir (24).

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi

Özellikle girişimsel işlemlerin takibi, komplikasyonların gözlenmesinde, risk analizlerinde artık yapay sinir ağları fonksiyon görmeye başlamıştır. Kim ve ark. (25) bifosfonat kullanan hastalarda diş çekimi sonrası oluşabilecek osteonekrozu teşhis edebilmesi için 5 adet yapay sinir ağı modelini test etmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; her bir yapay zeka modelinin de geleneksel metotlara ve tek prediktöre göre daha üstün şekilde diağnoz yaptığı gösterilmiştir. Yapay zekanın benzer klinik çalışmalarda da başarıyla kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Oral kanser tedavisi gören hastaların yaşam sürelerini araştıran bir çalışmada (26); yaşam sürelerini tahmin etmede yapay sinir ağı modeli ile "random survival forest" modeli ve "Cox proportional hazard model" leri kıyaslanmıştır. Yapay sinir ağı 3 model arasında en iyi performansı göstermiş, yapay zeka modeline sonradan eklenen prediktörler ile bu tahmin oranının arttığı ifade edilmiştir. Bu gibi yapay sinir ağı modelleri oral kanser tedavisi gören hastalarda uygulanarak, hastaya özel tedavi seçenekleri ve daha iyi bir prognoz süreci yönetimi sağlanabilir.

Referanslar

1. Tandon D, Rajawat J. Present and future of artificial intelligence in dentistry. J Oral Biol Craniofac Res. 2020;10(4):391-396.



2. Wong SH, Al-Hasani H, Alam Z, Alam A. Artificial intelligence in radiology: how will we be affected? *Eur Radiol* 2019; **29**: 141–3.
3. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial intelligence in surgery: promises and perils. *Ann Surg* 2018; **268**: 70–6.
4. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol* 2017; **2**: 230–43.
5. Fazal MI, Patel ME, Tye J, Gupta Y. The past, present and future role of artificial intelligence in imaging. *Eur J Radiol* 2018; **105**: 246–50.
6. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal* 2017; **42**: 60–88.
7. Kareem SA, Pozos-Parra P, Wilson N. An application of belief merging for the diagnosis of oral cancer. *Appl Soft Comput J*. 2017;61:1105–1112.
8. Machoy ME, Szyszka-Sommerfeld L, Vegh A, Gedrange T, Woźniak K. The ways of using machine learning in dentistry. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(3):375-384.
9. Burt JR, Torosdagli N, Khosravan N, RaviPrakash H, Mortazi A, Tissavirasingham F, et al. Deep learning beyond cats and dogs: recent advances in diagnosing breast cancer with deep neural networks. *Br J Radiol* 2018; **91**: 20170545.
10. Varshitha A. Prevalence of oral cancer in India. *J Pharmaceut Sci Res*. 2015;7:845–848.
11. de Medeiros FCFL, Kudo GAH, Leme BG, Saraiva PP, Verri FR, Honório HM, et al. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; **47**: 480–91.
12. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The effects of systemic diseases and medications on implant osseointegration: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2019; **34**(Suppl): s35–49.
13. Vlasiadis KZ, Damilakis J, Velegrakis GA, Skouteris CA, Fragouli I, Goumenou A, et al. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. *Maturitas* 2008; **59**: 226–33.



14. Seok Ki J, Tae-Woo K. New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149(1):127–133.
15. Montúfar J, Romero M, Scougall-Vilchis RJ, Scougall V RJ. Hybrid approach for automatic cephalometric landmark annotation on cone-beam computed tomography volumes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018; 154: 140–50.
16. Leonardi R, Giordano D, Maiorana F, Spampinato C. Automatic cephalometric analysis. *Angle Orthod* 2008; 78: 145–51.
17. Krois J, Ekert T, Meinhold L, Golla T, Kharbot B, Wittemeier A, Dörfer C, Schwendicke F. Deep Learning for the Radiographic Detection of Periodontal Bone Loss. *Sci Rep.* 2019 ;9(1):8495.
18. Devito KL, de Souza Barbosa F, Filho WN. An artificial multilayer perceptron neural network for diagnosis of proximal dental caries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:879–884.
19. Lin PL, Huang PW, Huang PY, Hsu HC. Alveolar bone-loss area localization in periodontitis radiographs based on threshold segmentation with a hybrid feature fused of intensity and the H-value of fractional Brownian motion model. *Comput Methods Programs Biomed* 2015; 121: 117–26.
20. Susic I, Travar M, and Susic M. The application of CAD / CAM technology in Dentistry. *Mater Scie and Engine.* 2017. 200:1-12.
21. Yaji A, Prasad S, Pai A. Artificial intelligence in dento-maxillofacial radiology. *Acta Sci Dent Sci.* 2019;3:116–121.
22. Lee J-H, Kim D-H, Jeong S-N, Choi S-H. Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Dent* 2018; 77: 106–11.
23. Saghiri MA, Garcia-Godoy F, Gutmann JL, Lotfi M, Asgar K. The reliability of artificial neural network in locating minor apical foramen: a cadaver study. *J Endod.* 2012 ;38(8):1130-4.
24. Flores A, Rysavy S, Enciso R, Okada K. Non-Invasive differential diagnosis of dental periapical lesions in cone-beam CT. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging* 2009; 566–99.



25. Kim DW, Kim H, Nam W, Kim HJ, Cha IH. Machine learning to predict the occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental extraction: A preliminary report. *Bone*. 2018;116:207-214.
26. Kim DW, Lee S, Kwon S, Nam W, Cha IH, Kim HJ. Deep learning-based survival prediction of oral cancer patients. *Sci Rep*. 2019 ;9(1):6994.

CHAPTER

6

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Akciğer Kanserinde Videotorakoskopik (VATS) Lobektomi
(Nur Dilvin Özkan, Muhammet Sayan, Ali Çelik)**





Akciğer Kanserinde Videotorakoskopik (VATS) Lobektomi

Dr. Nur Dilvin ÖZKAN¹, Dr. Öğr. Üyesi Muhammet SAYAN¹, Doç. Dr. Ali ÇELİK¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye
dilvinozkan@gmail.com, drsayann@gmail.com, alicelik78@gmail.com

Giriş

Göğüs cerrahisi hastalarında anatomik rezeksiyonlarda torakotominin en önemli alternatifi olan videotorakoskopik rezeksiyonlar, hem malignite cerrahisinde hem de benign akciğer hastalıklarının cerrahisinde günden güne önemli bir yer edinmektedir. Bu yöntem malignite cerrahisinde de yerini yapılan yeni çalışmalarla sağlamlaştırmaktadır. Yayımlanan VATS serilerinde VATS lobektominin rezektabl akciğer kanseri olgularında teknik olarak mümkün ve daha iyi yaşam kalitesi sunduğu belirtilmektedir.

Malignite cerrahisi için VATS anatomik lobektomi, torakotomi ile yapılan rezeksiyon cerrahisi ile aynı onkolojik sonuçları vermelidir. VATS ile ilgili en önemli tartışma rezeksiyon sınırlarının onkolojik prensiplere dayandırılmaması şüphesi iken günümüzde gelişen teknolojik yöntemler ve cerrahi yetenekler sayesinde artık bu mümkündür. VATS ile cerrahi sınırlar negatif olarak rezeksiyon yapılabilen, vasküler ve bronşiyal yapılar tek tek divize edilerek ligate edilebilmekte, tam olarak mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılabilen evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında VATS ile 5 yıllık sürvi %63-%97 arasında değişmektedir. Çoğu seride VATS ile elde edilen sürvi oranının, torakotomi hastalarına oranla daha iyi olması sebebi olarak inflamatuvar mediyatörlerin VATS olgularında daha az salgılandığı gösterilmiştir.

VATS lobektomi için belirtilen bölgesel nüks oranları ile torakotomi sonrası bildirilenler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Lenf nodu diseksiyonu VATS lobektomi ile cerrahi prensiplere uygun olarak yapılabilir. Bazı araştırmalara göre torakotomi bu konuda minimal avantaja sahiptir. Yapılan bir çalışmada lobektomi süreci VATS ile tamamlanmış olup lenf nodu diseksiyonu için VATS ve torakotomi ile olmak üzere iki grup belirlenmiştir. Torakotomi ile fazladan lenf nodu örneklense bile bu patolojik evreleme ve dolayısıyla da sürvi için istatistiksel anlamlı fark yaratmamıştır.



VATS sırasında kostaların ayrılmasının gerekmemesi, kostalar arasına ekartör konulmaması, hastaların postoperatif seyrinde de kolaylık sağlamaktadır. Postoperatif ağrı palyasyonu VATS olgularında daha kolay sağlanabilmektedir. Postoperatif epidural analjezik ihtiyacı VATS vakalarında daha az olduğu gibi sistemik ağrı kesici ihtiyacı da bu olgularda ilk hafta için torakotomi olgularına göre oldukça azdır. Olası lobektomi komplikasyonları VATS olgularında daha azdır. Ameliyat süresi cerrahi tecrübeden etkilense de intraoperatif kan kaybı miktarı ve hastaların hospitalizasyon süresi VATS vakalarında torakotomi olgularına kıyasla daha azdır. VATS sonrası hastaların adjuvan kemoterapiyi daha iyi tolere edebildiği ve yaşlı hastalarda cerrahi komplikasyon olasılığını azalttığı bilinmektedir. Komorbiditesi olan hastalarda postoperatif erken fonksiyonellik için VATS tercih sebebidir.

Benign hastalıklarda da VATS lobektomi uygun bir yaklaşım olarak gösterilmektedir. İleri derecede yapışıklıklar, büyümüş ve kalsifiye lenf nodları, genişlemiş bronşiyal arter dalları diseksiyonu zorlaştırırsa da deneyimli merkezlerde torakoskopik olarak bu durumların üstesinden gelinmektedir.

Bir çalışmada, VATS avantajları üzerine yapılan meta-analizde VATS grubunda ameliyat sonrası %48 azalmış komplikasyon riski, ameliyat esnasında anlamlı olarak daha az kanam miktarı, göğüs tüplerinden anlamlı olarak daha az drenaj, yaşam kalitesinde olumlu yönde belirgin fark, postoperatif 1.yılda ağrı miktarından belirgin azalma, vital kapasite ve zorlu vital kapasitede anlamlı fark görülmüştür.

VATS için hasta seçimi geleneksel yöntemler için olandan farklı değildir. Rezeksiyon yapılacak her hastanın uygun görüntüleme ile evreleme amaçlı değerlendirilmesi, pulmoner rezerv testlerinin endikasyon dahilinde yapılması ve risk faktörü olan her hastanın kardiyovasküler değerlendirmesinin yapılması elzemdir.

Genel yaklaşım

Tüm lobektomiler için temel prensipler benzerdir. Uniportal, biportal veya multiport kullanılarak yapılabilir. Ortak amaç, geniş torakotomiler yapmadan küçük delikler yardımı ile hedeflenen cerrahinin eksiksiz olarak yapılmasıdır. Her ne kadar Uniportal teknik son yıllarda popüler gibi görülsede, cerrah zorlandığı noktada yardımcı port deliği açmak için tereddüt etmemelidir. Sonuç olarak minimal invaziv yöntemler ile yapılacak bir lobektomi, her zaman açık cerrahi ile yapılacak lobektomiye göre daha avantajlı olacaktır. Ancak cerrahi komplikasyonlar nedeni ile veya gerekli işlemlerin tam yapılamayacak olması durumunda açık cerrahiye geçmede tereddüt edilmemelidir.



Hastaya uygun pozisyon verilir. Hastanın alt kısmına Utility kesinin yapılacağı interkostal aralığa denk gelecek şekilde bir rulo yastık konularak işlemin yapılacağı interkostal mesafenin genişlemesi sağlanmış olur. Ayrıca hastanın üstte kalan koluna da uygun pozisyon verilerek kameranın rahat hareket etmesine olanak sağlanmış olur.

Üst lobektomi yapılacak hastalarda utility kesi, 4. İnterkostal aralık seviyesinden yapılmalıdır. Alt lobektomiler için 5. İnterkostal seviyeden utility açılması gerekir. Utility kesi sonrası wound retraktör (alexis) kullanılarak kameranın kirlenmesi önlenbilir ve yara dudakları kenara ekarte edilmiş olur. Utility kesi sonrası, toraks içi kamera yardımı ile değerlendirilir. Yapışıklıklar çok sıkı değil ise aspiratör yardımı ile veya fındık tampon yardımı ile düşülebilir. Ancak yoğun ve sıkı yapışıklık durumunda harmonic enerji cihazları veya ucuna koruma takılmış unipolar koter cihazları kullanılabilir. Fissür açıklıklarına dikkat ederek ve tümör hastalarında tümöre çok yaklaşımdan yapışıklıklar düşülmelidir. Şayet tümör alanına yakın yapışıklıklar var ise, bu bölgede bir invazyon olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sağ Üst Lobektomi

İşlem, hiler diseksiyon ile başlar. Frenik sinire dikkat edilerek hiler diseksiyon yapılır. Vasküler bölgede öncelikle ven divizyonu ve eksplorasyonu yapılmalıdır. Aspiratör ucu ile veya fındık tampon ile perivasküler yağ dokusu diseksiyonu yapılabileceği gibi Ligasure gibi enerji cihazları veya Harmonic yardımı ile de bu işlem yapılabilir. Sonrasında ven her iki kenarı boyunca diseke edilerek serbestlenir. Bir endoskopik el aleti olan **Snake** tüm damar diseksiyonlarında yardımcı bir alettir. Biz de kliniğimizde son iki yıldır Snake kullanıyoruz. Ven döndükten sonra curve veya düz vasküler endoskopik stapler ile kesilir. Perihiler diseksiyona devam edilir. Azigoz ven etrafı ve posterior hilus diseke edilir. Bu aşamada subkarnal lenf nodu çıkarılır ise yapılacak rezeksiyon için de avantaj olur. Böylece anatomik yapılar daha netleşmiş olur.

Sonraki aşamada yapılacak işlem trunkus anterior'un divizyonu ve kesilmesidir. Bazı olgularda trunkus anteriorun ana pulmoner arter kökünden dalladığını ve sanki iki ayrı dalmış gibi çıktığını unutmamak gerekir. Hatta bazı olgularda trunkus anteriorun hemen posteriorunda ayrı bir anterior segment arteri çıkabilir. Trunkus anteriorda Right angle veya Snake yardımı ile dönülüp kesildikten sonra, çoğunlukla bir lenf nodu karşımıza çıkar. Trunkus anteriorun hemen arkasındaki bu lenf nodu, sonraki işlemlere devam etmeden önce çıkarılmalıdır. İnterlobar pulmoner arter üzeri dikkatlice diseke edilerek posterior ascending artere doğru diseksiyon devam eder. Bu aşamada interlobar fissür tarafına geçilip fissür koter yardımı ile diseke edilerek posterior ascending arter dalı daha net görülebilir. Anterior veya posterior



tarafından bu arter dalı dönülp vasküler stapler ile kesilebilir. Ancak çoğunlukla geniş olmayan bu arter Hemolog denilen polimer klipsler yardımı ile de klipslenebilir. Sonrasında damarın proksimali doğrudan ligasure yardımı ile mühürlenebilir. Sağ üst lobektomi yapılacak olguda en son aşama bronş aşamasıdır. Bronş divizyonu öncesi mutlaka peribronşial lenf nodları çıkartılmalıdır. Eğri klemp yardımı ile posteriora geçilir. Sonrasında orta kalınlıkta doku stapleri olan yeşil kartuş ile bronş divize edilir. Bronş kesilmeden önce akciğerin havalandırılması istenerek orta ve alt lobun şiştiği teyit edilir. Bronkovasküler yapıların divizyonu sonrası fissürler şayet tam açık değil ise yeşil veya mavi kartuş stapler yardımı ile divize edilerek işlem tamamlanır.

Cerrahi spesmen mutlaka endoskopik torbaya konularak çıkarılmalıdır. Aksi halde yırtılan akciğer alanlarından toraks içine tümör ekimi yaşanabilir.

Sağ Orta Lobektomi

İşleme 5.interkostal aralıktan Utility kesi açılarak başlanır. Orta lobektomi işleminde hiler diseksiyon öncelikle üst lob veninden orta lob venini ayırt etmekle başlar. Orta lob veni anlaşıldığında tam emin olmak için mutlaka alt lob veni ve seyri kontrol edilmelidir. Alt lob veni ile arası kontrol edilerek orta lob veninden emin olunur ve Right angle klemp ile dönülür. Orta lob venine bazen vasküler stapler tam yaklaştırılmayabilir. Bu durumda 7.interkostal hatta, arka aksiller çizgi hizasında yardımcı port deliği açılabilir ve vasküler stapler buradan sokularak orta lob veni kesilebilir. Orta lob veni kesildikten sonra venin arka duvarında orta lob bronşu hissedilebilir. Bronş etrafı mutlaka harmonic veya koter yardımı ile diseke edilerek distale doğru bronş diseke edilir. Orta lob bronşu etrafındaki lenf nodları dikkatlice çıkarılmalıdır. Bu esnada orta lobun süperiorunda veya çoğunlukla posteriorunda bulunan orta lob arterinin yaralanmamasına özen gösterilmelidir. Orta lob bronşu dikkatli bir şekilde Right angle yardımı ile dönülür. Stapler yardımı ile divize edilir. Ancak bazen stapleri orta lob bronşuna yaklaştırmak zor olabilir. Bu nedenle stapler ucuna idrar sonrasının bir parçası kesilerek guide yapılabilir. Böylece istenmeyen vasküler yaralanmaların önüne geçilebilir.

Orta lob arter diseksiyonu için, alt lob ve orta lob fissürü açılarak alt lob common bazal arter seviyesine ulaşılarak işleme devam edilebilir. Alt lobun arter trasesi proksimale doğru takip edilerek orta lob arterine de ulaşmak mümkün olur. Periarteriyel lenf nodları dikkatli bir şekilde diseke edilir ve orta lob arteri dönülür. Orta lob arterine polimer klips konulabileceği gibi düğüm itici kullanılarak ipek yardımı ile de bağlanabilir ve kesilebilir.



Sağ Alt Lobektomi

5.interkostal aralıktan utility kesi yapılır ve toraksa girilir. Alt lob eksplore edildikten sonra inferior ligaman açılarak inferior pulmoner ven seviyesine kadar gelinir. Bu sırada 9 numaralı lenf nodu istasyonu örneklenir. İnfior pulmoner ven dönülmeden önce subkarinal lenf nodu diseke edilirse, pulmoner venin diseksiyonu ve dönülmesi kolaylaşır. Sonrasında snake veya right angle yardımı ile pulmoner ven dönülür. İnfior pulmoner ven diseksiyonunda alt lob superior segment veninin dönüldüğünden emin olmak gerekir. Bu nedenle daha önce diseke edilen subkarinal lenf nodu alanı kontrol edilerek alt lob superior segment veni görülebilir. Bundan sonra alt lob veni güvenle vasküler stapler yardımı ile divize edilebilir. Sonrasında harmonic yardımı ile alt lob bronş çevresi diseke edilmeli, lenf nodları temizlenmelidir. Hilusa anteriordan yaklaşılarak orta lob ve alt lob fissürü stapler yardımı ile açılır. Alt lob arterine ulaşmak için en güvenli yol alt lob bronşunun hemen superiorunu diseke etmektir. Snake yardımı ile bronş destekli diseksiyon ile pulmoner arterin posterioruna ulaşılır ve bronş ile pulmoner arter ayrılmış olur. Bundan sonra fissür şayet inkomplet değil ise, koter veya harmonic yardımı ile fissür diseksiyonu yapılır. Pulmoner arter üzerinde var olan interlobar lenf nodları harmoic veya koter yardımı ile diseke edilir. Sonrasında pulmoner arter snake veya right angle ile dönülür. Alt lob arteri dönüldüğünde alt lob superior arter dalının dönüldüğünden emin olunması gerekir. Bu yüzden daha önce diseke edilen subkarinal lenf nodu tarafından alt lob superior arteri kontrol edilir. Alt lob arteri vasküler stapler yardımı ile divize edilir.

Sol Üst Lobektomi

4.interkostal aralıktan utility kesi açılarak işleme başlanır. Üstlob veni ve etrafı diseke edilir. Üst lob veni ve ana pulmoner arter arası plan snake yardımı ile diseke edilir. Üst lob veninin lingula dalı ve alt lob ven güdüğü mutlaka görülmelidir. Tek turunk ven olabileceği akılda tutulmalıdır. Üst lob veni right angle veya snake yardımı ile dönülür ve vasküler stapler ile kesilir. Pulmoner venin proksimal güdüğü ezmez klemp yardımı ile tutularak parankime doğru aspiratör yardımı ile diseksiyon yapılır. Böylece üst lobun anterior ve apikal dalları ortaya konur. Üst lob veninin arkasında çoğunlukla lenf nodu bulunur. Hatta bu lenf nodu superiora pulmoner artere doğru uzanır. Diseke edilerek çıkarılması bronş divizyonunu rahatlatır. Peribronşial doku mutlaka harmonic yardımı ile diseke edilir. Üst lob veni ekarte edilerek anterior ve apikal segment arterlerine ulaşılır. Çoğunlukla pulmoner arterin bu dalları arasında lenf nodları vardır. Pulmoner arter divizyonunun rahat yapılabilmesi için bu lenf nodları diseke edilmelidir. Şayet lenf nodları pulmoner arter üzerine çok fikse ise mutlaka damar hasarı ihtimaline karşın ana pulmoner arter etrafı diseke edilerek, olası muhtemel kanamanın kontrolü



için hazırlık yapılmış olur. Bu arter dalları birlikte de tek vasküler stapler yardımı ile divize edilebileceği gibi, ayrı ayrı polimer klipsler ile de klipslenebilir ve kesilebilir. Üst lobektomilerde interlober fissür açık ise lingula dalı dönülüp bağlanıp klipslenip veya stapler ile divize edilir. Son olarak posterior segment arterleri klipslenir ve kesilir. Ancak fissür inkoplet ise divize edilen venin arkasında bronş takip edilerek üst ve alt ayırım yerine ulaşılır. Bu mesafede interlober arter görülür. Superiora doğru diseksiyon devam ettirilerek lingula dalı dönülüp divize edilir. Şayet fissür inkomplet ise posterior dallara yaklaşım için en uygun plan apikal arter güdüğünü takip ederek hilusa apikal ve posteriordan yaklaşmak olacaktır. Bu plan boyunca posterior segment arterlerine ulaşılabilir. Hiler diseksiyon sırasında nervus vagusun rekürren sinir dalı mutlaka korunmalıdır. Özellikle 5 nolu lenf nodu diseksiyonunda dikkat edilmelidir. Üst lob bronşu klemp veya snake yardımı ile dönülür ve stapler ile kesilir. Sonrasında fissür parankim stapleri yardımı ile ayrılır ve lobektomi tamamlanır. Diğer lobektomilerde olduğu gibi interlober arter üzerinde veya etrafında lenf nodları olabilir, bunların mutlaka diseke edilmesi gerekir.

Sol Alt Lobektomi

5.interkostal aralıktan açılan utility kesi ile cerrahiye başlanır. İnferior ligaman serbestlenerek 9 nolu lenf nodu diseke edilir ve inferior pulmoner vene ulaşılır. İnferior ven etrafı anteriordan ve posteriorda aortadan diseke edilir. Ven snake veya right angle klemp yardımı ile dönülür. Alt lob superior ven dalının da dönüldüğünden emin olunmalıdır. Bu nedenle akciğer öne yatırılarak posteriorda aort ile akciğer arası aortikopulmoner pencere seviyesine kadar açılmalıdır. Nervus vagus mümkün olduğunca korunmalıdır. İnferior ven vasküler stapler ile divize edilir. Sonrasında alt lob bronş etrafı harmonic yardımı ile lenf nodlarından temizlenmelidir. Ven güdüğü ve bronş arasından superiora ve mediastene doğru diseksiyon yapılarak 7 nolu lenf istasyonu örneklenir. 7 nolu lenf istasyonu için ana bronş takip edilmeli ve anatomi anlaşılmalıdır. Pulmoner arterin alt lob dalları fissür şayet açık ise harmonic veya koter yardımı ile diseke edilmelidir. Üst lob ve alt lob ile olan fissür komşulukları stapler yardımı ile ayrılır. İnterlobar lenf nodları temizlenerek arter görünür hale getirilmelidir. Sonrasında arter right angle yardımı ile dönülür ve arter stapler ile divize edilir. Alt lob arteri divize edilirken mutlaka sağda olduğu gibi alt lob superior dalından emin olmak gerekir. Sonrasında bronş stapler yardımı ile divize edilir.

Lenf Nodu Diseksiyonu

Sağ Taraf

Rezeksiyon için yapılacak hiler serbestlemede karşımıza çıkan lenf nodları harmonic, ligasure veya koter yardımı ile diseke edilir ve 10 numaralı



istasyon olarak kayıt edilir. Sağda frenik sinirin önünde yer alan lenf nodları, azigos ven etrafında yer alan lenf nodları bu grup lenf nodlarıdır.

Çoğunlukla cerrahi rezeksiyon sırasında lobektomi planlarını kolaylaştırmak için subkarinal lenf nodu diseke edilir. Bu diseksiyonda özofagusu dikkat edilmelidir. Özellikle sol ana bronşa doğru lenf nodu temizliği sırasında ve interlobar bronş yüzeyi boyunca diseksiyon dikkatli yapılmalıdır.

2 ve 4 nolu istasyon için vena cava superior ve frenik sinir dikkatli izlenmeli, vena cava superiorun posteriorundan mediastinel plevraya insizyon yapılarak bu lenf gruplarına ulaşılmalıdır. Azigos altı mutlaka diseke edilerek vena cava superiora döküldüğü yerin posteriorunda ki 4 nolu lenf bezi temizlenmelidir. 2 nolu lenf bezi diseke edilirken subklavyen arter ve rekürren sinir akılda tutulmalıdır.

İnterlobar fissürde koter yardımcı yapılacak dikkatli diseksiyon, özellikle inflamatuvar zeminde yapılacak rezeksiyonlarda lenf nodlarının daha kolay temizlenmesine yardımcıdır. Arter divizyonu sonrası bronş üzerindeki lenf nodları ve segment bronşlarına uzanan lenf nodları da harmonic yardımı ile çoğunlukla kolayca diseke edilir.

İnferior ligaman üzerindeki lenf nodları (9 numaralı lenfler) çoğunlukla kolayca temizlenir. Sağ tarafta, özofagus etrafı 8 nolu lenf nodları ile bazen ligaman lenf nodları karıştırılarak aynı yazılabilir. Bu aşamada mediastinal plevra subkarinal alandan inferior vena cava seviyesine kadar açılarak lenfler temizlenmelidir.

Sol Taraf

Sol taraf lenf nodu diseksiyonu çoğunlukla hiler diseksiyon ile başlar. Pulmoner ven ve ana pulmoner arter etrafı lenf nodları 10 numaralı lenf nodu olarak kaydedilir. Mediasten plevral yüzde frenik sinirin hemen altı timusa doğru uzanan 6 nolu lenf bezleri, mediastinal plevra klemp ile kaldırıldıktan sonra snake ile tutularak ligasure veya harmonic yardımcı temizlenir. Aortikopulmoner lenf nodları, hiler diseksiyon superior ve posteriora doğru devam ederken temizlenir. Rekürren sinire mutlaka dikkat edilmelidir. Aort altına girilerek 5 nolu istasyon temizlenir. Diseksiyon posteriora devam ettirildiğinde ana pulmoner arterin posterioruna ulaşılır ve bu bölgedeki 10 nolu lenfler temizlenir.

İnferior ligaman açılır ve 9 nolu lenfler temizlenir. Inferior ven ve ana bronş arasından subkarinal (7 nolu lenf) bezine ulaşılır ve temizlenir. Bu aşamada özofagusu komşu 8 nolu lenf bezleri de temizlenmelidir.



Fissür diseksiyonu sağ taraf ile benzer yapılıdır. İnterlobar lenf nodları temizlenir. Rezeksiyon yapılacak bronşun distaline doğru diseksiyon ilerletilerek segment lenf nodları da temizlenir. Böylece bronş divizyonu da daha rahat olur.

Peroperatif Süreç

Yapışıklıklar ve zor diseksiyon varlığında rezeksiyon sırasında torakotomiye dönme, cerrah tarafından başarısızlık olarak değerlendirilmemeli; uygun endikasyon ile bu kararı verebilmek bir başarı olarak nitelendirilmelidir. Elbette cerrahi deneyim ile bu oranlar azalacaktır; ancak önemli olan güvenlik ve onkolojik prensiplerden ödün vermemektir. Santral yerleşimli tümör, santral yapılara invaze lenf nodu varlığında pulmoner damarların daha iyi kontrol edilebilmesi için bu karar verilebilir. Göğüs duvarı, diyafragma, superior vena kava invazyonu, sleeve rezeksiyonlar, intraperikardiyal işlemler için torakotomiye dönme bir zorunluluk olarak görülebilir. Beklenmedik bronkovasküler anatomik varyasyonlarla karşılaşma, mevcut yapıların anomali olduğu yanlış kanısına varma da torakotomiye dönme sebepleri arasındadır.

Torakotomi kararını verdiren en önemli komplikasyonlardan biri de kanamadır. Kanama kontrolünün sağlanması torakotomiye göre daha güç olabilir. Masif olmayan kanamalarda tampon uygulaması ile kanama yavaşlatılır ve bu süre içinde de cerrah için uygun kararı verme fırsatı doğar.

VATS sürecine bağlı enstrümantasyondan doğan bazı sorunlar yaşanabilir. Torakarın diyafragma altına sokulması, el aletlerinin birbirine sürtünerek etkin çalışmasının engellenmesi, aletlerin interkostal aralıkla kırılması ve interkostal hasara sebep olması gibi durumlar söz konusudur. Nadir de olsa torakarların yanlış yerleştirmesine bağlı organ yaralanmaları görülebilir. Alet hasarlanmasında maliyet dezavantajını da unutmamak gerekir.

VATS için en önemli ve en sık limitasyonlar arasında plevral yapışıklıklar ve tek akciğer ventilasyonunun tolere edilememesi yer almaktadır. Port açılırken dahi parankimal yapışıklık alanına gelmesi ciddi hemoraji sebebi olabilir. Yapışıklıkların divizyon işlemi, akciğer doku kalitesinin iyi olmaması, inkomplet fissür izlenmesi ve divizyonu, dolayısıyla stapler hattında ayrışma durumlarında uzamış hava kaçakları görülebilir. Bu hospitalizasyon süresini uzatan, hasta ve cerrah konforunu azaltan bir durumdur. Torakoskopik cerrahi için çift lümenli entübasyon ve tek akciğer ventilasyonu önemlidir. Entübasyon tüpünün etkin yerleştirelememesi, hasta pozisyonu sırasında disloke olması, anestezi ekibinin bu süreci yönetme konusunda donanımlı olmaması cerrahı ve cerrahi süreci zora sokmaktadır.



Her entübasyon komplikasyonu gibi erken dönem vokal kordların geçici hasarlanması, subglottik ödem, uzun vadede trakeal stenoz görülebilmektedir.

Optik sayesinde VATS ile vizüalizasyonun artması kimi zaman mediastinal lenf nodu diseksiyonun gereğinden detaylı yapılmasına sebep olmaktadır. Mediastinal lenf nodu diseksiyon komplikasyonun başında uzamış drenaj süresi ve artmış drenaj miktarı gelmektedir. Şilotoraks ise korkulan bir komplikasyon olup revizyon gerektirebilir.

Sonuç

VATS lobektomi 5 yıllık sağkalımda orakotomiye kıyasla ispatlanmış bir fark olmadığından klinik evre 1 ve 2 KHDAK cerrahi tedavisinde, ameliyat sonrası komplikasyonları azaltma, erken dönem fonksiyonelliği artırma, ameliyat sonrası kemoterapi toleransını artırma nedeni ile önerilmektedir.

Kaynaklar

- 1- Goudie E, Tahiri M, Liberman M. The Use of Energy in VATS Lobectomy. Surg Technol Int. 2016; 29:214-219.
- 2- Abbas AE. Surgical Management of Lung Cancer: History, Evolution, and Modern Advances. Curr Oncol Rep. 2018;20(12):98.
- 3- Sawada S, Komori E, Yamashita M. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy requiring emergency conversion to thoracotomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 ;36(3):487-90.
- 4- Zhu M, Fu XN, Chen X. Lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for early stage of non-small cell lung cancer. Front Med. 2011;5(1):53-60.
- 5- Vannucci F, Gonzalez-Rivas D. Is **VATS lobectomy** standard of care for operable non-small cell lung cancer? Lung Cancer. 2016 ;100: 114-119.
- 6- Steinhorsdottir KJ, Wildgaard L, Hansen HJ, Petersen RH, Wildgaard K. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(6):959-66.
- 7- Ferguson MK, Bennett C. Identification of Essential Components of Thoracoscopic Lobectomy and Targets for Simulation. Ann Thorac Surg. 2017 ;103(4):1322-1329.
- 8- Hytych V, Horazdovsky P, Pohnan R, Pracharova S, Taskova A, Konopa Z, Cernovska M, Demes R, Cermak J, Vasakova M, Benej R.



- VATS lobectomy, history, indication, contraindication and general techniques. Bratisl Lek Listy. 2015;116(7):400-3.
- 9- Chung JH, Choi YS, Cho JH, Kim HK, Kim J, Zo JI, Shim YM. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: an alternative to conventional thoracoscopic lobectomy in lung cancer surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 ;20(6):813-9.
 - 10- Mun M, Nakao M, Matsuura Y, Ichinose J, Nakagawa K, Okumura S. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(11):626-631.
 - 11- Berfield KS, Farjah F, Mulligan MS. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2019 ;107(2):603-609.
 - 12- Grogan EL, Jones DR. VATS lobectomy is better than open thoracotomy: what is the evidence for short-term outcomes? *Thorac Surg Clin.* 2008 ;18(3):249-58.
 - 13- Bédât B, Abdelnour-Berchtold E, Perneger T, Licker MJ, Stefani A, Krull M, Perentes JY, Krueger T, Triponez F, Karenovics W, Gonzalez M. Comparison of postoperative complications between segmentectomy and lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a multicenter study. *J Cardiothorac Surg.* 2019 ;14(1):189.
 - 14- Jensen K, Petersen RH, Hansen HJ, Walker W, Pedersen JH, Konge L. A novel assessment tool for evaluating competence in video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. *Surg Endosc.* 2018;32(10):4173-4182.
 - 15- Walker WS, Casali G. The VATS lobectomist: analysis of costs and alterations in the traditional surgical working pattern in the modern surgical unit. *Thorac Surg Clin.* 2008;18(3):281-7.

CHAPTER
7

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Akupunktur ve Akupunktur Teknikleri (Eren Polat)





Akupunktur ve Akupunktur Teknikleri

Eren POLAT¹

¹ Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
E-mail: erenpolat@firat.edu.tr

1. Giriş

Akupunktur, çeşitli hastalıkların tanı ve tedavilerinde kullanım alanı bulan dünyanın en eski tıp bilimlerinden biridir. Literatürlerde ilk kez Çin'in Sarı İmparatorluk döneminde yazılan *Huang Di Nei Jing* isimli kitapta yer verildiği bilinmektedir. Çin tıbbının babası olarak gösterilen Shen Nung'tan bile daha eski tarihlere dayanan bu kitap akupunkturun yaklaşık 4500-5000 yıl önce kullanılmaya başlandığının göstergesidir. Veteriner hekimlik alanında, akupunktur teriminin ilk kez kullanıldığı bilinen en eski kaynak Bai-Le-Zhen Jing tarafından M.Ö. 659-621 yılları arasında yazılan *Baile'nin Veteriner Akupunktur Prensipleri* isimli kitaptır (Altug 1998, Cheng 2011, Chon ve ark. 2019, Günday 1997, Horasanlı ve ark. 2008, Hou ve ark. 2015, Imrie ve ark. 2001, Kavaklı 2010, Kim ve ark. 2011, Lindley ve Cummings 2006, Nur ve Teke 1995, Ulett ve ark. 1998).

Uzakdoğu kökenli bir tedavi sanatı olan akupunktur, vücuttaki *Chi* adı verilen yaşam enerjisinin yine vücutta bulunduğu inanılan meridyenler aracılığıyla sağlıklı bir şekilde dolaşımının sağlanması esasına dayalı bir tıp bilimidir. Vücuttaki bu *Chi* adı verilen enerjinin meridyenler aracılığıyla dolaşımında ortaya çıkan sorunlar vücut dengesinin bozulmasına, dolayısıyla da hastalık durumuna sebep olmaktadır. Vücut dengesinin bozulduğu bu durumlarda akupunktur noktaları stimüle edilerek *Chi* enerjisinin blokajının ortadan kaldırılması ve meridyenlerdeki akışının normale dönüştürülmesi amaçlanmaktadır (Chon ve ark. 2019, Günday 1997, Hou ve ark. 2015, Kalyon 2007, Ulett ve ark. 1998)

Akupunktur noktalarının stimülasyonunu sağlamak amacıyla tarih boyunca birçok teknik kullanılmış ve geliştirilmiştir. Arkeologlar ve tıp tarihi uzmanlarının İç Moğolistan'ın *Duo Lun Qi* harabelerinde yaptıkları kazılarda sırasında buldukları ve tarihteki bilinen ilk akupunktur iğneleri olan *Bianshi* adı verilen iğneler yeşim taşının yontulması sonucu elde edilmiştir (Leventoğlu 2018). Yine daha sonra ki dönemlerde aralarında İbn-i Sina ve Şerafettin Sabuncuoğlu gibi Türk hekimlerinin de bulunduğu bazı hekimler taş ve kemikten yapılmış iğneleri akupunktur noktalarının stimülasyonu için kullanmışlardır. Yine birçok akupunktur noktasını resmeden Şerafettin

Sabuncuoğlu bu noktaları koterize ederek baş ağrısı, epilepsi ve migren gibi hastalıkları tedavi etmeye çalışmıştır. Kulaktaki akupunktur noktalarını koterize ederek, Dr. Zaratus Lusitanus siyatik ağrısını, Valsalva ise diş ağrısını tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (Acar 2015, Gori ve Firenzuoli 2007, Kavaklı 2010, Ünlü ve ark. 2017)

Eski tarihlerden beri uygulanan bu tedavi sanatında akupunktur noktalarının uyarılması amacıyla birçok teknik geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bu durum farklı birçok akupunktur tekniğinin gelişmesine de sebep olmuştur. Bu derlemede farklı akupunktur tekniklerini bir arada incelenerek uygulamaları hakkında bilgi verildi.

2. Akupunktur Teknikleri

2.1. İğne Akupunturu

Akupunkturun en eski ve en yaygın olarak kullanılan tekniği iğne akupunkturudur. Vücut üzerindeki akupunktur noktalarına herhangi bir şey enjekte edilmeksizin ve başka hiçbir uyaran uygulanmadan sadece özel akupunktur iğnelerin batırılması ile uygulanır. İğne akupunkturunda uyarımların süresi hastalığa ve hastalığın durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Bazen iğneler saat yönünde ya da saat yönünün tersine doğrultularda döndürülerek de akupunktur noktaları stimüle edilebilir (Cantwell 2010, Çaptuğ ve Bilgili 2005, Kavaklı 2010, Xie ve Preast 2007).

İğne akupunkturunda kullanılan iğneler çeşitli boy ve ebatlarda olan steril ve filiform yapıdaki iğnelerdir. Akupunktur iğneleri çoğunlukla vücutta uygulanacakları bölgelere göre dik (90° açıyla), oblik ($30-40^\circ$ açıyla) ve transversal ($10-20^\circ$ açıyla) olarak vücuda yerleştirilebilir. Kas dokusunun yoğun olduğu bölgelere dik şekilde, iç organlara yakın yerler ve göğüs boşluğu civarındaki bölgelere oblik şekilde, yüz ve kafa bölgesine ise yatay şekilde girilmelidir (Horasanlı ve ark. 2008) (Şekil 1).



Şekil 1: İğne akupunktur uygulaması yapılan bir köpek (Bolen 2011)

2.2. Moksibasyon

Moksibasyon, akupunktur noktalarının ısı etkisiyle uyarılması esasına dayanan deri üzerinde yanan moksa çubuğu veya konilerinin kullanıldığı harici bir tedavi seçeneğidir (Acar 2016, Çaptuğ ve Bilgili 2005, Deng ve Shen 2013, Huang ve ark. 2017, Xie ve Preast 2007) (Şekil 2). Moksibasyon çok çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Çin'deki kayıtlarda 1954- 2007 yılları arasında 364 tip hastalığın moksibasyon ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Bu hastalıklar arasında ishal, kolitis, idrar tutamama, dismonere, diz osteoartriti, temporomandibular eklem bozuklukları, yumuşak doku yaraları, astım ve idrar retensiyonu bulunmaktadır (Deng ve Shen 2013, Ünlü ve ark. 2017).

Moksibasyon tedavisi; geleneksel moksibasyon, ilaç moksibasyonu ve modern moksibasyon olmak üzere üçe ayrılır. Geleneksel moksibasyon, en çok kullanılan moksa tekniğidir. Yanan moksa çubukları ya da konilerinin deri ile temas halinde olup olmamasına göre direkt ya da indirekt moksa diye ikiye ayrılır. Doğal yakı olarak da isimlendirilen ilaç moksasında akupunktur noktalarını uyararak için noktaların üzerini kaplayacak şekilde tahriş edici ilaçlar kullanılmaktadır. Akupunktur noktaları oluşan kabarcıklar aracılığıyla stimüle edilmektedir. Modern moksibasyon ise mikrodalga yakı, lazer yakı ve elektrotermal yakı gibi çeşitleri olan, terapötik etkileri elde etmek için akupunktur noktalarının fiziksel ve kimyasal yöntemlerle uyarıldığı moksibasyon çeşididir (Deng ve Shen 2013, Ünlü ve ark. 2017).

Moksibasyonda en çok kullanılan bitki *Artemisia argyi*'dir. Moksibasyon uygulamalarının, büyük kan damarlarına yakın bölgelerde, müköz membranlar üzerinde ve duyu organlarının yakınında kullanılması kontraendikedir (Acar 2016, Çaptuğ ve Bilgili 2005, Ulett ve ark. 1998, Xie ve Preast 2007).



Şekil 2: Moksibasyon tedavisi yapılan bir at (Anonim 2020)

2.3. Elektroakupunktur

Elektroakupunktur, akupunktur noktalarının elektrik akımı yardımıyla uyarılması esasına dayanan akupunktur metodudur. İlk defa 1930 yılında Çin'de uygulanan elektroakupunktur tedavisinde vücut üzerine yerleştirilen iletken yapıdaki akupunktur iğnelere elektrik akımı verilerek uygulanır (Şekil 3). 1970 yılında Roger de La Fuy elektroakupunkturu analjezik etki oluşturmak amacıyla kullanmıştır (Altuğ 1998, Çaptuğ ve Bilgili 2005, Kavaklı 2010, Park ve ark. 2018, Shim ve ark. 2016, Ulett ve ark. 1998, Xie ve Preast 2007). Bazı araştırmacılar elektroakupunktur ile iğne akupunkturunun birbirinden ayrı tanımlanması gerektiğini ve farklı tedavi metodları olduğu düşüncesinde birleşmektedir (Shim ve ark. 2016). Bunun yanında bazı araştırmacılar ise her iki tekniğin aynı esaslara dayandığı fakat bazı yönlerden birbirlerine karşı avantajları olduğunu savunmaktadırlar. Elektroakupunktur metodunda iğnelerin akupunktur noktalarını uyarım miktarı, frekansı, amplitüdü ve tedavi süresinde bir standart oluşturulup bir örneklik sağlanması iğne akupunkturuna göre bir avantajdır (Altuğ 1998, Kavaklı 2010, Çaptuğ ve Bilgili 2005, Xie ve Preast 2007)

Elektroakupunktur uygulamalarında genel olarak akupunkturistler yüksek frekanslı uyarımları (80-120 Hz), sürekli fazda kas spazmları ve ağrıları tedavi etmek amacıyla kullanırken; düşük frekanslı uyarımları (5-20 Hz) ise aralıklı, dalgalı ve düzensiz fazlarda motor nöronlardaki problemlerde kullanmaktadır (Çaptuğ ve Bilgili 2005, Ulett ve ark. 1998, Xie ve Preast 2007).



Şekil 3: Elektroakupunktur tedavisi yapılan bir tavşan

2.4. Lazer akupunktur

Lazer akupunktur, akupunktur noktalarının lazerli diyot cihazların kullanılmasıyla stimüle edildiği akupunktur tekniğidir (Şekil 4). Düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT) ya da düşük yoğunluklu lazer tedavisi (LILT) olarak da bilinmektedir. Lazer akupunktur uygulamaları çoğunlukla analjezik



ve antiinflamatuvar etkiler oluşturmak için kullanılmıştır. Bunun dışında lazer ışınlarının yara iyileşmesini teşvik edici etkisinin olduğu da bilinmektedir (Cantwell 2010, Çaptuğ ve Bilgili 2005, Xie ve Preast 2007). Yine 1970'li yıllarda Sovyetler Birliği'nde lazer akupunktur uygulamalarıyla astım ve hipertansiyon hastalıklarında çok başarılı tedaviler yapılmıştır. 1984 yılında Zhou, oromaxillar cerrahi uygulamaları sırasında anestezi işlemi için lazer akupunktur tekniğini kullanmıştır. Lazer akupunktur tekniğinin veteriner hekimlik alanındaki kullanımında spinal kord lezyonlarının iyileşmesinde hızlandırıcı etkileri tespit edilmiştir (Chon ve ark. 2019).

Lazer akupunktur tekniği non-invaziv ve ağrısız bir tedavi seçeneği olduğundan dolayı geriatrik, pediatrik ve iğne fobisi olan hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Lazer akupunktur tekniğinin bir diğer avantajı ise iğne akupunktur ve elektroakupunktur tekniklerine göre seansının daha kısa olmasıdır. Akupunktur noktalarına her seansta 10-60 saniye lazer ışını uygulanır (Chon ve ark. 2019).

Lazer akupunktur tekniği ile akupunktur noktalarının stimülasyonu için 630-960 nm dalga boyundaki ışınlar kullanılmaktadır. Lazer ışınları canlı dokunun 15 mm içerisinde kırıldığından dolayı yüzeze yakın olan akupunktur noktalarında kullanılması daha yararlı ve etkilidir (Cantwell 2010, Kavaklı 2010, Xie ve Preast 2007).



Şekil 4: Lazer akupunktur tedavisi uygulanan bir köpek (Anonim 2019)

2.5. Acupressure

Acupressure, vücutta bulunan akupunktur noktalarının eller, parmaklar, avuç içi, dirsekler, dizler, başparmaklar veya akustimülasyon bantları (Sea-band) ile basınç oluşturulması uyarıldığı akupunktur tekniğidir (Çaptuğ ve Bilgili 2005, Hakverdioglu ve Türk 2006, Liang ve ark. 2019, Looney 2000) (Şekil 5). Acupressure, noninvaziv ve etkili bir masaj tekniğidir (Hakverdioglu ve Türk 2006, Liang ve ark. 2019). Acupressure tekniğinin amacı, vücut enerjisini düzenlemek ve dengelemektir (Chiravalle ve

McCaffrey 2005, Cho ve Tsay 2004, Hakverdioglu ve Türk 2006). Acupressure tekniği ile kan akışı ve dolaşım iyileşerek vücuttaki dokuların etkin bir biçimde oksijenlenmesi sağlanır. Ayrıca bağışıklık sistemini güçlendirerek iyileşme sürecini hızlandırır (Blanchet 2001, Hakverdioglu ve Türk 2006).

Birçok çalışma acupressure tekniğinin bel ağrısını, baş ağrısını, boyun ağrısını, kas-iskelet sistemi ağrılarını, diş ağrısını, fibromiyalji ağrısını, mide ağrılarını, kabızlığı, preoperatif ve postoperatif ağrıları hafiflettiğini bildirmektedir (Blanchet 2001, Hakverdioglu ve Türk 2006, Liang et al. 2019). Aynı zamanda uyku kalitesini arttırdığı, postoperatif ve kemoterapi sonrası oluşan bulantı ve kusmayı önlediği bildirilmiştir (Hakverdioglu ve Türk 2006, Liang et al. 2019, Thompson 1999).



Şekil 5: Shelter ırkı bir köpekte acupressure tedavisi uygulaması (Snow 2017)

2.6. Aquaakupunktur

Aquaakupunktur, akupunktur noktalarının buldukları bölgelere steril suda çözünebilir maddelerin enjekte edilmesiyle oluşan basıncın etkisiyle uyarıldığı tekniktir. Çoğunlukla akupunktur noktalarına distile su, lokal anestezi ve analjezikler, tuz ya da B₁₂ vitamini enjekte edilmektedir. Akupunktur uygulamaları sırasında hayvanlar uzun süreli bir zaptırapı gerektiğinden dolayı veteriner hekimlik alanında tercih edilen bir tekniktir (Cantwell 2010, Kavaklı 2010, Xie ve Preast 2007). Örneğin; atlar üzerinde yapılan bir çalışma, egzersiz sonrası laktat ve kortizol düzeyi artarak metabolik asidoz gelişme insidansı artan zayıf performanslı atların ST-30, ST-36, SP-13, GB-27 ve Bai-Hui akupunktur noktalarına B₁₂ vitamini ile akupunktur uygulanmış ve asidoz oluşma insidansında azalmalar olduğu saptanmıştır (El-Sherif ve ark. 2018).



2.7. Hemoakupunktur

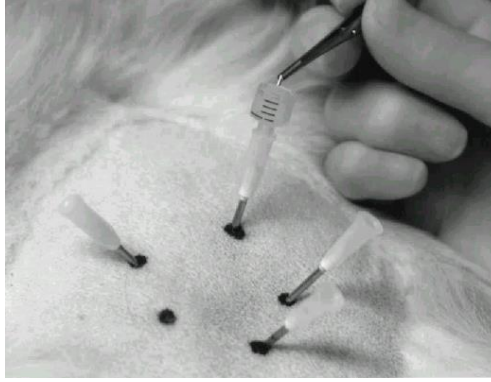
Hemoakupunktur, kan ısı ve şekerindeki düzensizlikleri gidermek amacıyla üzerinde akupunktur noktası olan bir kan damarından hipodermik iğneler yardımıyla bir miktar kanın çekilmesiyle yapılan akupunktur tekniğidir. Çok nadir kullanılan bir tekniktir (Xie ve Preast 2007). Hemoakupunktur konusunda veteriner hekimlik alanında yapılan çalışmalarda yetersizdir. Yapılan bir çalışmada, laminitis oluşan atlarda SI-1, TH-1, LI-1 ve Qian-Ti-Tou akupunktur noktalarına hemoakupunktur uygulanmış ve belirgin bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Faramarzi ve ark. 2017).

2.8. Pnömoakupunktur

Pnömoakupunktur, deri altı dokulara taze hava enjekte edilerek oluşan basınç yardımıyla akupunktur noktalarının uyarıldığı tekniktir. Pnömoakupunktur, çoğunlukla kalça ve omuz kaslarının atrofilerinde uygulanır. Bu tekniğin uygulanmasında havanın deri altına uygulanması sırasında damara hava verilmemesine dikkat edilmelidir. Aksi takdirde emboli riski ile karşı karşıya kalınabilir (Xie ve Preast 2007)

2.9. İmplantasyon Akupunktur

İmplantasyon akupunktur, akupunktur noktalarının yakınlarındaki dokuların içerisine altın veya gümüş implantlar yerleştirilerek uzun süreli veya kalıcı stimülasyon sağlanan akupunktur tekniğine verilen isimdir (Çaptuğ ve Bilgili 2005, Klide ve Kung 1993, Schoen 1994). Genellikle altın küre şeklinde implantlarla yapıldığında altın implantasyon işlemi olarak da bilinir. Herhangi bir yan etkisi ve komplikasyonu bulunmayan bu tedavi yönteminin noninvaziv olması ve hastanın uygulama sonrası normal yaşantısında kısıtlama olmaması diğer avantajlarıdır. İşlem özel kanüller yardımıyla manyetik etkili olan altın küreciklerin akupunktur noktalarına yakın bölgelere bırakılmasıyla son bulur (Şekil 6). Yaklaşık olarak 20- 40 dakika süren bu işlem sonucu başarı oranların tatmin edici düzeyde olduğu bildirilmiştir. Altın implantasyon ya da implantasyon akupunktur uygulamaları çoğunlukla kalça displazisi, eklem ağrıları, kireçlenmeler, spondilit ve epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır ((Jaeger ve ark. 2012)



Şekil 6: Koksafemoral artrozisi olan bir köpeğe gold implant akupunktur uygulaması (Jaeger ve ark. 2012)

2.10. Kulak akupunkturu

Kulak akupunkturu, kulakta belirli noktaları uyarak fiziksel ve psikosomatik işlev bozukluklarının teşhis ve tedavisinin yapıldığı bir akupunktur tekniğidir. Kulağın bir mikrosistem olduğu esasına dayarak oluşturulmuş olan kulak akupunkturuna göre vücuttaki her organın kulakta bir yansıması olduğu görüşündedir. İlk defa 1957 yılında Dr. Nogier kulağın ters homonculus şeklinde olduğunu (Şekil 7) ve kulakta akupunktur noktalarının bulunduğundan bahsetmiştir. Modern auriküloterapinin babası Dr. Nogier olmasına rağmen kulak akupunkturunun tarihi çok eskilere dayanır. 1637 yılında Dr. Zaratus Lusitanus kulakta bir noktayı koterize ederek siyatik ağrısını tedavi ettiğini bildirmiştir. Hatta M.Ö. 460 yıllarında Hipokrat iktidarsızlığı tedavi etmek amacıyla kulağa iğne uygulamıştır (Hou ve ark. 2015). Modern auriküloterapi öncesindeki dönemde kulak akupunkturunun temellerinin atılmasında daha birçok yapılan uygulamalar bulunmaktadır (Kavaklı 2010, Çaptuğ ve Bilgili 2005).



Şekil 7: Kulağın ters homonculus şekli (Gori ve Firenzuoli 2017)



Kulak akupunkturu günümüzde analjezik amaçlı kullanılmasının yanında, epilepsi, anksiyete ve obezite tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Yine sigara bırakma ve uyku kalitesini artırma amacıyla da kullanılmaktadır (Gori ve Firenzuoli 2017, Hou ve ark. 2015, Litscher ve Rong 2016).

2.11. Sonopunktur

Sonoakupunktur ya da sonopunktur, vücuttaki akupunktur noktalarının ses dalgaları yardımıyla uyarılması esasına dayanan akupunktur tekniğidir. Sonopunktur konusunda çok fazla çalışma ve kaynak bulunmamaktadır. Fakat 1998 yılında yapılan bir çalışma kronik lomber myofascial ağrı sendromunda etkili bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (El Keblawy ve ark. 1998, Ünlü ve ark. 2017).

3. Sonuç

Dünyanın bilinen en eski tıp bilimlerinden birisi olan akupunktur tedavisinde temel amaç vücut üzerinde bulunan akupunktur noktalarının stimülasyonunu sağlamaktır. Bunun için birçok teknik geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Bu teknikler arasında diğerlerinden kısmen de olsa tek farklı olan teknik kulak akupunkturudur. Bu derlemede açıklanan bütün diğer teknikler vücut akupunkturunun altında değerlendirilirken; kulak akupunkturunda stimüle edilen akupunktur noktalarının tamamı kulak üzerindedir. Bu yönüyle kulak akupunkturu farklılık gösterir. Akupunktur tekniklerinden en fazla kullanılanları iğne akupunkturu, elektroakupunktur, lazer akupunkturu, acupressure ve kulak akupunkturudur. Günümüz tıbbında akupunktur tekniklerinin geliştirilmeye ve etki mekanizmalarının daha fazla geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu konularda ortaya konulacak gelişmeler geçmişten bugüne kadar gelen bu değerli tıp bilimi insanlığa sağladığı yararları arttırmakla kalmayacak aynı zamanda bilim dünyasındaki saygınlığını da arttıracaktır.

Kaynaklar

Acar HV. Acupuncture Points in the Book of Şerafeddin Sabuncuoğlu, a 15th Century Turkish Physician. *Acupunct Med* 2015; (33):72–76.

Acar HV. Türk Halk Hekimliğinde Akupunktur ve Bağlantılı Teknikler. *Lokman Hekim Dergisi.* 2016; 6(1): 10-18.

Altuğ E. Köpeklerde Akupunktur Analjezisi Üzerine Deneysel Çalışma: Klinik, Biyokimyasal ve Hematolojik Kan Değerleri Üzerindeki Etkileri. Doktora Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, 1998.

Anonim. <https://www.drjopetvet.com/yourpet>. Erişim Tarihi: 22.08.2019



- Anonim.** <http://equinesportsmassage.com/equine-moxibustion-workshop/>. Erişim Tarihi: 25.09.2020
- Blanchet T.** Press here with acupressure, the power to heal lies in your fingertips. *Vegetarian Times* 2001: 18-22.
- Bolen B.** Veterinary Acupuncture. <https://www.akcchf.org/canine-health/your-dogs-health/caring-for-your-dog/veterinary-acupuncture.html>. Erişim Tarihi: 10.01.2011.
- Cantwell SL.** Traditional Chinese Veterinary Medicine: The Mechanism and Management of Acupuncture for Chronic Pain. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2010: Vol 25, No 1.
- Cheng TO.** Acupuncture Anesthesia for Open Heart Surgery: Past, Present and Future. *International Journal of Cardiology*. 2011: (150): 1-3.
- Chiravalle P, McCaffrey R.** Alternative therapy applications for postoperative nausea and vomiting. *Holistic Nursing Practice* 2005: 19 (5): 207-210.
- Cho YC, Tsay SL.** The effect of acupressure with massage on fatigue and depression in patients with end-stage renal disease. *Journal of Nursing Research* 2004: 12 (1): 51-56.
- Chon TY, Mallory MJ, Yang J, Bublitz SE, Do A, Dorsher PT.** Laser Acupuncture: A Concise Review. *Medical Acupuncture*. 2019: 31(3): 164-168.
- Çaptuğ Ö, Bilgili H.** Köpeklerde Akupunktur: Bölüm 1: Akupunkturun Tarihçesi, Etki Mekanizması ve Akupunktur Yöntemleri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2005: (11): 67-76.
- Deng H, Shen X.** The Mechanism of Moxibustion: Ancient Theory and Modern Research. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013: 1-7.
- El Keblawy MA, Borhan WH, Sedik F, Tawfik O.** The Use of Acupuncture, Laserpuncture and Sonopunctur in Treatment of Chronic Lumbar Myofascial Pain Syndrome. *Bull. Fac. Ph. Th. Cairo Uni*. 1998: 3(1): 92-102.
- El-Sherif MA, Baraka TA, Elmashad NE, Sheta ME.** Cyanocobalamin aqua acupuncture in poor performing Egyptian jumping horses. *Bioscience Research*. 2018: 15(4): 3855-3861.



- Faramarzi B, Lee D, May K, Dong F.** Response to acupuncture treatment in horses with chronic laminitis. *Can Vet J.* 2017; 58: 823–827.
- Gori L, Firenzuoli F.** Ear Acupuncture in European Traditional Medicine. *eCAM.* 2007; 4(S1): 13–16.
- Günday I.** Akupunktur ve Anestezi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1997; 14(3): 207-209.
- Hakverdioğlu G, Türk G.** Acupressure. *Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi.* 2006: 43–47.
- Horasanlı E, Usta B, Yeşilay A.** Medikal Akupunktur. *Yeni Tıp Dergisi* 2008; (25): 70-75.
- Hou PW, Hsu HC, Lin YW, Tang NY, Cheng CY, Hsieh CL.** The History, Mechanism, and Clinical Application of Auricular Therapy in Traditional Chinese Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015: 1-13.
- Huang C, Liang J, Han L, Liu J, Yu M, Zhao B.** Moxibustion in Early Chinese Medicine and Its Relation to the Origin of Meridians: A Study on the Unearthed Literatures. 2017: 1-9.
- Imrie RH, Ramey DW, Buell PD, Ernst E, Bassar SP.** Veterinary Acupuncture and Historical Scholarship: Claims for the Antiquity of Acupuncture. *The Scientific Review of Alternative Medicine.* 2001; 5(3): 135-141.
- Jaeger GT, Stigen O, Devor M, Moe L.** Gold Bead Implantation in Acupoints for Coxofemoral Arthrosis in Dogs: Method Description and Adverse Effects. *Animals.* 2012; 2: 426-436.
- Kalyon TA.** Akupunktur Tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2007; 53 (2): 52-57.
- Kavaklı A.** Akupunktur. *Fırat Tıp Dergisi* 2010; 15(1): 1-4.
- Kim SY, Chae Y, Lee SM, Lee H, Park HJ.** The Effectiveness of Moxibustion: An Overview During 10 Years. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2011: 1-19.
- Klide AM, Kung SH.** *Veterinary Acupuncture.* 5th Edition. Workmann Publishing. USA, 1993.
- Leventoğlu YZ.** Akupunkturun Tarihi. <http://akademiye.org/tr/?p=316>. Erişim Tarihi: 15.06.2018



- Liang Y, Lenon GB, Yang AWH.** Self-administered acupressure for allergic rhinitis: study protocol for a randomized, single-blind, non-specific controlled, parallel trial. *BMC.* 2019; 20 (382): 1-8.
- Lindley S, Cummings M.** *Essentials of Western Veterinary Acupuncture.* 1st Edition. Blackwell Publishing. United Kingdom, 2006.
- Litscher G, Rong PJ.** Auricular Acupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2016: 1-2.
- Looney A.** Using Acupuncture in Veterinary Practice. *Veterinary Medicine.* 2000; 95(8): 615-631.
- Nur İH, Teke BE.** Evcil Hayvanlarda Akupunktur. *YYÜ Vet. Fak. Derg.* 1995; 6 (1-2) : 7-12.
- Park JY, Namgung U.** Electroacupuncture therapy in inflammation regulation: current perspectives. *Journal of Inflammation Research.* 2018; 11: 227-237.
- Schoen AM.** *Veterinary Acupuncture, Ancient Art to Modern Medicine.* New York, 1994.
- Shim JW, Jung JY, Kim SS.** Effects of Electroacupuncture for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2016: 1-18.
- Snow A.** Acupressure in animal shelters. <https://animalwellnessmagazine.com/acupressure-animal-shelters/> Erişim Tarihi: 21.09. 2017
- Thompson HJ.** The management of post-operative nausea and vomiting. *Journal of Advanced Nursing* 1999; 29 (5): 1130-1136.
- Ulett GA, Han S, Han JS.** Electroacupuncture: Mechanisms and Clinical Application. *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 129–138
- Ünlü A, Kırca Ö, Duman O, Özdoğan M.** Akupunktur ve Kanser. *Akdeniz Tıp Dergisi.* 2017; 2: 59-64.
- Xie H, Preast V.** *Xie's Veterinary Acupuncture.* 1st Edition. Blackwell Publishing. United Kingdom, 2007.

CHAPTER

8

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Rektum Kanserinde Güncel Cerrahi Tedavi (Ergin Erginöz,
Server Sezgin Uludağ)**





Rektum Kanserinde Güncel Cerrahi Tedavi

Ergin Erginöz¹, Server Sezgin Uludağ²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
E-mail: eerginoz@ku.edu.tr*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
E-mail: sszgn.uludag@gmail.com*

Abstract

Colorectal cancer is the third most commonly diagnosed cancer worldwide in both sexes combined. It takes nearly ten years for a rectal carcinoma to develop, and prompt diagnosis and proper treatment is necessary to prevent further progression of the cancer. Staging is essential for treatment, since different stages includes different combinations of therapy. Neoadjuvant and adjuvant chemoradiotherapy or immunotherapy may be administered depending on stage, and surgical resection is curative for rectal tumors. Many different surgical techniques are performed worldwide, including laparoscopic and robotic surgeries. However, these techniques often include disadvantages. This has led to the development of minimally invasive transanal approach to rectal tumors.

Öz

Kolorektal kanser, dünya çapında her iki cinsiyette de en sık teşhis edilen üçüncü kanserdir. Bir rektal karsinomun gelişmesi yaklaşık on yıl sürer ve kanserin daha fazla ilerlemesini önlemek için erken-teşhis ve uygun tedavi gereklidir. Farklı evreler farklı tedavi kombinasyonlarını içerdiğinden, evreleme tedavi için önemlidir. Evreye bağlı olarak neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapi veya immünoterapi uygulanabilir. Rezektabl rektum kanseri için cerrahi tedavi küratiftir. Açık, laparoskopik ve robotik ameliyatlar dahil olmak üzere dünya çapında birçok farklı cerrahi teknik uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu teknikler genellikle dezavantajları içerir. Bu durum rektal tümörlere minimal invaziv transanal yaklaşımın geliştirilmesine yol açmıştır.

1. Rektum kanserine yaklaşım

Kolorektal kanser, her iki cinsiyette de dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Kolorektal kanser gelişme riski yaşla birlikte artar. Kolon kanseri olan hastaların yaklaşık %80'i, ve rektal kanserli hastaların %75'i tanı konulduğunda genellikle 60 yaşın üzerindedir [2]. Risk faktörleri arasında ailede kolorektal kanser öyküsü, polipozis koli ve polipozis koli dışı kalıtsal kolorektal kanser gibi kalıtım durumları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, polipler gibi faktörler bulunur. Normal rektum epitelyumun displaziye ve daha sonra karsinoma dönüşümü yaklaşık 10 ila



15 yıl sürmektedir ve beraberinde somatik veya genetik mutasyonların varlığı gerektirmektedir [1,24]. Bu sebeple neoadjuvant tedaviler ve patolojik evreleme prognozu etkileyecek önemli faktörlerdendir. Rektum kanserinde uygun tedaviyi belirlemede kanserin evresinin rolü önemlidir. Tedavi seçenekleri arasında, neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, endoskopik veya cerrahi rezeksiyon, ve palyatif yöntemler yer almaktadır. Cerrahi ve girişimsel seçenekler arasında polipektomi, lokal eksizyon, radyofrekans ablasyon, aşağı anterior rezeksiyon (AAR), abdominoperineal rezeksiyon (APR), kriyocerrahi, pelvik ekzentasyon, ve güncel yeni cerrahi yöntemleri almaktadır.

2. Tedaviye karar aşamasında evrelemenin rolü

Rektum kanserinde tedaviye büyük ölçüde etkileyen faktör hastalığın evresi olmaktadır. Evre 0'da, kanser hücreleri sadece rektum duvarının en iç yüzeyinde bulunur. Bu evre karsinoma in situ olarak da adlandırılır. Evre 1'de tümör rektum duvarı iç yüzeyinin daha derinine ilerlemiştir fakat rektuma sınırlıdır. Evre 2'de tümör rektumun dışarısına büyümüş, ancak lenf düğümlerine yayılmamıştır. Evre 3'te tümör rektumun dışarısına büyümüş olup lenf nodlarına da yayılmıştır. Evre 4'te tümör vücudun başka organlarına metastaz yapmıştır. Rektum kanserinde cerrahi tedavi küratif bir tedavi yöntemi olarak kabul edilse de, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi gibi bölümlerle multidisipliner bir yaklaşımın önemi büyüktür. Küratif bir cerrahi rezeksiyon elde etmek için tümörün geniş olarak eksizyonu, negatif cerrahi sınır elde edilmesi, mezorektum eksizyonu, ve yeterli sayıda lenf nodu rezeksiyonu yapılmalıdır. Fakat bu durum lokal ileri ve ileri rektum kanserinde yeterli olmayabilir. Bu sebeple tümörün evresine göre kemoterapi ve radyasyon tedavisi hastaya verilmektedir. Lokal ileri ve ileri rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi altın standart olarak kabul edilmektedir. Böylece ameliyat öncesi tümör boyutunda azalma, rekürrens oranında azalma, tümör invazyon riskinde azalma, ameliyat sırasında iatrojenik disseminasyon riskinde azalma, tümörün rezektabilite oranını artırma ve, sfinkter koruyucu cerrahi sağlama gibi olumlu etkiler elde edilmektedir [3].

3. Evreye göre tedavi seçimi

Tümör evre 0 olduğunda polipektomi ve lokal eksizyon yeterli olmaktadır. Rezeksiyon, ancak polipektomi ve eksizyon yapılamadığı durumlarda tercih edilmektedir. Yeterli patolojik değerlendirme yapılabilmesi için tümörün tamamen çıkarılması gerekmektedir. Evre 1 rektum kanserinde lokal eksizyon veya gerekirse rezeksiyon önerilmektedir. Rektum tümörü rezeksiyonu seçenekleri arasında transanal rezeksiyon, transanal endoskopi mikrocerrahi, LAR, ve APR yer almaktadır. Bazı evre 1



tümörlerde tedaviye adjuvan kemoterapi ve radyoterapi eklenebilir. Evre 2 ve evre 3 rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoradyoterapi, cerrahi (genellikle LAR veya APR), ve adjuvan kemoterapi ve radyoterapi yer almaktadır. Bu tedavilerin bu evrelerde kesin bir sıralaması yoktur ve kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Tümörün çevredeki organlara invazyonu durumunda ise pelvik ekzenterasyon gibi daha radikal bir cerrahi seçeneğine yol açabilir. Evre 4 rektum kanserinde uzak organlara metastaz vardır ve tedavide yaklaşım farklılıklar göstermektedir. Örneğin, az sayıda karaciğer metastazı veya akciğer metastazı varsa, primer rektum tümör rezeksiyonuna ek olarak metastazektomi bir tedavi seçeneğidir. Bu cerrahi girişimden önce genellikle sadece kemoterapi veya kemoradyoterapi gerekmektedir. Bu tedavinin, tümör boyutlarında küçülme ve tümörün daha rezektabl olmasını sağlamakta faydası olmaktadır. Özellikle karaciğerdeki metastazlarda çok fazla sayıda metastaz olduğu durumlarda veya tümör boyutunun ameliyata uygun olmadığı durumlarda ablasyon veya embolizasyon işlemleri tercih edilebilecek tedavi yöntemleridir. Çok sayıda organ metastazının olduğu durumlarda sadece kemoterapi ve radyoterapi, ve bazı durumlarda palyatif yaklaşım önerilmektedir.

4. Rektum kanserinde kullanılan kemoterapi ajanları

Rektum kanseri tedavisinde kemoterapi ilaç kullanımının sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir [4]. Bu tedaviler neoadjuvan olarak tek başına veya radyoterapiye ek olarak kullanılabilir. Bazı durumlarda ise neoadjuvan kemoterapi kullanıldıktan sonra üzerine tekrar kemoradyoterapi kullanımı gerekebilmektedir. İleri evre kanserlerde ise adjuvan olarak radyoterapiye ek kullanılabilir. Rektum kanserinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar arasında lökovorin, 5-florourasil, oksaliplatin, irinotekan, ve kapesitabin yer almaktadır. Tedavi uygulamasında farklı ilaç kombinasyonları yer almaktadır. Bu kombinasyonları FOLFOX (florourasil, lökovorin, oksaliplatin), FOLFIRI (florourasil, lökovorin, irinotekan), FOLFOXIRI (florourasil, lökovorin, oksaliplatin, irinotekan), VE CAPOX (kapesitabin, oksaliplatin) oluşturmaktadır [15,16,17]. Bu ilaçların neoadjuvan olarak kullanımı tümör boyutlarını küçültebilir ve operasyonun gerçekleşmesini sağlayabilir. Tümör boyutlarında küçülme veya tedaviye yetersizlik gibi bir durumda farklı tedavi kombinasyonları denenebilir.

5. Rektum kanserinde immünoterapi

Rektum kanserinde geleneksel olarak cerrahi, kemoterapi, ve radyoterapi tedavi olarak kullanılmaktadır. Rektum kanserinde immünoterapi uygulaması daha yeni bir tedavi yöntemi olarak günümüzde kullanılmaktadır. İmmünoterapi, hastanın kendi bağışıklık sistemi hücrelerini uyararak veya baskılayarak mevcut olan hastalığı tedavi etmeyi hedeflemektedir. Bu tedavi



ajanlarının çoğu faktör ve reseptör düzeyinde etkileşim farmakodinamik etkileşim sağlamaktadır. Bevacizumab, VEGF yolağını inhibe ederek tümör damarlanmasını engelleyen bir tedavi seçeneğidir. EGFR yolağını hedefleyen ilaçlardan bazılarını ise Panitumumab ve Cetuximab oluşturmaktadır. İpilimumab, CTLA-4'ü inhibe ederek T hücre düzeyinde etkileşim göstermektedir. Pembrolizumab ve Nivolumab benzer olarak T hücre düzeyinde PD-1 proteinin hedeflemektedir. Bu tür ilaçlar kombinasyon şeklinde kullanılabilir de ciddi yan etki oluşturabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

6. Aşağı anterior rezeksiyon ve abdominoperineal rezeksiyon

Aşağı anterior rezeksiyon (AAR), rektum tümörü cerrahisinde her evrede uygulanabilen bir cerrahi yöntemdir. Bu ameliyatta rektumun bir kısmı veya tamamı çıkarılarak kolorektal veya koloanal anastomoz yapılmaktadır. AAR sonrası koruyucu ileostomi açılarak anastomoz hattının iyileşmesi sağlanabilir. AAR genellikle rektumun proksimal üçte ikilik bölümündeki tümörler için uygulanmaktadır ve böylece sfinkter koruyucu cerrahi olarak kabul edilmektedir. Distal üçte birlik bölümdeki bir tümörün tedavisi abdominoperineal rezeksiyon (APR) (diğer ismiyle rektum amputasyonu) gerektirir. APR'da sigmoid kolonun bir kısmı, rektum, anüs, ve sfinkterler rezeke edilmektedir ve geriye kalan sigmoid kolon kalıcı olarak kolostomi ile cilde ağızlaştırılır.

7. Güncel cerrahi yöntemler

Rektum kanseri cerrahi tedavisinin temelini LAR ve AAR oluştursa da günümüzde daha güncel cerrahi yöntemler başarılı olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemler alt başlıklar olarak aşağıda açıklanmıştır.

7.1 Laparoskopik ve robotik cerrahi

Açık cerrahi dışında laparoskopik ve robotik yöntemlerle de tedaviler gerçekleştirilmektedir. Her iki yönteminde kendine öz avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Rektum cerrahisinde laparoskopik yaklaşım son yıllarda popüler hale gelmiştir. Fakat rektumun laparoskopik cerrahisi, pelvis içerisindeki lokalizasyonundan ve pelvis içerisinde sınırlı alandan ötürü kolon kanserine kıyasla daha zordur. Özellikle tümör cerrahisinde rezeksiyon ve cerrahi sınırlarının korunması endişe oluşturmaktadır [18]. Bu zorluklar olsa da, açık cerrahiyle karşılaştırıldığında birçok avantajlar bulunmaktadır. Laparoskopik cerrahinin faydaları, daha az kan kaybı olması, daha az postoperatif ağrı, akciğer fonksiyonlarının korunması, bağırsak fonksiyonlarının daha hızlı düzelmesi, daha az komplikasyon ve hastanede yatış süresinin kısa olması olarak görülmektedir [19]. Rektum cerrahisinde robotik yaklaşım, laparoskopik cerrahi kadar güvenli ve efektif bulunmuştur,



fakat daha uzun operasyon süresi ve daha yüksek laparotomiye konversiyon oranları ile bir takım dezavantajları bulunmaktadır [9]. Özellikle teknik olarak zorlayıcı alt gruplar (örn. obez hastalar, erkek hastalar, ve uzun ameliyat süresi ile tedavi edilen hastalar) robotik cerrahiden yararlanabilir [20]. Robotik cerrahinin laparoskopiyeye göre bazı avantajları, stabil üç-boyutlu görüntü, gelişmiş el becerisi, ve daha iyi ergonomi olarak sıralanabilir [21]. Özellikle yüksek riskli hastalarda (VKİ >30, erkek cinsiyet, preoperatif kemoradyoterapi kullanım öyküsü, anal orifisten <8 cm tümör mesafesi, ve geçirilmiş batın cerrahisi) robotik cerrahi, daha yüksek sfinkter koruması, daha az kan kaybı, daha az açık cerrahiye dönüşüm oranları, daha kısa ameliyat süresi, ve daha az hastanede yatışla ilişkilidir [21].

7.2 Total mezorektal eksizyon

Laparoskopi ve robotik cerrahinin yanısıra güncel cerrahi yöntemler rektum tümör cerrahisinde popüler hale gelmektedir. Total mezorektal eksizyon (TME) bu tedavi yöntemlerinden birisidir ve rektumun tamamının çıkarılmasına dayanmaktadır. Rektumla birlikte mezorektum da çıkarılarak rektumun lenf dokuları ve onu besleyen damarlarla birlikte rezeksiyonu gerçekleştirilir. TME'un asıl amacı rektum tümörü ile birlikte tümörün ilk drene edildiği pararektal lenf nodlarının çıkarılması ve rektum çevresindeki kompleks anatomik yapıların korunmasıdır [5]. Dar pelvisi olan hastalarda, vücut kitle indeksi yüksek olanlarda, ve yer kaplayan tümörlerde TME yöntemini uygulamak, tümör-negatif rezeksiyon sınırına ulaşmayı ve güvenli bir cerrahi yöntem uygulamayı zorlaştırmaktadır [6,7]. Bu tür problemleri azaltmak için 2010 yılında TME'a alternatif olarak transanal total mezorektal eksizyon konsepti gündeme gelmiştir [9].

7.3 Transanal minimal invaziv cerrahi

Transanal minimal invaziv cerrahi (TAMIS) yöntemleri, fizyolojik fonksiyonları maksimum seviyede koruma amaçlı geliştirilmiştir. Bu işlemde anal kanala çok kanallı bir port sokulur ve laparoskopik aletlerle transanal endoluminal eksizyon yapılır. Bu yöntem endoskopi veya robot eşliğinde yapılabilmektedir. Transanal endoskopik mikrocerrahi, majör cerrahi için yüksek risk taşıyan hastalarda, büyük rektal adenomlarında, seçilmiş düşük riskli rektal kanserlerde ve küçük rektal kanserler için tam kalınlıkta rezeksiyon sağlayan minimal invaziv bir tekniktir [22]. Fakat bu tür cerrahi girişimlerde metastaz değerlendirmek için bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden transanal minimal invaziv girişimler erken evre rektum kanserinde tercih edilmelidir.



7.4 Ekstrelevator abdominoperineal rezeksiyon

APR'da, AAR'a kıyasla daha çok perforasyon oranları ve cerrahi sınır pozitifliği görülmüştür [10,11]. Bu tür sorunlara çözüm olarak ekstrelevator abdominoperineal rezeksiyon yöntemi gündeme gelmiştir. Bu ameliyatta koksikse kadar total mezorektal eksizyon yapılmaktadır ve Denonvilier fasyanın anteriorunda pelvik periton diseksiyonu yapılmaktadır [12]. Ekstrelevator abdominoperineal rezeksiyon ile daha az intraoperatif perforasyon oranları ve daha çok cerrahi sınır negatifliği gözlenmiştir [12,13].

7.5 Pelvik ekzenterasyon ve sakral rezeksiyon

Rektum tümörlerinde nadir kullanılan bir başka cerrahi yöntem ise pelvik ekzenterasyon ile abdominosakral rezeksiyondur. Bu yöntem, uzak metastaz olmayan lokal rekürren posterior rektum tümörlerinde olumlu sonuçlar göstermektedir [14]. Ameliyat sonrası rektal kanserlerin tekrarlama olasılığı % 5 ila %45 arasında değişmektedir. Bu durum rektuma sınırlı ise lokal rekürren rektum tümörü olarak isimlendirilmektedir. Lokal rekürren tümörlerde tümörün en-bloc rezeksiyonu ve çevre dokuların genişletilmiş rezeksiyonu (pelvik rezeksiyon) hastalar için gerçek anlamda küratif seçenek sağlar [23]. Burada bahsedilen pelvik rezeksiyon, pelvik ekzenterasyon ve sakral rezeksiyon içermektedir. Pelvik ekzenterasyon ise kişiden mesane, üretra, rektum, ve anüs çıkarma operasyonu içeren radikal bir cerrahidir. Kalıcı bir kolostomi ile üriner diversiyon ile sonuçlanmaktadır. Bu tür radikal bir cerrahi lokal rekürren rektum kanserinde yüksek morbiditeyi beraberinde getirmektedir ve hastaların yakın takibi önerilir.

Rektum kanserinde evrelemenin tedavi açısından önemi büyüktür. Farklı evrelerde kemoradyoterapi seçenekleri ve farklı cerrahi yaklaşımlar mevcuttur. Evre ne olursa olsun, amaç uygun tedavi yöntemiyle sağ kalımı ve hayat kalitesini başarılı bir şekilde artırmaya hedeflenmelidir. Güncel cerrahi yöntemlerde transanal yoldan minimal invaziv yöntemler geliştirilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Gelecekte bu tür tedavilerin rutine gelmesi için çok sayıda hasta popülasyonları üzerinde uygulanıp, sağ kalım, rekürrens, uygun cerrahi sınır negatifliği gibi faktörler daha detaylı incelenmelidir.

Referans

- 1) Recio-Boiles A, Kashyap S, Tsoris A, et al. Cancer, Rectal (Rectum) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Aug. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493202/>



- 2) Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
- 3) Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, Hui B, Liu R, Ma H, Ren J. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci* 2016; 12(8):1022-1031.
- 4) Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011 Jan;3(1):43-52. doi: 10.1177/1758834010388342. PMID: 21789155; PMCID: PMC3126034.
- 5) Delibegovic S. Introduction to Total Mesorectal Excision. *Med Arch*. 2017 Dec;71(6):434-438.
- 6) Hur H. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Perioperative and Oncological Outcomes. *Ann Coloproctol*. 2018 Feb;34(1):1-3.
- 7) Hasegawa S, Yoshida Y, Morimoto M, Kojima D, Komono A, Aisu N, Taketomi H, Nagano H, Matsumoto Y, Munechika T, Kajitani R. Transanal TME: new standard or fad? *J Anus Rectum Colon*. 2019 Jan 29;3(1):1-9.
- 8) Sylla P, Rattner DW, Delgado S, Lacy AM. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1205-1210. doi:10.1007/s00464-010-0965-6
- 9) Trinh BB, Jackson NR, Hauch AT, Hu T, Kandil E. Robotic versus laparoscopic colorectal surgery. *JLS*. 2014 Oct-Dec;18(4):e2014.00187. doi: 10.4293/JLS.2014.00187. PMID: 25489216; PMCID: PMC4254480.
- 10) Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9257-9264.
- 11) Eriksen MT, Wibe A, Syse A, et al. Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway. *Br J Surg*. 2004;91(2):210-216.
- 12) Hanif Z, Bradley A, Hammad A, Mukherjee A. Extralevator abdominoperineal excision (Elape): A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Jul 20;10:32-5.



- 13) Stelzner S, Koehler C, Stelzer J, Sims A, Witzigmann H. Extended abdominoperineal excision vs. standard abdominoperineal excision in rectal cancer--a systematic overview. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(10):1227-1240.
- 14) Belli F, Gronchi A, Corbellini C, Milione M, Leo E. Abdominosacral resection for locally recurring rectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Dec 27;8(12):770-778.
- 15) Aparicio J, Fernandez-Martos C, Vincent JM, et al. FOLFOX alternated with FOLFIRI as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5(4):263-267.
- 16) Huy TL, Bui MH, Dinh TC, Xuyen HTH. Efficacy and Toxicity of Folfoxiri for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Dec 10;7(24):4244-4249.
- 17) Hattori N, Nakayama G, Uehara K, Aiba T, Ishigure K, Sakamoto E, Tojima Y, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Yamada S, Koike M, Fujiwara M, Nagino M, Kodera Y. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOX) as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (CORONA II). *Int J Clin Oncol.* 2020 Jan;25(1):118-125.
- 18) Indar A, Efron J. Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer. *Perm J.* 2009 Winter; 13(1): 47–52.
- 19) Abdulkadir Bedirli, Bulent Salman, Osman Yuksel, "Laparoscopic versus Open Surgery for Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis of 163 Patients in a Single Institution", *Minimally Invasive Surgery*, vol. 2014, Article ID 530314, 6 pages, 2014.
- 20) Matsuyama T, Kinugasa Y, Nakajima Y, Kojima K. Robotic-assisted surgery for rectal cancer: Current state and future perspective. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018 Nov; 2(6): 406–412.
- 21) Ahmed J, Cao H, Panteleimonitis S, Khan J, Parvaiz A. Robotic vs laparoscopic rectal surgery in high-risk patients. *Colorectal Dis.* 2017;19(12):1092-1099.
- 22) Karakayali F, Tezcaner T, Moray G. Anorectal function and outcomes after transanal minimally invasive surgery for rectal tumors. *J Minim Access Surg.* 2015 Oct-Dec; 11(4): 257–262.
- 23) Gawad W, Khafagy M, Gamil M, et al. Pelvic exenteration and composite sacral resection in the surgical treatment of locally recurrent rectal cancer. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014;26(3):167-173.



- 24) Colorectal Cancer Prevention: How to Prevent Colorectal Cancer. (2020, June/July). Retrieved September 28, 2020, from <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html>



CHAPTER

9

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Vital Pulpa Tedavileri (Mehmet Semih Velioglu, Nimet
Ünlü)**





Vital Pulpa Tedavileri

Mehmet Semih VELİOĞLU¹, Nimet ÜNLÜ²

¹Ankara Polatlı Duatepe Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, semiveli@gmail.com

²Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, nunlu@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Vital pulpa tedavisi, travma, çürük, restoratif süreçler ve anatomik anomaliler sonucu açığa çıkan pulpanın sağlığını korumak için planlanmıştır (Matsuo, Nakanishi et al. 1996). Vital pulpa tedavisi, pulpitisin ağrılı semptomlarını hafifletmeyi amaçlayan klinik prosedürleri içerir ve bu yolla yıkıcı pulpal iltihabın gelişimini ve kök kanal boşluğunun iltihaplanmasını önler (Bergenholtz, Hörsted-Bindslev et al. 2013). Burada ilk amaçlanan, tersiyer dentin oluşumunu ya da kalsifik köprü formasyonunu başlatmaktır. Bu prosedür, kök gelişimi tamamlanmamış ve ark bütünlüğünün korunmasının kritik olduğu durumlarda immatür daimi dişin korunması için de gereklidir (Seale and Coll 2010). Vital pulpa ekspozunun 3 sebebi vardır; Çürük, mekanik etkenler ve travma. Eğer pulpa ekspozu çürük tamamen temizlenmeden önce meydana geliyorsa, “çürük ekspozu” olarak adlandırılır. Eğer pulpa ekspozu çürükten bağımsız olarak kavite preparasyonu esnasında meydana gelirse, bu “mekanik ekspoz” olarak adlandırılır. “Tramvatic pulpa ekspozu”, spor yaralanmaları sonucu ortaya çıkabilir (Komabayashi, Zhu et al. 2016). Pulpanın ağız ortamına herhangi bir sebeple ekspoz olması yıkıcı bir inflamatuvar süreç riski barındırır. Uygun şekilde tedavi edilmez ise pulpal yaralanmanın kendiliğinden iyileşme kapasitesi oldukça düşüktür. Deri ve mukozalardaki kesik ve yaraların kısa sürede iyileşmesinin aksine, pulpanın defekti kapatabilecek bir epiteli olmadığı için küçük boyutlu ekspozların bile yıkıcı ve geri dönüşü olmayan inflamatuvar bir duruma neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Bergenholtz, Hörsted-Bindslev et al. 2013).

Pulpanın ağız ortamıyla direkt ekspoz olduğu durumlarda klinisyenler iki tedavi alternatifi üzerinde dururlar. Biri, pulpayı korumayı ve ağrısız sağlıklı şartları korumayı amaçlayan konservatif yöntem (vital pulpa tedavisi) diğeri ise tüm pulpa dokusunun tamamen uzaklaştırıldığı kök kanal tedavisidir (Ingle JI and JC 2008).

2. Vital Pulpa Tedavileri

Vital pulpa tedavileri; *stepwise excavation*, indirekt pulpa kapaklaması, direkt pulpa kapaklaması, vital amputasyonu içermektedir.



2.1. Stepwise Excavation (Aşamalı Çürük Uzaklaştırma)

İatrojenik pulpa ekspozunu önlemek adına çürüklerin aşamalı şekilde temizlenme protokolünü ifade eden bir yöntemdir. Özellikle geri dönüşümsüz inflamasyon bulgusu göstermeyen derin çürüklü dişlerde tercih edilmektedir.

Lokal anestezi sonrası, tüm periferel çürük alanları, nekrotik alanlar ve demineralize dentinin bir kısmı kaldırılır. Kalan çürük dentinin üzerine bir tabaka kalsiyum hidroksit yerleştirilir ve üzeri çinko oksit ojenol siman ile kapatılır. Altı ila 8 hafta sonra kalan çürük dentin kısım uzaklaştırılır ve kavitenin çürükten etkilenmiş tabanı tekrardan kalsiyum hidroksit ile örtülür. Yavaş sertleşen bir çinko oksit ojenol siman ya da hızlı sertleşen bir kalsiyum hidroksit siman yerleştirilir ve kavite daimi olarak restore edilir. Tercihen ara bir çürük temizleme seansı uygulanabilir (Bergenholtz G 2013).

2.2. İndirekt Pulpa Kapaklaması

Derin dentin çürüklerinin temizlenmesi esnasında pulpanın ekspozundan kaçınmak için, pulpayı fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik etkilerden korumak için kavite tabanına doku dostu bir materyal yerleştirilmesi şeklinde uygulanan tedaviye indirekt pulpa kuafajı denir.

İndirekt pulpa kapaklaması pulpa ekspozundan kaçınmak için pulpaya en yakın çürük dentinin korunduğu ve üzerinin biyoyumlu bir materyal ile örtüldüğü protokol olarak tanımlanır (Dentistry 2004). Bu tedavi yönteminde pulpa dentin birleşiminde ve primer odontoblastları koruyarak reaksiyoner dentin formasyonu oluşturulmaya çalışılır. Ancak bazı pulpa dentin birleşiminde primer odontoblastlar çürükten dolayı zarar görmüş olabilir ve reperatif dentin reaksiyoner dentinle birlikte oluşabilir. Biyoaktif malzeme kullanımının en önemli fonksiyonu reaksiyoner ve reperatif dentin oluşumu için odontoblastları uyarmak ve dentin remineralizasyonunu sağlayarak dentin-pulpa kompleksini desteklemektir (Smith, Cassidy et al. 2003, Hilton 2009).

Dişe anestezi yapıpıp rubber dam takıldıktan sonra kavite preparasyonuna geçilir. Burada yapılacak ilk işlem yumuşak dentin dokusunun kaldırılmasıdır. Sarkık mine kısımları elmas frezlerle kaldırıldıktan sonra tüm kavite duvarlarındaki yumuşak dekalsifiye dentinler ve daha sonra pulpal duvardaki çürük dikkatlice temizlenir. Gerek ekskavatör gerekse frezlerle temizleme esnasında kavite serum fizyolojik ve %1'lik sodyum hipokloritle yıkanır ve kurulanır.

Çürük temizleme işleminin son aşamasında pulpanın ekspozunu önlemek için çok az miktarda yumuşak dentin bırakılabilir. Kavitenin bu en derin noktasına kalsiyum hidroksit yerleştirilir ve kaide dolgusu ile daimi restorasyonuyla işlem tamamlanır (Çalışkan M 2014).

İndirekt pulpa kapaklamasının endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;



- ◁ Diş vitalite testlerine pozitif yanıt vermelidir.
- ◁ Dişte spontan ağrı olmamalıdır.
- ◁ Dişte mevcut kronal madde kaybı restore edilebilir düzeyde olmalıdır.
- ◁ Dişte dikey perküsyon ve palpasyonda ağrı olmamalıdır.
- ◁ İleri düzeyde periodontal hastalık bulunmamalıdır.
- ◁ İntra ve periradiküler dokular radyografide normal izlenmelidir (Çalışkan M 2014).

İndirekt pulpa kapaklaması sonrasında üç yeni dentin tabakası oluştuğunu rapor edilmiştir.

1. Tedavinin ilk 2. ayında oluşan selüler fibriller dentin
2. İlk 3. ayda oluşan globüler dentin
3. Daha üniform ve düzenli yapıya sahip tübüler dentin (Sayegh 1968)

Tedavi sonrası ilk hafta içinde özellikle soğuk yiyecek ve içeceklere karşı kısa süreli uyarılarla başlayan ağrılar meydana gelebileceği hastaya söylenmelidir. Şayet hastada kesikli veya devamlı veya şiddeti giderek artan spontan ağrılar meydana geliyor ise hasta derhal hekimine başvurmalıdır. Özellikle sıcak yiyecek içecek tüketimi sonrası artan spontan ağrılar ve perküsyona hassasiyet tedavinin başarısızlığını göstermektedir. Genellikle 1-3 ay arasında yapılan klinik incelemelerde diş asemptomatikse, elektrikli ve termal pulpa testlerine pozitif yanıt alınıyorsa, periapikal radyografide intra ve periradiküler patolojinin izlenmemesi durumda tedavi başarılı kabul edilmektedir (Alaçam T 2012).

2.3. Direkt Pulpa Kapaklaması

Dentin yapma gücünü yitirmemiş ve enfekte olmamış pulpanın travmayla veya kavite preparasyonu sonucunda açılması durumunda doku dostu bir materyal ile üstünün örtülerek canlılığını korumasını sağlamak amacıyla yapılan tedaviye direkt pulpa kapaklaması denir (Alaçam T 2012).

Direkt pulpa kapaklaması şu durumlarda uygulanabilir;

- ◁ Diş termal ve elektrik pulpa testine pozitif cevap vermelidir.
- ◁ Dişte spontan ağrı olmamalıdır.
- ◁ Perküsyon ve palpasyonda ağrı olmamalıdır.
- ◁ İleri derecede periodontal hastalığı olmamalıdır.
- ◁ Radyografide intraradiküler ve periradiküler dokular normal izlenmelidir.
- ◁ Travma sonucu pulpası açılmış dişlerde,
- ◁ Çürük temizlenirken veya kron kesimi esnasında kazaen olmuş pulpa perforasyonlarında,
- ◁ Kronda çürük veya travma sonucu oluşan sert doku kaybı restore edilebilir düzeyde olduğunda,



- ◁ Kök gelişimi tamamlanmış veya tamamlanmamış dişlerde (Çalışkan M 2014)

Tedavi edilecek dişe yapılan anestezi ve lastik örtü uygulanmasının ardından kavite preparasyon kurallarına uygun şekilde çürük doku uzaklaştırılır. Bu işlem yapılırken kavite tabanında ve pulpal duvarda perforasyon oluşmaması için maksimum özen gösterilir.

Çürük lezyon pulpa odası ve pulpa boynuzlarının etraflarından başlanarak tamamen temizlenir. Kavite preparasyonu ve çürük temizleme işleminin ardından meydana gelen perforasyonun büyüklüğü kontrol edilir. Açılma bölgesi etrafında sağlam dentinde iğne ucu boyutunda bir perforasyon bulunduğu ve herhangi bir hemoraji görülmediğinde canlı pulpada ya iltihap yoktur ya da hafif düzeyde iltihap açılma bölgesinde sınırlı kalmıştır. Uygun şekilde tedavi edildiğinde tamir başarılı olur. Oluşabilecek pulpal kanamayı kontrol etmek için kaviteye serum fizyolojik emdirilmiş steril pamuk peletler ile baskı yapılır ve kavite serum fizyolojik ile yıkanarak birikintiler uzaklaştırılır İşlem perforasyon bölgesinden dışarı (merkezden perifer) doğru yapılarak enfekte materyalin perforasyon bölgesine itilmesi önlenmelidir.

Kanama durdurulduktan sonra kavite %2'lik CHX irrigasyon solüsyonu kullanılarak steril pamuk peletler ile dezenfekte edilir. Kavite son olarak steril pamuk peletle kurulanır. Kanamanın durdurulmasında da steril pamuk peletler kullanılır, hava spreyi kullanılmaz. Kanama durdurulduktan ve kavitenin tam izolasyonu sağlandıktan sonra açığa çıkan pulpa yüzeyinin üzeri biyouyumlu bir materyal ile (kalsiyum hidroksit vb.) örtülür. Stanley pulpa açıklığı çok az ise dentin talaşlarının veya debrisin perforasyon alanını örtbileceği veya bu alanda pulpanın geri çekilebileceğini ileri sürmüştür. Bu durumda kapaklama materyali dokuyla direkt temas edemez ve iyileşme gerçekleşemez bu yüzden perforasyon alanının dentin talaşlarından ve debristen temizlenebilmesi için biraz büyütülmesini önermiştir (Stanley, Broom et al. 1980). Kapaklama materyalinin yerleştirilmesinin ardından kaide dolgusu ve daimi restorasyon ile işlem tamamlanır.

Direkt pulpa kapaklaması sonrasında genellikle dişte spontan ağrı olmaz ancak bir hafta ila bir aylık periyotta hastalarda termal uyarılara karşı hassasiyet gözlenebilir. Ancak provoke ağrıların sıklıklaşması ve spontan ağrı gözlenmesi halinde yapılan tedavi başarısız olarak kabul edilir. İdeal bir direkt pulpa kapaklaması sonrası iyileşme pulpanın normal fonksiyonlarını sağlayacak kapasitede sağlıklı bir dokuya sahip olması, kesintisiz bir odontoblast tabakası sağlaması ve perforasyon alanını kapatacak düzenli bir dentin köprü formasyonu şeklinde özetlenebilir (Kopel 1996).

Direkt pulpa kapaklamasında başarıyı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Genel bir yanlış kanı olarak klinisyenler daha büyük pulpa açılmalarının daha zayıf prognoza sahip olduğunu ve tedaviye karar verirken pulpal açıklığın büyüklüğünün önemli olduğunu varsaymaktadır. Birçok



araştırmacı direkt pulpa kapaklamasının sadece ekspoz alan küçük ise (çapı 1 mm veya daha küçük) yapılması gerektiğini önermişlerdir (Reuver 1992, Auschill, Arweiler et al. 2003, Willershausen, Willershausen et al. 2011). Ancak, bazı araştırmacılar 1 mm çapından daha büyük ekspozlarda da başarılı kapaklama tedavileri yapıldığını rapor etmişlerdir (Reuver 1992, Bogen, Kim et al. 2008). Pulpanın durumunun ve bakteriyel kontaminasyonunun derecesi direkt pulpa kapaklamasının prognozunda perforasyonun büyüklüğünden daha önemli bir etkiye sahiptir (McWalter, El-Kafrawy et al. 1976)

Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda, direkt pulpa kapaklamasının prognozunu etkileyen en önemli faktörün çürük yoluyla, tükürükle veya kuronal dolgu ve diş arasındaki mikrosızıntı ile pulpanın bakteriyel kontaminasyonu olabileceği rapor edilmiştir (Heys, Fitzgerald et al. 1985) (Watts and Paterson 1987). Hayvan çalışmalarında mekanik olarak perfore edilmiş pulpanın herhangi bir tedavi uygulanmadan ağız ortamına açık bırakılması halinde bile dentin köprüsü oluşturduğu ve iyileştiği gözlenmiştir. Hatta pulpanın üzeri toksik olduğu düşünülen silikat siman, rezin kompozit gibi materyallerle kapatılıp bakteriyel kontaminasyon önleğinde, iyileşme ve dentin köprüsü oluşunun gerçekleştiği gösterilmiştir (Watts and Paterson 1987, Matsuo, Nakanishi et al. 1996).

Direkt pulpa kapaklamasında başarıyı etkileyecek bir diğer faktör de kapaklama ajanının yerleştirmeden önce ekspoz sonucu oluşan kanamanın kontrol edilmesidir. Bu, iki nedenden kaynaklanıyor olabilir. Birincisi artan kanama pulpada daha ciddi bir inflamasyon olduğunun göstergesidir ve tamir kapasitesinin azaldığı anlamına gelir. İkinci sebep ise kanama nedeniyle ekspoz bölgeye komşu dentin kontaminasyonunun ve neminin, daha sonra bakteri maruziyetini önleyecek yeterli bir sızdırmazlık elde etmesini zorlaştırabilir olmasıdır (Matsuo, Nakanishi et al. 1996).

Kanama normalde ekspoz pulpa üzerine bir çözeltiye batırılmış pamuk pellet yerleştirilerek kontrol edilir. Bu amaçla, salin, sodyum hipoklorit (%0.12 ile %5.25 arasındaki konsantrasyonlarda), hidrojen peroksit, ferrik sülfat ve klorheksidin gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Pulpadaki sitotoksisite testlerine göre salin veya kalsiyum hidroksit solüsyonları bu solüsyonlar arasında en iyi huylu (benign) olanlarıdır (Costa, Edwards et al. 2001).

Vital pulpa tedavilerinde başarıyı etkileyen bir diğer faktörün bireyin yaşı olabileceği düşünülmektedir. Pulpada fizyolojik ve patolojik nitelikte yaşlanma oluşur. Pulpanın fizyolojik yaşlanmasında kişinin kronolojik yaşının artmasına bağlı olarak pulpa hücrelerinde ve hücreler arası maddede değişiklikler meydana gelir. Ancak çürük, travma, periodontal hastalıklar gibi lokal etkenlerde dişlerde erken patolojik yaşlanma görülebilir. Masterton pulpanın durumunun hastaların yaşından daha önemli olduğunu belirtmiştir (Masterton 1966).



Pulpal perforasyonun oluş nedeni prognozu etkileyen bir başka önemli faktördür. Tronstand ve Mjor, pulpanın çürükle açıldığı olgularda direkt kuafajın endike olmadığını ileri sürmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalarında etkeni ortadan kaldırdıktan ve uygun pulpa kapaklama materyali kullandıktan sonra pulpadaki hasarın iyileştiğini gözlemişlerdir (Tronstad and Mjör 1972). Shovelton ve arkadaşları, çürük nedeniyle pulpaları açılan asemptomatik vital dişlerde direkt pulpa kapaklamasının başarılı olduğunu belirtmiştir (Shovelton, Friend et al. 1971). Horsted ve arkadaşları, pulpanın son çürük dentin parçasını kaldırırken açılması halinde, prognozun mekanik pulpa perforasyonlarından bir farkı olmayacağını ileri sürmüştür (Hørsted, Søndergaard et al. 1985).

Kalsiyum hidroksitle yapılan direkt pulpa kapaklama tedavilerinde pulpanın perfore olduğu kısımlardaki pulpa kalınlığını göz önüne almak gerekir kalsiyum hidroksitin sebep olduğu kimyasal koterizasyon ve yeniden dentin köprüsü oluşumu pulpa açıklığının karşısındaki duvara ulaşabilir. Bu durum gerçekleştiğinde koagülasyon nekrozu nedeniyle kural veya insizal kısımda kalan pulpa dokusunun kan desteği kesilir ve sonuçta abse ve nekroz gelişir ve iyileşme gerçekleşmez (Pereira and Stanley 1981).

Cvek, travma sonucu ön dişlerde oluşan pulpa perforasyonlarında direkt pulpa kapaklamasının yerine parsiyel kural amputasyonunun tercih edilmesini önermiştir. Çünkü bu yaklaşımla mikrosızıntıyı engelleme ve cerrahi yaranın korunması daha iyidir. Retantif yüzey oluşturmaları ve temizliğin zor olduğu Class V kavitelerde vital tedavinin başarısının azaldığını iddia etmiştir (Heide and Kerekes 1987).

Direkt pulpa tedavisi sırasında klinisyenin kullandığı aletler, materyaller ve yöntemler de pulpada bazı reaksiyonlara sebep olabilir. Kavite preparasyonu veya polisaj sırasında kullanılan frezin dönme hızı arttıkça sürtünmeyle oluşan ısı pulpada hasara sebep olabilir. Kesim ve preparasyon işlemleri sırasında oluşan ısıyı elimine etmek için etkili bir soğutma kullanılmalıdır. Bu amaçla hava, su spreyi veya ikisi kombine kullanılmaktadır (Seltzer 1984).

Hava ile uzun süre kurutma odontoblastların yer değiştirmesine ve pulpada ödeme neden olur. Isı 46°C dereceyi geçtiğinde pulpada ciddi hasarlar oluşur. Kavite preparasyonunda kullanılan frezin diş ile olan temas süresi sonucunda sürtünme yüzeyinde ısı artışı oluşur. Yapılan bir çalışmaya göre etkili bir soğutma altında diş üzerinde 5-10 sn'lik çalışma süresi kabul edilebilir sayılmaktadır (Zach 1972). Ayrıca büyük boy frezlerin daha fazla ısı artışına neden oldukları ve çelik frezlerin, karpit frezlerden daha fazla ısı oluşturup pulpaya zarar verebildikleri bildirilmiştir (Seltzer and Bender 1984).

Hastanın anemi, karaciğer hastalığı, diabet gibi sistemik bir rahatsızlığının mevcut olduğu durumlarda iyileşme ve tamir mekanizmalarında aksamalar meydana gelmektedir. Özellikle kollajen



oluşumda görev alan C vitamininin tamir olayında önem taşıdığı bilinmektedir. Direkt pulpa kapaklamasında tedavi öncesi hastanın anamnezinin iyi sorgulanması tedavinin prognozu açısından belirleyici olacaktır (Kim and Trowbridge 1998).

2.4. Vital ampütasyon

Vital ampütasyon, travma veya çürük sebebiyle ağız ortamına ekspoz olmuş ve enfekte olduğu düşünülen pulpanın bir kısmının çıkartılarak dişin vital kalmasını sağlamaya çalışan bir tedavi yöntemidir. İlk olarak 1851 yılında Codman tarafından uygulanmıştır. Özellikle kök gelişimini tamamlanmamış genç immatür daimi dişlerde, kök pulpasının canlı ve fonksiyonel kalmasını amaçlayan bu tedavi ile kök gelişiminin tamamlanması hedeflenir. Bu yöntem için apeksogenezis terimi de kullanılabilir. Gelişimini tamamlamış dişlerde, diş pulpektomiye elverişli hale gelene kadar geçici bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır (Bergenholtz G 2013).

Eskiden pulpa ampütasyonu dendiğinde kron pulpasının tamamının çıkartılması şeklinde anlaşıldı. Günümüzde uygulanan teknik pulpadaki enflamasyonun derinliğine göre belirlenmektedir. Klinik ve histolojik incelemelerin sonuçlarına dayanarak vital ampütasyon tedavisi üç şekilde uygulanmaktadır.

2.4.1 Parsiyel Vital Ampütasyon

Parsiyel pulpatomi veya Cvek pulpatomisi olarak da bilinen bu tedavi yöntemi özellikle travma veya nadiren çürük sonucu perforé olmuş dişlere uygulanmakta ve “ kalan radiküler ve kuronal pulpanın korunması için kuronal pulpanın küçük bir bölümünün kaldırılması” olarak tanımlanmaktadır (Barrieshi-Nusair and Qudeimat 2006, Sonmez and Sonmez 2007).

Bu yöntemde, kuronal pulpa canlı kaldığı için vitalite testlerine daha kolay yanıt alınır. Kuronal pulpanın hücre içeriği kök pulpasına oranla fazla olduğu için iyileşme potansiyeli fazladır. Servikal bölgede fizyolojik dentin birikimi devam eder ve direkt kapaklamaya oranla cerrahi yaranın sızdırmaz bir şekilde korunması mümkündür (Çalışkan M 2014).

Anestezi ve lastik örtü uygulandıktan sonra elmas frezlerle su soğutma altında perforasyon bölgesinin altındaki kuronal pulpa çevresindeki dentin ile birlikte 2-3 mm derinlikte kaldırılır. Oluşan kanama serum fizyolojik ile kontrol edilir ve pulpanın üzeri kalsiyum hidroksit yerleştirilir. Kavite çinko oksit ojenol siman ile örtülüp daimi restorasyon yapılır. Tedavi sonrası klinik ve radyografik incelemeler ilk ay iki ayda bir daha sonra 6 ay ve 1 yıl aralıkla gerçekleştirilir (Cox, Bergenholtz et al. 1982).



2.4.2. Kural vital amputasyon

Bu tedavi yöntemi “kalan radikuler pulpanın canlılığını korumak için tüm kural pulpanın uzaklaştırılması” olarak tanımlanır. Kural vital amputasyon pulpadaki inflamasyonunun kural pulpanın derin seviyelerine ulaştığı durumlarda endikedir. Tedavi sonrası hücresel ve moleküler düzeyde dentin köprü oluşması direkt pulpa kapaklaması sonrası gözlenen reperatif dentinogeneze benzerdir (Smith, Cassidy et al. 2003, Ghoddusi, Forghani et al. 2014).

Tedavi protokolünde dişe anestezi uygulanır ve lastik örtü ile izole edilir. Kavite preparasyon kurallarına göre su soğutma altında kavite hazırlanır. Steril keskin ekskavatorlarla çürük kavitesinin pulpa tavanı dışındaki tüm duvarlardaki çürükler temizlenir. Çürük dentin pulpa tavanına kadar çıkarılır. Bu işlem sırasında özellikle pulpaya girilmeden önce çürük kavitesindeki nekrotik dentin talaşlarının kaldırılması için kavitenin serum fizyolojikle yıkanması önerilir. Kavite steril pamukla kurutulduktan sonra perforasyon olan yerden girilerek pulpanın tavanını örten dentin çepeçevre kaldırılır. Devamlı su soğutma altında kron pulpası aeratöre takılan elmas ve tungsten karpit frezler yardımıyla kök kanal ağızlarına kadar çıkarılır. Kök kanal ağızlarındaki pulpal kanama serum fizyolojikle ve steril pamuk tamponlarla hafif basınç uygulanarak durdurulur.

Kanama durmuyorsa 2-3 dakika kanamaya izin verilmelidir, daha sonra tekrar serum fizyolojikle kanama durdurulmalıdır. Pulpal kanamayı durdurmak için kostik veya kuvvetli hemostatik ilaçlar kullanılmamalıdır.

Bu ilaç uygulamalar canlı kök pulpasının iltihaplanmasına neden olur. Beş dakika geçmesine rağmen pulpal kanama devam ediyorsa kök pulpası iltihaplı anlamına gelir.

Kanama durdurulduktan sonra kavite taban ve kök kanal ağızlarına kalsiyum hidroksit basınç uygulanmadan yerleştirilir. Yerleştirilen kalsiyum hidroksitin kalınlığı minimum 2 mm olmalıdır. Bunun sebebi daha ince kalınlıkta yerleştirilmesi halinde kalsiyum hidroksitin üzerine yerleştirilen dolgu maddelerinin asidini nötralize edemez ve bu sebepten dentin köprüsü oluşumu gerçekleşmeyebilir. Kalsiyum hidroksit tabakasının üzeri ve tüm kavite çinko oksit ojenol siman ile doldurulur. Daimi restorasyon bir sonraki randevuda yapılır. Uzun dönemli klinik ve radyolojik kontroller 6-12 ay aralıklarla 2 veya 3 yıl devam eder (Çalışkan M 2014).

Pulpal enfeksiyon ve nekroz riskinden dolayı direkt pulpa kapaklama/amputasyon tedavileri klinik ve radyografik olarak takip edilmelidir. Post operatif kontroller iki fazlı olarak gerçekleştirilir. Başlangıç fazında, iyileşme ve asemptomatik koşullara ulaşıp ulaşılmadığı değerlendirilir. İdame fazında tedaviden birkaç yıl sonra meydana gelebilen, pulpa nekrozu ve bunu takip eden kök kanal enfeksiyonu riski nedeniyle yıllık takipler gerçekleştirilir



İlk haftalarda, kısa zamanlı hafif hissedilen spontan ağrılar oluşabilir. Bu tarz semptomların ortadan kaybolması beklenir. Ancak, eğer semptomlar kötüleşirse geri dönüşümsüz inflamatuvar süreçlerin geliştiğinden şüphelenilirse, pulpatomi veya pulpektomi değerlendirilmelidir (Nosrat and Nosrat 1998, Kiatwateeratana, Kintarak et al. 2009).

İlk takip seansı için 6 aylık bir randevu uygun kabul edilir. Ardından mümkünse vakaların yıllık takibi önerilir. Eğer hastanın spontan ağrı öyküsü yoksa, elektrikli pulpa testlerine pozitif yanıt alınıyorsa, radyografilerde periapikal yapılar normal görünüyorsa ise tedavi başarılı kabul edilir. Kök gelişimi tamamlanmamış dişlerde gözlenen apikal kapanma elektrikli pulpa testine negatif yanıt alınsa dahi iyileşme için iyi bir işarettir. Düzensiz marjinler için restorasyon bütünlüğü kontrol edilmelidir, çünkü restorasyonda oluşabilecek marjinal veya kütleli kırıklar mikroorganizmaların yara bölgesine penetrasyonunu kolaylaştırır (Bergenholtz, Hörsted-Bindslev et al. 2013).

4. Sonuç

Pulpanın canlılığını korumak, dişin desteğini kaybetmesinin önüne geçmek, dişin gelişimini tamamlamak, kanal tedavisi ile oluşabilecek bütün olumsuzlukların önüne geçmek kısacası dişin daha uzun süre hastaya hizmet etmesini sağlamak anlamına gelmektedir.

Vital pulpa tedavisinde başarıyı arttırmak için tedavi öncesi pulpanın durumunun doğru teşhis edilmesi kritik önem taşımaktadır. Bunun yanında tedavi tekniği ile klinik uygulamaların iyi bilinmesi ve kullanılan materyallerin iyi tanınması hastaların düzenli takip edilmesi elzemdir. Bu kapsamda daha fazla laboratuvar çalışması ve klinik tecrübeye ihtiyaç vardır.

Referanslar

- Alaşam T (2012). Dentin ve Pulpa Tedavileri. Endodonti. Ankara, Özyurt MATbaacılık: 181-238.
- Auschill, T., et al. (2003). "Success rate of direct pulp capping with calcium hydroxide." Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia **113**(9): 946-952.
- Barrieshi-Nusair, K. M. and M. A. Qudeimat (2006). "A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth." Journal of endodontics **32**(8): 731-735.
- Bergenholtz G (2013). Endodontics in primary teeth. Textbook of Endodontology: 74-93.



- Bergenholtz, G., et al. (2013). Textbook of endodontology, John Wiley & Sons.
- Bogen, G., et al. (2008). "Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: an observational study." The Journal of the American Dental Association **139**(3): 305-315.
- Costa, C., et al. (2001). "Cytotoxic effects of cleansing solutions recommended for chemical lavage of pulp exposures." American journal of dentistry **14**(1): 25-30.
- Cox, C. F., et al. (1982). "Capping of the dental pulp mechanically exposed to the oral microflora—a 5 week observation of wound healing in the monkey." Journal of Oral Pathology & Medicine **11**(4): 327-339.
- Çalışkan M (2014). Dentin Hastalıklarının Pulpaya Etkisi ve Vital Endodontik Tedaviler. Endodontide Tanı ve Tedaviler, Nobel Tıp Kitapevleri ltd. şti.: 40-81.
- Dentistry, A. A. o. P. (2004). "Guideline on pulp therapy for primary and young permanent teeth." Pediatric Dentistry **26**(7 Suppl): 115.
- Ghoddusi, J., et al. (2014). "New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth." Iranian endodontic journal **9**(1): 15.
- Heide, S. and K. Kerekes (1987). "Delayed direct pulp capping in permanent incisors of monkeys." International Endodontic Journal **20**(2): 65-74.
- Heys, D., et al. (1985). "The inherent healing capacity of the dental pulp." J Dent Res **64**: 221.
- Hilton, T. J. (2009). "Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature." Operative dentistry **34**(5): 615-625.
- Hørsted, P., et al. (1985). "A retrospective study of direct pulp capping with calcium hydroxide compounds." Dental Traumatology **1**(1): 29-34.
- Ingle JJ and B. JC (2008). "Vital Pulp Therapy. In: Ingle's endodontics. Eds, 6th." 1310-1329.
- Kiatwateeratana, T., et al. (2009). "Partial pulpotomy on caries-free teeth using enamel matrix derivative or calcium hydroxide: a randomized controlled trial." International Endodontic Journal **42**(7): 584-592.



- Kim, S. and H. O. Trowbridge (1998). "Pulpal reaction to caries and dental procedures." Pathways of the pulp. Cohen S and Burns RC (eds): 414-434.
- Komabayashi, T., et al. (2016). "Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth." Dental materials journal **35**(1): 1-12.
- Kopel, H. (1996). Pediatric Endodontics. Endodontics. J. Ingle and J. Taintor. Philadelphia, Lea & Febiger: 835-867.
- Masterton, J. (1966). "The healing of wounds of the dental pulp of man, A clinical and histological study." Br Dent J **120**: 213-224.
- Matsuo, T., et al. (1996). "A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps." Journal of endodontics **22**(10): 551-556.
- McWalter, G. M., et al. (1976). "Long-term study of pulp capping in monkeys with three agents." Journal of the American Dental Association (1939) **93**(1): 105-110.
- Nosrat, I. and C. Nosrat (1998). "Reparative hard tissue formation following calcium hydroxide application after partial pulpotomy in cariously exposed pulps of permanent teeth." International Endodontic Journal **31**(3): 221-226.
- Pereira, J. and H. Stanley (1981). "Pulp capping: influence of the exposure site on pulp healing-histologic and radiographic study in dogs' pulp." Journal of endodontics **7**(5): 213-223.
- Reuver, J. (1992). "592 pulp cappings in a dental office--a clinical study (1966-1990)." Deutsche zahnärztliche Zeitschrift **47**(1): 29-32.
- Sayegh, F. (1968). "Qualitative and quantitative evaluation of new dentin in pulp capped teeth." Journal of dentistry for children **35**(1): 7-19.
- Seale, N. S. and J. A. Coll (2010). "Vital pulp therapy for the primary dentition." General dentistry **58**(3): 194-202.
- Seltzer, S. (1984). "The dental pulp." Biologic considerations in dental procedures: 131-151.
- Seltzer, S. and I. Bender (1984). "Pulp capping and pulpotomy." The dental pulp. Biologic considerations in dental procedures. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott: 281-302.
- Shovelton, D., et al. (1971). "The efficacy of pulp capping materials. A comparative trial." British Dental Journal **130**(9): 385-391.



- Smith, A. J., et al. (2003). "Reactionary dentinogenesis." International Journal of Developmental Biology **39**(1): 273-280.
- Sonmez, I. and H. Sonmez (2007). "Long-term follow-up of a complicated crown fracture treated by partial pulpotomy." International Endodontic Journal **40**(5): 398-403.
- Stanley, H. R., et al. (1980). "Detecting dentinal sclerosis in decalcified sections with the Pollak trichrome connective tissue stain." Journal of Oral Pathology & Medicine **9**(6): 359-371.
- Tronstad, L. and I. A. Mjör (1972). "Capping of the inflamed pulp." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology **34**(3): 477-485.
- Watts, A. and R. Paterson (1987). "Pulpal response to a zinc oxide-eugenol cement." International Endodontic Journal **20**(2): 82-86.
- Willershausen, B., et al. (2011). "Retrospective study on direct pulp capping with calcium hydroxide." Quintessence International **42**(2).
- Zach, L. (1972). "Pulp lability and repair; effect of restorative procedures." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology **33**(1): 111-121.

CHAPTER
10

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Lokal Anestezi Uygulanarak Cerrahi Girişim Yapılan Hastalarda Müzik Terapinin Anksiyete Düzeyi Ve Yaşam Bulgularına Etkisi; Randomize Kontrollü Çalışma (Şerafettin Okutan, Serdar Sarıtaş)





Lokal Anestezi Uygulanarak Cerrahi Girişim Yapılan Hastalarda Müzik Terapinin Anksiyete Düzeyi Ve Yaşam Bulgularına Etkisi; Randomize Kontrollü Çalışma

Şerafettin OKUTAN¹, Serdar SARITAŞ²

*¹Bülent Eren Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü,
sokutan@beu.edu.tr*

*²İnönü Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD,
serdar.saritas@inonu.edu.tr*

1. Giriş

Cerrahi girişimler hastalar için korku ve endişe kaynağıdır. Hastalar lokal anestezi altında gerçekleştirilen cerrahi girişimlerde de anksiyete yaşamaktadırlar (Gokçek ve Kaydu, 2019; McRee, Noble ve Pasvogel, 2003; Mok ve Wong, 2003). Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, lokal anestezi uygulanarak yapılan cerrahi girişimlerin pek çok hastada anksiyeteye neden olduğu, hastaların anksiyete düzeylerinin yükselmesi sonucu birtakım olumsuzlukların meydana geldiği belirtilmektedir. Sedatif ilaç kullanımında artış, cerrahi sonrası komplikasyonlarda artış, hastanın iyileşme sürecinin uzaması ve tüm bunlara bağlı olarak hastanede kalış süresinin uzaması gibi durumlar anksiyeteye bağlı olarak gerçekleşen olumsuzluklar arasında sayılmaktadır. Ayrıca tüm bu etkilerin maliyetleri arttırdığı ve ekonomi üzerine olumsuz etkileri olduğu açıktır (Bae, Lim, Hur ve Lee, 2014; Di Nasso ve diğerleri, 2016; Ilkkaya ve diğerleri, 2014; Kyriakides ve diğerleri, 2018). Günümüzde, anksiyetenin olumsuz etkilerini sınırlandırabilmek amacıyla kliniklerde hemşireler tarafından birçok farmakolojik olmayan yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de müzik terapidir. Müzik, bireyin sinir sistemi ve endokrin sistemi üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etki sayesinde duygu ve düşüncelerde anlamlı tepkilerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır (Aris, Sulaiman ve Che Hasan, 2019; Bernatzky, Presch, Anderson ve Panksepp, 2011; Gokçek ve Kaydu, 2019; Kyriakides ve diğerleri, 2018; Shabanloei, Golchin, Esfahani, Dolatkah ve Rasouljan, 2010; Sin ve Chow, 2015). Müziğin vücut üzerindeki en önemli etkisi, gevşemeyi sağlaması ve anksiyeteyi azaltmasıdır.

Müzik, stres ve kaygıyı azaltmak için bir rahatlatma yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ağrısız, güvenli, ucuz ve pratik farmakolojik olmayan terapötik bir yöntemdir (Finn ve Fancourt, 2018; Fredriksson, Hellström ve Nilsson, 2009; W. P. Lee, Wu, Lee, Ho ve Shih, 2017; Newman, Boyd, Meyers ve Bonanno, 2010; Roth ve Wisser, 2004; Wu, Huang, Lee, Wang ve Shih, 2017). Araştırmalar, müziğin gevşeme kalitesinin anksiyete, kan basıncı, nabız, solunum hızı gibi stresin



fizyolojik etkilerini azaltan ve hastaların duygusal durumunu iyileştiren invazif olmayan bir yöntem olduğunu göstermiştir (Bae ve diğerleri, 2014; Chanda ve Levitin, 2013; Easter ve diğerleri, 2010; Gokçek ve Kaydu, 2019; Ilkkaya ve diğerleri, 2014; Kyriakides ve diğerleri, 2018; Newman ve diğerleri, 2010; Shabandokht-Zarmi, Bagheri-Nesami, Shorofi ve Mousavinasab, 2017; Wu ve diğerleri, 2017). İnsanoğlu müziğin bu etkilerini çok erken dönemlerde keşfetmiş ve bundan faydalanmıştır. Antik Yunan, Mısır ve Çin medeniyetlerinden günümüze kadar çeşitli kültürlerde müziğin iyileştirici ve tedavi edici etkilerinden faydalandığı görülmektedir (Chanda ve Levitin, 2013; Easter ve diğerleri, 2010; Finn ve Fancourt, 2018; W. P. Lee ve diğerleri, 2017; Roth ve Wisser, 2004; Wu ve diğerleri, 2017). Müzik terapi, kliniklerde hemşireler tarafından cerrahinin olumsuz etkilerini sınırlandırabilmek amacıyla sıklıkla başvuru alan tamamlayıcı terapiler arasında sayılmaktadır (Bulut, Küçük Alemdar, Bulut ve Şalıcı, 2020; Costa ve diğerleri, 2010; Jiménez-Jiménez, García-Escalona, Martín-López, De Vera-Vera ve De Haro, 2013; K. C. Lee, Chao, Yiin, Chiang ve Chao, 2011; Loomba, Shah, Chandrasekar, Arora ve Molnar, 2012; Ozkalayci, Araz, Cehreli, Tirali ve Kayhan, 2016; Zengin ve diğerleri, 2013). Bu çalışma, lokal anestezi uygulanarak yapılan cerrahi girişimlerde müzik terapinin hastaların anksiyete ve yaşam bulgularına etkilerini belirleyebilmek için randomize kontrollü deneysel bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

2. Gereç ve Yöntem

Araştırma, lokal anestezi altında cerrahi girişim uygulanan hastalarda müziğin yaşam bulguları ve anksiyete düzeyleri üzerine etkilerini belirleyebilmek amacıyla, Mayıs-Haziran 2019 tarihlerinde, randomize kontrollü deneysel çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma evrenimiz, Tatvan Devlet Hastanesinde bir yıl içerisinde lokal anestezi altında cerrahi girişim geçiren bütün hastalardan oluşmaktadır. İstatistik uzmanına danışılarak oluşturulan örneklem, 0,05 yanılma düzeyinde % 95 güven aralığında 0,5 etki büyüklüğünde % 95 evreni temsil gücüyle gruplarda 35'er kişi olacak şekilde, toplamda 70 kişi olarak belirlenmiştir (Deney ve kontrol grubu). Örneklem için hasta seçiminde basit rastgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Hastaneye gidilen herhangi bir günde (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) protokol numaraları esas alınmıştır. Protokol numaralarının son hanesi tek olanlar deney grubuna, çift olan hastalar ise kontrol grubuna seçilmiştir. Lokal anestezi uygulanarak yapılan cerrahi girişim sırasında uygulanan müziğin seçiminde Kayseri Erciyes Üniversitesi'nden Güzel Sanatlar Fakültesi'nin Müzik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Oya Levendoğlu Öner ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Özdek tarafından uzman görüşü alınmıştır. Yapılan görüşmeler sonrası, işlem sırasında hastaları rahatlatan Klasik Türk Müziği makamlarından seçki yaklaşık 1 saatlik enstrümantal saz müziği eserleri listesi oluşturulmuştur.



Araştırmaya, Türkçe konuşup anlayabilen, yer ve zaman oryantasyonuna sahip olan, 18 yaş üstü olan, işitme problemi olmayan, psikiyatrik hastalığı bulunmayan ve katılım için gönüllü olan hastalar seçilmiştir.

Araştırmacılar tarafından çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan katılımcılara sözlü beyanlarda bulunulmuş ayrıca yazılı olarak “Katılımcının gönüllülüğü ve aydınlatılmış onam formları” imzalatılmıştır. Araştırma için Bitlis Eren Üniversitesi Etik Kurulu’ndan 08/05/2019 tarih ve 2019/05/-III sayılı kararıyla etik onay alınmıştır. Bitlis İl Sağlık Müdürlüğü’nden 75384813 sayılı karar ile kurum izni alınmıştır.

Araştırmanın Hipotezleri

H₁: Lokal anestezi uygulanarak yapılan cerrahi girişim sırasında hastalara müzik dinletilmesi hastaların anksiyetesini azaltmada etkilidir.

H₂: Lokal anestezi uygulanarak yapılan cerrahi girişim sırasında hastalara müzik dinletilmesi hastaların yaşam bulgularının üzerinde etkilidir.

Çalışmamızda verilerin toplanmasında; Hasta Tanıtım Formu, Vital Bulgu Takip Formu ve Durumluk- Sürekli Kaygı Ölçeği formları kullanılmıştır.

Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri: Spielberg ve arkadaşları tarafından durumluk ve sürekli kaygı düzeylerinin ayrı ayrı belirlenmesi amacıyla geliştirilmiştir. 1992 yılında Öner ve Le Compte tarafından Türkçe’ye çevrilmiş ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek 40 maddeden oluşmaktadır. Maddelerin 20 tanesi durumluk kaygıyı ölçerken, 20 tanesi de sürekli kaygıyı ölçmektedir. Ölçeğin 4’lü likert tipi daha sık kullanılmaktadır. Ölçekte yer alan her bir madde için “hemen hiçbir zaman”, “bazen”, “çoğu zaman” ya da “hemen her zaman” ifadeleri yer almaktadır. Her bir maddeye 1 ile 4 arasında puan verilmektedir. 1 düşük kaygıyı, 4 yüksek kaygıyı göstermektedir. Ölçek puanının yüksek bulunması, yüksek kaygıya işaret etmektedir (Fernández-Blázquez, Ávila-Villanueva, López-Pina, Zea-Sevilla ve Frades-Payo, 2015; Wiglusz, Landowski ve Cubała, 2019; Zsido, Teleki, Csokasi, Rozsa ve Bandi, 2020).

Hasta Tanıtım Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taraması yapılarak oluşturulmuştur. Bireylerin sosyo-demografik özelliklerini ve işleme ait bilgilerini kapsamaktadır. Toplam 10 sorudan oluşmaktadır. 10 hasta üzerinde yapılan ön uygulama sonrası maddeler üzerinde herhangi bir değişiklik öngörülmemiştir. Veriler, hasta dosyalarının kontrol edilmesi ve işlem sonrası hastalarla yüz yüze görüşülmesiyle toplanmıştır.



Vital Bulgu Takip Formu: Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası vital bulgularının takip ve kayıt edildiği bir formdur. Form; nabız (atım/dk), sistolik-diastolik kan basıncı (mmHg) ve SpO₂ bilgilerini içermektedir.

Deney Grubu

Deney grubu hastalarına lokal anestezi altında yapılan cerrahi girişim sırasında uygulanan müziğin seçiminde Kayseri Erciyes Üniversitesi'nden Güzel Sanatlar Fakültesi'nin Müzik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Oya Levendoğlu Öner ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Özdek tarafından uzman görüşü alınmıştır. İşlem sırasında hastaları rahatlatan Klasik Türk Müziği makamlarından seçti yaklaşık 1 saatlik enstrümantal saz müziği eserleri ameliyathane ünitesinin kurulu ses sisteminden dinletilmiştir. İstekleri halinde müziğin sesine müdahale edebilecekleri, müziğin durdurulmasını isteyebilecekleri veya yeniden dinlemek isteyebilecekleri hastalara iletilmiştir. İşlem öncesinde hastaların yaşam bulguları ölçülmüş ve Durumluk Kaygı Ölçeği uygulanmıştır. İşlem bittikten sonra odasına alınan ve durumu stabil hale gelen hastaların tekrardan yaşam bulguları ölçülmüş ve Durumluk Kaygı Ölçeği uygulanmıştır.

Kontrol Grubu

İşlem öncesinde kontrol grubu hastalarının yaşam bulguları ölçülmüş ve Durumluk Kaygı Ölçeği uygulanmıştır. Bu hasta grubuna girişim uygulanmamıştır. Ünitenin rutin uygulamalarına devam edilmiştir. İşlem bittikten sonra odasına alınan ve durumu stabil hale gelen hastalara tekrardan Durumluk Kaygı Ölçeği uygulanmış ve yaşam bulguları ölçülerek kayıt edilmiştir.

Araştırmamızın verileri, SPSS 25.0 programında analiz edilmiştir. Verilerin analizinde; tanımlayıcı istatistikler, Ki-Kare testi, T testi ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Değerlendirmelerde p değeri istatistiksel olarak %5'in altındaki sonuçlar için anlamlı kabul edilmiştir.



3. Bulgular

Tablo 1. Hastaların tanıtıcı özelliklerine göre karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellikler	Deney Grubu (n:40)		Kontrol Grubu (n:40)		P
	X±SS		X±SS		
Yaş	31.08±12.74		43.28±17.68		.001
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	10	28.6	10	28.6	1.000
Erkek	25	71.4	25	71.4	
Eğitim Durumu					
Okuryazar değil	3	8.6	8	22.9	.220
İlköğretim mezunu	19	54.3	14	40.0	
Lise ve üzeri mezunu	13	37.1	13	37.1	
Medeni Durum					
Evli	19	54.3	22	62.9	.207
Bekâr	16	45.7	11	31.4	
Dul	0	0.0	2	5.7	
Meslek					
Ev hanımı	7	20.0	7	20.0	.456
İşçi	9	25.7	5	14.3	
Memur	3	8.6	5	14.3	
Emekli	0	0.0	2	5.7	
Serbest meslek	16	45.7	16	45.7	
Gelir Düzeyi					
İyi	5	14.3	3	8.6	.347
Kötü	14	40.0	10	28.6	
Orta	16	45.7	22	62.9	

Çalışmada deney grubu hastalarının yaş ortalamaları kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel anlamda daha düşük olduğu saptanmıştır (p=.001). Grupların yaş dışındaki diğer tanıtıcı özellikler bakımından birbirine benzer olduğu tespit edilmiştir (p>0.05) (Tablo 1).



Tablo 2. Hastaların işlem ile ilgili özelliklerine göre karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellikler	Deney Grubu (n:40)		Kontrol Grubu (n:40)		P
	X±SS		X±SS		
İşlem süresi (dk)	35.45±15.28		46.71±22.52		.017
	n	%	n	%	
Lokal cerrahi girişim öyküsü					
Olan	10	28.6	14	40.0	.314
Olmayan	25	71.4	21	60.0	
Lokal cerrahi girişim ile ilgili bilgi alma durumu					
Aldım	16	45.7	24	68.6	.053
Almadım	19	54.3	11	31.4	
Kendi ifadesine göre lokal cerrahi girişim ile ilgili bilgi düzeyi					
Yeterli	16	45.7	20	57.1	.339
Yetersiz	19	54.3	15	42.9	

Çalışmada, deney grubu hastalarının cerrahi girişim ortalama süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p = .017$). Her iki grubun işlemle ilgili diğer özellikleri benzer bulunmuştur ($p > .05$) (Tablo 2).

Tablo 3. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası yaşam bulgularının karşılaştırılması

Yaşam Bulguları	İşlem Öncesi X±SS	İşlem Sonrası X±SS	P
Deney Grubu			
Nabız (dk)	82.2±16.0	80.2±17.7	.286
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	119.1±7.4	118.0±9.3	.309
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	76.8±7.1	77.0±9.7	.902
SpO ₂	97.1±1.7	97.2±1.4	.663
Kontrol Grubu			
Nabız (dk)	80.5±14.6	76.5±14.8	.021
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	123.4±7.7	121.9±12.8	.454
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	77.5±7.0	76.9±9.4	.731
SpO ₂	95.8±3.1	96.5±2.4	.225

Deney ve kontrol grubu hastalarının işlem öncesi ve sonrası yaşam bulguları ortalamaları Tablo 3'te yer almaktadır. Hem deney hem kontrol grubu hastalarının işlem öncesi ve sonrası yaşam bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > .05$). Ancak kontrol



grubu hastalarının işlem sonrası nabız sayısı ortalamalarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = .021$).

Tablo 4. Hastaların işlem öncesi ve sonrası durumluk kaygı ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması

Gruplar	İşlem Öncesi X±SS	İşlem Sonrası X±SS	p
Deney grubu	41.74±8.19	42.45±4.62	.533
Kontrol Grubu	41.62±10.29	40.88±4.28	.602
p	.959	.145	

Deney grubunun işlem öncesi durumluk anksiyete puan ortalaması 41.74±8.19 iken, işlem sonrası durumluk anksiyete puan ortalaması 42.45±4.62 olarak tespit edilmiş ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda işlem öncesi durumluk anksiyete puan ortalaması 41.62±10.29, işlem sonrası durumluk anksiyete puan ortalaması 40.88±4.28 olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Deney ve kontrol grupları arasında işlem öncesi durumluk anksiyete puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = .959$). Ayrıca deney ve kontrol grupları arasında işlem sonrası durumluk anksiyete puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = .145$).

4. Tartışma

Lokal anestezi altında cerrahi girişim yapılan hastalarda anksiyete düzeyini arttıran birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında işlem için hastaneye yatırılmak, işlem sırasında hastanın uyanık olması, işlem hakkında yeterli bilgiye sahip olmamak, girişim için sırada beklemek, işlem esnasında veya sonrasında komplikasyon gelişme riski gibi durumları sayabiliriz (Edwards ve Hadley, 2007; Gokçek ve Kaydu, 2019; Kavaklı ve diğerleri, 2019; Mok ve Wong, 2003; Roth ve Wisser, 2004; Sharda ve diğerleri, 2019; Wakim, Smith ve Guinn, 2010). Solunum hızı, kalp hızı, kan basıncı, plazma adrenalin ve noradrenalin düzeylerindeki artışlar ise perioperatif dönemde strese karşı vücudun vermiş olduğu bazı fizyolojik tepkilerdir (Bae ve diğerleri, 2014; Gokçek ve Kaydu, 2019; Jiménez-Jiménez ve diğerleri, 2013; Kavaklı ve diğerleri, 2019; Kyriakides ve diğerleri, 2018; K. C. Lee ve diğerleri, 2011). Anksiyeteyi kontrol altına almak için kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerden biri olan müzik uygulamasının lokal



anestezi altında cerrahi girişim yapılan hastalar üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Allen ve arkadaşları, perioperatif müziğin lokal anestezi altında oftalmik ameliyat geçirecek bir grup geriatrik hastada stres kaynaklı hipertansif yanıtı azalttığını bildirmiştir. Müzik dinleyen hastaların kalp atım hızları, sistolik ve diyastolik kan basınçları, ameliyattan bir hafta önce ölçülenlere benzer bulunmuştur. Bu çalışmada, hemodinamik parametrelerdeki olumlu etkinin sebebinin, hastanın dikkatini müziğe yönlendirerek cerrahi kaygının azaltılması olduğu düşünülmüştür (Allen ve diğerleri, 2001). İlkaya ve arkadaşlarının spinal anestezi altında ameliyat olan hastalarda müziğin anksiyete üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, hasta tarafından seçilen müziğin perioperatif anksiyeteyi azalttığını ve perioperatif dönemde hasta memnuniyetine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (Ilkkaya ve diğerleri, 2014). Bae ve arkadaşlarının intraoperatif müziğin lokal anestezi altında ameliyat edilen hastaların anksiyete ve yaşam bulgularına etkisini inceledikleri çalışmada, müziğin hastaların kaygısını azalttığını ve onları sakinleştirdiğini belirtmişlerdir (Bae ve diğerleri, 2014). Konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlarında elde edildiği görülmektedir (Finn ve Fancourt, 2018; Loomba ve diğerleri, 2012; Zhang, Fan, Manyande, Tian ve Yin, 2005). Zhang ve arkadaşları, kombine spinal-epidural anestezi altında yapılan abdominal histerektomi sırasında deney ve kontrol grubu hastalarına müzik dinletmiştir. Nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmiştir (Zhang ve diğerleri, 2005).

Çalışmamızda, lokal anestezi altında ameliyat edilen hastalara dinlettiğimiz müziğin hastaların anksiyete ve yaşam bulguları üzerinde etkisinin olmadığını tespit ettik. İlgili literatürde konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; her bir bireyin Anksiyete yaşaması durumunda bu durum için uygulayacağı başa çıkma stratejilerinin farklı olacağı belirtilmektedir. Bazı hastalar anksiyete durumunda müzik dinleyerek rahatlamayı tercih ederken, bazı hastalar ise kendisine uygulanan cerrahi prosedürü takip etmeyi tercih etmektedirler. Ayrıca hastalara dinletilen müzik türünün seçiminde tercihin hasta bireylere bırakılması önemli görülmektedir. Halbuki çalışmamızda araştırmacılar olarak, müzik tercihlerini hastalara bırakmamış olmamızdan dolayı araştırma sonucuna doğrudan etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Anksiyete düzeyinde değişikliğin olmayışı, yaşam bulgularını da etkilemiş olabilir.

5. Sonuç

Sonuç olarak, güncel birçok çalışmanın sonuçlarına göre müzik, anksiyetenin azaltılmasında ve hastanın sakinleşmesinde etkili bir yöntem olabilir, ancak ne tür müzik dinletileceği ve ne zaman dinletileceğinin de önemli olabileceği konusuna vurgu yapması bakımından bulgularımızın



önemli olduğunu söyleyebiliriz. Sonraki çalışmalarda hastanın kendisinin tercih ettiği müzik türü ile müzik uygulamasının etkinliğini değerlendiren çalışmalar planlanabilir. Ayrıca cerrahi girişim öncesi veya sonrasında dinletilen müziğin etkisinin değerlendirildiği çalışmalar planlanabilir.

Teşekkür: Araştırmaya katılan tüm hastalara ve araştırmanın yürütüldüğü hastanenin hemşirelerine ve bütün sağlık personeline sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Finansal Destek: Yok

Çıkar Çatışması: Yok

Yazar Katkıları: Yazarlar araştırmanın tüm aşamalarında aktif olarak sorumluluk almışlardır.

Kaynaklar

- Allen, K., Golden, L. H., Izzo, J. L., Ching, M. I., Forrest, A., Niles, C. R., ... Barlow, J. C. (2001). Normalization of hypertensive responses during ambulatory surgical stress by perioperative music. *Psychosomatic Medicine*, 63(3), 487–492. doi:10.1097/00006842-200105000-00019
- Aris, A., Sulaiman, S. ve Che Hasan, M. K. (2019). The influence of music therapy on mental well-being among postoperative patients of total knee arthroplasty (TKA). *Enfermeria Clinica*, 29, 16–23. doi:10.1016/j.enfcli.2019.04.004
- Bae, I., Lim, H. M., Hur, M. H. ve Lee, M. S. (2014). Intra-operative music listening for anxiety, the BIS index, and the vital signs of patients undergoing regional anesthesia. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(2), 251–257. doi:10.1016/j.ctim.2014.02.002
- Bernatzky, G., Presch, M., Anderson, M. ve Panksepp, J. (2011, Ekim). Emotional foundations of music as a non-pharmacological pain management tool in modern medicine. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.06.005
- Bulut, M., Küçük Alemdar, D., Bulut, A. ve Şalcı, G. (2020). The Effect of Music Therapy, Hand Massage, and Kaleidoscope Usage on Postoperative Nausea and Vomiting, Pain, Fear, and Stress in Children: A Randomized Controlled Trial. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. doi:10.1016/j.jopan.2020.03.013
- Chanda, M. L. ve Levitin, D. J. (2013). The neurochemistry of music. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Ltd. doi:10.1016 /j.tics.2013.02.007



- Costa, A., Montalbano, L. M., Orlando, A., Ingoglia, C., Linea, C., Giunta, M., ... D'Amico, G. (2010). Music for colonoscopy: A single-blind randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*, 42(12), 871–876. doi:10.1016/j.dld.2010.03.016
- Di Nasso, L., Nizzardo, A., Pace, R., Pierleoni, F., Pagavino, G. ve Giuliani, V. (2016). Influences of 432 Hz Music on the Perception of Anxiety during Endodontic Treatment: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Endodontics*, 42(9), 1338–1343. doi:10.1016/j.joen.2016.05.015
- Easter, B., DeBoer, L., Settlemyre, G., Starnes, C., Marlowe, V. ve Tart, R. C. (2010). The Impact of Music on the PACU Patient's Perception of Discomfort. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 25(2), 79–87. doi:10.1016/j.jopan.2010.01.017
- Edwards, J. ve Hadley, S. (2007). Expanding music therapy practice: Incorporating the feminist frame. *Arts in Psychotherapy*, 34(3), 199–207. doi:10.1016/j.aip.2007.01.001
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva, M., López-Pina, J. A., Zea-Sevilla, M. A. ve Frades-Payo, B. (2015). Psychometric properties of a new short version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) for the assessment of anxiety in the elderly. *Neurología (English Edition)*, 30(6), 352–358. doi:10.1016/j.nrleng.2015.05.002
- Finn, S. ve Fancourt, D. (2018). The biological impact of listening to music in clinical and nonclinical settings: A systematic review. *Progress in Brain Research içinde (C. 237, ss. 173–200)*. Elsevier B.V. doi:10.1016/bs.pbr.2018.03.007
- Fredriksson, A. C., Hellström, L. ve Nilsson, U. (2009). Patients' perception of music versus ordinary sound in a postanaesthesia care unit: A randomised crossover trial. *Intensive and Critical Care Nursing*, 25(4), 208–213. doi:10.1016/j.iccn.2009.04.002
- Gokçek, E. ve Kaydu, A. (2019). The effects of music therapy in patients undergoing septorhinoplasty surgery under general anesthesia. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. doi:10.1016 /j.bjorl.2019.01.008
- Ilkkaya, N. K., Ustun, F. E., Sener, E. B., Kaya, C., Ustun, Y. B., Koksal, E., ... Ozkan, F. (2014). The effects of music, White noise, and ambient noise on sedation and anxiety in patients under spinal anesthesia during surgery. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 29(5), 418–426. doi:10.1016/j.jopan.2014.05.008



- Jiménez-Jiménez, M., García-Escalona, A., Martín-López, A., De Vera-Vera, R. ve De Haro, J. (2013). Intraoperative stress and anxiety reduction with music therapy: A controlled randomized clinical trial of efficacy and safety. *Journal of Vascular Nursing*, 31(3), 101–106. doi:10.1016/j.jvn.2012.10.002
- Kavakli, A. S., Kavrut Ozturk, N., Yavuzel Adas, H., Kudsioğlu, S. T., Ayoglu, R. U., Özmen, S., ... Yapici, N. (2019). The effects of music on anxiety and pain in patients during carotid endarterectomy under regional anesthesia: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 44, 94–101. doi:10.1016/j.ctim.2019.04.005
- Kyriakides, R., Jones, P., Geraghty, R., Skolarikos, A., Liatsikos, E., Traxer, O., ... Somani, B. K. (2018). Effect of Music on Outpatient Urological Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis from the European Association of Urology Section of Uro-Technology. *Journal of Urology*, 199(5), 1319–1327. doi:10.1016/j.juro.2017.11.117
- Lee, K. C., Chao, Y. H., Yiin, J. J., Chiang, P. Y. ve Chao, Y. F. (2011). Effectiveness of different music-playing devices for reducing preoperative anxiety: A clinical control study. *International Journal of Nursing Studies*, 48(10), 1180–1187. doi:10.1016/j.ijnurstu.2011.04.001
- Lee, W. P., Wu, P. Y., Lee, M. Y., Ho, L. H. ve Shih, W. M. (2017). Music listening alleviates anxiety and physiological responses in patients receiving spinal anesthesia. *Complementary Therapies in Medicine*, 31, 8–13. doi:10.1016/j.ctim.2016.12.006
- Loomba, R. S., Shah, P. H., Chandrasekar, S., Arora, R. ve Molnar, J. (2012). Effects of music on systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate: A meta-analysis. *Indian Heart Journal*, 64(3), 309–313. doi:10.1016/S0019-4832(12)60094-7
- McRee, L. D., Noble, S. ve Pasvogel, A. (2003). Using massage and music therapy to improve postoperative outcomes. *AORN journal*, 78(3). doi:10.1016/S0001-2092(06)60754-0
- Mok, E. ve Wong, K. Y. (2003). Effects of music on patient anxiety. *AORN journal*, 77(2), 396–397, 401. doi:10.1016/S0001-2092(06)61207-6
- Newman, A., Boyd, C., Meyers, D. ve Bonanno, L. (2010). Implementation of Music as an Anesthetic Adjunct During Monitored Anesthesia Care. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 25(6), 387–391. doi:10.1016/j.jopan.2010.10.003



- Ozkalayci, O., Araz, C., Cehreli, S. B., Tiralı, R. E. ve Kayhan, Z. (2016). Effects of music on sedation depth and sedative use during pediatric dental procedures. *Journal of Clinical Anesthesia*, 34, 647–653. doi:10.1016/j.jclinane.2016.07.001
- Roth, E. A. ve Wisser, S. (2004). Music therapy: The rhythm of recovery. *Case Manager*, 15(3), 52–56. doi:10.1016/j.casemgr.2004.03.004
- Shabandokht-Zarmi, H., Bagheri-Nesami, M., Shorofi, S. A. ve Mousavinasab, S. N. (2017). The effect of self-selected soothing music on fistula puncture-related pain in hemodialysis patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 29, 53–57. doi:10.1016/j.ctcp.2017.08.002
- Shabanloei, R., Golchin, M., Esfahani, A., Dolatkah, R. ve Rasoulıan, M. (2010). Effects of music therapy on pain and anxiety in patients undergoing bone marrow biopsy and aspiration. *AORN Journal*, 91(6), 746–751. doi:10.1016/j.aorn.2010.04.001
- Sharda, N., Mattoon, E., Matters, L., Prewitt, J., McDonald, S., Sloane, R., ... White, H. (2019). Bach to the Basics: Implementation and Impact of a Postoperative, Inpatient Personalized Music Program for Older Adults. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 34(2), 347–353. doi:10.1016/j.jopan.2018.05.006
- Sin, W. M. ve Chow, K. M. (2015, 1 Aralık). Effect of Music Therapy on Postoperative Pain Management in Gynecological Patients: A Literature Review. *Pain Management Nursing*. W.B. Saunders. doi:10.1016/j.pmn.2015.06.008
- Wakim, J. H., Smith, S. ve Guinn, C. (2010). The efficacy of music therapy. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 25(4), 226–232. doi:10.1016/j.jopan.2010.05.009
- Wiglusz, M. S., Landowski, J. ve Cubala, W. J. (2019). Psychometric properties and diagnostic utility of the State–Trait Anxiety Inventory in epilepsy with and without comorbid anxiety disorder. *Epilepsy and Behavior*, 92, 221–225. doi:10.1016/j.yebeh.2019.01.005
- Wu, P. Y., Huang, M. L., Lee, W. P., Wang, C. ve Shih, W. M. (2017). Effects of music listening on anxiety and physiological responses in patients undergoing awake craniotomy. *Complementary Therapies in Medicine*, 32, 56–60. doi:10.1016/j.ctim.2017.03.007
- Zengin, S., Kabul, S., Al, B., Sarcan, E., Doğan, M. ve Yildirim, C. (2013). Effects of music therapy on pain and anxiety in patients undergoing port catheter placement procedure. *Complementary Therapies in Medicine*, 21(6), 689–696. doi:10.1016/j.ctim.2013.08.017



- Zhang, X. W., Fan, Y., Manyande, A., Tian, Y. K. ve Yin, P. (2005). Effects of music on target-controlled infusion of propofol requirements during combined spinal-epidural anaesthesia. *Anaesthesia*, 60(10), 990–994. doi:10.1111/j.1365-2044.2005.04299.x
- Zsido, A. N., Teleki, S. A., Csokasi, K., Rozsa, S. ve Bandi, S. A. (2020). Development of the short version of the spielberger state—trait anxiety inventory. *Psychiatry Research*, 291. doi:10.1016/j.psychres.2020.113223



CHAPTER

11

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Günöbirlik Cerrahilerde Anestezi Yönetimi (Şule Arıcan,
Sema Tuncer Uzun)**





Günöbirlik Cerrahilerde Anestezi Yönetimi

Şule Arıcan, Sema Tuncer Uzun

Necmettin Erbakan Üniversitesi,

Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon BD.

drsulearican@hotmail.com, tuncersema@hotmail.com

1. Giriş

Cerrahi uygulamanın yapıldığı gün, hastaların taburculuğunun planlandığı günöbirlik cerrahide uygulanan anesteziye 'günöbirlik anestezi' denir (1). Günümüzde hem cerrahi hem de anestezi tekniklerindeki ilerlemeler geleneksel yatan hasta yönteminden günöbirlik cerrahi yöntemine geçiş de önemli rol oynamış, günöbirlik cerrahi uygulamaların popülaritesini artırmıştır. Anesteziye ekipman ve monitorizasyondaki gelişmeler; hasta değerlendirme, preoperatif bakım ve ağrı kontrolünün daha konforlu ve güvenli anestezi uygulamasına olanak sağlamıştır. Tıbbi teknolojideki gelişmeler yeni cerrahi tekniklerle minimal invaziv cerrahi yaklaşımların kullanımına olanak sağlarken aynı zamanda cerrahi sürenin kısaltmasına, çabuk iyileşme zamanına düşük maliyetlere yol açar (2,3). Bu cerrahi ve anestezi alanındaki ilerlemeler pek çok hastanın hastanede yatmasına ihtiyaç duymaksızın ameliyathaneden taburculuğuna olanak sağlamıştır. Bu vakalarda yatmak önemli derecede taburculuk işlemlerinde gecikmeye yol açtığından küçük işlemlerden sonra yataklar zorunlu olmaktan çıkmıştır. Cerrahi prosedür boyunca bir hasta için bir yatak tutmak yeni hastaların kabulünü engelleyebilir (4). 10 yıllık süreçte toplum temelli hastanelerdeki toplam ameliyat sayısı %17 oranında artmış ve bu büyümenin en büyük kısmı günöbirlik cerrahiden kaynaklanmıştır (5).

2. Günöbirlik Cerrahi Üniteler

Günöbirlik cerrahi üniteler geleneksel cerrahinin gerçekleştirildiği bir tesis içinde *entegre (birleşik bölünmemiş)* olarak ya da tamamı ile tesis dışında *bağımsız veya serbest duran* merkez olarak hizmet verebilir (6). Bu üniteler genellikle özelleşmiş spesifik cerrahi ünitelere ayrılmıştır ve nispeten komplike olmayan cerrahi işlemler gerçekleştirilmektedir (7).

Bağımsız merkezler; servislerin, operasyon ve dinlenme odalarının bulunduğu bu amaçla inşa edilmiş binalardır. Bağımsız merkezler yapısı gereği izole edilmişlerdir. Buda yeni prosedürleri ve cerrahiye yönelik yeni gelişmeleri geleneksel bir yapıya kıyasla çok daha zor hale getirmektedir. Bağımsız merkezler perioperatif bir problem meydana gelirse hastane yardımından uzak mesafede olduklarından dolayı yenilikçi yeni prosedürleri geliştirmeye gönülsüzdür. Bağımsız merkezlerin acil hizmetlerinden



yararlanabileceği ve perioperatif herhangi bir komplikasyon durumunda destek alabileceği bir hastane ile sözleşmesinin olması gerekir (1-4).

Hastanede yer alan merkezler hastane içinde izole günübürlük cerrahi ünitesinde sadece ayaktan hastalara hizmet verir.

Ofis bazlı merkezler uygun hastalara sağlık hizmeti sunan doktorların ofisleri ile birleşmiş operatif veya tanısal dairelerdir (8).

Entegre (birleşik bölünmemiş) merkezlerde geleneksel cerrahi üniteler içerisinde günübürlük cerrahiler için ayrılmış yerler bulunur ve operasyon odasını paylaşır. Bu, ameliyat odalarının veya hemşirelerin müsait olma sorunları potansiyel bir problem olabilir. Bu sistem kaynak ve aktivitelerin ayarlanmasına ve cerrahların klasik ameliyat ortamında kalmasına olanak sağlar (4). Bu ünitelerin hastane binasının içinde olması nedeniyle acil hizmetlerin verilebilmesi açısından önem taşır. Bu merkezlerde gerçekleştirilen tüm işlemlerde hasta ve tesisin ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli sayıda personel bulunmalıdır. Bunlar hekimler, lisanslı ve sertifikalı uygulayıcılar, hemşire, deneyimli personel, kat hizmetleri, bakım personeli ve idari personelden oluşur (1,9).

3. Günübürlük Cerrahinin Uygulama Alanı

Genel cerrahi alanında; Biyopsi, kitle eksizyonu, hemoroidektomi, fitik onarımı, laparoskopik girişimler, splenektomi, adrenalektomi ve varis cerrahisi gibi günübürlük cerrahi uygulamalarının yanında (Tablo I) (10), sağlık masraflarının sürekli arttığı günümüzde kolonoskopik ve endoskopik girişimler güvenli ve düşük maliyetli olarak günübürlük cerrahi ünitelerinde gerçekleştirilmektedir (11). Komplike olmayan akut apandisit için apendektomi, yine komplike olmayan akut kolesistit için kolesistektomi genellikle günübürlük cerrahi aciller olarak gerçekleştirilebilir (12).



Tablo I. Günübirlilik cerrahi uygulama alanları (10).

Dental fasiyal	Kırıklar, ekstraksiyon
Dermatoloji	Cilt lezyonları eksizyonu
Genel Cerrahi	Biyopsi, endoskopi, kitle eksizyonu, hemoroidektomi, fitik onarımı, laparoskopik girişimler, splenektomi, adenalektomi, varis cerrahisi
Oftalmoloji	Katarak operasyonları, şalazyon eksizyonu, nazolakrimal kanal operasyonu, strabismus onarımı, tonometri, göz içi enjeksiyonları
Jinekoloji	Biyopsi, küretaj, histereskopi, laparoskopik uterus polipektomi, vaginal histerektomi, tüp ligasyonu
Kulak Burun Boğaz Cerrahi	Adenektomi, tonsilliktemi, timpanoplasti, miringotomi, polipektomi, rinoplasti, mastoidektomi
Plastik Cerrahi	Bazal hücreli kanser eksizyonu, yarık dudak onarımı, mamoplasti, liposuction, kulak düzeltme, debritleme, yanık pansumanı, cilt grefti vd.
Üroloji	Mesane cerrahisi, sünnet, sistoskopi, varikosel, orşiektomi, laparoskopik nefrektomi, prostatektomi
Ortopedi	Diz artroskopi, omuz rekonstrüksiyonu, karpal tünel operasyonu, kapalı redüksiyon, tendon tamiri vd
Ağrı	Sinir blokları, radyofrekans, epidural enjeksiyon, kimyasal sempatektomi
Fizik Tedavi	Botoks enjeksiyonu
Kalp Damar Cerrahisi	Varis operasyonları, fistül açılması

4.Preoperatif Değerlendirme ve Önemi

American Society of Anesthesiologists (ASA) anestezişlerin tüm günübirlilik cerrahi uygulanan merkezlerde preoperatif değerlendirilmede primer olarak görev alması gerektiğini vurgulamaktadır (13).

4.1. Preoperatif değerlendirmenin önemi;

1. *Günübirlilik cerrahiyi onaylama, risk fayda oranlarını değerlendirme, tahmin edilen yan etkileri ortaya koyma ve cerrahi sonrası taburculuk hazırlıklarının belirlenmesi (14).*
2. *Cerrahi ve anestezi konsültasyonunda hastaya bilgi verilmesi ve tavsiyelerde bulunulmasının yanında takip edilecek yolun belirlenmesi,*



Preoperatif dönemde verilen önerilerden örneğin varış zamanına, aç kalma süresine ve hijyenik hazırlıklara uymamak önemli organizasyonel olumsuz etkilere ve son dakika iptallerine neden olur. Bekleme süresinin aktif olarak yönetimi hastaların memnuniyetine katkıda bulunan çok önemli faktörler arasında olduğu düşünülür. Azaltılan bekleme süresi preoperatif anksiyete, preoperatif tavsiyelerden sapmayı (sigara) ve hipotermi meydana gelmesi gibi diğer rahatsızlıkları azaltarak direk olarak yararlı ve kaliteli bakım sağlayabilir (4).

3. *Günübirlik cerrahide hasta yönetimi preoperatif ve postoperatif basamakları ve destek süreçlerinin (insan, malzeme, lojistik kaynaklar) tanımlanması (15),*

Preoperatif hazırlık sürecindeki hasta bir önceki adıma asla geri dönmemeli böylece sistemi bloke etmemelidir. Yeni bir hastanın sürecinin başlatılması ve ameliyat için hazırlanması önceki bir hastaya bağlı olmamalıdır. Bu şekilde sürekli bir hasta akışı günübirlik cerrahi yataklarının etkili ve daha iyi doluluk oranlarıyla sonuçlanabilir. Aşamalı kabul zaman inşası gereğinden uzun preoperatif bekleme süresini azaltır. Ameliyathane programının planlanması doğru bir şekilde iş yükü ve zamanlaması eski veriler kullanılarak başarılabılır (16). Cerrahinin tipine göre postoperatif bakımın tahmini uzunluğu da aynı zamanda dikkate alınması gereken faktörlerden biridir. Uzun süre postoperatif bakım gerektiren girişimler oldukça erken planlanmalıdır (17).

4. *Günübirlik cerrahi uygulanacak hastaların eşlik eden hastalıkları ve fiziksel durumunun değerlendirilmesi yapılarak en uygun olan testlerin yapılması ve bunların preoperatif olarak değerlendirilmesi,*

◁ ASA I-II hastalardan tam kan sayımı, kanama pıhtılaşma zamanı (40 yaş üstü için EKG analizi),

◁ ASA II ve 60 yaş üstü hastalar için bu testlere ek olarak glikoz seviyesi,

◁ ASA III-IV hastalar için bu testlere ek olarak sodyum, potasyum ve kreatinin düzeyleri istenir (10).

5. *Değerlendirme sonrasında hasta ve hasta yakınından (ebeveyn, anne-baba, vasi gb) işlem öncesi onam alınması.*

6. *Günübirlik anestezi uygulamalarında işlem öncesi açlık süresi belirlenmesi,*

Açlık süresi berrak sıvılar için 2 saat, anne sütü için 4 saat, mama-inek sütü için 6 saat, hafif yiyecekler için 6 saat, kontrastlı madde için 1 saat olarak belirtilmelidir (10).

7. *Hastalara postoperatif süreç hakkında detaylı bilgi verilmesi,*

Bu sayede uygulamanın başarısı, güvenliği ve kalitesinde artış sağlanacaktır (14).



8. *Hastaların postoperatif ve taburculuk sonrası bulantı kusma risk skorlarının değerlendirilmesi,*

Postoperatif ve taburculuk sonrası profilaktik antiemetik uygulama ve anestetik planın yapılmasına yardımcı olur. Erişkin cerrahi hastalarında postoperatif ve taburculuk sonrası bulantı kusma tahmini riskini belirlemek için skorlama sistemleri bulunmaktadır (18). **Postoperatif bulantı kusma skalası;**

Koivuronta 1997 (19)

- 1- Bayan cinsiyet
- 2- Postoperatif bulantı kusma ve araç tutma hikayesi
- 3- Sigara içmeme öyküsü
- 4- Yaş < 50
- 5- Cerrahinin süresi

Simplified Apfel 1999 (20)

- 1- Bayan cinsiyet
- 2- Postoperatif bulantı kusma ve araç tutma hikayesi
- 3- Sigara içmeme öyküsü
- 4- Postoperatif opioid kullanımı

Postoperatif bulantı kusma riskinin tahmin edilmesi, 0 risk faktörü; %10, 1 risk faktörü; %21, 2 risk faktörü; %39, 3 risk faktörü; %61, 4 risk faktörü; %79 oranındadır.

Taburculuk sonrası bulantı kusma için risk faktörleri Apfel ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlama sistemi ile tanımlanmıştır.

Taburculuk sonrası bulantı kusma skalası;

- 1- Bayan cinsiyet
- 2- Yaş < 50
- 3- Postoperatif bulantı kusma hikayesi
- 4- PABÜ'de opioid kullanımı
- 5- PABÜ'de bulantı varsa taburculuk sonrası bunun 3 katı kadar bulantı söz konusudur (18).

Yetersiz preoperatif bilgi günübürlük cerrahi süresince hastanın memnuniyetsizliğine neden olan önemli faktörlerdendir (21).

4.2. Günübürlük cerrahide hasta seçimi;

Günübürlük cerrahi için hasta seçimi cerrahi ve tıbbi faktörlere bağlıdır.

Cerrahi faktörler (22);

1. Günübürlük cerrahi, önemli komplikasyon riski taşımamalıdır (örneğin, kanama, kardiyovasküler instabilite).

2. Karın veya torasik boşlukları açarken, minimal invaziv cerrahi teknikler kullanılmalıdır.

3. Ameliyat sonrası ağrı oral analjezi ve bölgesel veya lokal anestezi teknikleriyle kontrol edilmelidir.



4. Hastalar mümkün olan en kısa sürede normal işlevlerine (örneğin, oral içme) devam edebilmelidir.

5. Hastalar taburcu edilmeden önce en azından belli bir süre hareket etmelidir.

6. Cerrahiden sonra uzun süreli bakım veya gözlem gerekli olmamalıdır.

7. Beklenen cerrahi travma derecesi, cerrahi süreden daha önemlidir.

8. Cerrah, işlemle ilgili yeterli tecrübeye ve düşük bir komplikasyon oranına sahip olmalıdır.

Tıbbi faktörler (23);

1. Hasta seçimi, hastanın değerlendirme zamanındaki fonksiyonel durumuna dayanır. Yüksek Vücut kitle indeksi (VKİ) mutlak kontraendikasyon değildir, obez hastalar obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi başka tıbbi problemlere sahip olabilirler. Obez hastalarda preoperatif değerlendirme obezite ile ilişkili ciddi hastalıkların varlığını ortaya koymak için yeterince kapsamlı olmalıdır.

2. Herhangi bir yaşta ASA I-II hasta ve VKİ <45 kg/m² olanlar (24).

3. Klinik olarak stabil olan ASA III-IV hastalar da gününbirlik cerrahiye uygun hastalardır (10).

4. Klinik olarak stabil olmayan kardiyak ve serebrovasküler patolojiler, periferik arter hastalığı, Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumları içeren hastalar artmış morbitide ve yeniden hastaneye kabulde artmış risk ile karşı karşıyadır (24).

4.3. Gününbirlik anesteziye kontroendike durumlar (10);

- ◁ Hayatı tehdit eden hastalık durumlarında (regüle olmayan DM, astım, unstabil angina),
- ◁ Semptomatik kardiyovasküler hastalıkla komplike olan (anjina, astım) bir morbid obezite (VKİ ≥ 50 kg/m²) durumlarında,
- ◁ Postkonsepsiyonel yaşı < 60 hafta olan prematür hastalar,
- ◁ Santral etkili ilaç kullanım (MAO inhibitörleri/kokain kullanımı) hikayesi olan hastalar,
- ◁ Operasyon gecesi evde sorumlu yetişkinin olmaması,
- ◁ Prematür bebekler postoperatif dönemde apne episotları yönünden yüksek risk taşıdıkları için ayaktan cerrahi girişimler için uygun değildir.

5. Premedikasyon

Premedikasyon başarılı bir gününbirlik anestezi için önemli bir bileşendir, preoperatif dönemde verilen medikasyon anksiyeteyi sınırlamanın yanında preemptive analjezi ve postoperatif bulantı kusma profilaksisi sağlayarak çok sayıda farklı amaca hizmet eder (25). Premedikasyon için



farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler seçilebilir. Non-farmakolojik yöntem olarak bazı merkezlerde, fiziksel terapiler (akupunktur, sıcak-soğuk tedavi, masaj, hidroterapi) ve psikolojik terapiler (öz yönetim eğitimi, bilişsel davranış terapisi, dikkatlilik temelli meditasyon, müzik dinleme, stres yönetimi) gibi yöntemler erişkin hastalara uygulansa da, bu teknikler zaman ve personel gereksinimi nedeniyle günlük rutinde uygulanması zor tekniklerdir (10-15).

Günübirlilik cerrahide preoperatif dönemde multimodal bir analjezik plan geliştirilmelidir. Ağrı tedavisi doğru yönetilirse güvenli taburculuğa olanak sağlar. Multimodal farmakolojik yaklaşım ilaç yan etkilerini ve hastanede kalış süresi azaltmak için sinerjik olarak çalışan ilaçların birlikte uygulanmasıdır ve bu şekilde etkili ağrı kontrolü sağlanır (5). Multidisipliner yaklaşım sadece preoperatif hazırlık ve prehosabilitasyon değil aynı zamanda intraoperatif cerrahi stresi zayıflatmak, postoperatif ağrı kontrolü ve rehabilitasyon uygulamalarını optimize eder (9,12,27).

« **Opioidler** multimodal farmakolojik yaklaşımda önemli bir bölümü oluşturur. Opioid olarak remifentanil, fentanil, alfentanil seçilebilir. Kısa etkili olması, nedeniyle son yıllarda remifentanil en sık kullanılan ajan olmuştur. Bu ajanlara postoperatif dönemde bulantı-kusma açısından dikkat edilmelidir. Günübirlilik cerrahi altındaki hastaların son dönemlerde vücut kitle indekslerinin yüksek ve daha co-morbiditeli hasta grubundan olması nedeniyle opioidlerin dozları her bir hastanın spesifik ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Hastaya, cerrahi türüne, cerrahi tekniğe ve personelin deneyimine göre ağrı yönetiminde farklı ilaç grupları ve farklı yöntemler kullanılır (9,10).

Perioperatif, intraoperatif ve postoperatif period da kullanılan çok sayıda nonopioid analjezik ilaç vardır.

« **Asetaminofen (parastemol)** hafif derecede ağrılarda güvenli ve kolay tolere edilebilen bir ilaç olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan hem santral hem de periferik analjezik etkileri ile potent COX2 inhibitörüdür (6-8). İntravenöz asetaminofen uygulamadan 5 dakika sonra analjezik etkinliği başlar, 15 dakikada pik plazma konsantrasyonuna ulaşır ve etki süresi 4 saat sürer. Preoperatif periyotta intravenöz asetaminofen uygulaması laparoskopik girişimlerde hastanın ihtiyacı olan total opioid dozunu azalttığı bildirilmiştir (15,25).

« **R c t g p v g t c n " P U C K F ~~ketopkofen-diclofenak~~' ve m g v q t q n oral COX₂ k p j k d k v ¾ t n ~~gofedoxib-valdecoxib~~; e Multimodal analjezinin önemli bir parçasını oluştururlar. Piyasada sadece celecoxib bulunmaktadır, rofecoxib mükemmel bir analjezik olmasına rağmen uzun dönem uygulama ile ilişkili kardiovasküler yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilmiştir. Klasik NSAIDs veya daha selektif COX₂ inhibitör ilaçların günübirlilik cerrahiden sonra 3-5 gün süresince uygulanması kısa sürede ağrı**



kontrolünü sağladığı ve hasta sonuçlarına olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (15, 12).

‹ **Deksametason ve IV skopolamin** kullanımının postoperatif ve aynı zamanda taburculuk sonrası bulantıyı azalttığı gösterilmiştir. Postoperatif bulantı kusma yönetim algoritması (Tablo II) sunulmuştur. Deksametasonun aynı zamanda iyileşmeyi geciktirmediği ve enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir, fakat tahmin edileceği üzerine kan şekeri düzeylerini artırmıştır (18, 27).

‹ **ICDCRGPVKP'' dkn gpregabalin** de kayını *zamandac r g p v k p preoperatif ve postoperatif dönemde multimodal analjezinin bir parçası olarak uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda 150 mg ve daha yüksek doz pregabalin uygulamasını preoperatif periyotta total opioid kullanımını ve ağrı skorunu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Fakat gabapentin kullanımı postoperatif ağrı kontrolü için aşırı opioid kullanımını azaltırken opioid ilişkili yan etkilerini azalttığı gösterilmemiştir (28,29).

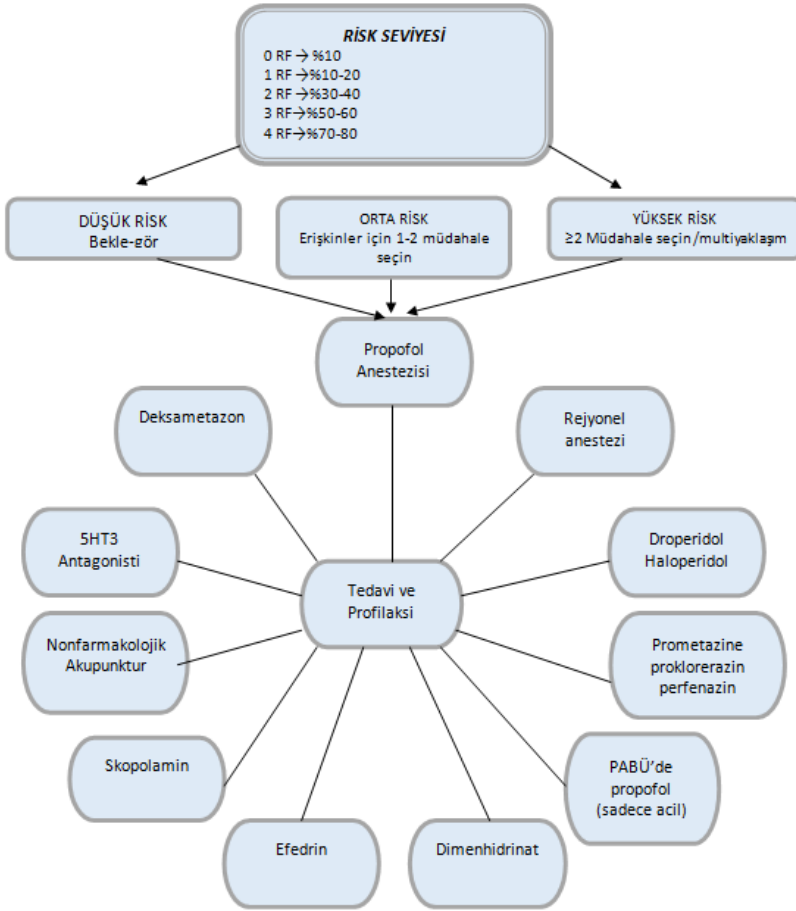
‹ **Alfa 2 (klonidin ve dexmedetomidin) agonistler** postoperatif ajitasyonu azaltmak ve analjeziyi arttırmak için perioperatif dönemde etkili bir adjuvan olduğu gösterilmiştir. Fakat dexmedetomidin postoperatif uzamış sedasyon ve bradikardi gibi istenmeyen etkilere neden olabilir (15,25).

‹ **POFC'' t g u g r v 3/4 t'' (kefamin-dekspoinketonfan-g t k'' magnezyum)** Akut ve kronik ağrıda ek ilaç olarak kullanılırlar. Fakat özelliklerde yaşlı hastalarda ketaminin halüsinasyon, bulantı kusma, aşırı sedasyon, kötü rüya, bulanık görme gibi yan etkileri kullanımında doz sınırlandırmasına neden olmaktadır (15).

‹ **Benzodiazepinler (Midazolam ve lorazepam)** preoperatif anksiyeteyi azaltmak ve anterograd amnezi sağlamak amacıyla primer olarak kullanılır. Bu farmakolojik özellikleriyle hastanın güvenlik ve konforunu arttırmaya yardım ederler. Genellikle, pediatrik yaş grubunda, anksiyeteyi gidermek için özellikle midazolam berrak bir meyve suyu (vişne veya elma suyu) ile 0.25 mg/kg oral yoldan, erişkinlerde ve geriatric hastalarda 1-2 mg midazolam intravenöz yoldan verilebilir. Benzodiazepinler sağlıklı gününbirlik cerrahi hastalarda minimal respiratuar ve kardiovasküler etkiye sahiptir. Anksiyolitik etkileri uygulamayı takiben stress hormonlarını azaltmalarıyla ilgilidir. Bu azalma aynı zamanda ağrıyı kontrol etmede indirek rol oynar (10, 30).



Tablo II. Postoperatif bulantı kusma yönetim algoritması. Risk Faktörü (RF)
(18)



6. İntraoperatif Önem

İntraoperatif anestetik önem cerrahinin tipine cerrahın tercihinin hastaya eşlik eden hastalıklara ve hasta tercihinin bağlıdır. Anestezik tercih lokal anesteziden rejyonel-monitorize edilmiş anestezik bakım ve genel anestezie kadar değişmektedir (25).

Hastaların sıvı ihtiyacı preoperatif eksiklikleri, intraoperatif ihtiyaçları, cerrahi kan kaybı, 3. boşluk ve insensible kayıplarına bağlı olarak değişmektedir ve bunlar göz önüne alınarak hesaplanmalıdır. Preoperatif eksikliğe sadece susuzluk değil aynı zamanda üriner kayıp, kan kaybı, 3. boşluk ve insensible kayıplarda katkıda bulunur. 3. boşluk kayıpları sıvının vasküler kompartmandan intertisyel aralığa geçmesi iken insensible kayıplar deri, akciğer ve açık bir yaradan buharlaşma ile meydana gelir. Sıvı eksikliği



klasik olarak 4:2:1 kuralı ile hesaplanır. İlk 10 kilo için 4 ml/kg/h, ikinci 10 kilo için 2 ml/kg/h, vücut ağırlığının geri kalanı için 1 ml/kg/h den ve hastanın susuz kalma süresi belirlenerek hesaplanır. Hesaplanan sıvının ilk yarısı 1. saatte, geri kalan çeyreği 2. saatte, diğer çeyreği ise 3. saatte verilir. 3. boşluğa kayıp minimal doku travmasına yol açan örneğin herni operasyonunda 0-2 ml/kg/h, orta derecede örneğin kolesistektomide 2-4ml/kg/h, şiddetli derecede örneğin bağırsak rezeksiyonunda 4-8 ml/kg/h den hesaplanır ve yerine konur (31).

Günübürlük cerrahi çok az ciddi yan etkileri ile iyi tolere edilen durumlardır. Günübürlük merkezlerde zor entübasyon, fark edilmeyen özafagial entübasyon ve diş hasarı ile ilgili yan etkiler %0.2-0.5 olduğu tahmin edilmektedir. Obstrüktif uyku apneli hastalar günübürlük cerrahide eşlik eden hastalıkları stabil ve postanestezik bakım ünitesinde iyileşmeleri sorunsuz ise güvenli bir cerrahi girişim geçirebilirler. Uygun hasta ve cerrahi girişim seçimi ile ventilatör ve hava yolu ile ilgili komplikasyonlar önlenir. Beklenmedik zor havayolu için pratik kavramlara ek olarak yeni supraglottik araçların kullanımı önem taşımaktadır (1). Postoperatif kognitif disfonksiyon ve deliryum gibi kognitif komplikasyonlar günübürlük cerrahide daha az sıklıkla görülmekte ve yaşlılar için geliştirilmiş iyileşme programları erken taburculuğa olanak sağlamaktadır (32).

6.1. Lokal Anestezi

Lokal anestezikler akut cerrahi ağrıyı yönetmek için farklı alanlara ve rotalara uygulanırlar. Lokal anestezikler ister cerrahi alana isterse cerrahi öncesi bir sinir bloğu olarak uygulansın multimodal ağrı yönetim yaklaşımında çok önemli yer tutarlar. Lokal anestezikler tek başlarına kullanabildiği gibi diğer adjuvan ilaçların miktarını azaltmak ve onların analjezik etkinliğini artırmak için de kullanılır. Lokal anesteziklerin anesteziye bağlı riskleri, hastanede kalış süresini ve maliyeti en aza indirmesi nedeniyle günübürlük cerrahi merkezinde kullanımı yaygındır. Lokal anesteziğin cerrahi kesinin çevresine süperfisiyal olarak infiltrasyonu postoperatif ağrı yönetimi ve maliyetin düşürülmesi açısından önem taşır. Süperfisiyal lokal anestezi infiltrasyonu daha az opioid gereksinimi ile opioid ilişkili istenmeyen yan etkileri azalttığı gösterilmiştir. Primer anestezi yöntemi olarak kullanılırsa hastalar postanestezik bakım ünitesine uğramadan taburcu edilebilir. Hastalar bazı zamanlar konforları için sedatif, anksiyolitik veya analjezik bir ilaca ihtiyaç duyarlar. Günübürlük cerrahi ünitesinde perioperatif peryod boyunca kullanılan lokal anesteziklerin dozu ve kullanım şekilleri tablo III gösterilmiştir (15,25).



Tablo III. Lokal anestetiklerin dozu ve kullanım şekilleri (15)

<i>Lokal Anestezik</i>	<i>Uygulama Şekli</i>	<i>Maksimum Total Doz</i>
<i>Lidokain %0.5-2</i>	IV/SC	4mg/kg/(epinefrinsiz)
		7mg/kg (epinefrinli)
		300 mg
<i>Bupivakain %0.125</i>	SC	2mg/kg(epinefrinsiz)
		2.5mg/kg (epinefrinli)
		150 mg
<i>Levobupivakain %0.125-0.5</i>	SC	2.5-3mg/kg
		150 mg
<i>Ropivakain %0.25-0.75</i>	SC	3-4 mg/kg/(epinefrinsiz)
		3-4 mg/kg (epinefrinli)
<i>Liposomal bupivakain%0.9-1.3</i>	SC	266 mg
<i>Klorprokain %1-3</i>	SC	11mg/kg/(epinefrinsiz)
		14mg/kg (epinefrinli)
		800 mg

6.2 Rejyonal Anestezi

Rejyonal anestezinin kullanımı geçtiğimiz son yıllarda ultrasonun standart kullanıma girmesiyle gittikçe artmaktadır. Rejyonal anestezi yöntemleri periferik sinir blokları (PSB), santral (spinal, epidural, kombine) ve rejyonal intravenöz blok (RİVA) uygulamalarını kapsar. Rejyonal anestezinin tam olarak kontra endikasyonu planlanan iğne uygulama alanında infeksiyon, kanama diyatezi ve hastanın istememesi durumlarıdır (10,25).

6.2.1 Periferik Sinir Blokları (Psb)

Periferik sinir blokları ve nöroaksiyel teknikler özellikle ortopedik girişimler için genel anesteziye alternatif olan uygulamalardır. Üst ekstremité rejyonal anestezi işlemleri arasında, tek doz ilaç uygulaması ya da kateter aracılığı ile sürekli ilaç uygulaması bulunur (10,12).

6.2.1.1.Üst ekstremité periferik sinir ve gövde blokları;

Üst ekstremité anestezisi için brakial pleksus bloğu kullanılır, hedefi interskalen, infraklavikuler, supraklavikuler ve aksiller anatomik bölgeyi içerir. Omuz cerrahisi işlemleri, hemiartroplasti ve total artroplasti, artroskopi, subakromiyal dekompresyon, rotator kaf instabilitesi veya donmuş omuz için yapılan işlemleri içerir. Omuz cerrahisi sonrası, postoperatif ağrı çok şiddetli olabilir ve rehabilitasyon ile artabilir. Omuz cerrahisi için sıklıkla kullanılan teknikler interskalen blok, servikal



paravertebral blok, supraskapular sinir bloğu ve supraklavikular sinir bloğunu içerir (12,25).

‹ **İnterskalen blok** yaklaşık 14 saatlik bir analjezi sağlayarak hasta konforunu artırır aynı zamanda genel anesteziye bağlı olarak gelişebilen bulantı ve boğaz ağrısına neden olmaz (33). İnterskalen yaklaşımda hastaların çoğunda ipsilateral frenik sinir bloğu gelişeceğinden respiratuar sisteme ait hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumda sağlıklı hastalar asemptomatik olmalarına rağmen respiratuar yetmezlikli hastalar ve kontrolateral frenik sinir paralizisi olan hastalar bu girişime dayanamayabilir.

‹ Kol dirsek ve kolun ön kısmında **supraklavikuler blok** yaklaşımı yoğun anestezi sağlar. Herhangi bir pozisyonda kolda blok sağlaması ve hızlı başlangıç yapması avantajları arasındadır. İatrojenik pnömotoraks çok yaygın ciddi komplikasyonlarından ve %1 vakada meydana gelir.

‹ **İnfraklavikuler blok** ön kolda ve dirsekte olağanüstü analjezi ve anestezi sağlar. İnfraklavikuler alan sürekli brachial pleksus kateteri yerleştirmek için bir büyük tercihtir. Çünkü hastaların konforu için güvenli bir alandır. Fakat infraklavikuler blok iğnenin birçok pektoral kası kat etmesiyle ilişkili ağrı riski taşır (25).

‹ **Aksiller blok** el, dirsek ve ön kol anestezisi için kullanılır akciğerden uzak olma avantajına sahiptir bu yüzden güvenli bir uygulamadır. El cerrahisi için, median, ulnar ya da radyal sinir bloke edilerek, biceps ve trisepsin istenmeyen motor blokları engellenebilir. Bu durum günübürlük cerrahiden taburculuk süresini ve ekstremitenin daha iyi fonksiyon görmesini sağlar (12,25)

‹ Günübürlük meme cerrahisini takiben **pectoralis ve serratus** bloğun eklenmesi postoperatif bulantı kusma, opioid kullanımını ve postoperatif hastanede kalış süresini kısaltmış iyi bir analjezi sağladığı gösterilmiştir (34).

‹ **Transversus abdominus plane (TAP), ilioinguinal-iliohipogastrik (IL/IH), rektus kılıf blokları (RKB)** USG'nin kullanılmasıyla, birlikte daha popüler olmuşlardır. TAP internal oblik ve transvers abdominal kasların arasındaki sinirleri uyuşturur. Bu bloklar düşük yan etki profiline ve basit tekniğe sahiptirler. TAP bloğu ile birçok abdominal girişimde ağrı skorunda azalma gösterilmiştir. Postoperatif ağrı için, TAP uygulanabilir. IL/IH sinir blokları, umbilikus altı işlemlerde tercih edilmektedir. RKB'nin laparoskopik cerrahiler sonrasında, mükemmel bir analjezi sağladığı ve azalmış ağrı skoruyla birlikte düşük opioid tüketimine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, RKB perioperatif ağrı kontrolünde pediatrik hastalarda da etkilidir. Yukarıda bahsedildiği gibi, gövde blokları, özellikle multimodal bir



teknikle birleştirildiğinde etkili bir analjezi sağlar. Blok yaparken ultrason kullanımı, bloğun etkinliği ve güvenliğini arttırmaktadır.

◁ **Paravertebral sinir bloğu (PSB)** birçok cerrahide, travmayla ilişkili ağrı ve kronik ağrı sendromlarında kullanılmaktadır. Tek enjeksiyon ya da kalıcı kataterle gerçekleştirilebilir. Santral nöroaksiyel tekniklere göre avantajları bulunmaktadır. Bu yöntem meme cerrahisinde, fitik tamirinde, göğüs duvarı ve karın duvarı cerrahilerinde, endovasküler abdominal aort anevrizmasında ve üst ekstremitelerde ortopedi cerrahilerinde yararlıdır (12).

Tüm bu uygulamalarda lokal anestezi ile ilgili olarak sistemik lokal anestezi toksisitesi, iğne travması nedeniyle sinir hasarı, hematoma, anestetiğin intranöral enjeksiyonu içeren potansiyel komplikasyonlar görülebilir (25).

6.2.1.2. Alt ekstremitelerde periferik sinir blokları

Alt ekstremitelerde periferik sinir bloklarından bazıları femoral, safen ve siyatik sinir yaklaşımlarıdır. Üst ekstremitelerde sinir bloğunun aksine alt ekstremitelerde sinir bloklarında tam anestezi durumu başarmak zor olabilir. Bundan dolayı intratekal ilaç uygulaması gibi nöroaksiyal teknikler gününbirlik cerrahi girişimler için çok daha iyi tercihlerdir.

◁ **Femoral blok** anterior uyluk üzerindeki cerrahi prosedürler için yaygın bir şekilde kullanılır. Dizin aşağısında tam anestezi sağlamak için siyatik sinir bloğu gibi diğer bloklarla birlikte yaygın olarak kullanılır.

◁ **Safen sinir bloğu** ayak bileği için popliteal sinir bloğu ile birlikte kullanılır.

◁ **Siyatik sinir bloğu** alt bacak ve ayak için yaklaşık tam anestezi sağlayabilir.

◁ **Popliteal sinir bloğu** ayak ve ayak bileği için yaygın olarak kullanılır. Bacağın medial bölge cerrahisi için femoral ve safen sinir bloğu ile birlikte uygulanmalıdır.

Periferik sinir blokları ağrı skorunu azaltmak ve postoperatif analjezi ihtiyacını azaltmak için önemlidir. Ayrıca hasta memnuniyeti, opioid ilişkili komplikasyonlarda ve maliyette azalma geleneksel genel anestezi ile karşılaştırıldığında multimodal analjezik yaklaşım ve periferik sinir blokları ile artar. Fakat periferik sinir blokları postoperatif kalış süresini kısaltmaz (9,25).

Gününbirlik cerrahi işlemlerde rejyonel anestezi uygulanan hastalar kendilerine verilen talimatları anlamalı, kateter takılmışsa kateteri koruyabilmeli ve ortaya çıkabilecek komplikasyon belirtilerini anlayabilmelidir (12).



6.2.2 Santral (Spinal, Epidural, Kombine) Blok

Alt abdominal, perineal ve alt ekstremitte cerrahisinde, spinal anestezi ve epidural anestezi yararlıdır. Spinal ve epidural anestezinin avantajları; hızlı başlangıç, konforlu hasta ve daha iyi postoperatif analjezidir. Günübürlük hastalarda daha hızlı iyileşmeyi sağlamak için kısa etkili anestezikler (lidokain, prokain) bupivakain ve tetrakain yerine tercih edilebilir günübürlük tedavi gören hastaların taburcu edilmeleri için motor fonksiyonların tam anlamıyla geri dönmesi beklenmelidir (1,10,12).

Spinal anestezi yaygın olarak kullanılan anestezi yöntemlerindedir, fakat motor ve sensoryal fonksiyonların geri dönüşünde gecikme, ortostatik hipotansiyon, miksiyonda gecikme, sürekli blok kullanımını sınırlayıcı faktörlerdendir. Selektif spinal anestezi intratekal ajanların minimal dozda uygulanmasıdır. Böylece sadece spesifik bölgedeki sinir rootları etkilenir. Aynı zamanda anestezinin dozu cerrahinin tipine ve cerrahın deneyimine göre ayarlanabilir. Subaraknoid blok için düşük doz lidokain elektif girişimler için tam anestezi sağladığını, motor ve sensorial bloğun erken döndüğüne böylece hastaların taburculuğunun erkenden sağlayabildiği belirtilmektedir. Lidokainin standart dozu ile düşük doz lidokainle selektif blok karşılaştırıldığında anestezinin başlama süresinden eve taburculuğa kadar olan sürenin kısaltıldığı gösterilmiştir (35).

Epidural anestezi teknik olarak daha zordur eylemin başlaması daha yavaştır spinal anesteziye kıyasla tam olmayan sensoriyal blok şansı daha yüksektir. Epidural ve spinal anestezinin kombine kullanımı spinal anestezinin güvenilirliğini artırdığı gibi sürekli epidural anesteziye de olanak sağlamaktadır (10).

6.2.3 İntra Venöz Rejyonal Anestezi (IVRA)

Hem alt hem üst ekstremitte cerrahisi için uygun anestezi sağlar. IVRA günübürlük el cerrahisi yapılan hastalarda genel anesteziye kıyasla daha ekonomiktir. Ekstremitte kanının boşaltılıp ve turnike uygulandıktan sonra lokal anestezik o ekstremitteye önceden yerleştirilmiş intravenöz katater ile uygulanır. Yardımcı maddelerin (ketorolak, klonidin, dexmedetomidine) eklenmesiyle postoperatif analjezinin etkinliği artırılır. IVRA sicklecell anemi, infeksiyon ve iskemik vasküler hastalıkta kontroendikedir. IVRA'de başlıca risk turnike söndüğü zaman meydana gelebilen sistemik toksisite lokal anestezisidir (10,25).

6.3 Monitorize Anestezi Bakımı;

Monitörize Anestezi Bakımı (MAB) stratejileri günübürlük cerrahi alanında genellikle multimodal analjeziyi benimsemektedir. Teknikler cerrah tarafından lokal anestezi infiltrasyonu ve IV sedatif ve/veya analjezik ile eşleştirilen periferik sinir bloğunu içerir. MAB tekniğinin temel hedefi hasta



konforu güvenliği ve cerrahi girişim sırasında memnuniyeti sağlamasıdır. MAB alan hastaların standart bakımı genel anestezi ve rejyonel anestezi altındaki hastalarla aynıdır. Anestezi yönetiminde preoperatif değerlendirme introoperatif monitorizasyon ve postoperatif bakımı içerir. Opioid ilişkili yan etkileri (POBK konstipasyon, ileus, üriner retansiyon) ve postoperatif ağrıyı azaltmak için MAB teknikleri inguinal herni tamiri, anarektal cerrahi ve el cerrahisinde kullanımının uygunluğu vurgulanmıştır. Propofol infüzyonu MAB için yaygın olarak kullanılır. Son zamanlarda ise propofol kullanımı ile ilişkili respiratuar depresyon nedeniyle deksmedetomidin ve ketamin infüzyonları popülerite kazanmıştır. Lokal anestezi enjeksiyonu ve uzamış hareketsizlikle birlikte olan sıkıntıyı azaltmak için sistemik analjeziklerin kullanılması gerekir. Sedatif/hipnotik ilaçların kullanımıyla anksiyete azalır amnezi sağlanır böylece hastaların memnuniyet derecesi artar. MAB ile girişim altındaki hastalar PABÜ'ye alınabilir ve maliyet azalır, çabuk eve taburcu edilir, yüksek hasta memnuniyeti sağlar (10,25).

6.4 Genel Anestezi;

Genel anestezinin kullanımını hastanın tercihi, cerrahinin tipi ve hastalara eşlik eden hastalıklar belirler. Genel anestezi ayaktan cerrahi uygulamalarında en yaygın anestezi tekniği olarak yerini korumaktadır. Gününbirlik cerrahi alanlarda kullanılan ilaçlar ideal olarak hızlı sonlanma zamanı ile hızlı etkili ve minimal postoperatif yan etkileri olmalıdır. Gününbirlik anestezide kullanılan IV anesteziklerin özellikleri tablo IV'de gösterilmiştir. Daha az çözünen desfluran ve sevofluran gibi volatil anestezikler ideal anestezi derinliği sağlar ve postoperatif iyileşme sürecini kolaylaştırabilir.

Total IV anestezi (TIVA) propofolün tek başına veya kısa etkili bir opioid olan remifentanil ile kombine kullanımı ile popülerite kazanmıştır. Volatil anesteziklerin yerine propofol infüzyonu ve ona eklenen NSAIDs veya COX₂ inhibitörleri, asetaminofen, gabapentin gibi adjuvan ilaçların eklenmesi ile opioid kullanımı azaltılarak POBK insidansının azaldığı gösterilmiştir.

LMA trakeal entübasyona alternatif olarak aspirasyon riski olmayan hastalar için önemli olduğu düşünülmektedir. LMA ile daha kolay hava yolu kontrolü sağlanır. Ayrıca sistoskopi, küretaj, sünnet gibi vakalarda maske ile ventilasyonla genel anestezi uygulanabilir. Trakeal entübasyon gerekli ise nöromusküler blokör ajanlar ya kısa ya da orta etkili olmalıdır (mivaküryum-rokuranyum-vekuranyum). Suggammadeks bir cyclodextrindir son zamanlarda rokuronyum ve kısmen vekuronyum etkisini gerekli olgularda geri çevirebildiği vurgulanmıştır. Gününbirlik cerrahide önemli bir etkiye sahiptir. Çünkü o geleneksel geri döndürücüler ile ilgili antikolinergik yan etkileri olmaksızın nöromusküler bloğu tamamen ve çabucak geri döndürebilir (10,18,25).



Tablo IV. Anestezikler ve özellikleri (8).

	Doz (mg/kg)	Etki başlangıcı	Derlenme profili	Kullanılış/yol
Tiopental	3-6	Hızlı	Orta	İndüksiyon /IV
Metohexital	1.5-3	Hızlı	Hızlı	İndüksiyon /IV
Etomidat	0.15-0.3	Hızlı	Orta	İndüksiyon /IV
Ketamin	1-2	Hızlı	Orta	İndüksiyon /IV
Midazolam	0.1-0.2	Yavaş	Yavaş	İndüksiyon /IV
Propofol	1-2.5	Hızlı	Hızlı	İndüksiyon /IV

7. Postoperatif Önem ve Taburculuk;

Günübirlik alanda postoperatif önem primer olarak hasta taburculuğunu geciktiren faktörler üzerine odaklanır. Buna katkıda bulunan faktörler tam olmayan ağrı kontrolü, POBK ve ilaç yan etkileridir. Başlangıçta belirtildiği gibi multimodal analjezik yaklaşımın amacı sinerjik etkili ilaçların birlikte kullanımı ile opioid ilişkili komplikasyonları minimize etmek ve hastaların postoperatif sonuçlarını geliştirmektir (25). Kontrol edilmeyen ağrı cerrahi hastaların iyileşmesini geciktirebilir, yaşamı tehdit eden olayların riski artar solunumsal ve kardiyak komplikasyonlar gibi ve kronik ağrı gelişimi ile sonuçlanır. Günübirlik alanda cerrahi hasta sayısı artışı ile birlikte bu grup hastalarda kronik ağrı gelişim oranı da artmaktadır. Bu yüzden bu ihtimali ortadan kaldırmak için perioperatif analjezik yönetiminin çok iyi yapılması gerekir (9). Uygulamalı veya kanıta dayalı analjezik pratiklerinin uygulanması ile hekim ile hastanın kendi ailesi arasındaki iletişim geliştirilerek çok iyi postoperatif ağrı kontrolü sağlanabilir (12). Standart postanestezi bakım yönetimi uygulanmalıdır. Anestezi ek olarak yeterli sayıda deneyimli personel uygun ekipmanla hastanın postanestezi bakım ünitesine güvenli transportu sağlanmalıdır. Anestezistler intraoperatif periyod boyunca anestezi bakımından taburculuğuna kadar hastaların bakımında aktif rol oynamaktadır (13).

Günübirlik cerrahide derlenmenin erken, orta ve geç derlenme olarak adlandırılan üç aşaması vardır. Erken dönem derlenme, hastanın anesteziye uyandığı, koruyucu reflekslerini kazandığı ve motor aktivitenin geri döndüğü zaman olarak tanımlanabilir. Derlenmenin bu döneminin faz I PABÜ'nde geçirilmesi gereklidir. Burada vital bulgular, oksijen saturasyonu dikkatli olarak monitörize edilir, oksijen tedavisi ve analjezikler, antiemetikler uygulanabilir (10).

Hastaların PABÜ'nün güvenliklerinden taviz vermeden faz II derlenme ünitesine veya yataklarına transfer etmenin uygun olup olmadığını değerlendirmek için modifiye aldrete skoru kullanılır. Sedasyonsuz ve



kompliksionsuz lokal ve rejyonal anestezi alan bazı hastalar PABÜ gönderilmeyebilir. PABÜ'ni atlayarak gereksiz transferlerden kaçınılır, zaman tasarruf edilir ve sonuçta herhangi bir değişiklik olmadan üniteden hızlı bir şekilde taburcu edilebilir (4). Aldrete skoru ≥ 9 ; hastanın PABÜ'den servise geçiş için derlenmenin yeterli olduğunu göstermektedir (Tablo V). Orta dönem derlenmede, hastalar oturtularak ayağa kaldırılırlar, sıvı içmeye başlarlar ve taburcu edilmek için hazırlanırlar. Uzamış erken ve orta dönem derlenme operasyonun maliyetini önemli ölçüde artırmaktadır. Geç dönem derlenme, hastanın fonksiyonel derlenmesi ve işine dönecek duruma gelmesidir. İlk 24-48 saat süresince hastanın derlenmesini, anestezipler, analjezikler ve antiemetikler etkilerken, fonksiyonel derlenme ise cerrahi girişime bağlıdır. Postanestezi çıkış skorlama sistemi (Postanesthesia discharge scoring system-PADS) kullanılarak, birçok hasta cerrahiden sonra iki saat içinde taburcu edilebilmektedir (Tablo VI). Bu skorlama ile hemşireler herhangi bir anormal durumda doktorları uyarma konusunda önem taşır. Günübirlik cerrahi için güvenli taburcu edilme kriterleri; vital bulguların stabil olması, başlangıç oryantasyonuna dönme, baş dönmesi olmadan mobilize olabilmek, ağrı, bulantı-kusma, ve cerrahi kanamanın minimal olmasıdır (10,15).

Bunun yanında üniteden eve taburculuğuna olanak sağlayacak diğer şartlarında sağlanması gerekir. Eve dönmesi için eşlik eden ve hastaya bir gece refakat edecek bir kişi, taburculuk reçetesi gibi şartlar gereklidir. Vakaların %1'den azında meydana gelen refakatçı yokluğu potansiyel olarak tehlikeli olabilir ve taburculuğun gecikmesine neden olabilir (4,15). PABÜ'den taburculuk öncesi hastanın anesteziist tarafından sistematik olarak yeniden değerlenmesi gerekir. Bu karar tıbbi imzalı bir kayıtla belgelenmelidir. Gelişmiş resüsitasyon teknikleri ile eğitim alan personel tüm hastaların eve taburculuğuna kadar mevcut olmalıdır (13). Taburculuk zamanına ilişkin gecikmelerin arasında hastanın geç gelmesi de vardır. Bu ameliyattan 1 gün önce bir hatırlatma çağırısı yapılması gerekliliğini vurgular. Bu açıdan SMS metni faydalı olabilir. SMS metni Telefon çağırısı ile karşılaştırıldığında, SMS hatırlatma iletişim oranını ve preoperatif talimatlara uyumu önemli derecede artırmaktadır (4).

Günübirlik cerrahi sonrasında kişi eve döndükten sonra 48 saat içinde veya 1 gün sonra telefonla iletişim kurulur. Bu hastanın takibine olanak sağlar. Postoperatif ağrı monitorize edilir, yiyecek intoleransı, yürüme kapasitesi, anksiyete durumu değerlendirilerek rehosabilitizasyona neden olabilecek herhangi bir yan etkinin olmadığından emin olunur (15).



Tablo V. Aldrete skoru (10)

Taburculuk Kriteri	Puan
<i>w w t " U g x k { g u k</i>	
Uyanık ve oryante	0
Hafif dokunuşla uyandırılabilir	1
Sadece taktil uyarılara cevap verebilir	2
<i>Fizik Aktivite</i>	
Emirle ekstremitelerini oynatabilir	0
Ekstremitelerde hareketlerinde güçsüzlük	1
İstemli olarak ekstremitelerini hareket ettiremem	2
<i>Hemodinamik Denge</i>	
Kan basıncı<%15 bazal OAB	0
Kan basıncı<%15-30 bazal OAB	1
Kan basıncı>%30 bazal OAB altında	2
<i>U q n w p w o " H q p m u k { q p n c t ,</i>	
Derin soluk alabilir	0
Yeterli öksürükle taşipne	1
Güçsüz öksürükle dispne	2
<i>Oksijen Saturasyonu</i>	
Oda havasında >%90 sürdürebilir	0
Destek nazal oksijen gerekiyor	1
Destek oksijene rağmen saturasyon<%90	2
<i>R q u v q r g t c v k h " C t , " M q p v t q n Ñ</i>	
Ağrı yok veya hafif	0
Analjezikle kontrol edilebilen orta şiddette ağrı	1
İnatçı şiddetli ağrı	2
<i>R q u v q r g t c v k h " D w n c p v , " D g n k t v k r</i>	
Bulantı yok veya hafif	0
Geçici kusma	1
İnatçı orta-şiddetli bulantı ve kusma	2
Toplam en yüksek skor	14



Tablo VI. Postanestezi Çıkış Skorlama Sistemi (PADS) (10)

Vital Bulgular Vital bulgular stabil olmalı, yaş ve pre-op bazal değerlerle uyumlu olmalıdır.	
KB ve nabız pre-op temel değerlerinin %20'sinin içinde	2
KB ve nabız pre-op temel değerlerinin %20-40'nın içinde	1
KB ve nabız pre-op temel değerlerin >%40'nın içinde	0
Aktivite Seviyesi Hasta pre-operatif aktivite seviyesinde olmalıdır.	
Rahat yürüyüş, baş dönmesinin olmaması	2
Yardıma ihtiyaç duyması	1
Gezemeyecek durumda olması	0
Bulantı ve Kusma Hasta taburcu olmadan önce bulantı ve kusması minimal olmalıdır.	
Hafif : PO medikasyon ile başarı ile tedavi edilmesi	2
Orta : İM medikasyon ile başarı ile tedavi edilmesi	1
Şiddetli: Tekrarlanan tedaviye rağmen devam etmesi	0
Ağrı Taburcu olmadan önce ağrı hiç olmamalı veya minimal olmalıdır	
Ağrının seviyesi hastanın kabul edebileceği seviyede olmalıdır	
Ağrı oral analjezikler ile kontrol edilebiliyor olmalıdır	
Ağrının yeri, tipi ve şiddeti beklenen postoperatif rahatsızlık ile uyumlu olmalıdır.	
Kabul edilebilirliği Evet 2 Hayır 1	
Cerrahi Kanama Postoperatif kanama cerrahi girişimden beklenen kanama ile uyumlu olmalıdır	
Hafif : Pansuman değişikliğini gerektirmez	2
Orta : En fazla iki pansuman değişikliği gerektirmesi	1
Şiddetli: Üç pansumandan fazla değişiklik gerektirmesi	0

**Kaynaklar**

1. Hinkelbein J, Hohn A, Genzwürker H. Airway management for anaesthesia in the ambulatory setting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(6):642-7.
2. White PF. Ambulatory anesthesia advances into the new millennium. *Anesth Analg.* 2000;90:1235–5.
3. Urman RD, Desai SP. History of anesthesia for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(6):641–7.
4. Beaussier M, Marchand-Maillet F, Dufeu N, Sciard D. Organizational aspects to optimize patient's ambulatory pathway. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(6):636-41
5. Mc Grath B, Chung F. Postoperative recovery and discharge. *Anesthesiol Clin North America.* 2003;21(2):367–86.
6. Bian J, Morrissey MA. Free-standing ambulatory surgery centers and hospital surgery volume. *Inquiry* 2007;44:200–10.
7. Memtsoudis SG, Ma Y, Swamidoss CP, et al. Factors influencing unexpected disposition after orthopedic ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 2012;24:89– 95
8. Miller RD. Miller Anestezi (Aydın D, Çevirmen). 68. Bölüm Günübirlik Anestezi(Çelebi H,Coşkun D). İzmir, 2010;2589.
9. Thomas DA, Chang D, Zhu R, Rayaz H, Vadivelu NConcept of the Ambulatory Pain Physician. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(1):7.
10. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Günübirlik Anestezi Aralık 2015.
11. Mok SR, Ho HC, Gaughan JP, Elfant AB. Therapeutic Endoscopy Can Be Performed Safely in an Ambulatory Surgical Center: A Multicenter, Prospective Study. *Diagn Ther Endosc.* 2016.
12. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(6):697-703.
13. Guidelines For Ambulatory Anesthesia And Surgery Committee of Origin: Ambulatory Surgical Care (Approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2003, last amended on October 22, 2008, and reaffirmed on October 16, 2013



14. Theissen A, Beaussier M, Bouregba M, Rouquette-Vincenti I, Niccolai P, Lienhart A. The liability of the anaesthesiologist in ambulatory surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35(3):215-21.
15. Cao X, Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, Tang J. An update on pain management for elderly patients undergoing ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(6):674-82.
16. Pash J, Kadry B, Bugarra S, Macario A. Scheduling of procedures and staff in an ambulatory surgery center. *Anesthesiol Clin* 2014; 32:517–27.
17. Mariano ER, Chu LF, Peinado CR, Mazzei WJ. Anesthesia-controlled time and turnover time for ambulatory upper extremity surgery performed with regional versus general anesthesia. *J Clin Anesth* 2009;21:253–7.
18. Geralemou S, Gan TJ. Assessing the value of risk indices of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(6):668-73.
19. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443–9.
20. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700.
21. Leggott KT, Martin M, Sklar D, Helitzer D, Rosett R, Crandall C, Vagh F, Mercer D. Transformation of anesthesia for ambulatory orthopedic surgery: A mixed-methods study of a diffusion of innovation in healthcare. *Healthc (Amst)*. 2016;4(3):181-7
22. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; British Association of Day Surgery. Day case and short stay surgery: 2. *Anaesthesia* 2011;66: 417-34.
23. Lee JH. Anesthesia for ambulatory surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(4):398-406
24. Genser L, Vons C. Can abdominal surgical emergencies be treated in an ambulatory setting? *J Visc Surg*. 2015;152:81-9.
25. Prabhakar A, Cefalu JN, Rowe JS, Kaye AD, Urman RD. Techniques to Optimize Multimodal Analgesia in Ambulatory Surgery. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(5):24.



26. Prabhakar A, Mancuso K, Owen CP, Lissauer J. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28:105–15.
27. De Oliveira GS, Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2011;115:575–88.
28. Peng PW, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J, Chung F. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2010;105:155–61.
29. Balaban F, Yağar S, Özgök A, Koç M, Güllapoğlu H. A randomized, placebo-controlled study of pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth.* 2012;24:175–8.
30. Van Vylem JM, Sa Rego MM, White PF. Benzodiazepine premedication: can it improve outcome in patients undergoing breast biopsy procedures. *Anesthesiology.* 1999;90:740–7.
31. Saraghi M. Intraoperative Fluids and Fluid Management for Ambulatory Dental Sedation and General Anesthesia. *Anesth Prog.* 2015;62(4):168-76.
32. Rasmussen LS, Steinmetz J. Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(6):631-5.
33. Goldfarb CA, Bansal A, Brophy RH. Ambulatory Surgical Centers: A Review of Complications and Adverse Events. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(1):12-22.
34. Abdallah FW, MacLean D, Madjdpour C, Cil T, Bhatia A, Brull RP. Pectoralis and Serratus Fascial Plane Blocks Each Provide Early Analgesic Benefits Following Ambulatory Breast Cancer Surgery: A Retrospective Propensity-Matched Cohort Study. *Anesth Analg.* 2017;125(1):294-302.
35. Daszkiewicz A, Janik A, Sliwczynska M, Karpe J, Misiolek H. A comparison of selective and conventional spinal anaesthesia for ambulatory surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(4):220-7.

CHAPTER

12

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Identification and Cellular Function of Cytokines; A Review
of Cytokines (Tiinçe Aksak, Ali AŞkın)**





Identification and Cellular Function of Cytokines; A Review of Cytokines

Tiinçe AKSAK¹, Ali AŞKIN²

¹Öğr. Gör. ,Toros Üniversitesi Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, 0324 325 3300, tiince.aksak@toros.edu.tr (Sorumlu yazar)

²Prof. Dr. , Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, 0324 361 0001, aliaskin21@yahoo.com

Özet

Sitokinler, birçok hücre tarafından salgılanan ve bağışıklık tepkisini değiştirebilen protein ya da glikoprotein yapıda küçük hücre sinyal molekülleridir. Bu moleküller spesifik olarak reseptörlerine bağlanırlar ve etkilerini otokrin, parakrin ve endokrin olarak gösterirler. Sitokinler ayrıca hematopoez ve embriyogenez gibi birçok biyolojik mekanizmada aktif rol oynarlar. Bağışıklık sistemini düzenleyen lenfositler, monositler, makrofajlar ve diğer bazı somatik hücreler üzerine etki ederek bu hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını da düzenlerler. Sitokine bağlı bir alt aile olan kemokinler, farklı hücre tipleri tarafından sentezlenirler ve inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, alerji gibi olaylarda aktif rol alırlar. Sonuç olarak bağışıklık sistemindeki hücreler arasındaki etkileşim, sitokin adı verilen geniş bir protein ailesi aracılığı ile sağlanır. Patojenlere karşı konakçı direncinde önemli bir rol oynayan sitokinler, doğal ve edinilmiş immün yanıt arasında bir ilişki oluşturabilir. Bu makale sitokinlerin tanımını, türlerini ve etkilerini anlatmaktadır.

Anahtar kelimeler: sitokin, inflamasyon, kemokin

Abstract

Cytokines are small cell signaling molecules protein or glycoprotein structure that are secreted by many cells and can change the immune response. These molecules specifically bind to their receptors and show their effects as autocrine, paracrine and endocrine. Cytokines also play an active role in many biological mechanisms such as hematopoiesis and embryogenesis. They regulate the growth and differentiation of lymphocytes, monocytes, macrophages and some other somatic cells that regulate the immune system. Chemokines, a subfamily linked to cytokines, are synthesized by different cell types and play an active role in events such as inflammation, infection, tissue damage, and allergies. As a result, the interaction between cells in the immune system is provided by a large family of proteins called cytokines. Cytokines, which play an important role in host resistance to pathogens, can



create a relationship between innate and acquired immune response. This article describes the definition, types and effects of cytokines.

Keywords: cytokine, inflammation, chemokines

Giriş

İmmün sistem, enfeksiyonların vücuda yerleşmesini engellemek veya yerleşmiş olan enfeksiyonları yok etmek üzere, mikrobiyal antijenleri yakalayıp yüzeyinde eksprese eden lenfositlerden ve mikropları ortadan kaldıran efektör hücrelerden meydana gelmektedir. İmmün sistemin temel fonksiyonu olan immünite, hastalıklara, özellikle de enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanmaktadır. Doğal ve edinsel olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Doğal immünite, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan immünite iken; edinsel immünite daha geç ve yavaş olarak gelişen, ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan immünitedir. Edinsel immünite ise, değişik hücre ve moleküllerden oluşan, hücre dışı ve hücre içi mikroplara karşı savunma sağlayan B lenfositlerinin etkin olduğu humoral immüniteden ve T lenfositlerinin etkin olduğu hücrel immüniteden oluşmaktadır. B lenfositleri, antikor üreterek humoral immüniteyi düzenleyen hücrelerdir. Yüzeylerinde bulunan antikorlar, reseptör görevi yaparak, antijenleri tanımaktadırlar. Antijenler ve mikroplar, bu antikorlara bağlanarak humoral immüniteyi aktive etmektedirler [1].

T lenfositleri ise, hücrel immünitede görevli hücrelerdir. T lenfositleri arasında, CD4 yüzey proteini taşıyan (CD4 +) T hücrelerine, yardımcı T hücreleri (T helper 30 hücreleri = Th hücreleri) denmektedir. Çünkü bu hücreler, antikor yapımı için B lenfositlerine ve mikropların yıkımı için fagositlere yardım etmektedirler. Th hücreleri, aldıkları antijenik uyarım türü ve özelliklerine göre proliferasyon ve farklılaşmaya uğrayarak, çeşitli tipte sitokinler üreten üç alt gruba (Th0, Th1, Th2) dönüşmektedirler. Th0 alt grubu, Th1 ve Th2 alt gruplarının ana hücresidir ve bu iki alt grup hücrelerin sentezlediği sitokinleri sentezlemektedirler. Th1 ve Th2 alt-gruplarının ise daha sınırlı sitokin sentez ve fonksiyonları olduğu gösterilmiştir [2].

Th1 hücreleri, makrofajları aktive eden, intrasellüler mikroorganizmalara karşı hücrel immünitede ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynayan IL2 ve IFN[gibi çeşitli sitokinler sentezlemektedirler. Ayrıca, bazı antikor izotiplerinin uyarılması ile kompleman aktivasyonu ve antijenlerin fagositozundaki opsonizasyonda da etkili oldukları bilinmektedir. Bu nedenle Th1 hücreleri, fagositoz aracılı immüniteyi uyarmakta ve hücrel immünitenin ana yapıtaşını oluşturmaktadırlar. Th2 hücrelerinin ise, IgE antikorlarının oluşmasını uyararak IL4, eozinofilleri aktive eden IL5 ve IL4 ile birlikte hücrel immüniteyi baskılayan IL10 ve IL13 gibi sitokinleri sentezlediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hücreler, özellikle helmentlere karşı etkili olan eozinofil aracılı, fagositozdan bağımsız immüniteyi



uyarmaktadır. Genel olarak Th1 ve Th2 hücrelerinin sentezledikleri sitokinlerin, birbirleri üzerinde inhibitör etkileri bulunmaktadır. Th2 hücrelerinin sentezledikleri IL4, IL10 ve IL13 gibi sitokinler, Th1 hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin sentezlemelerini inhibe etmektedirler [3].

Th1 hücrelerince salgılanan IFN[ise, Th2 hücrelerinin aktivasyonunu engelleyebilmektedir. Uyarılara cevap olarak edinsel immünitede genellikle aktive T lenfositlerinden; doğal immünitede ise aktive monosit/makrofaj/doğal öldürücü hücrelerden salgılanan sitokinler, son derece önemli olan, çözünebilir proteinlerdir. Aktive T lenfositlerinden salınan sitokinler, “lenfokin”; aktive monosit/makrofaj/doğal öldürücü hücrelerden salınan sitokinler “monokin”, lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler “interlökin”, kemotaksis yapan sitokinler ise “kemokin” adını almaktadırlar. Sitokinlerin, üretildikleri 32 hücrelerin birçok fonksiyonunda etkili olmalarının yanı sıra, farklı immün ve inflamatuvar hücre gruplarının birbirleriyle iletişimini sağladıkları bilinmektedir [4,5].

Sitokinler, (Yunanca; cyto- hücre ve kinos – hareket) pek çok hücre tarafından salgılanan ve immün yanıtı değiştirebilme yeteneğine sahip küçük hücre sinyal protein molekülleridir. Sitokinler ayrıca hematopoez, embriyogenez gibi pek çok biyolojik mekanizmada da etkin rol almaktadır. Bu moleküllerin otkrin, parakrin, ve endokrin etkilerinden bahsetmek mümkündür [6].

Etkilerini kendilerine ait reseptörlerine bağlanarak gösterirler. İmmün/inflamatuar yanıtta katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir [7].

Bu reseptörler hücre dışı sitokin bağlayan bükümlerine göre toplam 5 ana ailede toplanmaktadır;

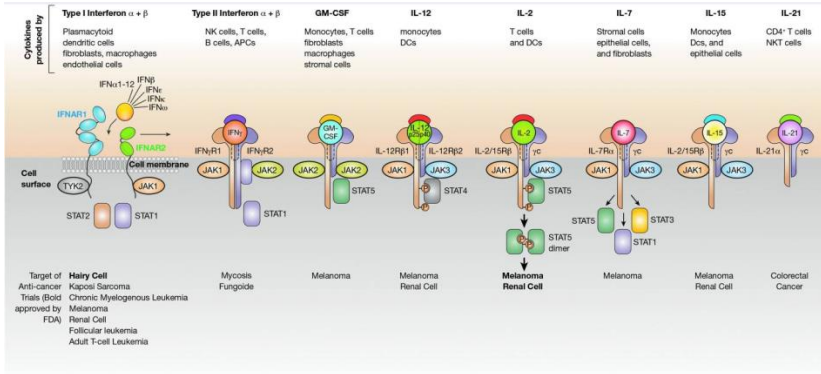
1. İmmünglonulin (Ig) süper aile reseptörleri (IL-1)
2. Tip I sitokin reseptörleri (hematopoietin ailesi)
3. Tip II sitokin reseptörleri (interferon ailesi)
4. TNF reseptör ailesi
5. Kemokin reseptörleri (yedi zar geçişli reseptörler)

Sitokinlerin sekresyonları kısa ve sınırlı bir olaydır. Sitokinler genellikle pleiotropik (aynı sitokinin birden fazla hücre üzerine etkisi) ve redundant (farklı sitokinlerin aynı hücre üzerine etkisi) etki gösterirler. Sitokinler ayrıca diğer sitokinlerin sentezi veya üretimi üzerine yapıcı ya da inhibitör olarak etki gösterirler. Sitokinler, hücrelerarası iletişimi sağlayarak ,lenfosit ve diğer immün sistem hücrelerinin efektör etkilerini göstermeleri için olanak sağlarlar. İmmün sisteme ait hücreler ve bunlarla ilişkili olarak sitokinlerin reproduktif sistemdeki nöroendokrin olayları, over fonksiyonlarını, plasenta ve embriyo gelişimini etkilediği gösterilmiştir. Kadın reproduktif



sistemindeki lenfosit ve makrofajlar embriyo ve trofoblast gelişimini etkileyen sitokinler sekrete etmektedirler. Endometrium, sitokinlerin ve bunların reseptörlerinin önemli bir üretim yeri olarak kabul edilmektedir. Özellikle, uterin glandüler veya lüminal epitelde ve desidualize stromal hücrelerde baskın olarak bulunmaktadır. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin blastokistin implantasyon sürecinde aktif rol aldığı düşünülmektedir. Farelerle yapılan çalışmalarda CSF-1, GM-CSF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yokluğunda implantasyon alanının azaldığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin özellikle implantasyon penceresi olmak üzere sekretuar fazda maksimum olarak üretildiği bildirilmiştir [8,9].

Sitokinleri pek çok farklı şekillerde sınıflandırmak mümkündür. Doğal immün sistem, edinsel immün sistem ve hematopoezde rol alan sitokinler şeklinde sınıflandırılma yapılabilmektedir. Doğal immünitenin mediyatörleri ve immün yanıtın düzenlenmesinde rol alan sitokinler , İnterferon α , β , Tümör nekroz faktör (TNF) , İnterlökin-1 (IL-1), IL-12, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-24, IL-27'dir. Edinsel immünitede rol oynayan yani T lenfositler ile spesifik antijenin tanınmasına yanıt olarak oluşan, lenfosit aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşması üzerinde rol oynayan sitokinler ise IL-2, IL-4, TGF- β (Transforme edici bütüme faktörü beta) olarak tanımlanmaktadır. Hematopoezde görev alan sitokinler ise C-kit ligand, IL-7, IL-3, IL-9, IL-11, GM-CSF(granülosit monosit koloni uyarıcı faktör), granülosit koloni uyarıcı faktör(G-CSF) ve monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) olarak tanımlanmaktadır. Doğal immünitede rol oynayan sitokinler genellikle aktive olmuş mononükleer fagositer hücreler ve dendritik hücrelerden salınan ve gram negatif bakteri ve diğer enfeksiyöz mikroplara karşı ilk savaş veren sitokinlerdir. Bu sitokinler nötrofilleri ve monositleri uyararak bu hücrelerin enfeksiyon bölgesine göç etmelerini ve mikropları ortadan kaldırmalarında görev almaktadırlar. Bu grupta yer alan tip-1 Interferonlar ise özellikle viral enfeksiyonlarda erken doğal immün yanıtta rol oynar ve virüs enfeksiyonlarında etkenin ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Tip I interferonlar, IFN- α ve IFN- β şeklinde iki farklı proteinden oluşmaktadır. IFN- α mononükleer fagositlerden, IFN- β ise fibroblastlar ve pek çok diğer hücreden salınmaktadır. Yapısal olarak farklı olmalarına rağmen Tip 1 interferonlar aynı reseptör üzerinden benzer etkiler gösterirler (Şekil 1). En önemli etkileri viral enfeksiyonlarda görülmektedir. Özellikle viral replikasyonu inhibe ederek etki gösterirler. Diğer etkileri ise sınıf I MHC moleküllerinin ekspresyonunu arttırmak, Th1 hücrelerinin gelişimini uyarmak ve NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini arttırmaktır [10].



Şekil 1. IFN tip I ve II, GM-CSF ve IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 kanser immünoterapiinde değerlendirilmiştir. Antikanser denemeleri ABD FDA tarafından onaylananlar koyu renkte gösterilmektedir. APC; antijen sunan hücre, GM-CSF; gramülosit makroraj koloni uyarıcı faktör, DC; dendritik hücre, IFN α R; interferon-a reseptörü, IFN γ R; interferon gama reseptörü, NK; doğal öldürücü hücre, STAT; transkripsiyon aktivatörü, TYK; tirozin kinaz olarak ifade edilmektedir (10 nolu kaynaktan alınmıştır.).

Doğal immünette rol oynayan sitokinlerden bir diğeri olan TNF- α 'nın esas görevi enfeksiyon bölgesine nötrofillerin ve monositlerin çekilmesidir. TNF- α damar endotel hücrelerinde yapışma moleküllerinin ekspresyonunu artırırken (özellikle selektinler) endotel hücreler ve makrofolardan kemokin salınımını da artırma özelliğine sahiptir. TNF- α ayrıca makrofolardan IL-1 salınımını da arttırmaktadır. TNF- α ile benzer fonksiyona sahip olan IL-1, enfeksiyon ve diğer enflamatuvar uyarılara karşı konak yanıtının mediyatörüdür. Ve TNF ile beraber etki göstermektedir. Doğal immün sistem üzerinden ve aynı zamanda edinsel immün yanıt üzerinde de etkilere sahip olan diğer bir sitokin IL-12'dir. IL-12, NK ve T lenfositlerden INF- γ sentezini uyarmaktadır. Aynı zamanda CD4+ yardımcı T lenfositlerinin INF- γ salgılayan Th1 hücrelerine farklılaşmasını stimüle eder. Ayrıca NK ve CD8+ T hücrelerinin sitolitik fonksiyonlarını arttırmaktadır. Doğal ve edinsel immün sistemin her ikisinde de işlev gösteren bir sitokin olan IL-6, mononükleer fagositer hücreler, endotel hücreler, fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir. Doğal immünte açısından IL-6 hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesi, kemik iliği öncüllerinden nötrofil yapımında rol oynamaktadır. Edinsel immünette ise antikor yapımı için uyarımlı B lenfositlerinin büyümesini uyarır. IL-15 ve IL-18, özellikle NK hücrelerinin proliferasyonunda ve INF salınımında artışa neden olmaktadır. Edinsel immünette rol oynayan sitokinler özellikle lenfositlerin antijeni tanımlarından sonra gelişen farklılaşma ve çoğalma süreçlerinde etki gösteren sitokinlerdir. Bu sitokinler T lenfositler tarafından salgılanmaktadır. Patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı immün sistemde yardımcı T hücreleri (CD4+) önemli rol oynamaktadır. CD4+ T hücreleri (Th) antijen sunan hücreler tarafından kendilerine sunulan mikrobiyal antijen ile karşılaşınca aktive olmakta ve fonksiyonel olarak farklı



iki gruba ayrılmaktadır. Th1 hücreler, IL-2, INF-y ve TNF-beta salgılayarak makrofaj aktivasyonu ile hücre içi patojenlerin eliminasyonunda etkin rol oynamaktadırlar. Th2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-13 salgılamaktadır. Ve helmintik parazitlere karşı humoral immünitede etki göstermektedir. IL-4'ün en önemli görevi, B hücrelerinde IgE dönüşümünü sağlamaktadır. Bu iki yardımcı T hücre alt grubu birbirini çapraz şekilde düzenlemektedir. Diğer bir deyişle Th1 sitokinleri, Th2 sitokinleri inhibe etmekte diğer yandan ise Th2 sitokinleri ise Th1 sitokinleri inhibe etmektedir. Th1 sitokinlerin fazla üretimi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve otoimmün hastalıkların belirteçidir. Th2 sitokinleri eozinofiller ve mast hücrelerini aktive etmektedir [11].

Sağlıklı bireylerde düzenleyici T hücreleri olarak isimlendirilen ve bu iki farklı sitokin profili arasındaki dengeyi sağlayan ayrı bir T hücre grubunun bulunduğu saptanmıştır. Bu düzenleyici hücreler Treg (T regülatör hücre) olarak adlandırılmaktadır. Bu hücre grubunun yüzeyinde CD4+ CD25+ betimlediği ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ile IL-10 sekrete ettikleri düşünülmektedir. Bu iki sitokin de immün sistem üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir. Bu düzenleyici T hücre grubunda oluşan aksaklıklar sonucunda iki farklı sitokin profili arasında oluşan dengesizler nedeniyle Th1 sitokinlerin baskın olduğu durumlarda tiroid ve tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar, Th2 sitokin baskınlığında ise allerji ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda saptanmış olan diğer bir grup yardımcı T hücre grubu ise Th17 hücre alt grubudur. Th17 hücreleri enflamasyon ve otoimmünitede önemli role sahip yeni bir hücre dizinidir. Sonuç olarak, Th1 ve Th17 hücreleri enflamasyonu arttırırken, Treg hücreleri enflamatuvar yanıtı azaltmak için sitokinler salgılamaktadır. Hematopoetik etki gösteren sitokinler arasında sayılan kök hücre faktörü (stem cell factor) kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenmekte ve kemik iliği kök hücrelerinin diğer koloni stimülan faktörlere cevap vermesini sağlamaktadır. IL-7, T ve B lenfositlere farklılaşacak olgun olmayan öncüllerin ekspansiyonunu ve sağkalımını destekleyen bir sitokindir. GM-CSF, M-CSF ve G-CSF ise kemik iliği öncüllerinden enflamatuvar lökositlerin gelişiminden sorumludur. IL-11 ise megakaryositopoezi stimüle etmektedir [12].

Sonuç olarak immün sistemde hücreler arasındaki etkileşim sitokin adı verilen geniş bir protein ailesi yoluyla sağlanmaktadır. Konağın patojenlere karşı direncinde önemli rol oynayan sitokinler doğal ve edinsel immün yanıt arasında ilişki oluşturabilmektedir. Sitokinler farklı hücre tipleri üzerine etki ederek gerekli olan immün yanıtın vücut savunması için en uygun biçimde şekillendirilmesine büyük katkı sağlamakta, immün yanıt sırasında lenfositlerin büyüme ve farklılaşmaları üzerine etki göstererek immün yanıtın şiddetini ve şeklini düzenleyebilmektedir. Vücuda dışardan girerek enfeksiyon oluşturmaya çalışan patojenlere karşı etkin ve kuvvetli bir yanıt oluşmasında sitokinlerin büyük önemi bulunmaktadır. Sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması da doğal olarak vücutta pek çok aksaklığa neden



olabilmektedir. Bu nedenle sitokinler arasında denge sağlamak amacıyla dışarıdan yapılan sitokin desteği veya inhibisyonu ile günümüzde farklı tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada kanser hastalarının bağışıklık sistemini aktive etmek için sitokin tedavisi önemli bir yer tutmuştur. Ve mevcut klinik kanser araştırmalarına önemli bir katkıda bulunmaya devam etmektedir [10,11,12].

Sitokinler hemen hemen her biyolojik süreci etkiler. Bunlar; embriyonik gelişim, hastalık patogenezi, enfeksiyona spesifik olmayan tepki, antijene spesifik tepki, bilişsel işlevlerdeki değişiklikler ve dejeneratif yaşlanma süreçlerinin ilerlemesini içerlektedir. Buna ek olarak, sitokinler kök hücre farklılaşması, aşı etkinliği ve allogreft reddinin bir parçasıdır. Çoklu biyolojik özellikler veya pleiotropizm bir sitokinin ayırt edici özelliğidir. Sitokin terimi interferonları, interlökinleri, kemokin ailesini, mezenkimal büyüme faktörlerini, tümör nekroz faktör ailesini ve adipokinleri kapsamaktadır. Sitokinler fonksiyonel sınıflara ayrılabilir. Örneğin bazı sitokinler öncelikle lenfosit büyüme faktörleridir, diğerleri pro-enflamatuvar veya anti-enflamatuvar moleküller olarak işlev görürken diğer sitokinler antijene karşı bağışıklık tepkisini polarize eder. Son 25 yılda sitokinler insan hastalıklarında tanı, prognostik ve terapötik ajanlar olarak tıp alanında önemli bir yer tutmuştur. Sitokinler bugün hemen hemen her disiplinde incelenmesine rağmen sitokin aracılı etkiler inflamasyon, immünoloji, ateroskleroz ve kanser alanlarını belirler. Örneğin kemokinler ve reseptörleri iltihaplanma, HIV-1 patogeni, lenfosit kaçağı ve otoimmün hastalık üzerinde etkilidir. Bazı kronik hastalıklar 'otoenflamatuvar' yollarla yönlendirilirken, diğerleri 'otoimmün' mekanizmaların klasik özelliklerine sahiptir. Sitokinler, reseptörlerin ve sinyal kaskadlarının ortaya çıkmasından önce hücre içi moleküller olarak tanındı. Sitokin benzeri aktiviterler, drosophila gibi omurgasızlarda konakçı savunma ve onarımında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Poikilotermik kertenkelelerde hayatta kalma mekanizması olarak vücut sıcaklığında sitokin aracılı bir artış gösterilmiştir [13]. Tarih, enfeksiyonların toplumlar üzerindeki yıkıcı etkilerinin örnekleriyle doludur. Ve sitokin aracılı olayların bu salgıların patolojik süreçlerinin altında kaldığı iddia edilebilir. Sitokin biyolojisi, 'irin' in üretimi için gereklidir. Mikroskop keşfinden çok önce, irin içeren eksüdalar, ateş, lokal şişlik ve ağrı varlığı kaydedilmiştir. İlk zamanlar sitokinler, sadece lenfositlerden salgılandığı düşünüldüğü için 'lenfokinler' olarak adlandırılmıştır. Fakat daha sonra bu tanımlanın yanlış olduğu anlaşılmıştır. Sitokinlerin çoğu vücut hücrelerinden sentez edildiği gösterilmiş ve 'sitokinler' olarak adlandırılmıştır. Eritrositler hariç her hücre bir sitokine yanıt vermenin yanı sıra sitokin üretebilir. Lenfosit fonksiyonlarının düzenleyicileri olarak çözülebilen faktörler 1970'lerin ortalarına kadar araştırılmamıştır. İlk tanımı Igal Gery ve Byron Waksman [14] ve daha sonra T hücresi büyüme faktörü



tarafından [15] ‘lenfosit aktivasyon faktörü’ olarak tanımlanmıştır. Mycobacterium tuberculosis gibi birkaç hücre içi mikroorganizmaya karşı savunma için gerekli olan interferon (INF-c), ayrıca birkaç otoimmün hastalığın patogeneğinde önemli bir sitokindir. ‘kötü sitokine karşı iyi sitokin’ konusu terapötik arenada önemli bir yer almaktadır. IL-2, sitotoksik T hücrelerinin üretimi için gereklidir ve birkaç aşı için temel oluşturur buna karşın bu sitokin graft- host hastalığını yönlendirir ve kemik iliği transpalantasyonunun başarısını sınırladığıdır. Bir sitokinin, bir hücrenin ürettiği ve başka bir hücreye etki eden, hedef hücrenin işlevinde bir değişiklik meydana getirmek için çözülebilir faktör olarak tanımlanamaması, sitokinlerin hormon benzeri moleküller olduğunun göstergesidir. Bir bakıma sitokinleri bağışıklık ve enflamatuvar yanıtların ‘hormonları’ olarak düşünebiliriz. Bununla birlikte sitokinlerin çeşitli özellikleri bu tanımdan uzaktır. Örneğin lenfoid organlarda, sitokinlerin antijene humoral ve hücresele bağışıklık tepkisindeki rolü esas olarak parakrin ve juktakrin aktiviteleri için lokaldır. Ek olarak hormonlar belirli bir doku veya hücrenin birincil ürünleridir. Sitokinler çoğu hücrenin ürünüdür. Ayrıca hormonlar hücre içerisinde depolanabilir. Sitokinlerin salınımı ise hücre uyarıldığı zaman kısa süreli ve belirli miktardadır. Sistemik bir enflamatuvar yanıt sırasında, sitokinler de endokrin olarak hareket edip uzaktaki hücreleri etkileyebilirler. Molar bazda sitokinler hormonlardan çok daha güçlüdür. Bugün sadece tek bir gen ürünü olarak bir sitokinden değil aynı zamanda sitokin familyalarından da söz edilmektedir. TNF ailesi, her biri ayrı bir gen ürünü olan hücre ölümü gibi biyolojik özelliklerde önemli bir aktiviteye sahip 20’den fazla üye içerir. Halen 33 interlökin olmasına rağmen IL-1 ailesinin 11 üyesi vardır ve IL-1a, IL-1b, IL-18 ve IL-33’ü içermektedir. En etkileyici ailelerden birisi kemokin ailesidir. Toplamda kemokinler için 30’dana fazla gen vardır. İki yapısal sınıf olmasına rağmen CC kemokinler ve CXC kemokinler kandan dokulara hücre göçünü düzenler. Bazı sitokinler antijen sunum sürecinde dendritik hücrelere yardımcı olur, bu da T hücrelerinin üretilmesi ve nötralize edici antikorların üretilmesi ile sonuçlanır. Sitokinler, bağışıklık sisteminin otoimmün hastalıklarda kendisine karşı dönmesiyle tahribat yaratır. Enfeksiyon sırasında, enfeksiyon ortadan kaldırıldıkça ve genler histon deasetilazlar tarafından bastırılma durumlarına geri döndükçe sitokin fırtınası azalır. Sitokin genleri kapanmadığı zaman, ürünleri bağışıklık sistemine egemen olan kronik aktive edilmiş hücreler haline getirilmektedir. Otoreaktif hücreler, devam eden ve ölmeyen hücrelerdir. Otoimmün hastalık için çoğu anti-sitokin tedavisi, sitokinlerin enflamatuvar ve doku yeniden modelleme süreçleri üzerindeki etkilerini hedeflemektedir. 1970’lerin sonlarında çözülebilir faktörlerin (sitokinlerin) biyolojik aktiviteleri ile ilgili ilerleme kaydedilerek ilaç endüstrisinde bu alana ilgi artmaya başladı. Aslında biyoteknoloji endüstrisinin gelişimi, sitokin biyolojisindeki özellikle c DNA ve rekombinant sitokinlerin incelenmesi gibi gelişmelere bağlanabilir.



1980'lerin başında ilk sitokinlerin (INF-alfa, IL-1 ,IL-2 ve TNF-alfa gibi) klonlanması, 1984 yılında AIDS neden olan HIV-1 in keşfi ile sitokinlerin önemini ortaya koymuştur. IL-1 ve IL-2'nin terapötik kullanımı, AIDS'in bağışıklık eksikliği ile mücadele için doğal immuno-uyarıcı olarak büyük umut vaat etmiştir. Aynı zamanda immuno-uyarıcı sitokinler kanser tedavisi gören hastalara enjekte edilerek kanserin immunosupresyonunu tersine çevirebileceğini düşündürmüştür. Ve bu hastaların tedavisine yönelik hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar devam etmiştir. Bir sitokinin aktivitesini spesifik olarak bloke eden ajanların kullanımı, o sitokinin hastalığı veya immünolojik bir yanıtta rolünü tanımlamaktadır. Her ne kadar nötrleştirme stratejileri ile hayvan modellerinde sitokinlerin bloke edilmesi hastalığın patogenezinde veya ilerlemesinde bir sitokinin önemini ortaya koysa da insanlarda kullanım onayı nihai hedef olmaya devam etmektedir. Otoimmün hastalıkların patogenezinin temeli, bağışıklık tepkisinin polarizasyonu ve sitokinler tarafından kontrol edilen T düzenleyici hücrelerin üretilmesidir. Th 1 tepkisi, otoimmün hastalıklarda ve allogreft reddinde T hücrelerin IL-2 ve IFN- γ 'nin aktiviteleri tarafından domine edilirken, IL-4 ve IL-13 ve muhtemelen IL-33, antikor üretiminin baskın olduğu bir Th 2 tepkisini teşvik etmek için işlev görür. Uzun süredir tümörlerin in vivo ve in vitro çalışmalarında TNF'nin ateş gibi IL-1'in proenflamatuvar etkileri ile birçok özelliği paylaşan pro enflamatuvar bir sitokin olduğu gösterilmiştir. 'Cachetin' in (TNF için kullanılan isimlerden biri) kronik otoimmün ve enflamatuvar hastalıklardaki patolojik değişikliklerin bir kısmını oluşturmaktadır. Günümüzde TNF'nin bloke edilmesi terapötik bir başarı oluşturmaktadır. Sitokinlerin isimlendirilmesi moleküllerin özelliklerine ve görevlerine göre yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada viral genomların sitokin reseptörleri ve kaspaz inhibitörleri dahil olmak üzere memeli sitokinlerine oldukça homolog molekülleri kodladığı keşfedilmiştir [16]. Virüsler bu gen ürünlerini konağın enfeksiyonu ortadan kaldırmayı amaçlayan bağışıklık tepkisini önlemek için kullanır. Bu genlerin viral bir genomdan silinmesi, virüsün virülansını önemli ölçüde azaltır ve konakçı tarafından bir bağışıklık saldırısına izin verir. Buna en iyi örnek memeli molekülüne oldukça homolog olan viral IL-18 bağlayıcı proteindir. İnsan IL-18 aktivitesini nötralize etmektedir [17,18]. Son 10 yıl içerisinde sitokinlerin başka bir özelliği daha ortaya çıkmıştır. Hem kendi hücre yüzey reseptörüne bağlanan bir molekül hem de aktivitesi için hücre hücre temasının olduğu jukstakrin mekanizmasını kullanan bir membran proteini olarak işlev göstermektedir [19].

Ayrıca endometriozis gelişiminde çeşitli bağışıklık hücreleri aktif rol oynamaktadır, ancak T lenfositlerin ve bunlarla ilişkili sitokinlerin hastalık gelişiminde çok önemli olduğuna inanılmaktadır [20]. Stimülasyon ve aktivasyonu takiben, T lenfositleri bağışıklık yanıtlarının iletimine, ilerlemesine ve düzenlenmesine katkıda bulunur. Yayınlanmış birkaç makale



endometriozisli kadınlarda periton sıvısı içinde yardımcı T 1 hücre (Th1) alt kümesiyle ilişkili pro-enflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerini bildirmiştir [21,22]. Endometriozisli kadınlarda TNF-alfa , IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerin artmış seviyeleri önceki çalışmalarda bildirilmiştir [23,24]. Bu enflamatuvar sitokinlerin kadın üreme sistemi, sperm veya embriyo üzerindeki toksik etkileri endometriozisli kadınlara gözlenen infertiliteye neden olabilir [25,26]. Diğer yandan birçok çalışma Th2 yanıtının rolünü vurgulamış ve endometriozisli kadınlarda yüksek IL-4 ve IL-10 düzeylerini bildirmiştir [27,28,29]. Ayrıca, düzenleyici T hücresi (Treg), IL-10 ve TGF-21 gibi hücreler düzenleyici sitokinlerin üretimi yoluyla enflamatuvar yanıtların şiddetini modüle eder [30]. Endometriozisli kadınların periton sıvısında Treg hücrelerinin artmış aktiviteleri bildirilmiştir [31,32].

Endometriozis ile bağlantılı enflamatuvar yanıt, doku onarımı ve neovaskülarizasyon periton sıvısındaki makrofajların salgıladığı sitokinler sebebiyle görülmektedir. Sitokinlerden özellikle IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α endometriozis patogenezinin sorumlu tutulmakta ve aşırı sitokin salınımı infertiliteye yol açmaktadır [33,34]. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarındaki sitokin miktarının artışına peritoneal makrofajların, lenfositlerin, mezotelyal hücrelerin ve ektopik endometrial lezyonların sebep olduğu düşünülmektedir. Endometriozisli kadınlarda özellikle peritoneal makrofajların aktivitesi ve sayısı artmış olarak bildirilmiştir. Aktif peritoneal makrofajlar periton sıvısına IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve VEGF ‘yi de içeren farklı sitokinleri salgırlar [35,36].

Son yapılan çalışmalar, yeni T hücre alt ünitelerinden Th17 üzerine yoğunlaşmakta, bu hücrelerin IL-17 salgılayarak kronik inflamasyon ve fungal infeksiyondan korumada rolleri nedeniyle IL17 salgıladığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, T regülatör (Treg) hücreler ve Th17 hücrelerin gebeliğin oluşumu ve devamı için regülatör ve efektör hücreler olarak yer aldığıyla ilgili giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Birçok araştırmacı bu iki grup hücre arasındaki denge bozulduğunda, bunun sonucunda implantasyon başarısızlıkları ve gebelik bozukluğuna yol açabileceğini öne sürmektedirler. Santner-Nanan ve ark. Tarafından normal gebelikte periferik kan Treg hücrelerinin artmış popülasyonunu ve azalmış periferik Th17 hücre popülasyonu olduğu bildirilmiştir [37]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, T regülatör hücrelerin gebelikte immün toleransın gerekli araçlarından biri olduğu gösterilmiştir [38]. Regülatör T (Treg) hücreleri, Th1, Th2 ve Th17 hücreleri gibi efektör T hücrelerinin fonksiyonunu düzenlemektedir [39].

Sonuç

Sitokinler, pek çok hücre tarafından salgılanan ve immün yanıtı değiştirebilme yeteneğine sahip küçük hücre sinyal protein molekülleridir. Sitokinler ayrıca hematopoez, embriyogenez gibi pek çok biyolojik



mekanizmada da etkin rol almaktadır. Konağın patojenlere karşı direncinde önemli rol oynayan sitokinler doğal ve edinsel immün yanıt arasında ilişki oluşturabilmektedir. Sitokinler farklı hücre tipleri üzerine etki ederek gerekli olan immün yanıtın vücut savunması için en uygun biçimde şekillendirilmesine büyük katkı sağlamakta, immün yanıt sırasında lenfositlerin büyüme ve farklılaşmaları üzerine etki göstererek immün yanıtın şiddetini ve şeklini düzenleyebilmektedir.

Referanslar

1. Abbas AK, Lichtman AH. Temel İmmünoloji (İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları) (çev: Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Günnur Deniz). 1. baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007; s.1-20.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 2nd edition, London: W.B. Saunders. 1994; p.187-222.
3. Jenkins DJ, Romig T, Thompson RC. Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp.--a global update. *Int J Parasitol.* 2005; 35 (11-12): 1205-19.
4. Hernandez-Pomi A, Borrás-Salvador R, Mir-Gisbert A. Analysis of cytokine and specific antibody profiles in hydatid patients with primary infection and relapse of disease. *Parasite Immunol.* 1997; 19: 433-8.
5. Dematteis S, Baz A, Rottenberg M, Fernández C et al. Antibody and Th1/Th2type responses in BALB/c mice inoculated with live or dead *Echinococcus granulosus protoscoleces*. *Parasite Immunol.* 1999; 21(1): 19-26.
6. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato C, Podgac S. Interleukin in endometriosis associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction.* 2019; 158: 1-12.
7. Harrity C, Shkrobot L, Walsh D, Marron K. ART implantation failure and miscarriage in patients with elevated intracellular cytokine ratios: response to immune support therapy. *Fertil Res Pract.* 2018; 17: 4:7.
8. Buscher U, Chen FC, Kentenich H, Schmiady H. Cytokines in the follicular fluid of stimulated and non-stimulated human ovaries; is ovulation a suppressed inflammatory reaction? *Hum. Reprod.* 1999;14(1): 162-6.
9. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the



- menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(8): 3112–8.
10. Kevin C. Conlon, Milos D. Miljkovic, and Thomas A. Waldmann. Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of interferon & cytokine research.* 2019; 39 (1): 6-21.
 11. Ammayappan, A., C. G. J. Upadhyay, Jr., and V. N. Vakharia. 2009. Identification of sequence changes responsible for the attenuation of avian infectious bronchitis virus strain Arkansas DPI. *Arch. Virol.* 2009; 154: 495–499.
 12. N. Ambepitiya Wickramasinghe, R. P. de Vries, A. Groñne, C. A. M. de Haan and M. H. Verheije, Binding of avian coronavirus spike proteins to host factors reflects virus tropism and pathogenicity. *Journal of Virology*, 2011; 85(17): 8903-8912.
 13. Bernheim, H. A. and Kluger, M. J., Fever and antipyresis in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. *Am. J. Physiol.* 1976; 231: 198–203.
 14. Gery, I. and Waksman, B.H., Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *J. Exp. Med.* 1972; 136: 143–155.
 15. Mier, J.W. and Gallo, R.C., Purification and some characteristics of human T-cell growth factor from phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte conditioned media. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980; 77: 6134–6138.
 16. Ray, C. A., Black, R. A., Kronheim, S. R., Greenstreet, T. A., Sleath, P. R., Salvesen, G.S. and Pickup, D.J., Viral inhibition of inflammation: Cowpox virus encodes an inhibitor of the interleukin-1 β converting enzyme. *Cell*, 1992; 69: 597–604.
 17. Novick, D., Kim, S.-H., Fantuzzi, G., Reznikov, L., Dinarello, C. A. and Rubinstein, M., Interleukin-18 binding protein: A novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity*, 1999; 10: 127–136.
 18. Xiang, Y. and Moss, B., Correspondence of the functional epitopes of poxvirus and human interleukin-18-binding proteins. *J. Virol.* 2001; 75: 9947–9954.
 19. Kaplanski, G., Farnarier, C., Kaplanski, S., Porat, R., Shapiro, L., Bongrand, P. and Dinarello, C.A., Interleukin-1 induces interleukin-8 from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. *Blood*, 1994; 84: 4242–4248.



20. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril*. 2001; 76: 1-10.
21. Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N, Maheux R. Endometriosis: Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. *Hum reprod*, 1996; 11: 2269-75.
22. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40:96-102.
23. Othman EER, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 137: 240–6.
24. Overton C, Fernandez-Shaw S, Hicks B, Barlow D, Starkey P. Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain. *Hum Reprod*. 1996; 11:380-6.
25. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 1522-6.
26. Gomez-Torres MJ, Acien P, Campos A, Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocytes populations. *Hum Reprod*. 2002; 17: 777-81.
27. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2005; 84:1705-11.
28. Gazvani MR, Christmas S, Quenby S, Kirwan J, Johnson PM, Kingsland CR. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod*. 1998; 13:1957-61.
29. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA Jr, Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod*. 2007; 22:1373-9.
30. Corthay A. How do Regulatory T Cells Work? *Scand J Immunol*. 2009; 70:326–36.



31. Berbic M, Fraser IS. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2011; 88:149-55.
32. Podgaec S, Barbeiro DF, Gueuvoghlanian-Silva BY, Bellelis P, Abrao MS, Baracat EC. Foxp3 expression in deep rectosigmoid endometriosis lesions and its association with chronic pelvic pain. *J Reprod Immunol.* 2014; 104-105:96-9.
33. Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod.* 2001; 7(2):163-8.
34. Ilie I, Ilie R. Cytokines and Endometriosis - the Role of Immunological Alterations. *Biotechnol Mol Biol Nanomedicine.* 2013; 1(2):8-19.
35. Wu M-Y, Ho H-N. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003; 49(5):285-96.
36. Aksak T. Adana, Normal insan endometriyumu ve endometriotik dokularda monosit kemotaktik protein-2 ve tümör nekroz faktör alfa dağılımının immünohistokimyasal olarak gösterilmesi (Yüksek lisans tezi), Yayınlanmış tez, Adana, 2011.
37. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, Nanan R: Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol.* 2009; 183:7023-7030.
38. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:301-308.
39. Akbar AN, Vukmanovic-Stejic M, Taams LS, Macallan DC: The dynamic coevolution of memory and regulatory CD4+ T cells in the periphery. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:231-237.

CHAPTER
13

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Pediatric Diş Hekimliğinde Döner Aletler (Tuğba Yiğit)





Pediatric Diş Hekimliğinde Döner Aletler

Tuğba YİĞİT

*Uşak Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Uşak
E-mail: tugba.yigit@usak.edu.tr*

Giriş

Pediatric diş hekimliğinde, nekrotik süt azı dişlerinin erken kaybı önemli bir problemdir.¹⁻³ Modern pedodontik uygulamada, bu tür dişlere pulpektomi uygulanması, çekim yerine tercih edilen bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.^{4,5} Pulpektominin başarısı temel olarak kök kanal sistemlerinin biyomekanik hazırlanmasına bağlıdır.⁶ Kök kanal hazırlığı için süt dişlerinde manuel enstrümantasyon yaygın olarak kullanılsa da, hasta işbirliği ve zaman ile ilgili kısıtlamalar vardır.^{6,7} Bu nedenle, çok sayıda pratisyen, günümüz pratiğinde döner aletlerin faydalarını araştırmaktadır.⁸

Döner aletler, endodonti alanında bir dikkat çekici bir sıçraması yapmıştır.⁹ Bu değişiklikler, pediatric diş hekimliğinde de döner aletlerin kullanılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, farklı kök kanal morfolojisi ve daha ince kök dentini süt dişlerinde döner alet kullanımını sınırlandırmıştır.^{3,4,10} Bu tür kısıtlamaların üstesinden gelmek ve istenmeyen komplikasyonları önlemek için modifiye edilmiş protokoller geliştirilmiştir.¹¹⁻¹³ Barr ve ark.,⁴ NiTi döner eğelerin kalıcı dişlerdeki biyomekanik hazırlık ilkelerinin aynısını süt azı dişlerinde de kullanılabileceğini savunmuştur. Birçok yazar, süt dişlerinde Profile, ProTaper, Mtwo, FlexMaster, Light Speed LSX, Hero 642, K3 ve WaveOne döner eğelerin klinik başarısını bildirmiştir.^{1,2} Son zamanlarda, Kedo-S (ilk pedodontik döner alet sistemi) pediatric endodonti alanında büyük bir atılım yapmıştır.¹⁴

ProFile 0.04 (Dentsply Maillefer)

ProFile sisteminin çapraz kesitinde radial alanlarla birlikte U şekilli bir tasarım ve paralel merkezi bir kor izlenmektedir. Yan kesitten izlendiğinde 20° heliks açısına, sabit bir sarmal yapısına ve kesici olmayan bir uç tasarımına sahip olduğu gözlenmektedir.

Barr ve ark.⁴ ve Crespo ve ark.¹⁶ pulpektomiye, standart bir giriş ve koronal dokunun çıkarılmasıyla başlamıştır. Kanal boyutuna daha uyumlu olan NiTi ProFile 0.04 eğeleri seçilmiştir. Döner alet, radyograf ile belirlenen hesaplanan çalışma uzunluğuna kadar 150-300 rpm gibi yavaş bir hızda ilerletilmiştir. Kanallar temizlenmiş ve son eğeye kadar sırası ile eğe büyütülerek kanallar şekillendirilmiştir. Eğe yivlerinin distorsiyon açısından sık sık incelenmesinin önemli olduğu ve eğenin 5 süt dışında kullanıldıktan sonra atılabileceği önerilmektedir. Kanalların sık sık irrigasyonu gerekmektedir. Süt dişlerinin kanal preperasyonlarının daimi dişlere göre daha kolay olması nedeni ile crown-down tekniğinin kullanımı



önerilmektedir. Kök kanalının orijinal yolunun korunması oldukça önemlidir. Ni-Ti döner eğelerin, süt dişlerinde kök kanal hazırlığı için kullanımı, uygun maliyeti, daha az zaman gerektirmesi ve öngörülebilir sonuçlar elde edilebilmesi nedeni ile tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, takibi olmayan sadece iki klinik vakanın çalışmanın sonuçları bildirilmiştir. Silva ve ark.⁷ ve Canoğlu ve ark.¹⁷ rotary Profile 0.04 sistemi ile 35 boyutuna kadar kök kanallarının enstrümantasyonunu yapmıştır. Daha sonra 40, 45 ve 50 numaralı eğeler kullanılarak step-back tekniği uygulanmıştır.

ProTaper (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre)

Crown-down prosedürü için 3 adet şekillendirici ve orta 3'lüden düz bir geçişle preparasyonun derin formunu ve apikal şekillendirmeyi sağlayan 3 adet bitirici eğe olmak üzere 6 adet aletten oluşan bir konseptte sahiptir.^{18,19} Kuo ve ark.⁶ ProTaper NiTi döner sistemin SX egesi ile kanal ağızından yaklaşık 3 mm ilerlemiştir. Uygun bir yüzey elde etmek için hafif bir bukkolingual eğeleme hareketi kullanılmıştır. S2 egesi daha sonra hesaplanan çalışma uzunluğuna kadar kanala yerleştirilmiş ve direnç noktasıyla karşılaşıldığında, kırılma riskinden kaçınmak için zorlanmamıştır. Sadece SX ve S2 eğeleri kullanılarak lateral perforasyonun önlenilebileceği sonucuna varılmıştır. SX eğelerinin kademeli azalan eğimi, dentini selektif bir şekilde prepare edebilmektedir. S1 ve F serisi apikal dentini fazla miktarda uzaklaştırması nedeni ile kullanılmamıştır. Azar ve ark.¹² enstrümantasyonda biraz değişiklik yaparak crown-down tekniğini uygulamış, kanalın koronal üçlüsünde S1, orta üçlüsünde S2 kullanmış, F1 ile çalışma boyuna kadar genişletme sağlamıştır. Pinheiro ve ark.,¹³ 300 rpm hızında ve 3 N / cm torkta S1 ve S2 ProTaper eğelerini, süt molar kök kanallarını şekillendirmek için kullanmıştır. F1 ve F2 eğeleri, 300 rpm hızda 2 N / cm torkta, antikorvatür eğeleme yöntemi ile uygulanmıştır.

Hibrit Tekniği

Pinheiro ve ark.²⁰ ProTaper sistemi ve K-tipi el eğelerini, kombine kullanarak hibrit tekniği uygulamıştır. Kök kanalları başlangıçta 15 K boyutunda bir ege yardımı ile manuel olarak ve ardından S1 ve S2 döner ege ile hazırlanmış; daha sonra 15 ve 20 K-eğeleri ile manuel olarak ve F1 döner egesi ile devam edilmiştir. Son olarak, 25 K egesi ve F2 döner egesi ile enstrümantasyon yapılmıştır.

Flex-Master (VDW, Munich, Germany)

Konveks kesite, kesici olmayan uç yapısına sahiptir. ISO 15-70 numaraları arasındaki boyutlara sahiptir.²¹ Bahrololoomi ve ark.²² modifiye crown-down tekniğini 35 / 0.06, 35 / 0.04, 30 / 0.06 ve 40 / 0.02 taperlı, uzunluğu 25 mm olan Flex-Master eğeler ile uygulamıştır. İlerleme ve çekme hareketi ile



enstrümantasyon yapılmıştır. Direnç hissedildiğinde aletler çıkarılıp, bir sonraki eğeye geçilmiştir. Makarem ve ark.,²³ randomize kontrollü bir klinik çalışma ile Flex-Master sistemini ikinci süt azı dişlerin pulpektomisinde kullanmışlar ve üstün radyografik bulgular, çalışma süresinin kısalması gibi avantajlar sağlamışlardır. Moghaddam ve ark.³ Flex-Master eğe sisteminin kanal ağızı şekillendirici -"Introfile"- ile kök kanalının servikal üçlüsüne ulaşılan kadar genişletmişlerdir. İlk olarak direnç hissedilene kadar 25/0.04 döner eğe kullanılmış ve bunu takiben çalışma uzunluğuna 25 / 0.02 döner eğesi ile ulaşılmıştır.

Hero (Micro-Mega, Besancon, Fransa)

Bu aletler, ikinci nesil döner sisteme bir örnektir. HERO, rotasyonda yüksek elastikiyet anlamına gelmektedir. HERO şekillendiriciler trihelikal, keskin oluk tasarımına sahiptir.²⁴ Kummer ve ark.,²⁵ Hero 642 sistemini crown-down tekniği ile % 2 ve% 4 taperı olan 21 mm NiTi aletlerle yapılmıştır. 3 aletten oluşan bir sistem kullanılmıştır:

- (1) Boyutu 30 taperı 0.04 olan eğe ile çalışma uzunluğundan 2 mm kısa
- (2) Boyutu 35 taperı 0.02 olan eğe ile çalışma uzunluğunda
- (3) Boyutu 40 taperı 0.02 olan eğe ile çalışma uzunluğunda.

Her Hero enstrümanı, nazıkçe itme ve çekme hareketiyle kanala yerleştirilmiştir. Ozen ve ark.²⁶ kök kanallarının enstrümantasyonu için Protaper ve Hero 642 kullanmıştır. Takip edilen protokol, ProTaper sistemi SX, S1 ve S2 eğeleriyle crown-down tekniği uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Takiben çalışma uzunluğuna kadar F1, F2 ve F3 kullanılmıştır. Hero 642 ile kanalın hazırlanması için crown down tekniği ile % 2 ve% 4 taperlı eğeler kullanılmıştır.

Mtwo (VDW, Munich, Germany)

"İtalik S" kesitli, sabit tapera, iki kesici yüzeye ve kesici olmayan uç yapısına sahip yeni nesil NiTi döner aletidir.²⁷ Azar ve ark.²⁸ dört adet 21 mm Mtwo eğesini (10 / 0.04 , 15 / 0.05, 20 / 0.06 ve 25 / 0.06) süt dişlerinde çalışma uzunluğuna kadar maksimum 280 rpm hızda crown-down tekniği ile uygulamışlardır.

K3 (SybronEndo, Orange, California)

Asimetrik olarak yerleştirilmiş 3 adet radial alana ve nötre yakın pozitif bir rake açısına sahiptirler. Değişken bir kor yapısı ayrıca kesici olmayan uç yapısı bulunmaktadır.^{29,30}

Enstrümantasyona 0.06 taper eğe ile başlanılmıştır. Kanallar artan taperlı 3 eğe ile crown-down tekniği kullanılarak genişletilmiştir. Her eğenin kullanımından sonra, kök kanalları 1 ml %1 NaOCl ile irrig edilmiştir. Döner eğeler, 350 rpm'de ve yavaş torkta bir X-Smart motor ile



kullanılmıştır. Rosa ve ark.³¹ ise 250 rpm hızda, sırası ile 25/0.8, 30/0.6, 25/0.4, 25/0.2 eğelerini kullanarak crown-down tekniği ile enstrümantasyon yapmıştır.

Light Speed (SybronEndo)

Büyükükleri 20-100 boyutunda değişmektedir. Kısa kesici alan ve uzun kesici olmayan ucu bulunmaktadır. Vieyra ve ark.,³³ kök kanallarında Light Speed LSX ve ProTaper kullanmıştır. Kanal hazırlamada ön dişler için 50 numaraya ve azı dişleri için 40 numaraya kadar Light Speed LSX aletleri kullanılmıştır. Protaper da orifisi genişletmek için SX döner ege ile ve daha sonra tam çalışma uzunluğuna S1 – F2 eğesi ile enstrümantasyon yapılmıştır. Musale ve ark.,³⁴ üreticinin önerilerine göre süt azı dişlerinin enstrümantasyonunda ProFile, ProTaper, Hero Shaper ve K-Files kullanmıştır. Döner aletlerle kısalan hazırlık süresinin hasta işbirliğini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Ancak Madan ve ark.,³⁵ kök kanallarının temizlenmesi sırasında geçen sürenin, K eğeleri ile ProFile'den istatistiksel olarak daha kısa sürdüğü bildirmiştir. Katge ve ark.³⁶ Wave One ve Pro Taper'ın, özellikle koronal ve orta üçlüde manuel enstrümantasyona kıyasla daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Özen ve ark.²⁶ Hero 642 döner sistem ile %22 oranında perforasyon yapıldığını göstermiştir. Bu nedenle, her bir döner alet dikkatle kullanılmalı, özellikle aşırı eğimli kanallarda beklenmedik lateral perforasyona engel olunmalıdır. Elmsallati ve ark.³⁷ K3 döner sisteminin süt dişlerinin kök kanal duvarlarında minimum aşınma oluşturduğunu bildirmiştir. Yoshimine ve ark.³⁸, K3 ve RaCe'nin eğimli kanalların apikal enstrümantasyonunda kullanılması gerektiğini bildirmiş, ProTaper sisteminin bağıl sertliğinin kanal eğriliğinin azalmasına, apikal yer değiştirmenin ve düzensizliğin artmasına neden olduğunu gösterilmiştir.

Twisted Files

Son zamanlarda, üçüncü nesil NiTi döner aletlerinde tamamen farklı bir üretim süreci ile R fazı teknolojisine sahip twisted ege (TF) üretilmiştir. R-fazı ısıl işlem, metal büküm ve özel yüzey işleme (deoksidasyon) ile 3 fazdan oluşmaktadır. Bu süreçlerin alet direncini arttırdığı, daha fazla esneklik sağladığı ve kesiciliğinin koruduğu bildirilmiştir.³⁹ Prabhakar ve ark.,⁴⁰ ProTaper döner sisteme göre twisted eğelerin daha etkin kesme verimliliği olduğu göstermiştir. Bu aletler çağdaş pedodontik ekipmanlarla verimli bir şekilde birleştirilebilir.

Kedo-S14 (Reeganz Dental Care)

Dr Ganesh Jeevanandan tarafından üretilen Kedo-S14 yalnızca süt dişlerini şekillendirmek için geliştirilen ilk döner alet sistemidir. 2016 yılında piyasaya sürülmüştür. 16 mm uzunluğunda üç farklı ege içermektedir — D1,



E1, U1. D1, dar kanallı süt azı dişleri; E1, geniş kanallı süt azı dişleri; U1, süt kesici dişleri için tasarlanmıştır. ≤ 250 rpm hızında işlevsel hale getirilirler.

Bu sistem, süt dişi kök kanallarının mümkün olan en kısa sürede şekillendirilmesi için güvenli ve basit bir teknik sağladığını iddia etmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar henüz etkinliğini doğrulamamaktadır.⁴¹

Sonuçlar

Döner aletler, her geçen gün daha verimli ve yeni sistemlerin tanıtıldığı, araştırmaların devam ettiği bir süreçte bulunmaktadır. NiTi döner aletlerin tasarımı ve esnekliği, yalnızca eğimli kanalların orijinal anatomisini korumakla kalmayıp, aynı zamanda prosedür hatalarını da azaltmaktadır. Hızlı prosedürlere izin vermekte, böylece pediatrik diş hekimliğinde çok önemli olan hasta kooperasyonunu artırmaktadır. Bununla birlikte, dokunma hassasiyetinde azalma olduğundan, hekimin tecrübesi çalışma uzunluğunu kontrol etmek için oldukça önemlidir. Yüksek maliyeti ve eğitim gerektirmesi, NiTi döner sistemlerin kısıtlamaları arasında yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Farhin K, Devendra P, et al. Application of Rotary Instrumentation in Paediatric Endodontics – A Review. *Int J Prev Clin Dent Res* 2014;1(3):48–52.
2. George S, Anandaraj S, et al. Rotary endodontics in primary teeth – A review. *Saudi Dent J* 2016;28:12–17.
3. Moghaddam KN, Mehran M, et al. Root canal cleaning efficacy of rotary and hand files instrumentation in primary molars. *Iran Endod J* 2009;4(2):53–57.
4. Barr ES, Kleier DJ, et al. Use of nickel titanium rotary files for root canal preparation in primary teeth. *Pediatr Dent* 2000;22:77–78.
5. Ochoa-Romero T, Mendez-Gonzalez V, et al. Comparison between rotary and manual techniques on duration of instrumentation and obturation times in primary teeth. *J Clin Pediatr Dent* 2011;35(4):359–363.
6. Kuo CI, Wang YL, et al. Application of Ni-Ti rotary files for pulpctomy in primary molars. *J Dent Sci* 2006;1:10–15.
7. Silva LA, Leonardo MR, et al. Comparison of rotary and manual instrumentation techniques on cleaning capacity and instrumentation time indeciduous molars. *J Dent Child* 2004;71:45–47.



8. Dey B, Jana S, et al. A Comparison of Ni-Ti Rotary and Hand Files Instrumentation in Primary Teeth – A Review Article. *Int J Oral Health Med Res* 2016;3(2):59–62.
9. Walsch H. The hybrid concept of nickel–titanium rotary instrumentation. *Dent Clin N Am* 2004;48:183–202.
10. Finn SB. Morphology of primary teeth, 4th ed.; 1973. pp. 59–70.
11. Nagaratna PJ, Shashikiran ND, et al. In vitro comparison of NiTi rotary instruments and stainless steel hand instruments in root canal preparations of primary and permanent molar. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006;24:186–191.
12. Azar MR, Safi L, et al. Comparison of the cleaning capacity of Mtwo and ProTaper rotary systems and manual instruments in primary teeth. *Dent Res J* 2012;9(2):146–151.
13. Pinheiro SL, Neves LS, et al. Analysis of the instrumentation time and cleaning between manual and rotary techniques in deciduous molars. *RSBO* 2012;9(3):238–244.
14. <https://www.youtube.com/watch?v=eoXwbV4iRQY>.
15. Hsu Y-Y. The ProFile system. *Dent Clin N Am* 2004;48:69–85.
16. Crespo S, Cortes O, et al. Comparison between rotary and manual instrumentation in primary teeth. *J Clin Pediatr Dent* 2008;32: 295–298.
17. Canoglu C, Tekcicek MU, et al. Comparison of Conventional, Rotary, and Ultrasonic Preparation, Different Final Irrigation Regimens, and 2 Sealers in Primary. *Molar Root Canal Therapy* 2006;28(6):518–523.
18. Ruddle CJ. The ProTaper technique. *Endodontic Topics* 2005;10:187–190.
19. Clauder T, Baumann MA. ProTaper NT system. *Dent Clin N Am* 2004;48:87–111.
20. Pinheiro SL, Araujo G, et al. Evaluation of cleaning capacity and instrumentation time of manual, hybrid and rotary instrumentation techniques in primary molars. *Int Endod J* 2012;45(4):379–385.
21. Sonntag D. FlexMaster: A universal system. *Endodontic Topics* 2005;10:183–186.



22. Bahrololoomi Z, Tabrizizadeh M, et al. In Vitro Comparison of Instrumentation Time and Cleaning Capacity between Rotary and Manual Preparation Techniques in Primary Anterior Teeth. *J Dent Tehran Univ Med Sci* 2007;4(2):59–62.
23. Makarem A, Ravandeh N, et al. Radiographic assessment and chair time of rotary instruments in the pulpectomy of primary second molar teeth: a randomised controlled clinical trial. *J Dent Res Clin Dent Prospect* 2014;8:84–89.
24. Calas P. HERO Shapers: The adapted pitch Concept. *Endodontic Topics* 2005;10:155–162.
25. Kummer TR, Calvo MC, et al. Ex vivo study of manual and rotary instrumentation techniques in human primary teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:84–92.
26. Ozen B, Akgun OM. A Comparison of Ni-Ti Rotary and Hand Files Instrumentation in Primary Molars. *J Int Dent. Med Res* 2013;6(1):6–8
27. Malagino VA, Grande NM, et al. The Mtwo NiTi rotary system for root canal preparation. *Roots* 2006;3:67–70.
28. Azar MR, Mokhtare M. Rotary Mtwo system versus manual K-file instruments: Efficacy in preparing primary and permanent molar root canals. *Indian J Dent Res* 2011;22(2):363.
29. Mounce RE. The K3 rotary nickel–titanium file system. *Dent Clin N Am* 2004;48:137–157.
30. Gambarini G. The K3 rotary nickel titanium instrument system. *Endodontic Topics* 2005;10:179–182.
31. Rosa FM, Modesto A, et al. Manual and rotary instrumentation techniques for root canal preparation in primary molars. 2014;2:1–5.
32. Barbakow F. The LightSpeed System. *Dent Clin N Am* 2004;48:113–135.
33. Vieyra JP, Enriquez FJ. Instrumentation Time Efficiency of Rotary and Hand Instrumentation Performed on Vital and Necrotic Human Primary Teeth: A Randomized Clinical Trial. *Dentistry* 2014;4:214.
34. Musale PK, Mujawar SA. Evaluation of the efficacy of rotary versus hand files in root canal preparation of primary teeth in vitro using CBCT. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014;15:113–120.



35. Madan N, Rathnam A, et al. K-file vs ProFiles in cleaning capacity and instrumentation time in primary molar root canals: An *in vitro* study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011;29:2–6.
36. Katge F, Patil D, et al. Comparison of instrumentation time and cleaning efficacy of manual instrumentation, rotary systems and reciprocating systems in primary teeth: *an vitro* study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2014;32:311–316.
37. Elmsallati EA, Wadachi R, et al. Debris retention and wear in three different nickel-titanium rotary instruments. *Aust Endod J* 2006;32:107–111.
38. Yoshimine Y, Ono M, et al. The shaping effects of three nickel-titanium rotary instruments in simulated S-shaped canals. *J Endod* 2005;31:373–375.
39. Fayyad DM, Elgendy AAE. Cutting efficiency of twisted vs machined nickel-titanium endodontic files. *J Endod* 2011;37(8):1143–1146.
40. Prabhakar AR, Yavagal C, et al. Twisted vs Protaper Files in Contemporary Pediatric Endodontics. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014;7(2):93–96.
41. Chauhan A, Saini S, Dua P, et al. Rotary Endodontics in Pediatric Dentistry: Embracing the New Alternative. *Int J Clin Pediatr Dent* 2019;12(5):460–463.

CHAPTER

14

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Kemik Doku Arttırma Yöntemlerinde Membranların Yeri
(Umut Yiğit)**





Kemik Doku Arttırma Yöntemlerinde Membranların Yeri

Umut YİĞİT

*Uşak Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Uşak
E-mail: umut.yigit@usak.edu.tr*

Giriş

İmplant cerrahisinin günümüz diş hekimliğinde en çok ilgi çeken alan olan ve sürekli yenilenerek güncellenen özel bir yeri bulunmaktadır. Dental implantlar, diş eksikliğinin hem estetik hem de fonksiyonel olarak ortadan kaldıran en ideal seçenektir. Başarılı bir implant cerrahisi için implantın belli şartları ve standartları yerine getirmesi gerekmektedir. En önemli başarı faktörü ise implantın kemik içerisindeki pozisyonudur. Örneğin; implantın çevresinde bukkalde ortalama 2 mm. ve lingualde 1 mm. sağlam kemik varlığı başarı kriterlerindedir. Ayrıca ‘dental implantlar mevcut kemiğe değil, olması gereken kemiğe yerleştirilmelidir’ gerçekliğinden dolayı bazı ileri kemik cerrahilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik cerrahisinin gerekliliği; artan insan nüfusu, dişsizlik oranı, implant yapan diş hekimi sayısı ile birlikte paralel olarak artış göstermektedir.

İdeale yakın bir kemik mimarisi oluşturmak amacıyla literatürde desteklenen birden fazla cerrahi teknik bulunmaktadır. Bu tekniklerin her birinin birbirine karşı bazı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Bu dezavantajların en önemlileri cerrahinin zorluğu, hasta morbiditesi ve başarısızlıktır. Ortaya çıkan bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak ya da en aza indirmek için kemik cerrahisi gereksinimini ortadan kaldırmak için özel materyaller bulunmaktadır. Fakat bu materyallerin her birisinin farklı farklı karakteristiği bulunmaktadır. Her ne kadar en ideal materyal henüz netleştirilememiş olsa da, kullanılan materyallerin özellikleri iyi bilinmeli, en faydalı ve biyoyumlu olanı tercih edilmeye çalışılmalıdır ¹.

Kemik cerrahisinde vücut dışı kaynaklardan kullanılan, kemik örtüsü olarak da nitelendirilen membranlar başarı için anahtar rol oynamaktadır. Hangi tür membranın nerede ve nasıl kullanılması gerekliliği bu bölümde anlatılmaktadır.

Membranlar

- ◁ Biyoyumluluk
- ◁ Manipasyon kolaylığı
- ◁ Esneklik
- ◁ Perforasyona direnç
- ◁ Defekt bölgesine çökme olmamalı



Bölgeye yumuşak doku migrasyonunun engellenmesi, bakteri ve istenmeyen hücrelerin geçişini engelleyecek yoğunlukta olmalı, sadece küçük molekül ve oksijen geçişine izin vermelidir. Bioinert olmalı, uygulandığı alanda herhangi bir enfeksiyona sebep olmamalıdır. İlk yönlendirilmiş kemik rejenerasyon (GTR) membran uygulaması deneysel olarak 1962’ de Boyne tarafından yapılmıştır ².

Normal membran porları 30-100 μM ’dur. Patojenik bakterilerin boyutları ise genellikle 10 μm ’dan daha küçüktür. Bu sebeple bakterilerin membrandan geçişi ile enfeksiyon, partiküllerin yer değiştirmesi, partiküllerin gereğinden hızlı rezorbe olması ve yapısının bozulması, rejenerasyon başarısızlığı söz konusudur. Bu risklerin ortadan kaldırılması için yeni materyaller üretilmiş ve bazı modifikasyonlar oluşturulmuştur. Bunların en önemlisi de yüksek yoğunluklu PTFE (d-PTFE)’ dir ve 1993’ te oluşturulmuştur ³.

d-PTFE membranlar open regeneration denilen açık bölgelerde başarılı sonuçlar vermektedir. Onun için çekim soketlerinde kullanımları endikedir. Bu membran kullanıldığında soket girişinin herhangi Bir şekilde kapatılmasına gerek yoktur. Membranın por çapı 0.3 μm ’ den dar olduğu için greft bölgesine bakteriyel invazyon ve kontaminaayon riski düşüktür.bu sebeple herhangi bir enfeksiyon riski ya da greft başarısızlık riski düşüktür ⁴.

Rezorbe olmayan membranlar

Yüksek yoğunluklu PTFE (d-PTFE):

- ◁ Sentetik
- ◁ Non-rezorbe
- ◁ Kimyasal olarak stabil

Avantajları

- ~ Ekspoz sırasında güven
- ~ Yumuşak, esnek ve kolay şekil verilebilir
- ~ Primer kapanışa gereksinim yok
- ~ Ekspoz sırasında uzaklaştırmak için ek cerrahiye gerek yok.

Tamamen sentetik, ısı ve basınç altında PTFE hamuru oluşturulmakta ve daha sonra uygun yoğunluk, kalınlık ve pörozite oluşturulmaktadır. Doku rejenerasyon başarısı gayet iyidir ve 30 yılı aşkın bir süredir tıp alanında kullanılmaktadır. Kardiyoloji de sütur, vasküler greft ve kalp valfları için tercih edilmektedir. İmplant bölgesine uygulandığında plazma proteinleri immedat olarak membranın üzerine yerleşir. Böylece düz yüzeye hücrel adezyona yardımcı olunur.

Hücrel adezyon sonucu hermetik (sıkı=hava geçirmez) bir tıkaç oluşur. Böylece bakteri ve epitelyal ataşmanların bölgeye migrasyonu engellenmiş olur. Olumlu katkıları ise çözünebilir organik moleküllerin



membrandan geçip difüzyonu sağlanmış olur. Bir diğer avantajı da d-PTFE membranın uzaklaştırılma kolaylığıdır. Membran yüzeyine herhangi bir yumuşak doku adezyonu olmadığı için küçük hareketlerle membran yerinden uzaklaştırılabilecektir.

Textured (dokunmuş=örgü) şeklinde ki yapısı sayesinde çekme germe direnci arttırılmıştır ve defektin şekline göre şekil alması kolaylaştırılmıştır. Doku içerisinde stabilitesinin çok iyi olması sayesinde flep içerisinde herhangi bir gerilim, şekil değişikliği ya da yer değişikliği olmayacak böylece rejenerasyon başarısı artacak veya ekspoz riski minimize edilmiş olacaktır. Plazma proteinlerinin adsorbsiyonu ile ayrıca difüzyon ve çözünebilir organik moleküllerin geçişi kolaylaşır. Membran titanyum ile güçlendirilebilir. Bu sayede biraz daha dirençli bir hal alır. Eğer geniş defektlerde yer tutucu vazifesi de görsün istenirse Tİ ile güçlendirilmiş membran kullanılabilir ⁴.

Expanded PTFE Membran

- ◁ Yüksek pörozite
- ◁ Kimyasal olarak yüksek yoğunluğa sahip
- ◁ Ekspoz olursa problem
- ◁ Membranın çıkarılması zor
- ◁ Enfeksiyon riski
- ◁ Porlardan içeriye giriş

Yüksek ısı altında yavaşça gerilerek por genişliği ayarlanabilir. Geniş por yapısına sahip olduğu için bakteri, yumuşak doku ve diğer moleküllerin bölgeye geçişi çok kolay olmakta. Bu da enfeksiyon riskini arttırdığı gibi membranın uzaklaştırılması sırasında yumuşak dokuların porlar dolayısıyla iyice membran üzerine yapışmasından bazı zorluklar ve problemler yaşanmaktadır. Derin defektlerde kullanılır. Primer ve gerilimsiz kapatılması şarttır ⁵.

Rezorbe olan bariyer membranlar

- ◁ Polilaktit
- ◁ Poliglitolit
- ◁ Polilaktit/poliglitolit
- ◁ Tip I sıgır kollajeni
- ◁ Tip I domuz kollajeni
- ◁ Kortikokansellöz blok greftlerde
- ◁ Partikülize onley greftlerde
- ◁ Apikal defektlerde
- ◁ Sinüs pencerelerinde



Biorezorbe membranların amacı rezorbe olmayan membranlarda ortaya çıkan komplikasyonların önüne geçilmesidir. Özellikle de e-PTFE⁵.

Polilaktit/Poliglikolit Copolimer (PLA/PGA)

Süturlar, pinler, vidalar ve plaklar biyoyumlu, rezorbe polimerlerden üretilebilir.

PLA'nın PGA'ya oranı ve polimerin moleküler ağırlığına, fiziksel karakterine ve rezorpsiyon profiline göre farklı farklı üretilebilir. Manipasyonu kolaylaştırmak için içerisine belli miktarda plastik türü konabilmektedir.

PLA/PGA polimerlerinin yapısı hidroliz yoluyla bozular, CO₂ ve su gibi Krebs döngüsü ile elimine edilir. Bütün rezorbe polimerlerde olduğu gibi bu membranlarda da primer kapama mecburidir⁶.

Kollajen

- ~ Adaptasyon kolaylığı
- ~ Genelde sığır ve domuz deri ve tendodunundan üretilmektedir.
- ~ Rezorpsiyon zamanı kişiden kişiye bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir.

İlk kez 1995' te üretilmiştir. Verici bölgeden alındıktan sonra nonkollejenaz proteinleri uzaklaştırılır, dondurulur, kurutulur ve rezorpsiyon süresini uzatmak için çapraz bağlı bir yapıya dönüştürülür. Facia lata ve perikardium yoğun içerikli kollajenden zengin bağ dokusudur ve GTR bariyer olarak da kullanılmaktadır. İnsan dermis allogrefti de GTR membran olarak kullanılmaktadır⁷. Membranlar ile ilgili bilgiler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Membran çeşitleri ve özellikleri⁸

Özellikler	Non-rezorbe membran (e-PTFE)	Rezorbe membran (kolajen)
Biyoyumluluk	evet	evet
Doku bütünlüğü	evet	evet
Hücre çıkarılması	evet	evet
Yer tutucu kapasite	evet (güçlendirilmiş)	hayır
Besin geçişine izin	hayır	hayır
Yara bölgesi stabilizasyonu	evet	evet
Yönlendirebilme	evet	evet
Kullanım kolaylığı	evet	evet



Kanıtı Dayalı Veriler

Xenogreft ve sentetik greftler

“ Bu iki greft türünün kombinasyonu ile klinik performans artmaktadır. Her ne kadar osteoindüksiyon tam olarak gelişmemiş olsa da klinik dönüşler başarılıdır

“ Xenogreftte rezorbe olabilen polimerik komponentlerin ilavesi ile hücre kolonizasyonu artmaktadır. Böylece osteoindüksiyon tetiklenmekte, osteogenezis uyarılmaktadır.

“ Mezenşimal kök hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasına katkı sağlayan büyüme faktörleri BMP-2 ve 7’ dir [9-11] .

Bisfosfonat+ab+kemoteropatik ajanlar kullanılmasının amacı kemik ve HA etkileşimini arttırmaktır.

Küçük molekül ve peptidler: steroidler, PG agonistleri, kollajen, amolegenin ve Wnt/Beta catenin agonistleri). Daha stabil olmaları, düşük maliyetleri ve düşük immünojenite ye sahip oldukları için tercih edilebilir.

siRNA-miRNA: Genetik olarak rejenerasyon ve kemik iyileşmesi sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

Kaynaklar

1. Fanani ML, Wilke N. Regulation of phase boundaries and phase-segregated patterns in model membranes. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2018;1860(10):1972-1984.
2. Tsesis I, Rosen E, Tamse A, Taschieri S, Del Fabbro M. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2011;37(8):1039-1045.
3. Ghensi P, Stablum W, Bettio E, Soldini MC, Tripi TR, Soldini C. Management of the exposure of a dense PTFE (d-PTFE) membrane in guided bone regeneration (GBR): a case report. *Oral Implantol (Rome).* 2017;10(3):335-342.
4. Naung NY, Shehata E, Van Sickels JE. Resorbable Versus Nonresorbable Membranes: When and Why?. *Dent Clin North Am.* 2019;63(3):419-431
5. Trobos M, Juhlin A, Shah FA, Hoffman M, Sahlin H, Dahlin C. In vitro evaluation of barrier function against oral bacteria of dense and expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes for guided bone regeneration. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(5):738-748.



6. Athanasiou KA, Agrawal CM, Barber FA, Burkhart SS. Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. *Arthroscopy*. 1998;14(7):726-737.
7. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(7):772-777.
8. Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, Pagliaro U, Raffaelli E, Nieri M. Comparing membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation. Three-year post-loading results of a double-blind randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2018;11(4):441-452.
9. Jones A. Open flap socket shield in the esthetic zone. *Int J Esthet Dent*. 2019;14(3):334-344.
10. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM, Hürzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol*. 2008;35(10):906-913.

CHAPTER

15

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Ortalama
Trombosit Hacmi Değeri; İnflamasyon Belirteci Olarak
Kullanılabilir mi? (Erhan Aygün, Rukiye Eker Ömeroglu)**

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi Değeri; İnflamasyon Belirteci Olarak Kullanılabilir mi?

Erhan Aygün¹, Rukiye Eker Ömeroglu²

¹*İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,*

E-mail: dr.erhanaygun@gmail.com

²*İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Romatoloji BD,*

E-mail: rukiye@istanbul.edu.tr

Özet

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu organizmanın inflamasyona verdiği yanıtın bozulmasıdır. İnflamatuvar hastalıkların pek çoğunda ortalama trombosit hacminin belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Tam kan sayımındaki ortalama trombosit hacmindeki değişikliklere bakarak subklinik inflamasyonun belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış 570 çocuk dahil edildi. Ayrıca 73 sağlıklı çocuğu kontrol gurubu olarak dahil ettik. Hastaların demografik özellikleri, genetik tarama sonuçları, tam kan sayımı parametreleri, ortalama trombosit hacminin düzeyleri, C-Reaktif protein değerleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri tedavi altında ataklı ve ataksız dönemlerine göre ayrı ayrı kaydedildi.

Bulgular: Ortalama trombosit hacmi ataklı dönemde 8,4 ... 2,4 fL iken ataksız dönemde 9,5 ... 1,9 fL saptandı. Hastaların ataklı dönem ortalama trombosit hacminin düzeyleri, ataksız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Beyazküre sayıları ve C-Reaktif protein seviyeleri atak döneminde ataksız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sonuç: Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda atak döneminde inflamasyonun etkisiyle ortalama trombosit hacmi azalmaktadır. Kan sayımı sonucu değerlendirilirken ortalama trombosit hacminin değerinin de göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, İnflamasyon, Ortalama trombosit hacmi

Abstract

Objective: The resulting of the mutations in the Familial Mediterranean Fever MEFV gene disrupt the response of the organism to inflammation. It has been shown that the mean platelet volume could be used as a marker in many inflammatory diseases. It was aimed to determine subclinical inflammation by looking at the changes in the mean platelet volume in the complete blood count.

Material and Method: The study included 570 children diagnosed with the Familial Mediterranean Fever based on the Tel-Hashomer Criteria. We also included 73 healthy children as a control group. Demographic features, results of genetic analyses, complete blood count parameters, mean platelet volume levels, C-reactive protein results were evaluated retrospectively. Data of the patients were recorded separately based on the acute attack and attack-free periods under treatment.

Results: The mean platelet volume was found to be 8.4 ...2.4 fL in the attack period and 9.5 ...1.9 fL in the attack-free period. The mean platelet volume was significantly lower in patients with an attack period compared to the patients at an attack-free period. Leukocyte count, C-reactive protein were statistically significantly higher in the attack period compared to the attack-free period.

Conclusion: The mean platelet volume decreases in patients with Familial Mediterranean Fever with the effect of inflammation during the attack period. We think that it is important to consider mean platelet volume while evaluating the blood count.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Inflammation, Mean Platelet Volume

1. Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan bir inflamatuvar hastalık olup, tekrarlayıcı, ateşin eşlik ettiği akut, kısa süreli poliserözit atakları ile karakterizedir. Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplar gibi Akdeniz ve Orta Doğu kökenli topluluklarda sık tanımlanmıştır¹. On altıncı kromozomun kısa kolunda, pyrin proteinini kodlayan MEFV geninin bulunmasıyla hastalığın kliniğinin inflamasyonun baskılanamaması sonucu oluştuğu anlaşıldı^{2,3}. Ailevi Akdeniz Ateşi atak dönemlerinde C reaktif protein (CRP), sedimantasyon, serum amiloid A (SAA), İnterlökin (IL) 2, IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) gibi akut inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır^{4,5}. Bununla birlikte

ataksız dönemlerde de inflamatuvar sürecin devam ettiği bildirilmiştir⁶. Ortalama trombosit hacmi; tam kan sayımında rutin olarak ölçülen ve ortalama trombosit hacmini gösteren ucuz bir laboratuvar değeri olup, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermektedir⁷. Artmış MPV'yi gösteren daha büyük trombositler fonksiyonel olarak, metabolik ve enzimatik olarak daha küçük olanlardan daha aktiftir⁸. Literatürde, MPV'nin inflamasyon belirteci olarak önemli bir rolü olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalığın aktivitesi ile ilgili belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir⁹⁻¹³.

Çalışmamızın amacı pediatrik AAA hastalarında, basit bir test olan tam kan sayımındaki ortalama trombosit hacmindeki değişikliklere bakarak subklinik inflamasyonu belirlemektir.

2. Materyal ve Metot

Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde 2014-2016 yılları arasında Tel-Hashomer Kriterlerine göre AAA tanısı almış olup düzenli aralıklarla izlenen 570 hasta retrospektif olarak incelendi. Mutasyon sonuçları kaydedildi. Hastaları iki gruba ayırdık: atak grubu (aktif klinik semptomları ve CRP> 10 mg / L olanlar) ve ataksız grup. Ayrıca sağlam çocuk polikliniğine başvuran ve inflamatuvar bulguları olmayan 73 olguyu kontrol grubu olarak dahil ettik. Hariç tutma kriterleri mutasyon analizi sonuçları ve klinik verileri olmayan veya anakinra ile tedavi edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar parametreleri olarak; lökosit, trombosit sayıları, MPV, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri kaydedildi. Ataklı ve ataksız dönemlerde yapılmış olan tetkikleri ayrı ayrı kaydedildi. Dipotasyum etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan kan örnekleri otomatik hücre sayımı yapan cihazlarda (LH 780 Beckman Coulter) tam kan sayımı (CBC) çalışıldı. CRP titreleri, standart analizörler kullanarak, kurumumuz laboratuvarında bulunan Beckman-Coulter DXC 800 marka cihazlarda analiz edildi.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Araştırma ve yayın etiğine uyuldu. İstanbul Üniversitesi etik komitesinden Mart 2016 tarihinde olarak onay alındı.

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenler için grup karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılırken kategorik değişkenler için ki kare testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student's t-test kullanıldı. Analizler SPSS v.21 programı kullanılarak elde edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

3. Bulgular

Toplam 570 FMF hastası ve 73 sağlıklı olgu çalışmaya dahil edildi. Atak grubu 33 erkek (%54) ve 28 kız (%46), ataksız grup 239 erkek (%47) ve 270 kız (%53), kontrol grubu 34 erkek (%47) ve 39 kız (%53). Ailevi Akdeniz Ateşi atak grubunda yaş ortalaması $9,8 \pm 4,63$ yıl, ataksız grupta $11,2 \pm 4,46$ yıl ve kontrol grubunda $10,4 \pm 5,8$ yıldır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı. Toplam 527 (%91,9) hastada bir veya daha fazla mutasyon tespit edildi. Mutasyonların sıklığı M694V heterozigositesi en yaygın mutasyon %16,8, bunu E148Q %12,3, M694V homozigotluğu %11,2, R202Q heterozigotitesi %10,4 ve M6801 G/C heterozigotluğu %5,7 şeklinde saptandı. Bu grupları ayrıca Tablo 1'deki spesifik mutasyonlar açısından kategorize ettik. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Grupları klinik atak durumuna ve mutasyon tiplerine göre ayırdık. Ortalama takip süresi $4,1 \pm 2,5$ yıl, ortalama hastalık başlangıcı $8,2 \pm 3,99$ yıl idi. Altmış bir hasta atak döneminde ve 509 hasta ataksız dönemde idi. Tüm gruplar CRP, lökosit değerleri açısından değerlendirildi. Ailevi Akdeniz Ateşi atak grubunda, CRP ve lökosit düzeylerinin ataksız grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Ortalama trombosit hacmi değerini ise atak döneminde, ataksız ve kontrol dönemine göre düşük saptadık. Ataksız grup ile kontrol grubu arasında MPV, CRP ve lökosit değerleri açısından fark yoktu. Her grup Tablo 2'de özetlenmiştir.

4. Tartışma

Çalışmamızda ortalama MPV değerini atak döneminde, ataksız döneme göre düşük saptadık.

Literatürde, MPV'nin inflamasyon belirteci olarak önemli bir rolü olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalığın aktivitesi ile ilgili belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir⁹⁻¹³. Ancak AAA'lı hastalarda MPV'nin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur ancak birbiri ile çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Büyük trombositler fonksiyonel, metabolik ve enzimatik olarak küçük olanlardan daha aktiftir⁸. Trombosit aktivasyonu artmış aterosklerotik risk ile ilişkilidir. Ailevi Akdeniz Ateşi, trombosit aktivasyonunu ve fonksiyonunu gösterebilen, kolay ulaşılabilir ve uygun maliyetli bir testtir¹⁴. Literatürdeki az sayıdaki çalışmada, MPV değerlerinde atak anında ve ataksız dönemde karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu^{15,16}. Literatürde, ataksız dönemlerde AAA hastalarında MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğu çalışmalar vardır^{17,18}. Bunların aksine, literatürde kronik hastalıklarda atak sırasında trombosit sayılarının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek ve MPV değerlerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir^{6,19-21}.

Çalışmamızda MPV değerleri, atak dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Trombositlerin mikrotübüler

yapısında meydana gelen değişikliklerin inflamasyon esnasında trombosit şeklini değiştirerek MPV değerini azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca, inflamasyonda büyük trombositlerin inflamasyon sahasına göçü ile MPV'nin dolaşımında göreceli olarak azalmasına bağlanabilir¹². Bu nedenle, çalışmamızda AAA atağı sırasında saptadığımız düşük MPV'nin, AAA'da atak dönemlerini göstermek için yararlı olabileceği sonucuna vardık.

Ataksız grup ile kontrol grubu arasında MPV, CRP ve lökosit değerleri açısından fark yoktu. Kolşisin kullanımı trombosit aktivasyonunu baskılayabilir²²⁻²⁴. Hastalarımızın hepsi kolşisin tedavisi almaktaydı. Bu durum, ataksız gurup ve sağlıklı kontroller arasındaki MPV değerlerinin anlamlı olmayan farkını kısmen açıklayabilir.

Tablo 1. MutasyonTipleri

Mutasyon Tipi	Hastaların sayısı
M694V heterozigot	89
E148Q heterozigot	65
M694V homozigot	59
R202Q heterozigot	55
M680I heterozigot	30
M680I/M694V kompond heterozigot	27
R202Q/M694V kompond heterozigot	24
V726A heterozigot	22
V726A/M694V kompond heterozigot	16
R202Q homozigot	13
R202Q/M694V homozigot	12
E148Q/M684V kompond heterozigot	11
E148Q/R202Q kompond heterozigot	9
M680I/R202Q homozigot	8
Diğer mutasyonlar saptanan hastalar	87
Toplam	527

Tablo 2. Atak, ataksız dönem ve kontrol guruplarının karşılaştırılması

	Atak (61)	Ataksız (509)	Kontrol (73)	P1	P2	P3
Yaş	9,8	11,2	10,4	0,695	0,262	0,035
Cinsiyet				0,997	0,597	0,580
Kız	33	239	34			
Erkek	28	270	39			
CRP	50,25	1,46	1,12	<0,001	0,999	<0,001
MPV	8,4 ...2,4	9,5 ...1,9	9,6 ...1,1	<0,001	>0,05	<0,001
WBC	11460..4650	8460..2450	7860..1850	<0,001	>0,05	>0,05

CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyazküre sayısı
P1. Kontrol ve atak grup, P2. kontrol ve ataksız grup, P3. atak ve ataksız group

Ataksız dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP’de anlamlı bir artış gösteren bazı çalışmalarda küçük örneklem büyüklüğü vardı^{22,25}. Çalışmamızın güçlü yönleri, her grubun yeterli denek içerdiği büyük örneklem büyüklüğü ve negatif CRP değerleri olan ataksız bir grubun dahil edilmesidir. Özer ve ark.²⁵ subklinik inflamasyonu ataksız dönemde kontrol gurubundan yüksek olduğunu belirtti. Ancak çalışmalarında FMF hastalarının ataksız dönemde kontrol gurubuna göre daha yüksek CRP değerleri vardı ve bu ataksız dönemde olarak kabul edilemez. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde atak anında CRP ve lökosit yüksekliği vardı, ataksız dönemde ve kontrol gurubunda CRP normaldi. Bu sonuçların atak esnasındaki inflamasyona bağlı olduğunu düşündük. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile takip edilen hastada M694V genotipinde amiloidoz gelişme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca M694V homozigot hastalarda artrit ve ağır hastalık görülme sıklığının da daha fazla görüldüğü saptanmıştır²⁶. Hastalarımızın hiçbirinde amiloidoz yoktu.

Çalışmamızda atak grubunda, hastaların çoğunda M694V homozigot veya kompond heterozigot mutasyonlar vardı (%52). Mutasyon tiplerine göre atak döneminde ve ataksız dönemde MPV arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, tek merkezde gerçekleştirilmiş olması, hastaların inflamasyonu azaltabilecek kolşisin tedavisi altında ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Kan alımını gerçekleştiren personelin farklı olması, kan alım tekniği ve laboratuvara götürülme süresini bilmiyor olmamız önemli kısıtlılıktır. Yeni tanı almış kolşisin kullanmayan hastalarda yapılacak prospektif çalışmalardaki MPV değişimleri atak öncesinde, atak anında ve sonrasında izlenerek daha güvenli sonuç verecektir.

5. Sonuç

AA’lı hastalarda atak döneminde inflamasyonun etkisiyle MPV’nin azaldığını gösterdik. Ucuz, kolay ve her klinikte bakılabilen kan sayımı

sonucu değerlendirilirken MPV değerinin de göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürdeki çalışmaların birbiri ile çelişen sonuçları göz önüne alındığında, MPV'nin klinik uygulamalardaki güvenilirliğini arttırmak ve etkin klinik kullanımını sağlamak için daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Finansman veya Mali Destek: Yoktur

Çıkar Çatışması: Yoktur

İstanbul Üniversitesi etik kurulundan Mart 2016 tarihinde olarak onay alındı.

Kaynaklar

1. Yavuz S, Duru N.S, Eylevi M. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırılık Skorları ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki. Med Bull Haseki 2018; 56:58-64
2. Abuhandan M, Kaya C, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. Dicle Tıp Derg 2015; 42:61-5.
3. Battal F, Silan F, Topaloğlu N, Aylanç H, Yıldırım Ş. Binnetoğlu FK, Tekin M, Kaymaz, Özdemir O. The MEFV gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. Balkan J Med Genet 2017; 19:23-8.
4. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz, Taşlıpınar A, Akıncı SB, İnal A. Serum IL-2, IL6, IL-10, TNF α level in familial mediterranean fever patients. Clin Rheumatol 2003; 22:99-101.
5. Kelesoglu MF, Aygun E, Okumus NK, Ersoy A, Karapınar E, Sağlam N, Aydın NG, Senay BB, Gonultas S, Sarisik E, Can MZ, Atay S, Basbug D, Tiryaki FK, Ozer S, Durmus RB, Orem F, Atay T, Acar A, Yılmaz Y, Kaya S, Ciftkaya A, Sarac Z, Makar CÇ, Saracoglu B, Dogdu G, Omeroglu RE. Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. Clin Rheumatol 2016; 35(11):2757-2763
6. Doğruel D, Ekinci R.M.K, Balcı S, Yılmaz M, Altıntaş D.U. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi. ACU Sağlık Bil Derg 2019; 10(4):589-592
7. Karagoz A, Aktas G. Association Between Hemogram Parameters and Survival of Critically Ill Patients. J Intensive Care Med 2017; 4(6):511-513.

8. Kim C.H, Kim S.J, Lee M.J. An Increase in Mean Platelet Volume from Baseline Is Associated with Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock PLoS One. 2015; 10(3): e0119437.
9. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? Clin Rheumatol 2016; 5(6):1579-83.
10. Purnak T, Efe C, Yuksel O, Beyazit Y, Ozaslan E, Altiparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. Ups J Med Sci 2011; 116: 208-211.
11. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yeşil Y, Purnak T, Öztaş E, Kurt M, Kekilli M, İbiş M. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 162-168.
12. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. Rheumatol Int 2010; 30: 1125-1129.
13. Verma R, Mahapatro S, Kumar A, Rizvi I, Garg RK, Malhotra H, Sharma PK, Uniyal R. Platelet dysfunction and coagulation assessment in patients of tuberculous meningitis. Neurol Sci (2020)
14. Uluca Ü, Ece A, Sen V, Karabel D, Yel S, Güneş A, Tan İ, Sabas M. Usefulness of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio for evaluation of children with Familial Mediterranean Fever. Med Sci Monit 2014; 20:1578–82.
15. Basaran O, Uncu N, Celikel B.A, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. J Res Med Sci 2017; 22: 35.
16. Ustun N, Ulaşlı AM, Çelik T, Yula E, Turhanoğlu AD. Mean Platelet Volume in Children with Familial Mediterranean Fever and the Relationship with Attack Status, Colchicine Treatment and Gene Mutation. European Journal of General Medicine 2014; 11(3):169–173.
17. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2013; 32:1185–1190
18. Hu ZD, Chen Y, Zhang L, Sun Y, Huang YL, Wnag QQ, Xu YL, Chen SX, Qin Q, Deng AM. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. Clin Chim Acta 2013; 425:202–205

19. Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets* 2013; 24(5):378–382.
20. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J Clin Lab Anal* 2014; 28(3): 245-8.
21. Hamzekolaei MN, Tashakori M, Farajzadeh A, Aghayan SS, Atashi A, Yarmohammadi M, Sadeghi I, Tahokori M. Changes in mean platelet volume and hematologic indices in patients with panic disorder due to oxidative stress . *Brain Behav* 2020; 00:e01569.
22. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancaktar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int* 2013; 185317
23. Menche D, Israel A, Karpatkin S. Effect of colchicine and D2O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest* 1980; 66: 284–91.
24. Levy M, Eldor A, Zylber-Katz E, Eliakim M. The effect of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A2. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:191–4.
25. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, Demir O. Simple markers for subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit* 2015; 21:298–303.
26. Çağlar A, Özçelik G. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018; 8(2):144-150

CHAPTER

16

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Total Hava Yolu
Değişimlerinin İncelenmesi: Literatür Derlemesi (Türker
Yücesoy, Mustafa Özkaymaz)**

Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Total Hava Yolu Değişimlerinin İncelenmesi: Literatür Derlemesi

Türker Yücesoy¹, Mustafa Özkaymaz²

¹Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Ağız, Dış ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı İstanbul/Türkiye, E-mail: tyucesoy@bezmi alem.edu.tr

²Özel Dış Hekimliği Polikliniği, İstanbul/ Türkiye, E-mail: mustafaozkaymaz@hotmail

1. Giriş

Günümüzde yapılmakta olan ortognatik cerrahi operasyonları hem fonksiyonel açıdan, hem de toplumda her geçen gün artan daha hoş bir görünüme sahip olma isteği yönünden düzenli olarak uygulanmaktadır. Uygulanan prosedür sonrasında kişiler daha estetik bir görünüme kavuşmalarının yanında optimum bir oklüzyona ve aynı zamanda da çiğneme fonksiyonuna sahip olmaktadırlar. Ortognatik cerrahi operasyonları maksiller-mandibuler yapılar ve yüz morfolojisine yaptıkları olumlu etkiler yanında gözden kaçırılmaması gereken bir takım anatomik yapıları da etkilemektedir. Hyoid kemik pozisyonu, farinks havayolu ve dilin pozisyonu en çok etkilenen bölgelerin başında gelmektedir. Konuya bu bağlamda bakıldığında faringeal havayolunda gerek direkt olarak gerekse hyoid kemiğin dolayısıyla dilin pozisyonuna bağlı olarak meydana gelebilecek her türlü etki kişilerin uykudaki solunum paternine de olumlu veya olumsuz bir etki yaratabilmektedir. Bu derlemede total hava yolu hacmindeki pozitif veya negatif değişiklikler literatürdeki bilgiler taranarak anlamlı bir sonuca varılması amaçlanmaktadır. Böylelikle ortognatik cerrahinin hava yolunda oluşturduğu değişikliklerin hem her yönüyle incelenmesi hem de hava yolu hacim ve yüzey alanlarındaki değişimin hastaları nasıl etkileyeceğinin tespit edilmesi hedeflenmektedir.

1.1. Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Fonksiyonel Hava Yolu Girişimlerinin Önemi

Septal eğrilik ve kalınlaşmalar nazal hava akımını ve sinus drenajını engelleyen sebeplerdendir. Bunun yanında büyümüş inferior konkalar da hava akımını azaltır ve sinus drenajını kötü yönde engeller(1, 2). Ayrıca iskeletsel bozukluğa bağlı olarak nazal açıklığın dar oluşu da (konstrikte piriform apertür) nazal hava akımı tıkanıklığının sebeplerindendir(3).

Bunlar dikkate alınmazsa ortognatik cerrahi sonrasında hastalarda önemli hava yolu sorunları ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda operasyon öncesi

dönemde hava yoluna yönelik ekstra bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu konuda hastalar bilgilendirilmeli; endikasyon varlığında mümkünse operasyon sırasında ya da sonrasında uygun hava yolu prosedürlerinin yapılması gereklidir(4).

1.2. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS)

Uyku apnesinin en çok ortaya çıkan çeşidi, okluziv apne olarak da tanınan, Obstrüktif uyku apnesi (OUAS), (OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome) sendromudur. Uyku sırasında üst solunum yolunun orofaringeal kısmının çökmesi ve tamamen tıkanması (obstrüksiyon) ve bu sıradaki bir diyaframik eforun (solunum eforu) olması ile birlikte en azından 10 saniye boyunca ya da daha fazla süreli ortaya çıkan apnelerden (üst solunum yolunda hava akımı geçişinin durması) oluşan bir problemdir (5-14). Uykuda solunum bozukluğu uyku sırasında ortaya çıkar ve uyku ile şiddetlenir (15). Üst solunum yolu direnci, belirgin apneik veya hipopneik olaylar olmadan inspirasyon sırasında negative intratorasik basıncın artmasıyla karakterize edilir, bu da artan uyku fragmentasyonuna ve gündüz uykusuna neden olan solunumu yarılarının artmasına neden olur(16).

1.3. OUAS'ta Üst Hava Yolu Yumuşak Dokudaki Anatomik Değişimler

Eski üst hava yolu görüntüleme paradigmasını kullanan önceki çalışmalar uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda dil, yumuşak damak, lateral faringeal duvarlar ve parafaringeal yağ pedlerinin 2 boyutlu genişlediğini göstermişlerdir (17-23). Ancak, üst hava yolunun hacmini göstermek için iki boyutlu bir analiz yaklaşımının ötesine geçilmiştir ve OUAS'ı olan hastaların normal hastalara göre üst havayolu yumuşak dokularının anlamlı derecede daha büyük olduğunu görmüştür. MRG ile yapılan incelemelerde dil,yumuşak damak, lateral faringeal duvarlar ve parafaringeal yap pedleri gibi yumuşak doku yapılarının her birinin hacmi uyku apnesi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan çok değişkenli analizler sonucunda dil ve lateral faringeal duvar hacminin , obstrüktif uyku apnesinde bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya çıkmıştır.Tam olarak da bu nedenle dil hacmi (örn.makroglossi) ve lateral faringeal duvar hacminin artmasının obstrüktif uyku apnesinde çok önemli bir rolü olduğu görülmektedir(18).

1.4. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunda Üst Hava Yolu Yumuşak Doku Genişlemelerinin Patogenezi

Üst havayolundaki yumuşak dokuların hacmindeki artışın altında yatan patogenezi bilinmese de en olası nedenler genetik faktörler, obezite, nöromusküler faktörler ve hastalığın kendisidir (zamanla yumuşak dokular sekonder genişler)(24, 25).

1.5. Obezite ve Genetik Faktörler

Üst hava yolu adipoz dokusunun, özellikle de yanal parafaringeal yağ pedlerinde biriken, OUAS'ın patogeneziindeki rolü çok büyüktür(26-28). Yani OUAS'lı hastaların parafaringeal yağ pedlerinde biriken adipoz doku miktarı normal hastalardan çok daha fazladır. Yapılan histolojik incelemelerde OUAS'lı hastaların uvulalarında yağ olduğu gözlemlenmiştir (29, 30).

1.6. Cinsiyet

Obstrüktif uyku apne sendromu için erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür. Erkekler kadınlara göre Obstrüktif Uyku Apne Sendromu bakımından 2-3 kat daha fazla risk altındadır(31).Üst solunum yolunda supraglottik ve faringeal hava yolu direnci erkeklerde daha fazladır. Bu durum erkeklerde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu riskini arttırmaktadır. Erkeklerdeki bu direnç artışı, androjen etkisiyle santral tipte yağ dağılımına neden olurken kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisi vardır(23).

1.7. Irk

Irk, obstrüktif uyku apnesinde bir risk değişkeni olarak açıklanabilir. Afrika-Amerikalılar ile Beyaz ırkın, yaş ve vücut kitle indeksi değerlendirilerek kıyaslandığı bir çalışmada, prevalansın Afrika-Amerikalılarda daha fazla çıktığı gösterilmiştir(32).

1.8. Boyun Çevresi

OUAS'ta boyun çapı önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Bu olgularda boyun çevresi üst hava yolundaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda cilt kalınlığının da artmış olması üst solunum yolunda adipoz doku kitlesinin göstergesi olup, cilt kalınlığı OUAS'lı olgularda daha yüksek bulunmuştur(33).

1.9. Hastalığın Kendisi ve Hastalık Süresi

Üst havayolu yumuşak dokularını etkileyebilecek bir başka faktör ise hastalığın kendisi ve hastalık süresidir. Yüksek negatif intralümenal basınç ve tekrarlanan titreşim ile titreşim nöbetleri bildiren tekrarlayan apnelerden oluşan travmalar üst hava yolu yapılarının boyutunu artırabilmektedir(34, 35).

1.10. Nöromusküler Faktörler

Nöromusküler faktörlere gelirse üst solunum yolunda havayolu dengesine etki eden 20 taneden daha çok kas bulunmaktadır. Bu kaslar havayolunun açıklığının stabilitesini devam ettirmek için kompleks olarak ve haberleşerek çalışmaktadır. Üst solunum yolunun en hatırı sayılır dilatör kası olan genioglossus kasının çalışmasında 2 kontrol yolu önemlidir. Bunlar birincisi negatif lümenal basınca cevap olarak larengeal mekanoreseptörlerin çalışması ile genioglossus kasının çalışması, ikincisi ise medulladaki solunum nöronların, genioglossus kasını diyaframdan 50- 100 ms önce çalıştırarak, nefes alma başlamadan hemen önce havayolunun açıklığının sağlanmasıdır(36, 37).

1.11. Sigara, Alkol, Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımı

Sigaranın OUAS ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Ancak sigaranın içindeki nikotinin faringeal hava yollarında konjesyona ve inflamasyona neden olduğu ve bu yüzden Obstrüktif Uyku Apne Sendromu eğilimini arttırdığı düşünülmektedir(38). Sigara içen kişilerde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu eğiliminin sigara içmeyenlere oranlar 3 kat fazla olduğu epidemiyolojik çalışmalarla saptanmıştır(39). Alkol ve sedatif/hipnotik ilaçlar üst solunum yolunun nöromusküler aktivitesini azaltır, arousal eşikini arttırmaları ve bu durum Obstrüktif Uyku Apne Sendromu oluşumuna zemin hazırlar veya Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun varoldan daha da ağır seyretmesine neden olmaktadır(40).

2. Obstrüktif Uyku Apnesinde Tanı

OSAS'ın doğru olarak teşhisinde doğru anamnez, aile hikayesinin kaydedilmesi temel gerekliliklerdir. OSAS teşhisinde en sık kullanılan teknik uyku durumu, solunum, elektrokardiyogram, bacak hareketleri, oksimetri ve horlamanın kaydedilip değerlendirildiği polisomnografi (PSG)'dir. Ek olarak, PSG uykunun aşamalarının dağılımını, uyanma sayısını, apne ve hipopne sayılarını, uykunun başlangıç zamanını ve etkin uyku süresini (uykuda geçirilen süre/ yatakta geçirilen süre) kaydetmektedir. PSG aynı zamanda

apne/hipopne indeksini (AHİ) kaydetmektedir. Buna göre AHİ>30 ise apne çok fazladır, 15-30 arasındaki AHİ orta düzey apneyi ifade etmektedir, AHİ 5-15 ise hafif apneyi ifade etmektedir (41).

3. Obstrüktif Uyku Apnesi Hastalarında Tedavi

Obstrüktif uyku apnesi sendromu tedavisinde altın standart pozitif hava yolu basıncı uygulamasıdır (CPAP: Continuous Positive Airway Pressure) (42). Günümüzdeki CPAP endikasyonuna bakacak olursak; şiddetli obstrüktif uyku apnesi sendromu ve gündüzleri aşırı derecede uyku hali ve/veya hipertansiyonu olan obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarıdır. CPAP aşırı kilolu, apne-hipopne indeksi çok yüksek(>50) olan hastalarda tek başarılı yöntemdir (43). Ancak CPAP'ın bu başarılarına rağmen pek çok hastanın bu tedaviyi kabullenip kontrollü bir şekilde sürdürme oranları çok azdır.

Hafif ve orta şiddette obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarında ise ilk tedavi seçeneği ağız içi apareylerdir(44). Bu ağız içi apareyler mandibula ve dili öne doğru bir pozisyonda tutarak üst hava yolunu genişletmektedirler. Sonuç olarak baktığımızda ağız içi apareylerin üst hava yolunu genişletip ve/veya tıkanma ihtimalini azalttığı söylenmektedir(45). Ne yazık ki bu tedavide de CPAP tedavisi gibi hastanın kooperasyon problemi vardır. Ayrıca alt çeneyi önde konumlandıran cihazların, kontrol altında olmayan epilepsi ve anadonti (dişsizlik) hastalarında kontrendike olduğu bilinmektedir(46).

CPAP ve ağız içi apareylere alternatif düşünüldüğünde üst hava yolunun cerrahi olarak genişletilmesi gerçekten iyi bir alternatiftir. Böylece obstrüktif uyku apnesi ciddi derecede düzeltilebilir. Obstrüktif uyku apnesinin cerrahi tedavisinde faringeal işlemlerden maksillomandibular ilerletmeye kadar pek çok yöntem kullanılmaktadır. Maksillomandibular ilerletme (MMİ) CPAP'a kooperasyon gösteremeyen hastalarda uygulanması başarılı olan ortognatik bir tedavi yaklaşımıdır (47). Maksillomandibular ilerletme obstrüktif uyku apnesi tedavisinde ilk seçenek olabileceği gibi uvulopalatoplasti ve genioglossal ilerletme gibi diğer cerrahi işlemlerden sonra da yapılabilir(48, 49). MMİ, özellikle başka bir patoloji olmadan, retruziv dismorfolojiye sahip orta veya şiddetli obstrüktif uyku apneli genç hastalarda CPAP'a alternatif olarak görülen başlıca iyileştirici tedavi haline gelmiştir (50).

Pek çok obstrüktif uyku apnesi hastasının en büyük beklentilerinden birisi de estetikdir. Rotasyonel maksillomandibular ilerletme, maksillomandibular yapının maksimum oranda saat yönünün tersine yani anterior rotasyonu (SYTR) ile gerçekleştirilir. Bu yöntem bakacak olursak temel olarak kuş yüzü (birdface) deformitesinin tedavisinde kullanılmaktadır. Çok fazla mandibular mikrognatiye sahip hastalar mandibular ramusta vertikal ve gövdede sagittal olarak yetmezlik gösterirler ve tüm maksillomandibular

kompleks saat yönünde yani posteriora rotasyona uğramıştır(51).Klasik ortognatik cerrahi, genellikle posterior yüz yüksekliğini çok fazla miktarda arttırmaz ve pogonion projeksiyonu sadece bir miktar düzeltilebilir. Pogonion'un yeterli miktarda öne alınması için en önemli yöntem maksillomandibular kompleksin SYTR'sidir. Frankfurt(orbita-porion) ve oklüzal düzlemler arasındaki açının azaltıldığı bimaksiller osteotomi ilerlemeyi sağlar ve eş zamanlı olarak mandibular simfiz yukarı yönde hareket eder. Böylece anterior projeksiyon artar. Rotasyonel maksillomandibular ilerletme, obstrüktif uyku apnesinin bimaksiller ilerletme ile tedavisinde oldukça değerlidir, çünkü obstrüktif uyku apnesi hastalarının hemen hepsi fasiyal deformiteye sahip olmadığından bazılarında sadece oklüzyonun değiştirilmesi gerekir. Ayrıca mandibular ve oklüzal plan açıları yüksek, düşük hiyoide bağlı hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda da daha fazla çene ucu ilerletmesi sağlamak amacıyla uygulanır (52).

4. Obstrüktif Uyku Apnesi Hastalarında Oral Splint Kullanımı

Oral splintler 2 çeşittir.Oral splintlerden beklenen etkilerin ortaya çıkabilmesi için DİS(dil ilerletici splint)'ler, dili bir miktar öne alarak orofarenksin hemen başında bir açıklık oluşmasını sağlarken farenksin arka duvarını rahatlatırlar. Aslında bu şekilde dilin intrinsek ve ekstrinsek kasları da aktive edilmiş olur ve bu kasların tonusları artar. Artan kas tonusu, uyku sırasında oluşacak üst havayolu kollapslarını önlemek için son derece önemlidir(53, 54). İkinci olarak kullanılan splinte gelince olarak bu splintin adı mandibula ilerletici splinttir (MİS). MİS'lerin etki mekanizmasına bakacak olursak MİS bir miktar daha karışıktır. En önemli etkiler, mandibulanın, splint tarafından bir miktar öne doğru getirilmesi ve bu konumda sabitlenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Öne gelmiş olan mandibula ile birlikte dil ve ilişkili tüm yapıların pozisyonu da az veya çok değişir. Bu önemli etkinin sonucu sadece orofarenksin değil hipofarenksin hacmi de çok büyük oranda artmaktadır(55).Aynı zamanda splintin velofarengeal etkileri sonucu nazal solunum indüklenebilmektedir(56). Tüm bunlara, genioglossus kası ve diğer önemli kas yapılarındaki tonus artışı da eklendiğinde, genişleyen üst hava yolunun, uyku boyunca kollapslara yatkınlığının azalması beklenmektedir(57). Tek parça, monoblok, ayarlama yapılamayan splintler ile iki parçadan oluşan, alt çenenin öne doğru ilerleme miktarı değiştirilebilen yani titrasyon yapılabilen splintlerin etkinliği karşılaştırıldığında, çift parça splintlerin genellikle daha başarılı olduğu söylenmektedir (58).

5. Ortognatik Cerrahi Yapılan Hastalarda Total Hava Yolu Değişimlerinin İncelenmesi

Maria Giralt-Harnando ve arkadaşları sonuçlarının, mandibular ilerlemenin artmasıyla pharyngeal hava yolu kazanımının arttığını göstermekte olduğunu ve her 1 mm'lik mandibular ilerlemenin her biri pharyngeal hava yolunda 0.5 mm'lik bir kazanç anlamına geldiğini belirtmişlerdir(59-66). maksillomandibular ilerletmenin (MMA) PA boyutlarını önemli ölçüde artırdığı ve nihai bir apne hipopne indeksi(AHI) sağladığı sonucuna varmak için yeterli kanıtın olduğuna ulaşmışlardır. (67)

P. M. Araujo ve arkadaşları tüm vakaları T0 ile karşılaştırıldığında T3'deki artışın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Yani maksillomandibular ilerletme yapılan hastalarda total arka hava yolu (orofarinks, nazofarinks, hipofarinks) hem hacimsel hem de boyutsal olarak artış göstermiştir(68). Altay ve arkadaşlarının vardıkları sonuç ise ölçülen parametrelerde anlamlı bir değişikliğe neden olmayışı ile havayolu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı belirlenen MİMG cerrahisi güvenle uygulanabilir bir yaklaşımdır MMİ cerrahisinde ise hem hacimsel hem de aksiyel yüzey alanı artışları anlamlı derecede fazladır(69). Aydemir ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda farklı cerrahi operasyonların hava yolu üzerindeki etkileri de farklı olabilmekte olduğunu göstermiştir(70). Panou ve arkadaşları bimaxiller ortognatik cerrahi geçiren erkek hastalarda toplam ve alt faringeal hava yolu hacimlerinde önemli bir düşüş gözlemlemişlerdir. Ayrıca yapılan iskeletsel ilerletme-geriletme miktarı ile faringeal hava yolu hacmi arasında hiçbir korelasyonun da bulunmadığını belirtmişlerdir. (71)

6. Sonuç

Maksillomandibular ilerletme CPAP tedavisine etkili yanıt vermeyen obstrüktif uyku apnesi hastalarında oldukça efektif bir tedavi seçeneğidir. Yine kullanımının kolaylığı, diğer yöntemlere nazaran oldukça ucuz olması ve noninvaziv olması sebebiyle oral splint kullanımı da son yıllarda obstrüktif uyku apnesi tedavisinde oldukça yaygınlaşmıştır. En sık kullanılan maksillomandibular ilerletme cerrahisinin oldukça invaziv ve operasyon sonrası bimaxiller protrüzyon oluşturma olasılığı bu tedaviye şüpheyle bakılmasına sebep olsa da uzman ellerde minimal komplikasyonlarla gerçekleştirilebilir. Cerrahi için hastaya mutlaka sistematik bir klinik değerlendirme, tedavi planı, perioperatif bakım yapılmalı, daha önceki CPAP kullanımı sorgulanmalı ve polisomnografi analizi yapıp sonrasında değerlendirilmelidir. Ayrıca maksillo -mandibular ilerletme diğer OUAS cerrahileri ile kıyaslanamayacak derecede iyi estetik, total hava yolu değişimi(cm2) ve total havayolu hacmi(cm3) artışına ve postoperatif iyileşme oranına sahip tedavi şekli olduğu görülmüştür. Bu sebeple obstrüktif uyku

apnesi sendromuna sahip, estetik yönden beklentisi olan, hava yolu tıkanması yaşayan, sürekli uyku halinde olan hastalarda saat yönünün tersine rotasyon ile maksillomandibuler ilerletme cerrahisi yapılması en ideal sonuçları doğuracaktır.

Bu derleme sonunda ulaşılan sonuç, obstrüktif uyku apnesi sendromu alanındaki gelecek çalışmalar daha çok estetik, hastanın uyku problemleri, nazal obstrüktif problemlerin giderilmesi, psikolojik sorunların azaltılması (depresyon, anksiyete vs) gibi alanlara yönelik olmalıdır. OUAS'ta ideal tedavi şekli şu şekilde olmalıdır; öncelikle CPAP denenmeli ardından oral splint uygulanması bunda da başarı elde edilemezse ortognatik cerrahi yapılmalıdır. OUAS tedavisinde sefalometri ve tüm gece polisomnografik (uyku testi) incelemesi tedavinin olmazsa olmazıdır. OUAS alanında literatür incelendiğinde pekçok çalışma post operatif 5 yıldan az olarak takip edilmişken aslında değerli bir bilgi elde etmek ve literatüre daha fazla katkı sağlaması açısından çalışmalar 10 yıl ve daha uzun sürelerde takip edilmelidir.

Tablolar

Tablo 1 Preoperatif (T1), İmmediat postoperatif (T2), Postoperatif 1 yıl (T3) ve postoperatif 5 yıl (T4) olarak 4 farklı dönemde maksillomandibular ilerletme yapılan hastalarda total arka hava yolu değişimi ve hacmi incelenmesi

Total Arka Hava Yolu Değişimi (cm ²)			
T0 7.62	T1 14.04	T2 10.66	T3 9.30
Total Arka Hava Yolu Hacim Değişimi (cm ³)			
T0 184.30	T1 321.98	T2 250.89	T3 215.23

Referanslar

1. Egeli E, Demirci L, Yazıcı B, Harputluoglu U. Evaluation of the inferior turbinate in patients with deviated nasal septum by using computed tomography. *The Laryngoscope*. 2004;114(1):113-7.
2. Passali D, Anselmi M, Lauriello M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1999;108(6):569-75.
3. Posnick J. Le Fort I osteotomy, sagittal splitting of the mandible, and genioplasty: Historical perspective and step-by step approach. *Craniofacial and maxillofacial surgery in children and young adults*. 2000;2:1082.

4. Yuce E, Yazar M, Demir IA, Yesilada AK, Yucel AF. Importance of Functional Airway Surgery in Orthognathic Surgery Patients. *Turkish Journal of Plastic Surgery*. 2017;25(2):97-103.
5. Bailey DR. Dental management of sleep disorders. *Dent Today*. 2002;21(11):88-93.
6. Gelb M, Bailey D. Managing snoring and sleep apnea with the NORAD oral appliance. *Dental Products Report*. 2002;11:100-1.
7. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):743-8.
8. Ivanhoe JR, Cibirka RM, Lefebvre CA, Parr GR. Dental considerations in upper airway sleep disorders: a review of the literature. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1999;82(6):685-98.
9. Yoshida K. Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1998;79(5):537-44.
10. Johal A, Battagel J. Current principles in the management of obstructive sleep apnoea with mandibular advancement appliances. *British Dental Journal*. 2001;190(10):532-6.
11. Association ASD. ICSD—International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. *Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ (Chairman): American Sleep Disorders Association Rochester, MN; 1990*. p. 1-396.
12. Clark GT, Arand D, Chung E, Tong D. Effect of anterior mandibular positioning on obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;147:624-.
13. Grisius R, Moore D. Miscellaneous prostheses, Obstructive sleep apnea. Beumer J, Curtis TM, Marunick MT *Maxillofacial rehabilitation: prosthodontic and surgical considerations* 2nd ed, St Louis, ABD. 1996;515.
14. Eskafi M. Sleep apnoea in patients with stable congestive heart failure an intervention study with a mandibular advancement device. *Swed Dent J Suppl*. 2004(168):1-56.
15. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Current opinion in pediatrics*. 2000;12(3):208-12.

16. Fiorino EK, Brooks LJ. Obesity and respiratory diseases in childhood. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):601-8, x.
17. Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, Armstrong P, Wilhoit SC. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease.* 1983;127(4):487-92.
18. PACK AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *American Review of Respiratory Disease.* 1993;148:1385-400.
19. Shepard Jr JW, Thawley SE. Evaluation of the upper airway by computerized tomography in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease.* 1989;140(3):711-6.
20. Mortimore I, Marshall I, Wraith P, Sellar R, Douglas N. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;157(1):280-3.
21. Rodenstein DO, Doods G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culee C, et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 1990;45(10):722-7.
22. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1995;152(5):1673-89.
23. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;166(10):1388-95.
24. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep.* 1996;19(2):104-15.
25. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine.* 1993;328(17):1230-5.
26. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease.* 1993;148:195-.

27. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(2):462-6.
28. Welch KC, Foster GD, Ritter CT, Wadden TA, Arens R, Maislin G, et al. A novel volumetric magnetic resonance imaging paradigm to study upper airway anatomy. *Sleep.* 2002;25(5):530-40.
29. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea1-3. *The American review of respiratory disease.* 1989;140:724.
30. Zohar Y, Schwartz A, Sabo R, Gal R, Strauss M, Oksenberg A. Oropharyngeal fatty infiltration in obstructive sleep apnea patients: a histologic study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 1998;107(2):170-4.
31. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama.* 2004;291(16):2013-6.
32. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1995;152(6):1946-9.
33. Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *Journal of Applied Physiology.* 2010;108(2):430-5.
34. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *Journal of Applied Physiology.* 1997;82(4):1319-26.
35. Trudo FJ, Gefer WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;158(4):1259-70.
36. Gaudette E, Kimoff R. 3 Pathophysiology of OSA. *European Respiratory Monograph.* 2010;50:31.
37. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and science of sleep.* 2010;2:233.
38. Sharma S, Reddy T, Mohan A, Handa K, Mukhopadhyay S, Pande J. Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *INDIAN JOURNAL OF CHEST DISEASES AND ALLIED SCIENCES.* 2002;44(2):99-106.

39. Lam JC, Sharma S, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian Journal of Medical Research*. 2010;131(2):165.
40. Ballard RD. Management of patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Family Practice*. 2008;57(8):S24-S.
41. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2012;17(6):e925.
42. Quinnell TG, Clutterbuck-James AL. Alternatives to continuous positive airway pressure 2: mandibular advancement devices compared. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(6):595-600.
43. AU D. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2007;38:177-93.
44. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration*. 2011;81(5):411-9.
45. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-3.
46. Virk JS, Kotecha B. Otorhinolaryngological aspects of sleep-related breathing disorders. *Journal of thoracic disease*. 2016;8(2):213.
47. Li KK. Surgical therapy for adult obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(3):201-9.
48. Li KK. Maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(3):687-94.
49. Pirklbauer K, Rusmueller G, Stiebellehner L, Nell C, Sinko K, Millesi G, et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(6):e165-e76.
50. Hochban W, Brandenburg U. Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome-cephalometric evaluation of 400 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1994;22(4):205-13.

51. Rosen HM. Occlusal plane rotation: aesthetic enhancement in mandibular micrognathia. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993;91(7):1231-40; discussion 41-4.
52. Brevi BC, Toma L, Pau M, Sesenna E. Counterclockwise rotation of the occlusal plane in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;69(3):917-23.
53. Cartwright R, Stefoski D, Caldarelli D, Kravitz H, Knight S, Lloyd S, et al. Toward a treatment logic for sleep apnea: the place of the tongue retaining device. *Behaviour research and therapy*. 1988;26(2):121-6.
54. Cartwright RD, Samelson CF. The effects of a nonsurgical treatment for obstructive sleep apnea: the tongue-retaining device. *Jama*. 1982;248(6):705-9.
55. Shete CS, Bhad WA. Three-dimensional upper airway changes with mandibular advancement device in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;151(5):941-8.
56. Ryan C, Love L, Peat D, Fleetham J, Lowe A. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax*. 1999;54(11):972-7.
57. Bamagoos AA, Cistulli PA, Sutherland K, Ngiam J, Burke PG, Bilston LE, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on upper airway collapsibility and muscle function in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2019;42(6):zsz049.
58. Lettieri CJ, Paolino N, Eliasson AH, Shah AA, Holley AB. Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7(5):439-45.
59. Fairburn SC, Waite PD, Vilos G, Harding SM, Bernreuter W, Cure J, et al. Three-dimensional changes in upper airways of patients with obstructive sleep apnea following maxillomandibular advancement. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;65(1):6-12.
60. Jones R, Badlani J, Jones C. Maxillary, mandibular and chin advancement surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea. *Australian dental journal*. 2010;55(3):314-21.

61. Ronchi P, Cinquini V, Ambrosoli A, Caprioglio A. Maxillomandibular advancement in obstructive sleep apnea syndrome patients: a retrospective study on the sagittal cephalometric variables. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2013;4(2).
62. Bianchi A, Betti E, Tarsitano A, Morselli-Labate AM, Lancellotti L, Marchetti C. Volumetric three-dimensional computed tomographic evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnoea syndrome treated by maxillomandibular advancement. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;52(9):831-7.
63. Schendel SA, Broujerdi JA, Jacobson RL. Three-dimensional upper-airway changes with maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2014;146(3):385-93.
64. Hsieh Y-J, Liao Y-F, Chen N-H, Chen Y-R. Changes in the calibre of the upper airway and the surrounding structures after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnoea. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;52(5):445-51.
65. Veys B, Pottel L, Mollemans W, Abeloos J, Swennen G, Neyt N. Three-dimensional volumetric changes in the upper airway after maxillomandibular advancement in obstructive sleep apnoea patients and the impact on quality of life. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017;46(12):1525-32.
66. De Ruiter M, Apperloo R, Milstein D, de Lange J. Assessment of obstructive sleep apnoea treatment success or failure after maxillomandibular advancement. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017;46(11):1357-62.
67. Várady P, Micsik T, Benedek S, Benyó Z. A novel method for the detection of apnea and hypopnea events in respiration signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2002;49(9):936-42.
68. Araujo PM, Osterne RLV, de Souza Carvalho ACG, Azevedo NO, Gondim RF, Goncalves Filho RT, et al. Pharyngeal airway space changes after maxillomandibular advancement: a five-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(6):732-8.
69. Altay MA, Queresly FA, Williams JT, Queresly HA, Ozalp O, Baur DA. Quantification of volumetric, surface area and linear airway changes after orthognathic surgery: a preliminary study. *Eur Oral Res*. 2018;52(1):36-42.
70. MEMİKOĞLU UTDD, AYDEMİR HY. Klas III hastalarda ortognatik cerrahi sonrası faringeal hava yolunun değerlendirilmesi: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı.

71. Panou E, Motro M, Ates M, Acar A, Erverdi N. Dimensional changes of maxillary sinuses and pharyngeal airway in Class III patients undergoing bimaxillary orthognathic surgery. *Angle Orthod.* 2013;83(5):824-31.

CHAPTER
17

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Koyun ve Keçilerin Bovine Herpes Virus 1 (BoHV-1)
Enfeksiyonuna Duyarlılıklarının Seroepidemiolojik Olarak
Araştırılması (Ömer Barış İnce)**

Koyun ve Keçilerin Bovine Herpes Virus 1 (BoHV-1) Enfeksiyonuna Duyarlılıklarının Seroepidemiolojik Olarak Araştırılması

Ömer Barış İnce¹

¹Pamukkale Üniversitesi Hayvan Islahı ve Genetik Uygulama ve Araştırma Merkezi
Kınıklı Yerleşkesi Pamukkale/Denizli
E-mail: obince@pau.edu.tr

Özet

Küçükbaş ve büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde solunum sistemi enfeksiyonları büyük önem taşımaktadır. Sığırların başlıca viral etkenleri arasında yer alan Bovine Herpes Virus 1 (BoHV-1)'in enfeksiyonla ilişkili solunum semptomları; Bulaşıcı Sığır Rinotrakeit (IBR) olarak bilinmekle birlikte, dünya genelinde yaygın olarak gözlemlenen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan viral ajandır. Koyun ve keçilerin, BoHV-1 için rezervuar konakçı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle koyun ve keçilerde BoHV-1 enfeksiyonu, sığırlarda bu virusun eradikasyonuna ilişkin bir program olduğunda dikkate alınmalıdır. Bu nedenle; çalışmada, Türkiye'nin Afyonkarahisar il bölgesindeki klinik yönden sağlıklı koyun ve keçilerde BoHV-1 enfeksiyonunun seroepidemiolojisi araştırıldı. Bu amaçla, Afyonkarahisar il bölgesindeki sekiz adet hayvancılık işletmelerindeki koyun ve keçilerden toplam 242 adet (138 koyun-104 keçi) kan serumu örneği alındı. Serum örnekleri BoHV-1 antikorunu tespit etmek amacı ile serum nötralizasyon testi kullanılarak test edildi. Test sonucuna göre, koyun ve keçilerde BoHV-1 seropozitifliği sırasıyla %9.42 (13/138) ve %20.19 (21/104) oranında bulundu. BoHV-1 enfeksiyonu değerleri koyun ve keçiler için sırasıyla %3.23-35.29, %3.03-46.43 değişmekteydi. İstatistiki açıdan türler arasındaki ilişkisi anlamlı bulundu ($P<0.05$). Sonuç olarak, Afyonkarahisar il bölgesinde bulunan hayvancılık işletmelerindeki koyun ve keçilerde BoHV-1 enfeksiyonunun varlığı yaygın olmamasına rağmen tespit edildi. Bu nedenle söz konusu viral enfeksiyon ile mücadele çalışmalarında bu türlerinde dikkate alınarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: BoHV-1, Seroepidemiyoloji, Koyun, Keçi, Nötralizasyon

1. Giriş

BoHV-1 *Bovine herpes virus tip-1* (BoHV-1) enfeksiyonu hâlâ dünyanın büyük çoğunluğunda görülmekte ve sığırlarda ekonomik kayıplara yol açan bulaşıcı, akut ve latent seyirli viral hastalıklardan biridir (Murphy ve ark. 1999). BoHV-1 kompleks hastalığa sebep olmakla birlikte rhinitis, tracheitis, konjunktivitis, aborta neden olan klinik bulgularla seyreden morbiditesi yüksek, akut seyirli hastalıktır (Yan ve ark. 2008; Kaur ve Chandra 2016). IBR enfeksiyonun etkeni olan BoHV-1, Herpesviridae ailesinin Alphaherpesvirinae alt ailesinde DNA virüsü olarak yer almakta, trigeminal gangliyonlarda latent seyirli olarak kalabilmektedir (Ackermann ve Wyler 1984; Biswas ve ark. 2013).

BoHV-1 enfeksiyonu çevresel faktörlere bağlı olmakla birlikte, enfeksiyonun bulaşma yoluna, virusun etkileme gücüne ve hayvanın immun sistemine göre klinik seyir göstermektedir (Murphy ve ark. 1999). BoHV-1, dünyanın birçok ülkesinde yaygın görülen enfeksiyondur. Birçok Avrupa ülkesinde kontrol programları uygulanmış ve kuzey Avrupa ülkelerinde (Danimarka, İsviçre, Finlandiya, İsveç) hastalık eradike edilmiştir (O'Grady ve ark. 2008). Prevalans oranlarını yaş, cinsiyet ve sürü büyüklüğü gibi temel faktörler etkilemektedir (Boelaert ve ark. 2005). BoHV-1 enfeksiyonunun eradikasyon ve kontrolünde antikor taşıyan hayvanların tespit edilerek işletmeden ayıklanması önemli yer tutmaktadır (Babiuk ve ark. 1996; Dispas ve ark. 2003). BoHV-1 enfeksiyonunun sürü düzeyinde prevalans ülkeler arasında çok geniş bir varyasyon göstermektedir (Yan ve ark. 2008, Jarullah ve ark. 2012; Cowley ve ark. 2014). Türkiye'de yapılan birçok çalışma, özellikle yoğun kapalı sistem sığır işletmelerinde yüksek enfeksiyon oranları tespit etmiştir (Öztürk ve ark. 1988; Çabalar 1993; Alkan ve ark. 2005; Tan ve ark. 2006; Okur ve ark. 2007; Duman ve ark. 2009; Özgünlük ve Yıldırım 2017).

Sığır, koyun ve keçi türleri arasında çapraz enfeksiyonlar görülmektedir (Brako ve ark. 1984; Six ve ark. 2001). Enfekte küçükbaş hayvanlar, enfeksiyonun yayılmasında rol alabileceği ve enfeksiyonla mücadelede türler arası bulaşmanın olabileceği ifade edilmektedir (Taylor ve ark. 1977; Wafula ve ark. 1985; Six ve ark. 2001; Yeşilbağ ve ark. 2003; Yeşilbağ ve ark. 2006; Albayrak ve ark. 2007). Türkiye'de yapılan çalışmalarda koyun ve keçilerle ilgili çalışmaların çoğunda seropozitiflik oranları %1-30 arasında değişmektedir (Çabalar ve Özgünlük 2014; Yılmaz ve Coşkun 2016). Bazı araştırmalar BoHV-1'in sığır, koyun ve keçiler arasında bulaşmasının mümkün olduğunu ve sığırlarda enfeksiyonun kaynağının koyun ve keçiler olabileceğini bildirmiştir (Hage ve ark. 1997). Afyonkarahisar il bölgesinde özellikle küçük ölçekli hayvancılık işletmelerinde çeşitli ruminant türleri bir arada yetiştirildiği için koyun, keçi ve sığırlar arasında bulaşma mümkün olabilmektedir.

Koyun ve keçiler BoHV-1 enfeksiyonuna sığırlar kadar duyarlı olmasa da türler arası bulaşma mümkündür. Koyun ve keçilerde BoHV-1 enfeksiyonu, sığırlarda bu virusun eradikasyonuna ilişkin program oluştururken dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, çalışmada, koyun ve keçilerde BoHV-1 enfeksiyonunun seroepidemiolojisi araştırıldı.

2. Gereç ve Yöntem

" t p g m n g p g p " Türkiye'nin p hge t bölgesinde bulunan Afyonkarahisar ilinde gerçekleştirilen bu çalışma kapsamında hayvancılık faaliyetleri yapan sekiz adet koyun ve keçi işletmesinde rastgele örneklem yoluyla hayvanlar belirlendi. Maternal antikor bulunma riskine karşı, klinik olarak sağlıklı görünen en az 6 aylık ve üstü, toplam 242 adet koyun ve keçiden vena jugularisinden kan numunesi tüplere alındı. Örnekler, +10 oC'de 3000 rpm'de santrifüj edilip, serumlar eppendorf tüplerine aktarıldı. Serumlar 56 oC'de 30 dakika süreyle inaktive edilmesini takiben test edilinceye kadar -20 oC'lik derin dondurucuda saklandı.

J ã e t q " M ã n v ã t ã Afaştırma için kullanılacak <BoHV-1'in üretilmesi, enfeksiyözite güçlerinin tayin edilmesi ve testlerin yapılmasında MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) kullanıldı. Hücrelerin üretilmesinde %10 fetal dana serumu ilave edilmiş Dulbecco's Minimal Essential Medium (DMEM) kullanıldı. Virus suşu olarak, BoHV-1'in Colorado referans suşu kullanıldı.

O k m t q " X k t w u " P ^{3/4} v t c n Bu amaçla, Frey ve Uğes v k " * X P V (1971)' in bildirdikleri yöntemle göre mikro virus nötralizasyon testi uygulandı. Hücre kültürlerinde üretilen BoHV-1 Colorado suşunun enfeksiyözite gücü Doku Kültürü Enfektif Doz (DKID50/0.1ml) olarak mikrotitrasyon yöntemi ile Kaerber (1964) metoduna göre hesaplandı.

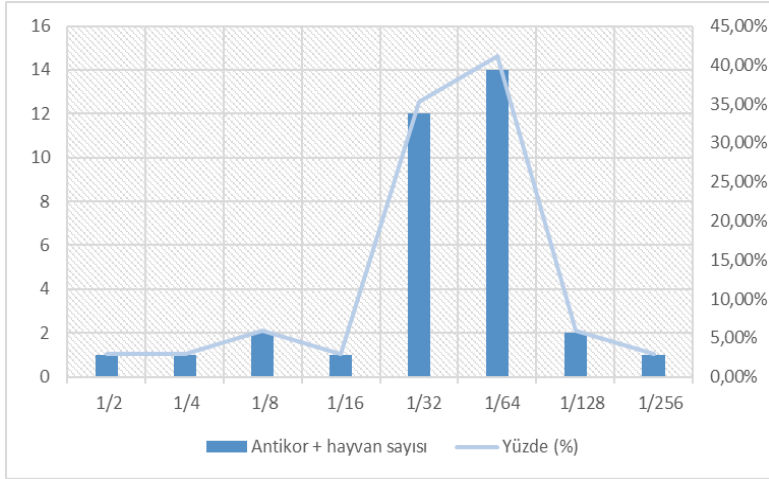
U g t w o " P ^{3/4} v t c n k / c u Mikrovirus nötralizasyon testi P V + < sonrasında BoHV-1 antikor titresinin tespiti için, serum örneklerinin 1:2 - 1:256 titre sulandırılmaları yapıldı (Brako ve ark. 1984).

u v c v k u İstatistikî analiz, R programında yapıldı (R Core Team 2020). Çalışılan virusa karşı, türler arasında duyarlılık bakımından farkın değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistikî açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

3. Bulgular

Bu çalışmada yapılan mikrotitrasyon test sonucuna göre, BoHV-1 virusunun değeri DKID₅₀/0.1ml :10^{5.25} olarak hesaplandı. BoHV-1'e karşı pozitif tespit edilen 13 adet koyun ve 21 adet keçi serumuna uygulanan SN₅₀

testi sonucunda, serumların 1:2-1:256 arasındaki değerlere sahip oldukları belirlendi. BoHV-1 için yoğunluk 1:32-1:64 değerleri arasında olduğu belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1: Seropozitif hayvanların BoHV-1 antikor titre değerleri

Afyonkarahisar ilinde 242 adet kan serum örneğine uygulanan serum nötralizasyon testi sonucunda; koyunların 13 adedinde (%9.42) ve keçilerde 21 adedinde (%20.19) BoHV-1'e karşı spesifik antikor varlığı tespit edildi. BoHV-1 enfeksiyonu için en yüksek değerler koyun ve keçilerde sırası ile %35.29 (III.Nolu işletme) ve %46.43 (IV.Nolu işletme) tespit edildi. Enfeksiyonun türler arasındaki ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($P<0.05$) Sürü bazlı BoHV-1 enfeksiyon oranları sırası ile koyunlarda %3.23-35.29 ve keçilerde %3.03- 46.43 arasında değişmekteydi. (Tablo 1).

Hayvanların farklı yaş gruplarına göre incelendiğinde yüz otuz sekiz koyundan, yirmi biri 6 ile 12 aylık, seksen dört koyun 12 ay ile 24 ay arasında ve otuz üç koyun ise 24 aydan büyüktü. Yüz dört keçiden 12'si 6 ile 12 aylık, yetmiş dokuzu 12-24 aylık arasında ve on üçü 24 aylıktan büyüktü. Test edilen hayvanların farklı yaş grupları Tablo 2'de detaylandırıldığı üzere 12 ile 24 aylık koyunların yüzde on nokta yetmiş biri (9/84) seropozitif bulunurken, keçilerde ise aynı yaş kategorisinde bu oran yirmi iki nokta yetmiş sekiz (18/79) BoHV-1 antikorları için seropozitif bulundu. Koyun ve keçilerde yaş grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 1: Sürü bazlı koyun ve keçilerdeki BoHV-1 seropozitiflik oranları

Sürü	Koyun				Keçi			
	HS*	pozitif	negatif	%	HS*	pozitif	negatif	%
I	19	1	18	5.26	15	4	11	26.67
II	21	3	18	14.29	0	0	0	0
III	17	6	11	35.29	0	0	0	0
IV	0	0	0	0	28	13	15	46.43
V	21	1	20	4.76	13	2	11	15.38
VI	0	0	0	0	33	1	32	3.03
VII	31	1	30	3.23	0	0	0	0
VIII	29	1	28	3.45	15	1	14	6.67
	138	13	125	9.42	104	21	83	20.19

Ki kare Değeri : 5.70 p: 0.02 < 0.05

**HS: Test edilen hayvan sayısı*

Tablo 2: Farklı yaş gruplarına göre test edilen hayvanların BoHV-1'e karşı antikor dağılımları

Yaş	Koyun			Keçi		
	HS*	pozitif	%	HS*	pozitif	%
06-12 aylık	21	1	4.76	12	1	8.33
12-24 aylık	84	9	10.71	79	18	22.78
>24 aylık	33	3	9.09	13	2	15.38
Toplam	138	13	9.42	104	21	20.19

**HS: Test edilen hayvan sayısı*

4. Tartışma

Solunum sistemi viruslarının küçükbaş ve büyükbaş hayvanlar arasında çapraz geçişi, hastalık kontrolü ve epidemiyoloji açısından çok önem arz etmektedir. BoHV-1 enfeksiyonu, ülkemizde bulunan sığırlarda yaygın olarak gözlemlenen ve oluşturduğu ekonomik zararlar geçimini hayvancılık sektörüyle sağlayan yerlerde önemini korumaktadır.

BoHV-1 enfeksiyonuna yönelik çalışmalar yapılmış ve enfeksiyonun prevalansı %0-95 arasında değişen değerlerde bildirilmektedir. BoHV-1 dünyanın birçok ülkesinde yaygın olarak gözlemlenmekle birlikte

eradikasyon ve karantina uygulamakta olan ülkelerde bulunmaktadır (Van ve ark. 1993; Castrucci ve ark. 1997; Solis ve ark. 2003; Boelaert ve ark. 2005; Ackermann ve Engels 2006; Ahmed ve ark. 2015; Patil ve ark. 2017). Türkiye’de sığırlarda BoHV-1 virusuna karşı 1971 yılında yapılan çalışmadan bu yana birçok araştırmada BoHV-1 virus enfeksiyonunun yaygınlığı görülmektedir (Erhan ve ark. 1971; Burgu ve Akça 1987; Özkul ve ark. 1995; Alkan ve ark. 1997; Alkan ve ark. 2005; Gencay ve ark. 2009; Yıldırım ve ark. 2009).

Ruminant türleri arasında BoHV-1'e duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. BoHV-1 doğal ve deneysel koşullarda küçükbaş hayvanlara da bulaşabilmektedir. Keçilerin deneysel ve doğal enfeksiyonlarda koyunlara göre daha duyarlı olduğu görülmektedir (Wafula ve ark. 1985. Yeşilbağ ve Güngör 2009). Ancak bazı araştırmacı bulguları ise koyunların seropozitiflik oranının yüksek olduğudur (Kalman ve Egyed 2005). Çalışmada, BoHV-1 pozitif hayvanlarda antikor titreleri incelendiğinde büyük çoğunluğunun 1:32- 1:64 aralığında titre olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada BoHV-1 enfeksiyonunun seroprevalansı örneklenen popülasyon için genelde %14.04 olarak tespit edilmiş olup, koyunlarda %9.42 ve keçilerde ise %20.19 belirlenmiştir. BoHV-1 enfeksiyonu için koyunlarda en düşük değer %3.23 ile (VII. nolu işletme) en yüksek değer %35.29 ile III.nolu işletmede tespit edilmiştir. Keçilerde ise enfeksiyonun en düşük ve en yüksek değer sırası ile %3.03-46.43 tespit edilmiştir. BoHV-1 ile enfekte küçük geviş getiren hayvanların %14.04'ün tespit edilmesi, hayvan türlerinin sığır popülasyonuna virus yayılma riski oluşturduğunu göstermektedir. Keçilerde ise bu oran %20.19 tespit edilmiştir. Çalışma verileri, enfeksiyonun keçilerde koyunlara göre çok yaygın olduğunu göstermektedir. Bulunan bu sonuçlar, diğer araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir (Taylor ve ark. 1977; Yeşilbağ ve ark. 2003, Yeşilbağ ve Bilge-Dağalp 2006; Albayrak ve ark. 2007; Çabalar ve Özgünlük 2014; Yılmaz ve Coşkun 2016)

Bu çalışmada Afyonkarahisar ilindeki hayvancılık işletmelerinde BoHV-1 enfeksiyonlarının prevalans oranını belirlemek hedeflenmiş ve bunun için işletmelerinden örnekler alınmıştır. Elde edilen sonuçlar çerçevesinde Türkiye’de koyun ve keçilerde BoHV-1 enfeksiyonunun varlığı yaygın olmamasına rağmen tespit edildi. Küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde enfeksiyonun ekonomik kayıplara neden olma potansiyelinin olduğu görülmekte, sığırlara yönelik eradikasyon programları hazırlanırken bu durumun dikkate alınması ülke ekonomisine katma değer katkı sağlayacağı açıktır. Bu sonuçlar ve daha önceki araştırmaların sonuçları, BoHV-1 enfeksiyonunun ekonomik etkisini azaltmak için kontrol önlemlerinin alınması gerektirmektedir.

5. Sonuç

Sonuç olarak enfeksiyonun ana kaynağı sığır olmakla birlikte, küçükbaş hayvanlar virus için rezervuar konakçı olarak olası rolü dikkate alınmalıdır. Sığırlarda BoHV-1 eradikasyon çalışmaları planlanırken küçükbaş hayvanlar dikkate alınmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür

Çalışma esnasında hayvan sahipleri kan alınmasına rıza göstermişler ve veriler rutin veteriner hekimliği bağlamında toplanmıştır. Kan örneklerinin alınmasında hayvan refahı ve etik kurallar göz önünde bulundurulmuştur.

Referanslar

- Ackermann M, Engels M. 2006. Pro and contra IBR eradication. *Vet Microbiol*, 113,293-302.
- Ackermann M, Wyler R 1984. DNA of an IPV strain of bovid herpesvirus type 1 in the sacral ganglia during latency after intravaginal infection. *Vet Mic*, 9,53-63.
- Ahmed WA, Ameer AHA, Al-Rubba and Luma A, 2015. Preliminary investigation of IBR in buffaloe (*Bubalus bubalis*) and cattle (Cross Bred) in Baghdad/ Iraq. *IOSR-JPBS*, 10(5), 75-78.
- Albayrak H, Yazıcı Z, Okur-Gümüşova S, 2007. Seroprevalence to bovine herpesvirus type 1 in sheep in Turkey. *Veterinarski Arhiv*, 77(3), 257-263.
- Alkan F, Burgu İ, Bilge-Dağalp S, et al., 2005. The seroprevalence of BHV-1 infection on selected dairy cattle herds in Turkey. *Revue Méd Vét*, 156, 166-169.
- Alkan F, Özkul A, Karaoğlu MT, et al., 1997. Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *AÜ Vet Fak Derg*, 44(1), 73-80.
- Babiuk LA, Drunen Littel S, Hurk S, Tikoo SK, 1996. Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Vet Microbiol*. 53, 31-42.
- Biswas S, Bandyopadhyay S, Dimri U, Patra PH, 2013. Bovine herpesvirüs-1 (BHV-1) a reemerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis, and prophylaxis. *Vet Q*. 33, 68-81.
- Boelaert F, Speybroeck N, De Kruif A, et al., 2005. Risk factors for bovine herpesvirüs-1 seropositivity. *Prev Vet Med*. 69, 285-295.

- Brako EE, Fulton RW, Nicholson SS, Amborski GF, 1984. Prevalence of bovine herpesvirus-1, BVD, PI-3, goat respiratory syncytial,bovine leukemia,and bluetongue viral antibodies in sheep. *Am J Vet Res*, 45, 813-816.
- Burgu I, Akça Y, 1987. First isolation of IBR virus in Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 19,56.
- Castrucci G, Martin WB, Frigeri F, et al. 1997. A serological survey of bovine herpesvirus-1 infection in selected dairy herds in northern and central Italy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 20(4), 315-317.
- Cowley DJB, Graham DA, Guelbenzu M, et al., 2014. Aspects of bovine herpesvirus 1 and bovine viral diarrhoea virus herd-level seroprevalence and vaccination in dairy and beef herds in Northern Ireland. *Acta Vet Scand*, 67(18), 1-5.
- Çabalar M, 1993. Fertilité problemlí ineklerde infectious bovine rhinotracheitis infectious pustular vulvovaginitis (IBR/IPV) virus izolasyonu ve seroepidemiyojisi. Ankara Üniv. Sağ.Bil.Enst. Doktora tezi.
- Çabalar M, Özgünlük İ, 2014. Van İlindeki Koyun Sürülerinde Bovine Herpesvirus-1 Antikorlarının Prevalansı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(2), 89–92
- Dispas M, Schynts F, Lemaire M, et al. 2003. Isolation of a glycoprotein E-deleted bovine herpesvirus type 1 strain in the field, *Vet Rec*. 153, 209-212.
- Duman R, Yavru S, Kale K, Avcı O, 2009. Seroprevalence of viral upper respiratory infections in dairy cattle. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 15(4), 539-542.
- Erhan M, Onar B, Csontos L, Hopkins IG, 1971. Serological survey on some virus and bedsonia diseases of cattle, sheep and horse. *Pendik Vet Kont ve Arast Enst Derg*, 4(2), 55-58.
- Frey HR, Liess B, 1971. Vermehrungskinetik und Verwendbarkeit einer zytopathogenen VD-MD Virusstammes für diagnostische Untersuchungen mit der Mikrotiter-methode. *Zbl Vet Med B*, 18, 61-71.
- Gencay A, Dağalıp SB, Can Şahna K, et al., 2009. Kayseri bölgesindeki sığırlarda bovine herpesvirus tip 1 (BHV-1) enfeksiyonunun seroprevalansı. *FÜ Sağ Bil Vet Derg*, 23(1), 47-52.

- Hage J J, Vellema P, Schukken YH, Barkema HW., et al., 1997. Sheep do not have a major role in bovine herpesvirus 1 transmission. *Veterinary Microbiology*, 57, 41–54.
- Jarullah BA, Zarkov I, Lyutskanov M, Uchatov V, 2012. Comparative serological studies of bovine viral diarrhoea Disease in cattle herd populations in republics of Iraq and Bulgaria by using serological test. *Trakia J of Sci*, 10(1), 76-78.
- Kalman D, Egyed L, 2005. PCR detection of Bovine Herpesviruses from nonbovine ruminants in Hungary. *Journal of Wildlife Diseases*, 41, 482–488.
- Kaerber G, 1964. In diagnostic procedures for virus and rickettsial disease. *Pub Health Ass, (New York)* 3, 48-50.
- Kaur G, Chandra M, 2016. Herpesvirus in Bovines: Importance of Bovine Herpesvirus Type 1, Herpesviridae, Jozsef Ongradi, IntechOpen, DOI: 10.5772/63157. Available from: <https://www.intechopen.com/books/herpesviridae/herpesvirus-in-bovines-importance-of-bovine-herpesvirus-type-1> Access date; 01.03.2020.
- Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MG, Studdert MJ, 1999. Herpesviridae. In: *Veterinary Virology Chapter 18*, Academic Press, 411-418.
- O'Grady L., O'Neill R., Collins D. et al. 2008. Herd and within-herd BoHV-1 prevalence among Irish beef herds submitting bulls for entry to a performance testing station. *Ir Vet J* 61, 809 <https://doi.org/10.1186/2046-0481-61-12-809>
- Okur GS, Yazıcı Z, Albayrak H, Cakıroğlu D, 2007. Seroprevalence of bovine viral respiratory diseases. *Acta Vet, (Beograd)*, 57(1), 11-16.
- Özgünlük İ, Yıldırım Y, 2017. Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki Sığırlarda Bovine Herpes Virus 1 (BHV 1) ve Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) Enfeksiyonlarının Serolojik Olarak Araştırılması. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 6 (2), 152-157.
- Özkul A, Çabalar M, Bilge S, et al., 1995. Süt sığırcılığı işletmelerinde rastlanan IBR/IPV ve BVD virus enfeksiyonlarının. infertilite olgularındaki rolü. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 42(3), 381-387.
- Öztürk F, Toker A, Yavru S, 1988. Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü sığırlarında Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis/ Enfeksiyöz Pustuler Vulvovaginitis (IBR-IPV) üzerinde araştırmalar. *Selcuk Üniv Vet Fak Derg*, 4,53-64.

- Patil SS, Prajapati A, Krishnamoorthy P, et al., 2017. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis in organized dairy farms of India. *Indian J Anim Res*, 51 (1), 151-154.
- R Core Team, 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online: <http://www.R-project.org>. Access date; 11.05.2020.
- Six A, Banks M, Engels M, Bascunana C, Ackermann M, 2001. Latency and reactivation of bovine herpesvirus 1 (BHV-1) in goats and of caprine herpesvirus 1 (CaHV-1) in calves. *Arch Virol*, 146, 1325-1335.
- Solis-Calderon JJ, Segura-Correa VM, Segura-Correa JC, Alvarado-Islas A. 2003. Seroprevalence of and risk factors for infectious bovine rhinotracheitis in beef cattle herds of Yucatan, Mexico. *Prev Vet Med*, 57(4), 199-208.
- Tan MT, Yıldırım Y, Erol N, Güngör B, 2006. The Seroprevalence of Bovine Herpes Virus type 1 (BHV-1) and Bovine Leukemia Virus (BLV) in Selected Dairy Cattle Herds in Aydın Province, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci*, 30, 353-357.
- Taylor WP, Okeke AN, Shidaki NN 1977. Prevalence of bovine virus diarrhoea and infectious bovine rhinotracheitis antibodies in Nigerian sheep and goats. *Trop Anim Health Prod*, 9, 171-175.
- Wafula JS, Mushi EZ, Wamwayi H 1985. Reaction of goats to infection with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Res Vet Sci*, 39, 84-86.
- Van Wuyckhuise L, Bosch J, Franken P, et al., 1993. The prevalence of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) in the Netherlands. In: *Proceedings of the Dutch Society for Veterinary Epidemiology and Economics (VEEC)*, 7-15.
- Yan BF, Chao YJ, Chen Z, et al., 2008. Serological survey of bovine herpesvirus type 1 infection in China. *Vet Microbiol*, 127, 136-141.
- Yeşilbağ K, Bilge-Dağalp S 2006. Koyunlarda bovine herpesvirus-1 enfeksiyonunun seroprevalansı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 53, 141-143.
- Yeşilbağ K, Bilge Dağalp S, Okur-Gümüşova S, Güngör B, 2003. Studies on herpesvirus infections of goats in Turkey: prevalence of antibodies to bovine herpesvirus 1. *Revue des Médecine Vétérinaire*, 154, 12, 772-774.

- Yeşilbağ K, Güngör B, 2009. Antibody prevalence against respiratory viruses in sheep and goats in North-Western Turkey. *Tropical animal health and production*, 41, 421–425.
- Yıldırım Y, Yılmaz V, Farajı Majorashin AR, 2009. Kuzeydoğu anadolu bölgesi sınır illerinde bulunan sığırlarda viral solunum sistemi enfeksiyonlarının seroprevalansı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 15(4), 601-606.
- Yılmaz V, Coşkun N, 2016. Investigation of Bovine Herpes Virus Type 1 Infection in Sheep in the Kars Province of Turkey. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5(1), 40–43.

CHAPTER

18

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Menopozun Beyindeki Etki Mekanizmaları (Bihter Gökçe
Bozat, Firdevs Uluç, Şeyda Karabörk, Hümeysra Çelik,
Aleyna Yeşil, Azimener Ayaz, Hilal Yiğit)**

Menopozun Beyindeki Etki Mekanizmaları

Bihter Gökçe BOZAT¹, Firdevs ULUÇ², Şeyda KARABÖRK³, Hümeysra ÇELİK⁴, Aleyna YEŞİL⁵, Azimenur AYZAZ⁶, Hilal YİĞİT⁷

*1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Disiplinlerarası Sınır Bilimleri AD,
bozatgokce@gmail.com*

*2 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Disiplinlerarası Sınır Bilimleri AD,
frdvsrim@gmail.com*

*3 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Mikrobiyoloji AD,
seydaozsoy20@hotmail.com*

*4 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji AD,
humeyra.colaker@gmail.com*

*5 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Psikoloji Bölümü,
aleyna.yesil78@gmail.com*

*6 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Psikoloji Bölümü,
azimenurayaz98@gmail.com*

*7 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Psikoloji Bölümü,
hilal.yigit28@gmail.com*

1. Menopoz

Overler, östrojen ve progesteron dahil olmak üzere kadın steroid cinsiyet hormonları üreten ana organlardır. Overlerin fizyolojik performansı, hipotalamo-hipofiz nöroendokrin ünitesi tarafından düzenlenmektedir (Agca vd., 2019; Mayer vd., 2002). Overlerdeki östrojende azalma, kadınlarda menstruasyonun durması ve foliküler aktivitenin kaybıyla sonuçlanan fizyolojik olaylar dizisi menopoz olarak tanımlanmaktadır (Farrag vd., 2002; Nappi vd., 1999; Rocca vd., 2007). Doğal veya geçişli menopoz, over foliküllerinin seçici kaybından kaynaklanır ve geçiş döneminde düzensiz hormonal dalgalanmalara ve ovaryen östrojen ve progesteron üretiminde önemli bir düşüşe neden olur (O'Bryant vd., 2003). Bu durum kadınlarda üremenin sonu anlamına gelir; aslında klinik olarak baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, sıcak basması ve yorgunluk ile karakterizedir ve bu geçiş yaşamın bir noktasında neredeyse tüm kadınlarda görülür (O'Bryant vd., 2003).

Menopozda, yumurtalıktaki stromal hücreler kalır ve androjen üretmeye devam ederler, bu da dolaşımdaki östrojenlerin oranında bir artışa neden olur (Camp vd., 2012). Ayrıca, kadınların çoğu, yaklaşık 50 yaşında başlayan doğal bir menopoz geçişi yaşar ve tipik olarak üreme organlarını menopoz sonrası yaşam evresine kadar korur. Sonuç olarak, vazomotor semptomlar (örn. Sıcak basmaları, gece terlemeleri), dispareni, genitoüriner sorunlar, uyku ve ruh hali değişiklikleri ve hafıza şikayetleri dahil olmak

üzere bir dizi fizyolojik gösterge genellikle bu geçişe eşlik eder (Al-sa ve Santoro, 2020; Weber vd., 2014). Kadınların bir kısmı ise (~% 13) 20'li ve 30'lu yaşlarında, genellikle kanseri önlemek için ooforektomi veya cerrahi menopoza geçirir (Metcalf vd., 2015). Bu operasyonu geçirmiş kadınlarda yapılan araştırmalar ooforektominin yani yumurtalıkların cerrahi olarak çıkarılmasının bilişi olumsuz yönde etkilediğini ve bu etkinin menopoza sonucu oluşan durumla olan ilişkiye bağlı olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, menopoza geçişin başlangıcından önce ooforektominin, menopoza geçiş boyunca yumurtalıkları tutmaya kıyasla sözel hafıza üzerinde daha olumsuz bir etkiye ve demans geliştirme riskinde artışa neden olabileceğine dair kanıtlar vardır (Farrag vd., 2002; Nappi vd., 1999; Rocca vd., 2007). Bu nedenle, geçiş menopoza sırasında ve sonrasında bilişsel etkilerin anlaşılması, cerrahi menopoza girmesi gereken kadınlar için önemlidir (Pal ve Santoro, 2002; Shuster vd., 2010; Simpson ve Rajkovic, 1999).

Cinsiyetler arasındaki gelişimsel ve fizyolojik farklılıklar beyin fonksiyon bozukluğunun gelişmesine önemli ölçüde katkıda bulunur (Cahill, 2006). Kadınlarda nöropsikiyatrik anormalliklerin görülme riskleri erkeklerden çok daha yüksektir. Kadınların hafif bilişsel bozukluklarda ve Alzheimer hastalığı dahil klinik demans şiddetinde daha güçlü bir ilerleme gösterdikleri bildirilmiştir (Mielke vd., 2014). Hormon eksikliğinin bir sonucu olarak, menopoza sonrası kadınlar beyin fonksiyon bozukluğu için daha yüksek risk altındadır (Dalal ve Agarwal, 2015). Perimenopozal kadınlarda, depresif belirtilerin prevalansı premenopozal kadınlardan daha yüksektir (Marsh vd., 2017). Ayrıca menopoza geçiş ve erken menopoza dönemlerinde klinik olarak depresif belirtilerin görülme riski 2-4 kat artar (Gordon vd., 2018).

Kadın sağlığında östrojen, sadece östrojen döngüsünde önemli roller oynamakla kalmaz, aynı zamanda beyinde de koruyucu bir role sahiptir (Agca vd., 2019). Östrojen beyin fonksiyonunu, beynin farklı bölgelerindeki spesifik östrojen reseptörleriyle etkilemektedir (Kim vd., 2018). Bilinen üç östrojen reseptörü (ER) tanımlanmıştır. ER alfa (ER α) ve ER beta (ER β), spesifik genlerin ekspresyonunu aktive etmek veya baskılamak için işlev gören nükleer reseptörlerdir (Arnal vd., 2017; Warner vd., 2017). Bu reseptörler ayrıca, sinyal iletim yollarının hızlı aktivasyonuna katıldıkları membran bölgelerinde de lokalize olabilmektedirler (Dominguez ve Micevych, 2010; Micevych vd., 2017; Wong vd., 2019). Membranla ilişkili bir G-protein bağlı östrojen reseptörü 1 (GPER1) de tanımlanmıştır ve sinyal iletim yollarının hızlı aktivasyonuna (Alexander vd., 2017) ve ER α ve ER β aracılı yollarla (Hadjimarkou ve Vasudevan, 2018) etki etmektedir. Aynı zamanda, yapısal olarak ER'lerle ilgisi tanımlanmış ve östrojenin etkilerine aracılık edebilen östrojenle ilişkili çeşitli reseptörlerin varlığına dair kanıtlar

da vardır (Saito ve Cui, 2018). ER α ve ER β reseptörleri hipotalamus, hipokampus, amigdala, prefrontal korteks ve hipofiz gibi birçok beyin bölgesinde nöronlar ve glial hücreler tarafından eksprese edilerek beyin fizyolojisi ve işlevi üzerinde değişiklikler gösterir. (Almey vd., 2015; Kuiper vd., 1998; Power ve Mitrofanis, 2001; Saul vd., 2018; Spencer vd., 2008).

Östrojenler sinir sistemini, üreme fonksiyonunun kontrolündeki rollerinin ötesinde birçok farklı şekilde etkiler. Menopoza bağlı östrojen çekilmesi beyin fonksiyon bozukluğunun temel dayanağı olarak kabul edilmektedir (Brinton vd., 2015). Sıçan beyni çalışmalarında morfolojik ve/veya biyokimyasal değişikliklerin bilişsel bozukluğa eşlik ettiği gösterilmiştir (Di Meco vd., 2014). Bu çalışmalar, menopozda yer alan birçok faktörün beyin hasarına yol açtığı fikrini desteklemektedir. Örneğin beyin hasarını sinaps kaybı, nöron kaybı, kan- beyin-bariyeri bozulmaları, beyaz cevher dejenerasyonuna (Saul vd., 2018) sebep olarak, sözel akıcılığı, sözel hafıza testlerini, uzamsal görevlerdeki performansı, ince motor becerileri, Parkinson hastalığı semptomlarını ve gecikmesini etkilemektedir (Markou vd., 2005). Östrojen sinaptik plastisite (Alexander vd., 2017), nörotransmitter üretim ve salınımı (Babayán vd., 2013), nöroimmünomodülasyon (Vasantharekha vd. 2019), ve nöronal sağkalım (Baez-Jurado vd., 2019) gibi roller ile beyin üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Çoğu durumda, bu etkiler öğrenme, hafıza ve dikkatin önemli ölçüde artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Frick vd., 2018; Gibbs, 2010). Östrojen çekilmesinin benzer şekilde hem normal yaşlanmada hem de Alzheimer ve Parkinson hastalığı ile ilişkili olarak bilişsel kayba sebep olduğu düşünülmektedir (Frick, 2015; Rettberg vd., 2014). Bu durum hem hayvanlar hem de insanlar için geçerlidir (Korol ve Pisani, 2015) Hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, 17- β östradiolün, duygulanımı düzenlemek için klasik östrojen reseptörleri ile etkileşime girdiğini göstermektedir. Östrojen tedavisini takiben dişi rhesus maymunlarının hipokampus ve prefrontal korteksindeki artmış dendritik yoğunluk, menopozdan sonra bu tür tedavinin bilişsel faydalarını açıklamaktadır (Mohammadi ve Zare, 2020). Overektomize sıçanlarda 17- β östradiol veya bir ER β agonisti uygulamasının anksiyete ve depresyon benzeri davranışları azalttığı görülmüştür (Eid vd., 2020). 17- β östradiol, hem ER α hem de ER β reseptörleri ile etkileşen immünomodülatör özelliklere sahiptir (Baker vd., 2004; Kovats, 2015). Örneğin, kadınlarda yapılan birkaç in vitro ve in vivo çalışma, 17- β östradiol ve seçici ER modülatörlerinin, enflamatuvar durumlara yanıt olarak enflamasyonu ve mikroglial aktivasyonu iyileştirme kapasitesinin var olduğunu ortaya koymuştur (Baker vd., 2004; Brown vd., 2010).

2. Deneysel menopoz (Overektomi)

Kemirgenler doğal menopoza girmezler. Overlerdeki olgunlaşmamış foliküllerin doğal atrezi yoluyla tükendiği insan menopozunun aksine, kemirgenler kadınlarla aynı ölçüde foliküler kayıp yaşamazlar. Sadece hipotalamo pitüiter gonadal (HPG) ekseninin hipotalamik düzensizliğini içeren üreme yaşlanması yaşarlar ve bu da östrus döngülerinin kaybına ve kısırılığa yol açar. Sonuç olarak, prelinik çalışmaların çoğu, gonadal hormon kaybının veya over fonksiyon kaybının ve ekzojen hormon replasman tedavisinin beyni nasıl etkilediğini incelemek için overlerin çıkarılması işlemi kullanmıştır (Kirshner vd., 2020). Fakat overektomi veya cerrahi menopoz dediğimiz bu yöntemde, doğal menopozdakinin aksine tüm ovaryan hormonların birden kaybı ve overlerin hızlıca tümden yokluğu gerçekleşmektedir (Finch vd., 2014). Overektomi modeli menopoza eşlik eden östrojen eksikliğini taklit etmek için kullanılır. Bilateral overektomiler, over hormonlarının osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar, bilişsel ve metabolik bozukluklar da dahil olmak üzere kadın sağlığı ve hastalığı üzerindeki terapötik ve/veya olumsuz etkilerini açıklamak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Agca vd., 2020). Overektomi modellerinin insandaki menopozu karşılayıp karşılamadığı önemli tartışma konusudur.

3. Menopoz/overektomi sonrası beyinde gerçekleşen olaylar

Menopoz sonrası beyinde, östrojen reseptörlerinde azalma, oksidatif stresin artması, inflamasyon oluşması, serotonerjik sistemin bozulması ve apoptoz meydana gelmesi gibi olaylar gözlenmektedir.

3.1.Oksidatif stres düzeyi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimi ile biyolojik sistemlerin reaktif ara ürünleri kolayca detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarları onarma yeteneğindeki dengesizliktir. Dokuların normal redoks durumunda oluşan bozulmalar proteinler, lipidler ve DNA dahil hücrenin tüm bileşenlerine zarar veren peroksitlerin ve serbest radikallerin üretimi yoluyla toksik etkilere neden olabilir. Ayrıca; bazı reaktif oksijen türevleri redoks sinyali adı verilen bir olgu aracılığıyla haberci olarak hareket edebilir. İnsanlarda oksidatif stres, yaşlanma süreçlerini tetikleyen ve karaciğer ve beyin gibi organları etkileyen birçok patojenik mekanizmada rol oynar (Mancinelli vd., 2011). Normalde, antioksidanlar ROS'u nötralize eder ve böylece oksidatif strese aşırı maruz kalmayı önlemeye yardımcı olur (Agarwal vd., 2012; Ruder vd., 2008). Bununla birlikte, vücut yaşlandıkça, antioksidan seviyeleri düşerek insan vücudunu çeşitli yaşa bağlı patolojilere duyarlı hale getirir. Dişi üreme sistemindeki kademeli östrojen kaybıyla birlikte bu düşüş, kalp hastalığı, vazomotor bozukluklar ve osteoporoz gibi

çeşitli menopoz sekelleri ile yüksek oranda ilişkilidir (Bittner, 2009). Östrojendeki belirgin azalmanın, bu hormonun konsantrasyonuna ve kimyasal yapısına bağlı olarak vücuttaki oksidatif stres düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Agarwal ve Doshi, 2013). Normal üreme fonksiyonuna sahip kadınlarda östrojenik bileşikler, büyük miktarda östrojen olarak, özellikle overler tarafından salgılanır. Östrojen, beyin de dahil olmak üzere birçok organda çeşitli eylemlere sebep olurlar (Rohr ve Herold, 2002). Menopozdaki kadımlar, esas olarak östrojen yoksunluğuna bağlı olarak oksidatif stres açısından yüksek risk altındadır (Sánchez-Rodríguez vd., 2012). Mevcut kanıtlar, oksidatif stresin menopozla ilişkili depresyon gelişimi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bir östrojen formu olan östradiol, fenolik halkayı içeren kimyasal yapısı sayesinde antioksidan etki gösterir. Ayrıca, östradiol, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu ve fonksiyonunu modüle ederek antioksidan aktivite sağlayabilir, böylece östrojen seviyesinde azalma oksidatif stresi artırabilir. Oksidatif hasarın bir belirtisi olan plazma lipoperoksit (LPO) düzeylerinin arttığı; total antioksidan durum ve antioksidan enzimlerin aktivitesi menopoz sonrası kadınlarda premenopozal kadınlara göre azalmıştır (Sánchez-Rodríguez vd., 2017). Östrojen yoksunluğunun, Alzheimer hastalığı ve serebral iskemi gibi oksidatif stresin neden olduğu nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Christen, 2000).

3.2.Nitrik oksit

Doku homeostazının sürdürülmesi hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi üç farklı sürecin dengesi ile sağlanır. Bu koşullarda gerçekleşen apoptoz, hücre ölümünün ana şeklidir. Ön hipofiz bezinde ve diğer endokrin dokularda dokuların yeniden şekillenmesi ve düzenlenmesinin hormonal durumdaki değişikliklerle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Ronchetti vd., 2016).

Literatür ele alındığında sıçanların ön hipofiz hücrelerinin sayısı, özellikle östrojen seviyelerindeki değişikliklere yanıt olarak farklı fizyolojik durumlara göre dalgalanmaktadır, çünkü bu hormonlar hipofiz hücre popülasyonunun düzenlenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Östrojenlerin bu bez üzerinde proliferatif etki ettiği gösterilmiştir. Bu etkiler incelendiğinde ovarektominin neden olduğu östradiol eksikliğinin bezde ön hipofiz hücreleri ölümüne neden olacağından şüphelenilmiştir. Ancak şimdiye kadar hiçbir çalışmada bu kanıtlanamamıştır (Ronchetti vd., 2016; Seilicovich, 2010).

Serbest radikal bir gaz olan nitrik oksit (NO), nörotransmisyon, vazodilasyon ve immün yanıt gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlerde iyi bilinen yirmi yıldan daha uzun bir süre önce endotelde türetilmiş bir hücre içi habercisidir. NO ayrıca hücre ölümü ve hayatta kalmanın bir düzenleyicisi

olarak da hareket etmektedir. Büyük ölçüde NO konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak apoptotik yollar açılabilir veya kapatılabilir. NO, NO sentaz (NOS) tarafından üretilir. Üç NOS izoformu da ön hipofizde eksprese edilir. NO sentazın üç izoformu, aktivite modelleri ve farklı hücrelerde ekspresyonu bakımından değişiklik gösterir (Calabrese vd., 2007). Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), beyindeki kan damarlarını çevreleyen sinaptik dikenler, astrositler ve gevşek bağ dokusunda lokalizedir; endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), hem serebrovasküler endotelial hücrelerde hem de motor nöronlarda mevcuttur; ve uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'un sentezi, patolojik koşullar altında astrositlerde ve mikroglia'da indüklenir (Reis vd., 2017). Fizyolojik süreçler sırasında, sırasıyla eNOS / nNOS tarafından üretilen NO, kan akışı aktivasyonunu kontrol eder ve uzun vadeli potansiyalizasyon (LTP) sırasında bir haberci görevi görür. Kalsiyum bağımlı nöronal NOS (nNOS) ve eNOS yapısal olarak eksprese edilmekte, ancak bunların aktivitesi ve ekspresyonu farklı uyaranlarla düzenlenebilmektedir (Calabrese vd., 2007; Cinelli vd., 2020). nNOS, gonadotropalarda ve folikül yıldızimsı/stellate hücrelerde lokalize olan en bol izoform iken eNOS, endotelial hücreler ile sınırlıdır. Kalsiyumdan bağımsız, iNOS ise ön hipofiz hücrelerinde normal koşullarda saptanmaz. NOS'lar östrojen tarafından düzenlenir. Bu hormon, nörotransmitter salınımını ve hipotalamik peptitleri veya intrapituiter faktörleri değiştirerek hipofiz hücreleri üzerinde doğrudan veya dolaylı bir şekilde hareket edebilir. Östrojen doğrudan eNOS üzerinde uyarıcı bir etki uygularken, hipotalamik düzeyde gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) inhibisyonu yoluyla nNOS'u down regüle eder. Ayrıca östrojen, ön hipofiz fizyolojisinin ana düzenleyicisi olarak prolaktin (PRL) sentezini ve salınımını up-regüle etmektedir (Cinelli vd., 2020; Freeman vd., 2000).

3.3.Thiol/disülfid homeostasisi

Prooksidan ve antioksidan olan tioller bir karbon ve bir kükürt atomundan oluşmuş sülfhidril grubu (SH) içeren organik bileşiklerdir (Sen ve Packer, 2000). Plazmada bulunan tioller (-SH grubu içeren proteinler); albümin tiolleri, protein tiolleri, homosistein ve glutatyon gibi düşük molekül ağırlıklı tioller tarafından oluşturulmaktadır (Turell vd., 2013). Ancak thiol gruplarının hangi şekilde davranacağı ortamdaki ROS düzeyine, sülfür içeren aminoasitlerin seviyesine ve kişinin fizyolojik ve biyolojik durumuna bağlıdır (Sen ve Packer, 2000). Antioksidan etkinlikleri daha belirgin olan tiollerin, ROS'a maruziyetleri sonrasında kapasitelerinin azalması nedeniyle, vücudu reaktif oksijen türevlerinin etkilerinden koruyamadıkları ortaya çıkmıştır (Turell vd., 2013). Proteinlerde sülfür bulunduran aminoasitlerin thiol grupları, artan ROS durumunda oksidasyona uğrayarak thiol-disülfid bağlarına dönüşür (Erel ve Neselioglu, 2014). Oluşan disülfid bağları tekrar reaksiyona girebilmekte ve thiol gruplarına

indirgenebilmektedir. Böylelikle dinamik bir homeostaz oluşmaktadır. Bu homeostaz, antioksidan koruma, protein konfigürasyonunun stabilizasyonu, enzimatik reaksiyonlar, hücre içi sinyal iletimi ve apoptoz gibi pek çok hücrel fonksiyon sırasında korunmaya devam etmektedir (Cremers ve Jakob, 2013). Bu nedenle patogenezinde ROS'a maruziyetin yer aldığı akut ve kronik pek çok hastalıkta bu dengenin bozulup bozulmadığı araştırılmaktadır. Bu dengenin diyabet, kanser, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson ve Alzheimer hastalığı dahil pek çok hastalığın patogenezinde rol aldığı bulunmuştur (Go ve Jones, 2011; Matteucci ve Giampietro, 2010; Prabhu vd., 2014; Tetik vd., 2010). Dinamik tiol-disülfid dengesinin belirlenmesi, normal ya da anormal seyreden biyokimyasal değişiklikleri ortaya koymakta yardımcı olabilmektedir. Postmenopozal kadınların serum tiol seviyelerinin premenopozal kadınlardan daha düşük olduğu bilinmektedir (Vural vd., 2005). Menopoz yılı arttıkça kan tiol seviyelerinin düştüğü ve vazomotor semptomların şiddetlendiği gösterilmiştir (Desdicioglu vd., 2019). Hormon replasman tedavisinin postmenopozal kadınların serum tiol seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir (Gökkuşu vd., 2012). Overektomi yapılan ratlarda hipokampal tiol seviyelerinin kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Behr vd., 2012).

3.4. İnflamatuar yanıt

“Immunosenescence” olarak ifade edilen immünolojik yaşlanma, tüm hücrelerin kademe kademe yaşlanmasına neden olan bir immün yanıt olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşlanma cinsiyete özeldir ve kadınlarda “menopoz” ile başladığı savunulur. Menopoz öncesi ve sonrasında görülen sıcak basmaları, gece terlemeleri, uykusuzluk, ruh hali değişiklikleri, enerji kaybı, libido kaybı, vajinal kuruluk ve idrar kaçırma gibi semptomlar kadınlar arasında değişkenlik göstermektedir. Menopozal hormon tedavisi (MHT), östradiol, progesteron veya ikisinin bir kombinasyonunun kullanılması bu semptomların bir kısmını hafifletmektedir. MHT'nin yaşam kalitesi üzerinde iyi yönlü bir etki olsa da bu süreçte yaşlanmaya devam eden bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir (Burbos ve Morris, 2011) (Ghosh vd., 2014). Bağışıklık sisteminin fonksiyonları ve cinsiyet ele alındığında cinsiyete özgü farklılıklar bilinmektedir. Örneğin kadınların otoimmün hastalık geliştirme riski erkeklere oranla daha yüksektir ve bu durumu seks hormonlarının tetiklediği açıktır (Cutolo ve Straub, 2006). Bağışıklık sisteminin birçok bileşeninin östradiole duyarlı olması; ergenlik, adet döngüsü, gebelik, menopoz, kortikosteroidler, oral kontraseptiflerin (OC) ve MHT kullanımına bağlı olarak değişen östradiol seviyeleri nedeniyle bağışıklık sisteminde patofizyolojik durumların oluşmasına neden olmaktadır (Barth ve de Lange, 2020). Vücudumuzu yabancı etkenlerden koruyan immünolojik faktörlerden yoksun bir inflammatuar durum, menopozdaki

kadınların immün mikroçevresi ile yakından ilişkilidir. Postmenopozal kadınlardaki inflamasyon durumunda tümör nekroz faktör alfa (TNF α) interlökin 1-beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin kronikleşerek yüksek seviyede olduğu, hatta patojenlere veya yabancı uyaranlara yanıt verme becerilerinin de bu süreçte azaldığı gösterilmiştir (Barth ve de Lange, 2020; Corcoran vd., 2010).

Cinsiyet hormonları, östrojen ve progesteron, dişi üreme sistemine (FRT) ait bağışıklık sisteminin ana düzenleyicileridir. FRT boyunca çoğu bağışıklık hücresinin yanı sıra epitel hücreleri ve stromal hücrelerin de östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese ettiği ve seks hormonlarına yanıt verdiği bilinmektedir (Ghosh vd., 2014; Umar vd., 2012). Yaşa bağlı olarak gelişen sistemsel bağışıklık yanıtlarındaki değişikliklerin aksine, menopoz sonrası kadınların FRT'sindeki yaşa bağlı bağışıklık yanıtları tam anlamıyla bilinmemektedir. Yapılan araştırmalar, postmenopozal kadınların üreme kanalında doğal immün hücre yanıtlarının fonksiyonlarını yitirdiğini göstermiştir (Gameiro vd., 2010; Gubbels Bupp, 2015). Menopoz öncesinde FRT'nin östrojene karşı oluşturduğu immün yanıtın yaşlanmayla beraber kaybolduğu bilinmektedir. Bu kayıp özellikle doğal immün yanıtın önemli reseptörlerinden biri olan Toll benzeri reseptörlerin (TLR) fonksiyon kaybına uğraması olarak karşımıza çıkmaktadır. TLR'lerin fonksiyonlarını kaybetmesi vajinal normal floranın (laktobasillerin varlığı) azalması ve vajinal mikro çevrenin asitliği ile sonuçlanmaktadır. Özellikle patojenlere karşı bir nevi kalkan görevi gören vajinal epitel postmenopozal durumda oldukça incelik (Aflatoonian ve Fazeli, 2008; Yadav vd., 2020). Bu durumda menopoz ister normal ister cerrahi yolla nasıl meydana gelirse gelsin, immün sistem içerisindeki denge ve menopozun beyin üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır (Wang, Mishra, vd., 2020). Beyinde östrojen, glikoz metabolizmasının, nöronal ve glial ve mikroglial hücrelerdeki nöroinflamasyonun ana düzenleyicisidir. Nöroinflamasyon ise, depresyona katkıda bulunan en önemli mekanizmalardan biridir. Depresyon öyküsü olan olguların beyin omurilik sıvılarında (BOS), hipokampuslerinde ve periferlerinde pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin yüksek olması beklenmektedir (Jeon ve Kim, 2017b). Ovaryektomi oluşturularak yapılan deneysel çalışmalarda IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin hayvanlarda gözlenen depresif davranışları tetiklediği veya hayvanlarda oluşturulan modellerden elde edilen örneklerde bu sitokinlerin yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (Lawrence, 2009). Deneysel olarak ovaryektomi oluşturulduktan sonraki uzun dönemlerde hayvanlarda sadece depresyon değil aynı zamanda da ciddi anlamda bir nöroinflamasyon oluşturulduğu gözlenmiştir Bu durum ovaryektomili kemirgenlerde immün sistem ve merkezi sinir sistemi (MSS)'nin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Xu vd., 2016). Beyin bilindiği gibi iki farklı yaşlanma programından geçer: kronolojik ve endokrinolojik. Bu iki farklı program üreme yeteneğine sahip

kadın beyininde daha belirgindir. Kadın beyininde meydana gelen metabolik ve özellikle nöroinflamatuvar yaşlanma sürecinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Beyinde postmenopozal dönemde oluşan kronik nöroinflamasyon, beyin yaşlanmasının ve menopozun ayırt edici özelliklerinden biridir. Bu durum Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıkları meydana getiren genetik risk faktörlerini menopoz ile nedensel olarak bağlayan birleştirici bir faktördür (Wang, Shang, vd., 2020). Yaşlanma ve nörodejenerasyon ve/veya nöroinflamasyon sırasında MSS'nin makrofajları olan mikroglial hücrelerde meydana gelen stres ve metabolik düzensizlik erken mikroglial yaşlanmaya neden olmaktadır. Mikroglial hücrelerde meydana gelen nöroinflamasyon, immün yanıtta ilk olarak meydana gelen doğal immünite elemanlarından kompleman sisteminin devreye girmesi ve fagositoz oluşumuna yol açar. Ancak burada MSS ve immün sistem arasında yaşanan düzensizlik sinapslarda nöronlarda ve MSS diğer hücrelerinde kayıplara neden olarak nörodejeneratif hastalıkların oluşma riskini artırmaktadır (Barth ve de Lange, 2020; Jeon ve Kim, 2017a; Wang, Shang, vd., 2020).

4. Tartışma

Menopoz ve menopoz sonrası meydana gelen bozukluklar arasında beyin üzerine yapılan çalışmalar oldukça dikkat çekmektedir. Özellikle menopoz sonrası beyindeki bazı sistemlerin bozulması sonucu anksiyete, depresyon ve öğrenme bozuklarına benzer davranışlar gözlemlenmektedir. Bu davranışların tedavisi klinik öncesi çalışmalarda overektomi modeli kullanılarak araştırılmaktadır. Fakat ani ve hızlı bir şekilde yumurtalıkların alınmasıyla oluşturulan bu modelin, klinikte gözlemlenen ve hormonal geçiş dönemine sahip olan menopozu karşılayıp karşılamadığı ciddi tartışma söz konusudur.

DeneySEL çalışmalarda, overektomi modellerinde kullanılan deney hayvanının yaşı ve operasyon sonrası iyileşme süreleri farklılık göstermektedir. Dahası kemirgenlerin doğal menopoza girmemeleri, yumurtalıkların tamamen ve ani bir şekilde alınması, bazı araştırmacıların overektomi yerine ilaç uygulayarak menopoz modeli oluşturmayı tercih etmelerine sebep olmaktadır. Araştırmacılar hangi dENEYSEL yöntemin seçilmesi gerektiği konusunda ikileme düşmektedirler. Zira literatürde yer alan her overektomi modeli sonrası istenilen davranış, biyokimyasal parametreler veya oksidan süreçler vs. elde edilememektedir. Örneğin bir çalışmada, 8 haftalık, vücut ağırlığı 25-27 gram sıçanlara overektomi uygulanmış, overektomi sonrası 4-5 hafta beklenmiştir. Overektomi modelinin davranış süreçlerini olumsuz etkilediği bilinmekte fakat bu çalışmada deney ve kontrol gruplarında davranışsal ve hormonal olarak bir

değişiklik gözlenmemesi (Xu ve Zhang, 2006), çalışma sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Başka bir araştırmada ise hayvanlar 9 haftalıkken bilateral overektomi uygulanmış ve 12-18 gün beklenmiştir, bu araştırmada da deney ve kontrol grubunda davranışsal ve hormonal olarak bir farka rastlanmamıştır (Bekku ve Yoshimura, 2005). Bir çalışmada overektomi sonrası östrojenin vücuttan çekilmesi için 1 hafta beklenirken (Feng ve Zhang, 2005), diğer bir çalışmada ise 2 aylık dişi sıçanlara overektomi uygulanmış ve 10 ay beklenmiştir (Su vd., 2012). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise genç yetişkin sıçanlar 4 aylıkken overektomi uygulanmış, overektomi sonrasını takip eden 1 ve 6 hafta olmak üzere iki zaman belirlenmiştir. Gruplar arasında hormonal farklılıklara rastlanmıştır (Kirshner vd., 2020). Davranış çalışılan bir çalışmada ise sıçanlar 3 aylıkken bilateral overektomi yapılmış ve overektomi sonrası bir grupta 3 ay (yetişkin sıçanlar) diğer bir grupta ise 15 ay (yaşlı) bekletilerek sıçanlar davranış testlerine tabi tutulmuş ve iki farklı overektomi modelinin davranış üzerine etkisi incelendikten sonra bazı biyobelirteçlere bakılmış. Sonuç olarak, zorunlu yüzme testi davranışları üzerindeki etkilerinin cinsiyete ve teste bağlı olduğunu görülmüştür (Brotto vd., 2000). Fakat 2000 yılında yapılan bu çalışmada, literatürde net bir overektomi modeli olmadığı için iki farklı yaş ve bekleme süreleri uygulanarak iki ayrı deney düzeneği kurmuşlardır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada overektomi sonrası östrojenin vücuttan çekilmesi için iki farklı bekleme süresi uygulanarak depresyon davranışı üzerine etkileri karşılaştırılıyor (Lagunas vd., 2010). Bu çalışmalarda, hangi overektomi modelinin uygulanması gerektiği kesin olarak belirlenebilseydi, yapılan overektomi modellerinin karşılaştırılmasına gerek duyulmayacaktı. Böylelikle araştırmacılar bu karşılaştırma için ekstradan harcadıkları bütçeyi, başka biyobelirteçleri test ederek değerlendirebileceklerdi. Son çalışmalarda ise cerrahi overektomi uygulamaktan ziyade, kimyasal 4-vinilsikloheksen diepoksitin (VCD) günlük enjeksiyonlarının, kemirgenlerde hem kademeli olarak hem de seçici olarak primordiyal ve birincil yumurtalık foliküllerini yok edebileceğini ve böylece doğal menopoza için bir kemirgen modeli oluşturduğu düşünülmektedir. VCD, yumurtalıkta hızlandırılmış atrezi veya programlanmış hücre ölümü başlatarak, ilkel ve birincil yumurtalık foliküllerini hedefleyerek, kemirgenlerde foliküler tükenme ve nihai yumurtalık yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, VCD, folikülden yoksun duruma geçişte meydana gelen yumurtalık ve hormon değişikliklerini değerlendirmek için bir kullanılabilir (Kirshner vd., 2020). Gerçekte, overektomili hayvanlarla karşılaştırıldığında, VCD ile tedavi edilen hayvanlar, menopoza geçiş dönemindeki kadınlara daha benzer hormon profilleri sergilemekte ve cerrahi müdahale olmaksızın menopoza geçiş yapan çoğu kadın gibi folikülü tükenmiş yumurtalık dokusunun tutulmasına izin vermektedir. Sıçanlarda, VCD uygulaması, foliküler tükenmenin hızlandırıldığı ve gonadal hormon seviyelerinin zamanla dalgalandığı

perimenopozu benzersiz bir şekilde modellediği düşünülmektedir (Mayer vd., 2002). Bu nedenle, VCD kaynaklı menopoz modeli, birçok kadında çok sayıda fizyolojik ve duygusal semptomun ortaya çıkmaya başladığı geçişin erken aşamaları dahil olmak üzere yaşlanma ve menopoz geçişini incelemek için idealdir. Doğal menopozda olduğu gibi, stromal hücreler bozulmadan kalır ve androjenler üretir (Kirshner vd., 2020). Bu nedenle, geçiş menopozunun bir kemirgen modeli olarak VCD araştırmacılara klinik öncesi laboratuvarında menopozu modellemek için başka bir seçenek sunmaktadır (Koebele ve Bimonte-nelson, 2016).

5. Sonuç

Bu kitap bölümünde menopozun beyin üzerindeki etki mekanizmalarını yapılan çalışmalarını da değerlendirerek ele aldık. Görüldüğü üzere klinik öncesi araştırmalarda elde edilen verileri genel hatları ile analiz ettiğimizde kullanılan overektomi modellerinin hangisinin seçileceği, menopoz ile birlikte meydana gelen nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon sonucu gelişebilecek nörodejeneratif hastalıkların hangileri olduğu halen tartışma söz konusudur. Menopoz sonrası yaşla ilişkili olabilecek nörodejeneratif hastalık modellerinin birlikte araştırılabileceği hatta bu durumda en uygun overektomi modelinin ne olacağının araştırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Referanslar

- Aflatoonian, R., Fazeli, A. 2008. "Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression". *Journal of Reproductive Immunology*, 77(1), 7–13.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., Gupta, S. 2012. "The effects of oxidative stress on female reproduction: a review". *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 49.
- Agarwal, A., Doshi, S. 2013. "The role of oxidative stress in menopause". *Journal of Mid-life Health*, 4(3), 140.
- Agca, C., Klakotskaia, D., Stopa, E. G., Schachtman, T. R., Agca, Y. 2019. "Ovariectomy Influences Cognition and Markers of Alzheimer's Disease". *Journal of Alzheimer's Disease*.
- Agca, C., Klakotskaia, D., Stopa, E. G., Schachtman, T. R., Agca, Y. 2020. "Ovariectomy Influences Cognition and Markers of Alzheimer's Disease". *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(2), 529–541.

- Al-sa, Z. A., Santoro, N. 2020. "Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms". *Fertility and Sterility*, 101(4).
- Alexander, A., Irving, A. J., Harvey, J. 2017. "Emerging roles for the novel estrogen-sensing receptor GPER1 in the CNS". *Neuropharmacology*, 113, 652–660.
- Almey, A., Milner, T. A., Brake, W. G. 2015. "Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females". *Hormones and Behavior*, 74, 125–138.
- Arnal, J.-F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., ... Katzenellenbogen, J. 2017. "Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications". *Physiological Reviews*, 97(3), 1045–1087.
- Babayán, A., Hannemann, J., Spötter, J., Müller, V., Pantel, K., Joosse, S. A. 2013. "Heterogeneity of Estrogen Receptor Expression in Circulating Tumor Cells from Metastatic Breast Cancer Patients". *PLoS ONE*, 8(9), e75038.
- Baez-Jurado, E., Hidalgo-Lanussa, O., Barrera-Bailón, B., Sahebkar, A., Ashraf, G. M., Echeverria, V., Barreto, G. E. 2019. "Secretome of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Protective Effects on Brain Pathologies". *Molecular Neurobiology*, 56(10), 6902–6927.
- Baker, A. E., Brautigam, V. M., Watters, J. J. 2004. "Estrogen Modulates Microglial Inflammatory Mediator Production via Interactions with Estrogen Receptor β ". *Endocrinology*, 145(11), 5021–5032.
- Barth, C., de Lange, A.-M. G. 2020. "Towards an understanding of women's brain aging: the immunology of pregnancy and menopause". *Frontiers in Neuroendocrinology*, 58, 100850.
- Behr, G. A., Schnorr, C. E., Simões-pires, A., Lisbôa, L., Frey, B. N. 2012. "Increased cerebral oxidative damage and decreased antioxidant defenses in ovariectomized and sham-operated rats supplemented with vitamin A", 317–330.
- Bekku, N., Yoshimura, H. 2005. "Animal model of menopausal depressive-like state in female mice: prolongation of immobility time in the forced swimming test following ovariectomy". *Psychopharmacology*, 183(3), 300–307.
- Bittner, V. 2009. "Menopause, Age, and Cardiovascular Risk". *Journal of the American College of Cardiology*, 54(25), 2374–2375.

- Brinton, R. D., Yao, J., Yin, F., Mack, W. J., Cadenas, E. 2015. "Perimenopause as a neurological transition state". *Nature Reviews Endocrinology*, *11*(7), 393–405.
- Brotto, L. A., Barr, A. M., Gorzalka, B. B. 2000. "Sex differences in forced-swim and open-field test behaviours after chronic administration of melatonin". *European Journal of Pharmacology*, *402*(1–2), 87–93.
- Brown, L. M., Gent, L., Davis, K., Clegg, D. J. 2010. "Metabolic impact of sex hormones on obesity". *Brain Research*, *1350*, 77–85.
- Burbos, N., Morris, E. P. 2011. "Menopausal symptoms.". *BMJ clinical evidence*, *2011*. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696644>
- Cahill, L. 2006. "Why sex matters for neuroscience". *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(6), 477–484.
- Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., Giuffrida Stella, A. M. 2007. "Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity". *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(10), 766–775.
- Camp, B. W., Gerson, J. E., Tsang, C. W. S., Villa, S. R., Acosta, J. I., Braden, B. B., ... Bimonte-nelson, H. A. 2012. "High serum androstenedione levels correlate with impaired memory in the surgically menopausal rat : a replication and new findings". *European Journal of Neuroscience*, *36*(February), 3086–3095.
- Christen, Y. 2000. "Oxidative stress and Alzheimer disease". *The American Journal of Clinical Nutrition*, *71*(2), 621S-629S.
- Cinelli, M. A., Do, H. T., Miley, G. P., Silverman, R. B. 2020. "Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition". *Medicinal Research Reviews*, *40*(1), 158–189.
- Corcoran, M. P., Meydani, M., Lichtenstein, A. H., Schaefer, E. J., Dillard, A., Lamón-Fava, S. 2010. "Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women". *Journal of Endocrinology*, *206*(2), 217–224.
- Cremers, C. M., Jakob, U. 2013. "Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation.". *The Journal of biological chemistry*, *288*(37), 26489–26496.

- Cutolo, M., Straub, R. H. 2006. "Stress as a Risk Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis". *Neuroimmunomodulation*, 13(5–6), 277–282.
- Dalal, P. K., Agarwal, M. 2015. "Postmenopausal syndrome". *Indian Journal of Psychiatry*, 57, 222–232.
- Desdicioglu, R., Yildirim, M., Bal, C., Senat, A., Kir, E. A., Erel, O., Yavuz, A. F. 2019. "The Relationship between Climacteric Symptoms and Thiol/Disulphide Homeostasis". *Cyprus Journal of Medical Sciences*, 3(3), 132–136.
- Di Meco, A., Lauretti, E., Vagnozzi, A. N., Praticò, D. 2014. "Zileuton restores memory impairments and reverses amyloid and tau pathology in aged Alzheimer's disease mice". *Neurobiology of Aging*, 35(11), 2458–2464.
- Dominguez, R., Micevych, P. 2010. "Estradiol Rapidly Regulates Membrane Estrogen Receptor Levels in Hypothalamic Neurons". *Journal of Neuroscience*, 30(38), 12589–12596.
- Eid, R. S., Lieblich, S. E., Duarte-Guterman, P., Chaiton, J. A., Mah, A. G., Wong, S. J., ... Galea, L. A. M. 2020. "Selective activation of estrogen receptors α and β : Implications for depressive-like phenotypes in female mice exposed to chronic unpredictable stress". *Hormones and Behavior*, 119, 104651.
- Erel, O., Neselioglu, S. 2014. "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis". *Clinical Biochemistry*, 47(18), 326–332.
- Farrag, A. F., Khedr, E. M., Abdel-Aleem, H., Rageh, T. A. 2002. "Effect of surgical menopause on cognitive functions". *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 193–198.
- Feng, Z., Zhang, J. 2005. "Long-term melatonin or 17 β -estradiol supplementation alleviates oxidative stress in ovariectomized adult rats". *Free Radical Biology and Medicine*, 39(2), 195–204.
- Finch, A. P. M., Lubinski, J., Møller, P., Singer, C. F., Karlan, B., Senter, L., ... Narod, S. A. 2014. "Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation". *Journal of Clinical Oncology*, 32(15), 1547–1553.
- Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. 2000. "Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion". *Physiological Reviews*, 80(4), 1523–1631.

- Frick, K. M. 2015. "Molecular mechanisms underlying the memory-enhancing effects of estradiol". *Hormones and Behavior*, 74, 4–18.
- Frick, K. M., Kim, J., Koss, W. A. 2018. "Estradiol and hippocampal memory in female and male rodents". *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 65–74.
- Gameiro, C. M., Romão, F., Castelo-Branco, C. 2010. "Menopause and aging: changes in the immune system--a review.". *Maturitas*, 67(4), 316–320.
- Ghosh, M., Rodriguez-Garcia, M., Wira, C. R. 2014. "The immune system in menopause: pros and cons of hormone therapy.". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 142, 171–175.
- Gibbs, R. B. 2010. "Estrogen Therapy and Cognition: A Review of the Cholinergic Hypothesis". *Endocrine Reviews*, 31(2), 224–253.
- Go, Y.-M., Jones, D. P. 2011. "Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease.". *Free radical biology & medicine*, 50(4), 495–509.
- Gökkuşu, C., Özbek, Z., Tata, G. 2012. "Hormone replacement therapy: relation to homocysteine and prooxidant-antioxidant status in healthy postmenopausal women". *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(3), 733–739.
- Gordon, J. L., Rubinow, D. R., Eisenlohr-Moul, T. A., Xia, K., Schmidt, P. J., Girdler, S. S. 2018. "Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition". *JAMA Psychiatry*, 75(2), 149.
- Gubbels Bupp, M. R. 2015. "Sex, the aging immune system, and chronic disease". *Cellular Immunology*, 294(2), 102–110.
- Hadjimarkou, M. M., Vasudevan, N. 2018. "GPER1/GPR30 in the brain: Crosstalk with classical estrogen receptors and implications for behavior". *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 176, 57–64.
- Jeon, S. W., Kim, Y.-K. 2017a. "Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications". *Journal of Neuroimmunology*, 313, 92–98.
- Jeon, S. W., Kim, Y.-K. 2017b. "Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome.". *International journal of molecular sciences*, 18(10).

- Kim, G.-W., Park, K., Jeong, G.-W. 2018. "Effects of Sex Hormones and Age on Brain Volume in Post-Menopausal Women". *The Journal of Sexual Medicine*, 15(5), 662–670.
- Kirshner, Z. Z., Yao, J. K., Li, J., Long, T., Nelson, D., Gibbs, R. B. 2020. "Impact of estrogen receptor agonists and model of menopause on enzymes involved in brain metabolism, acetyl-CoA production and cholinergic function". *Life Sciences*, 256, 117975.
- Koebele, S. V., Bimonte-nelson, H. A. 2016. "Maturitas Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research ". *Maturitas*, 87, 5–17.
- Korol, D. L., Pisani, S. L. 2015. "Estrogens and cognition: Friends or foes?". *Hormones and Behavior*, 74, 105–115.
- Kovats, S. 2015. "Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways". *Cellular Immunology*, 294(2), 63–69.
- Kuiper, G. G. J. M., Shughrue, P. J., Merchenthaler, I., Gustafsson, J. Å. 1998. "The estrogen receptor β subtype: A novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems". *Frontiers in Neuroendocrinology*, 19(4), 253–286.
- Lagunas, N., Calmarza-Font, I., Diz-Chaves, Y., Garcia-Segura, L. M. 2010. "Long-term ovariectomy enhances anxiety and depressive-like behaviors in mice submitted to chronic unpredictable stress". *Hormones and Behavior*, 58(5), 786–791.
- Lawrence, T. 2009. "The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation". *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651–a001651.
- Mancinelli, R., Barlocchi, E., Palminiello, S., Saso, L. 2011. "Oxidative stress and brain diseases: Biomarkers and analytical methodologies". *Indian Journal of Biotechnology*, 10(4), 395–403.
- Markou, A., Duka, T., Prelevic, G. 2005. "Estrogens and brain function". *Hormones*, 4(1), 9–17.
- Marsh, W. K., Bromberger, J. T., Crawford, S. L., Leung, K., Kravitz, H. M., Randolph, J. F., Soares, C. N. 2017. "Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause". *Menopause*, 24(12), 1351–1359.
- Matteucci, E., Giampietro, O. 2010. "Thiol signalling network with an eye to diabetes.". *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(12), 8890–8903.

- Mayer, L. P., Pearsall, N. A., Christian, P. J., Devine, P. J., Payne, C. M., Mccuskey, M. K., Hoyer, P. B. 2002. "Long-term effects of ovarian follicular depletion in rats by 4-vinylcyclohexene diepoxide". *Reproductive Toxicology*, *16*, 775–781.
- Metcalfe, K., Lynch, H. T., Foulkes, W. D., Tung, N., Kim-sing, C., Olopade, O. I., Narod, S. A. 2015. "Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers". *JAMA Oncology*, *1*(3), 306–313.
- Micevych, P. E., Mermelstein, P. G., Sinchak, K. 2017. "Estradiol Membrane-Initiated Signaling in the Brain Mediates Reproduction". *Trends in Neurosciences*, *40*(11), 654–666.
- Mielke, M. M., Prashanthi, V., Rocca, W. A. 2014. "Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences". *Clinical Epidemiology*, *6*, 37–48.
- Mohammadi, M., Zare, Z. 2020. "Effects of treadmill exercise on cognitive functions and anxiety-related behaviors in ovariectomized diabetic rats". *Physiology & Behavior*, *224*, 113021.
- Nappi, R. E., Sinfioriani, E., Mauri, M., Bono, G., Polatti, F., Nappi, G. 1999. "Memory Functioning at Menopause: Impact of Age in Ovariectomized Woman". *Gynecologic Obstetric Investigation*, *47*, 29–36.
- O'Bryant, S. E. O., Palav, A., Mccaffrey, R. J. 2003. "A review of symptoms commonly associated with menopause: implications for clinical neuropsychologists and other health care providers Studies". *Neuropsychology Review*, *13*(3).
- Pal, L., Santoro, N. 2002. "Premature ovarian failure (POF): discordance between somatic and reproductive aging". *Ageing Research Reviews*, *1*, 413–423.
- Power, B. D., Mitrofanis, J. 2001. "Distribution of estrogen receptor β immunoreactivity in the rat central nervous system". *Journal of Comparative Neurology*, *436*(1), 64–81.
- Prabhu, A., Sarcar, B., Kahali, S., Yuan, Z., Johnson, J. J., Adam, K.-P., ... Chinnaiyan, P. 2014. "Cysteine Catabolism: A Novel Metabolic Pathway Contributing to Glioblastoma Growth". *Cancer Research*, *74*(3), 787–796.

- Reis, P. A., Albuquerque, C. F. G. de, Maron Gutierrez, T., Silva, A. R., Neto, H. C. de C. F. 2017. "Role of Nitric Oxide Synthase in the Function of the Central Nervous System under Normal and Infectious Conditions". *Çinde Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*. InTech.
- Rettberg, J. R., Yao, J., Brinton, R. D. 2014. "Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body". *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(1), 8–30.
- Rocca, W. A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Grossardt, B. R., de Andrade, M., J, M. L. 2007. "Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause". *Neurology*, 69(11).
- Rohr, U. D., Herold, J. 2002. "Melatonin deficiencies in women". *Maturitas*, 41, 85–104.
- Ronchetti, S. A., Machiavelli, L. I., Quinteros, F. A., Duvilanski, B. H., Cabilla, J. P. 2016. "Nitric Oxide Plays a Key Role in Ovariectomy-Induced Apoptosis in Anterior Pituitary: Interplay between Nitric Oxide Pathway and Estrogen". *PLOS ONE*, 11(9), e0162455.
- Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., Goldman, M. B. 2008. "Oxidative stress and antioxidants: Exposure and impact on female fertility". *Human Reproduction Update*, 14(4), 345–357.
- Saito, K., Cui, H. 2018. "Emerging roles of estrogen-related receptors in the brain: Potential interactions with estrogen signaling". *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4).
- Sánchez-Rodríguez, M. A., Castrejón-Delgado, L., Zacarías-Flores, M., Arronte-Rosales, A., Mendoza-Núñez, V. M. 2017. "Quality of life among post-menopausal women due to oxidative stress boosted by dysthymia and anxiety". *BMC Women's Health*, 17(1), 1–9.
- Sánchez-Rodríguez, M. A., Zacarías-Flores, M., Arronte-Rosales, A., Correa-Muñoz, E., Mendoza-Núñez, V. M. 2012. "Menopause as risk factor for oxidative stress". *Menopause*, 19(3), 361–367.
- Saul, D., Ninkovic, M., Komrakova, M., Wolff, L., Simka, P., Gasimov, T., ... Sehmisch, S. 2018. "Effect of zileuton on osteoporotic bone and its healing, expression of bone, and brain genes in rats". *Journal of Applied Physiology*, 124(1), 118–130.
- Seilicovich, A. 2010. "Cell Life And Death In The Anterior Pituitary Gland: Role Of Oestrogens". *Journal of Neuroendocrinology*, no-no.

- Sen, C. K., Packer, L. 2000. "Thiol homeostasis and supplements in physical exercise". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2), 653S-669S.
- Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., Rocca, W. A. 2010. "Maturitas Premature menopause or early menopause : Long-term health consequences". *Maturitas*, 65, 161–166.
- Simpson, J. O. E. L., Rajkovic, A. 1999. "Ovarian Differentiation and Gonadal Failure". *American Journal Of Medical Genetics (SEMIN. MED. GENET.)*, 89, 186–200.
- Spencer, J. L., Waters, E. M., Romeo, R. D., Wood, G. E., Milner, T. A., McEwen, B. S. 2008. "Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function". *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(2), 219–237.
- Su, J., Sripanidkulchai, K., Hu, Y., Wyss, J. M., Sripanidkulchai, B. 2012. "The effect of ovariectomy on learning and memory and relationship to changes in brain volume and neuronal density". *International Journal of Neuroscience*, 122(10), 549–559.
- Tetik, S., Ahmad, S., Alturfan, A. A., Fresko, I., Disbudak, M., Sahin, Y., ... Yardimci, K. T. 2010. "Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients.". *Indian journal of biochemistry & biophysics*, 47(6), 353–358. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355418>
- Turell, L., Radi, R., Alvarez, B. 2013. "The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes". *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 244–253.
- Umar, S., Rabinovitch, M., Eghbali, M. 2012. "Estrogen paradox in pulmonary hypertension: current controversies and future perspectives.". *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(2), 125–131.
- Vasantharekha, R., Hima, L., Thandapani, P., Kumaraguru, S., Priya, R. A., Ananthasubramanian, P., Thyagarajan, S. 2019. "Regulation of Immunity by Estrogen Through Sympathetic Nervous System in Aging". *Turkish Journal of Immunology*, 7.
- Vural, P., Akgul, C., Canbaz, M. 2005. "Effects of the menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women". *Annals of Clinical Biochemistry*, 42(4), 316–316.

- Wang, Y., Mishra, A., Brinton, R. D. 2020. "Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-associated neurodegenerative diseases.". *F1000Research*, 9.
- Wang, Y., Shang, Y., Mishra, A., Bacon, E., Yin, F., Brinton, R. 2020. "Midlife Chronological and Endocrinological Transitions in Brain Metabolism: System Biology Basis for Increased Alzheimer's Risk in Female Brain.". *Scientific reports*, 10(1), 8528.
- Warner, M., Huang, B., Gustafsson, J.-A. 2017. "Estrogen Receptor β as a Pharmaceutical Target". *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(1), 92–99.
- Weber, M. T., Maki, P. M., Mcdermott, M. P. 2014. "Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and". *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 90–98.
- Wong, S. K., Mohamad, N. V., Jayusman, P. A., Shuid, A. N., Ima-Nirwana, S., Chin, K. Y. 2019. "The use of selective estrogen receptor modulators on bone health in men". *Aging Male*, 22(2), 89–101.
- Xu, X., Zhang, Z. 2006. "Effects of estradiol benzoate on learning-memory behavior and synaptic structure in ovariectomized mice". *Life Sciences*, 79(16), 1553–1560.
- Xu, Y., Sheng, H., Bao, Q., Wang, Y., Lu, J., Ni, X. 2016. "NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice". *Brain, Behavior, and Immunity*, 56, 175–186.
- Yadav, S., Verma, V., Singh Dhanda, R., Yadav, M. 2020. "Insights into the toll-like receptors in sexually transmitted infections.". *Scandinavian journal of immunology*, e12954.

CHAPTER
19

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Mandibulada Diş Çekimi Esnasında Dişin Anatomik Bölgelere Dislokasyonu, Yaklaşımı ve Tedavisi (Efe Can Sivrikaya)

Mandibulada Diş Çekimi Esnasında Dişin Anatomik Bölgelere Dislokasyonu, Yaklaşımı, ve Tedavisi

Tooth Displacement into Anatomic Space Approach and Treatment in the Mandible

Efe Can Sivrikaya (DDS, PhD, Asst Prof)

Department of Oral Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Karadeniz Teknik University, 61080, Trabzon, e-mail.efecans@msn.com

Özet

Kron-kök kırığı, avülsiyon veya subluksayon, diş çekimi sırasında sık görülen komplikasyonlardır. Diş çekimi esnasında dişin komşu anatomik boşluğa yer dislokasyonu ise nadir görülen bir komplikasyondur. En yaygın dislokasyon maksiller sinüs, lateral faringeal boşluk, infratemporal fossa ve submandibular boşluğa olmaktadır. Diş çekimi esnasında mandibulada alt azı dişlerin kazara disloke olması nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. Teşhis ve tedavi dikkatli yapılmalıdır. Bu literatür derlemesinde, mandibulada azı dişi çekimi esnasında dişin komşu anatomik yapılara olan dislokasyonu, radyografisi ve tedavisi belirtilmektedir.

Anahtar kelimeler: Yer değiştirme, submandibuler, dil altı, üçüncü molar

Abstract

Crown or root fracture, subluxation, avulsion are common dental injuries during exodontia. The tooth displacement to adjacent anatomical space during exodontia is uncommon complication. The most common sites of dislodgment are the maxillary sinus, the lateral pharyngeal space, the infratemporal fossa and the submandibular space. The accidental displacement of a lower molars during attempted extraction is a rare but potentially serious complication. Diagnosis and treatment should be done carefully. In this literature review, dislocation of the tooth to neighboring anatomical structures, radiography and treatment in the mandible are described.

Key words: Displacement, submandibular, sublingual, third molar

1. Introduction

The removal of impacted maxillary and mandibular third molar is one of the most common procedures performed in oral and maxillofacial surgery units, and it is usually associated with low rates of complications and morbidity.[1-3] Most frequently encountered complications are maxillary sinus perforation, fracture of tuberosity, tooth root fracture, dysesthesia of the inferior alveolar and lingual nerve, trauma to adjacent tissues and accidental displacement of impacted teeth.[2, 4, 5]

The accidental displacement of a third molar is not common during extraction, but is nevertheless a well-recognized complication that is frequently mentioned in textbooks.[6] Accidental displacement may also occur into some important anatomic spaces during surgical removal of maxillary and mandibular impacted third molars.[1, 2, 5, 7] These include are the maxillary sinus[7], infratemporal fossa[8], buccal[9], pterygomandibular[4], submandibular[10], sublingual[11] and lateral pharyngeal space.[12] However, the most common sites of dislodgement are the maxillary sinus and the submandibular space.[7] The factors that usually contribute to such problems are numerous and include the patient, those which are tooth related, and the surgeon's operative experience.[7] The position of the tooth directed toward the lingual or distal face, a thin lingual cortex, application of excessive force, inappropriate instruments, and inadequate examinations are factors that may contribute to the occurrence of displacement.[2, 13, 14]

Because the incidence of third molar displacement is very low, there are only a few case reports of this condition in the literature and there is little information about it in general.[15]

2. Literature Review

An extensive literature search was carried out using the PubMed, MedLine and ScienceDirect databases, covering the period from 1987 to 2015. The keywords used in the search were “accidental displacement of molars”, “displaced molars”, “tooth in submandibular space” and “tooth in sublingual space”. Only articles related to the sublingual and submandibular displacement of tooth and the intraoral methods were selected. Other anatomic areas and roots were excluded. Only English-language studies were re-viewed. 10 Articles were identified from 1987 and 2015 (Table 1). The majority of them are related to accidental displacement of third molars into submandibular and sublingual space. All articles' methods are intraoral approach and ‘conventional method’ which is an extended lingual mucoperiosteal flap design extending from the ramus the premolar region. However, the patients were operated under general or local anesthesia. This

distinction was made according to the tooth size. All patients were treated and no postoperative symptoms.

Accidental displacement of a third molar to submandibular space is rare event.[16] According to Brauer's[17], this complication has incidence less than 1%. However, systematic studies to determine the incidence rate are lacking. The thin lingual plate can be fractured during attempt to remove tooth.[18] After that, the tooth can replace to anatomic spaces such as submandibular and sublingual.

Table 1. Case Analysis from Literature Retrieved

	Case No.	First Operation Time	Side	Gender/Age	Space	Anesthesia	Surgical Approach	Time Interval	Preop/Postop Symptom		Image
Koseoglu et al. 2002	1	-	R	F/34	Sublingual	LA	-	3 days	Y	N	CT, P, SMV
Ozyuvaci et al. 2003	1	-	R	M/29	Submandibular	GA	Intraoral	2 days	Y	N	CT, P, CBCT
Yalcin et al. 2008	1	<2h	R	F/35	Submandibular	LA	Intraoral	3 month	Y	N	CT, P
Silveira et al. 2014	1	Prolonged time	L	F/18	Sublingual	LA	Intraoral	21 days	Y	N	CT, CBCT
Grandini et al. 1993	5	<20 minutes	R	M/44	Submandibular	GA	Intraoral	3 years	Y	N	P, APP
Durmus et al. 2004	2	3 hours	L	F/32	Submandibular	LA	Intraoral	2 days	Y	N	P
Mellor et al. 1987	1	-	L	F/18	Sublingual	-	-	2 years<	Y	N	P, SMV
Kose et al. 2014	2	-	R	F/30	Submandibular	GA	Intraoral	2 weeks<	Y	N	CT
Anand et al. 2013	3	-	R	M/38	Submandibular	GA	Intraoral	4h<	N	N	CT, P, CBCT

App= anteroposterior skull projection Smv= Submentovertex P= Panoramic Radiograph CT= Computed tomography CBCT= Cone Beam CT Y=Yes N=No LA= Local anesthesia GA= General anesthesia R=Right L=Left

2.1. Anatomy

The mylohyoid muscle divides to lower part of the oral cavity into 2 spaces: the sublingual space, which is located superior to the muscle and the submandibular space, inferior to the muscle but superior to hyoid bone (Figure 1).[19] In this review, reported that displaced third molars in the sublingual space [11, 20, 21] and submandibular space.[7, 10, 16, 22, 23] In the case of a mandibular third molar, displacement typically occurs in a lingual direction because of the thinness or the absence of the inner cortical bone.[24] In addition to this, excessive or uncontrolled force, improper manipulation due to lack of experience and inadequate clinical and radiographic examination are important factors that can lead to tooth displacement. The most common site of dislodgement is the mandibular space and maxillary sinus.[7, 25, 26]

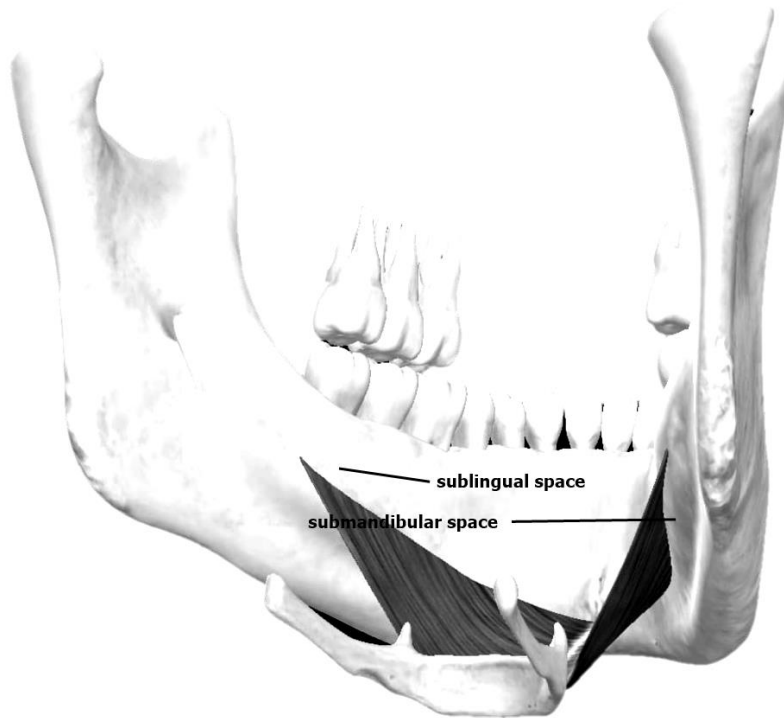


Figure 1: The mylohyoid muscle divides to lower part of the oral cavity into 2 spaces: the sublingual space and submandibular space.

2.2. Radiography

Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), or ultrasonography (US) may be necessary for a reliable assessment of lesion extension to deeper structures.[19] Some authors in their reports use only 2D radiography (anteroposterior skull projection, submentovertex, panoramic radiograph)[7, 20, 27] and other reports' tooth was imaged using 3D radiography (CT).[10, 11, 16, 21-23] Orthopantomographs (OPGs) provide primary and significant data on the oral and maxillofacial region.[26] Nevertheless, OPGs and other two-dimensional radiographs fail to show the buccolingual aspect and cross-sectional slices which are important for presurgical assessments.[28] Obtaining reliable measurements is also not possible with OPGs because of other disadvantages such as patient positioning, magnification distortion and superposition of the anatomical structures.[29] A CT scan is used to localize a tooth when it is deemed to be in deeper tissues spaces like the lateral pharyngeal or deep cervical space.[6, 23] However, in this reviews; CT scan is used for submandibular and sublingual tooth displacement. Anand et al.[23] routinely use a CT scan with

a three dimensional image reconstruction to precisely locate the tooth in three-dimensional spaces so as to aid in planning the surgical approach needed in each case.[23] Because the CT scan is performed as close to time of operation as possible as the position of tooth change with time.[6, 23] Mellor et al.[20] reported a submentovertex radiograph confirmed the position of the displaced tooth after panoramic radiograph taken. So that, CT is not required. However, Ozyuvaci et al.[10] reported that; locating foreign bodies, even radiopaque ones, within soft tissue can be extremely difficult and CT can help to 2D radiograph considerably in pinpointing the tooth crown and guiding the subsequent surgical approach. In some cases the fragment will palpable. Radiographic localization needs radiographs taken in at 2 planes.[6] As a result, when the fragment is not palpable and the panoramic and occlusal films are inconclusive, a CT scan is indicated.[6]

2.3. Timing in treatment

After the accidental displacement of mandible 3th molars, in the cases reported that pain, limitation in mouth opening and swallowing[7, 16, 21, 22] Grandini et al.[27] reported that asymptomatic when the patient returned 7 days later. However, it was only 3 years later that the patient returned with clinical signs of exudation in the retromolar area. Anand et al.[23] reported to taken immediately surgery after the accident so there is asymptomatic. The delay time between displacement an retrieval varies widely.[23] Consequently, no single method of retrieval is applicable to all circumstances. In the cases of tooth dislodgment to an adjacent anatomical space, Anand et al.[23] and Grandini et al.[27] recommends as early an attempt at retrieval possible. In addition to this, some authors prefer to postpone the surgery for several weeks to allow fibrosis to occur and thereby stabilize the tooth in a firm position.[25, 30] However, delayed intervention may increase the risk of infection and result in a foreign body reaction or migration of the tooth.[31] In some cases, surgeon must wait. For example; Kose et al.[16] reported that physiotherapy was performed couple of days because of limitation in opening mouth. In the current case, the patient came to our clinic 10 days after extraction with swallowing, infection, pain and trismus. We easily located and retrieved the tooth because of fibrous capsule. Therefore, the surgeon needs to evaluate carefully the advantages or disadvantages of early and delayed surgery before deciding operation time. Eventually, in this review, not shown symptoms of postoperative so the time interval is insignificant postoperative prognosis.

Previous procedure time is important for tissue injury. In the case report by Grandini et al.[27] the dentist persisted 6 hours trying to retrieve the fragment. Attempts at retrieval by those with limited training may result in the fragment being pushed deeper into the tissues.[6, 16] This can cause clinical symptoms.

2.4. Treatment

Removing of a complete mandibular third molar; intraoral, extraoral and combined procedures have been used.[6] An extended lingual mucoperiosteal flap extending from the ramus to (at least) the premolar region may be regarded as the 'conventional method' of retrieval.[27, 32] This flap has been criticized for providing an operative field that is too narrow and where a prominent mylohyoid ridge may obscure the operators view.[23]

In the case reported Grandini et al.[27], with intraoral procedure, prepared a route of access to the tooth with a Winter incision for impacted 3rd molars and with a festooned incision close to the lingual papillae of premolar and molar teeth and dislodgement flap and they protected the sublingual region with an obwegeser angled retractor and moved the tooth towards the sublingual space by pushing it through the access on buccal site. When the tooth encountered the inclined blade of retractor it slid towards the uppermost part of medial surface of mandible, was grasped with an Allis forceps and extracted. After blunt dissection in the case reported by Anand et al.[23], a sharp incision was made through the mylohyoid muscle at a distance of 5 mm from its attachment to mylohyoid ridge because of the tooth was deeper localization. After the displaced tooth is removed with surgical forceps, the incision line is sutured a suture material. In this review, conventional method is used at all articles.

Extraoral and combined extraoral-intraoral approaches described by authors can be used if the fragment is large and distant from the socket.[18, 30, 31] In this method, the original wound is extended lingually to the distal of the first molar and combined with 4 mm skin incision made in the submandibular region. A hemostat is the inserted along the lingual surface of mandible to stabilize the tooth while the surgeon palpates the tooth with an index finger. A Kelly clamp can be inserted to deliver the tooth upward into the mouth.[18] Another method is modified method.[6] In this method, an osteotomies' lingual plate flap which the bony segment remains attached to the periosteum and can be replaced into its original position. This method is suitable if the fragment is small and close to socket.[6]

3. Conclusion

Consequently, successful surgical treatment depends on a correct surgical diagnosis, on judicious surgical planning, on the selection and execution of an appropriate surgical technique and on a well-monitored postoperative period.[27] At the present time, these procedures are specified and must be applied.

References

- [1] Sverzut CE, Trivellato AE, Sverzut AT, de Matos FP and Kato RB. Removal of a maxillary third molar accidentally displaced into the infratemporal fossa via intraoral approach under local anesthesia: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1316-1320.
- [2] Ozer N, Ucem F, Saruhanoglu A, Yilmaz S and Tanyeri H. Removal of a Maxillary Third Molar Displaced into Pterygopalatine Fossa via Intraoral Approach. *Case Rep Dent* 2013; 2013: 392148.
- [3] Dawson K, MacMillan A and Wiesenfeld D. Removal of a maxillary third molar from the infratemporal fossa by a temporal approach and the aid of image-intensifying cineradiography. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1395-1397.
- [4] Huang IY, Chen CM, Chang SW, Yang CF and Chen CH. Surgical management of accidentally displaced mandibular third molar into the pterygomandibular space: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23: 370-374.
- [5] Shahakbari R, Mortazavi H and Eshghpour M. First report of accidental displacement of mandibular third molar into infratemporal space. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 1301-1303.
- [6] Huang IY, Wu CW and Worthington P. The displaced lower third molar: a literature review and suggestions for management. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1186-1190.
- [7] Durmus E, Dolanmaz D, Kucukkolbsi H and Mutlu N. Accidental displacement of impacted maxillary and mandibular third molars. *Quintessence Int* 2004; 35: 375-377.
- [8] Orr DL, 2nd. A technique for recovery of a third molar from the infratemporal fossa: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 1459-1461.
- [9] Kocaelli H, Balcioglu HA and Erdem TL. Displacement of a maxillary third molar into the buccal space: anatomical implications apropos of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40: 650-653.
- [10] Ozyuvaci H, Firat D and Tanyel C. Accidental displacement of a mandibular third molar: a case report. *Quintessence Int* 2003; 34: 278-280.
- [11] Koseglu BG, Gumru O and Kocaelli HA. Lower third molar displaced in the sublingual space. *Dentomaxillofac Radiol* 2002; 31: 393.

- [12] Medeiros N and Gaffree G. Accidental displacement of inferior third molar into the lateral pharyngeal space: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 578-580.
- [13] Xavier CB, Goncalves FR, Batista SH, Veras Filho Rde O and Vogt BF. Spontaneous migration of third molar following displacement to pterygomandibular fossa. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 1004-1007.
- [14] Lee D, Ishii S and Yakushiji N. Displacement of maxillary third molar into the lateral pharyngeal space. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1653-1657.
- [15] Jolly SS, Rattan V and Rai SK. Intraoral management of displaced root into submandibular space under local anaesthesia -A case report and review of literature. *Saudi Dent J* 2014; 26: 181-184.
- [16] Kose I, Koparal M, Gunes N, Atalay Y, Yaman F, Atilgan S and Kaya G. Displaced lower third molar tooth into the submandibular space: Two case reports. *J Nat Sci Biol Med* 2014; 5: 482-484.
- [17] Brauer HU. Unusual complications associated with third molar surgery: a systematic review. *Quintessence Int* 2009; 40: 565-572.
- [18] Yeh CJ. A simple retrieval technique for accidentally displaced mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 836-837.
- [19] Agarwal AK and Kanekar SG. Submandibular and sublingual spaces: diagnostic imaging and evaluation. *Otolaryngol Clin North Am* 2012; 45: 1311-1323.
- [20] Mellor TK and Finch LD. Displaced third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 131.
- [21] Silveira RJ, Garcia RR, Botelho TL, Franco A and Silva RF. Accidental displacement of third molar into the sublingual space: a case report. *J Oral Maxillofac Res* 2014; 5: e5.
- [22] Yalcin S, Aktas I, Emes Y and Atalay B. Accidental displacement of a high-speed handpiece bur during mandibular third molar surgery: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: e29-31.
- [23] R. Anand PMP. Accidental displacement of third molars; report of three cases, review of literature and treatment recommendations. *Oral Surgery* 2013; 2-8.

- [24] Hutchinson D. An unusual case of lingual displacement of a mandibular third molar root apex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 858-861.
- [25] Peterson LJ EE, Hupp JR, . Prevention and management of surgical complications. *Contemporary Oral an Maxillofacial Surgery* 1988; 257-275.
- [26] Pires CA, Bissada NF, Becker JJ, Kanawati A and Landers MA. Mandibular incisive canal: cone beam computed tomography. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14: 67-73.
- [27] Grandini SA, Barros VM, Salata LA, Rosa AL and Soares UN. Complications in exodontia--accidental dislodgment to adjacent anatomical areas. *Braz Dent J* 1993; 3: 103-112.
- [28] Watson RM, Davis DM, Forman GH and Coward T. Considerations in design and fabrication of maxillary implant-supported prostheses. *Int J Prosthodont* 1991; 4: 232-239.
- [29] Makris N, Stamatakis H, Syriopoulos K, Tsiklakis K and van der Stelt PF. Evaluation of the visibility and the course of the mandibular incisive canal and the lingual foramen using cone-beam computed tomography. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 766-771.
- [30] Esen E, Aydogan LB and Akcali MC. Accidental displacement of an impacted mandibular third molar into the lateral pharyngeal space. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 96-97.
- [31] Gay-Escoda C, Berini-Aytes L and Pinera-Penalva M. Accidental displacement of a lower third molar. Report of a case in the lateral cervical position. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 159-160.
- [32] De Biase A, Guerra F, Giordano G, Salucci S and Solidani M. Surgical removal of a left lower third molar root after iatrogenic displacement in soft tissue. Case report. *Minerva Stomatol* 2005; 54: 389-393.

CHAPTER
20

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**The Evaluation of a Patient Undergoing Hemodialysis
Therapy According to the Neuman Systems Model (Şeyda
Can)**

The Evaluation of a Patient Undergoing Hemodialysis Therapy According to the Neuman Systems Model

Şeyda CAN¹

¹*Yalova University, Faculty of Health Sciences,
E-mail:seyda.can@yalova.edu.tr*

Abstract

Adapting to the treatment is important for the patient undergoing hemodialysis therapy to prevent the dialysis related problems during the process. Neuman Systems Model considers the individual as an open system with his/her internal and external environment. It is important to deal the individual with holistic view and plan the approaches accordingly so that the adaptation can be preserved and maintained. Because the differences of each individual mean that their response to various stressors are different as well. Therefore, this model acts as a guide to nurses when revealing the personally identifiable diagnosis and planning interventions by evaluating in detail and comprehensively. In this case report, a patient undergoing hemodialysis treatment has been addressed in line with Neuman's model.

As a consequence, it is thought that Neuman's Systems Model can be a guide in understanding the perceptions of individuals receiving hemodialysis treatment and learning about their needs.

Keywords: Neuman Systems Model; Hemodialysis; Case Report, Nursing.

Hemodiyaliz Tedavisi Gören Bir Bireyin Neuman Sistemler Modeline Göre Değerlendirilmesi

Şeyda CAN¹

¹Yalova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
E-mail:seyda.can@yalova.edu.tr

Özet

Hemodiyaliz tedavisi gören bireylerde, tedaviye uyumun sağlanması diyalize bağlı görülebilecek sıkıntılarını önlenmesi için gereklidir. Neuman Sistemler Modeli bireyi, iç ve dış çevresiyle birlikte açık bir sistem olarak ele alır. Uyumun korunması ve sürdürülebilmesinde bireyin bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması ve yaklaşımların bu doğrultuda planlanması önemlidir. Çünkü her bireyin kendine özgü farklılıkları çeşitli stresörlere verilen yanıtlarının da farklı olmasına yol açmaktadır. Bu nedenle model derinlemesine ve kapsamlı değerlendirmeler yaparak bireye özgü tanıları açığa çıkarmak ve girişimleri planlamak için hemşirelere rehber olmaktadır. Bu olgu sunumunda, hemodiyaliz tedavisi gören bir hasta, Neuman modeli doğrultusunda ele alınmıştır.

Sonuç olarak, hemodiyaliz tedavisi gören bireylerin algılarını anlayarak ihtiyaçları konusunda bilgi sahibi olunmasında Neuman Sistemler Modelinin rehber olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler Neuman Sistemler Modeli, Hemodiyaliz, Vaka Çalışması, Hemşire.

1. Introduction

The frequency of kidney diseases is increasing in our country and around the world.¹⁻² Recently, hemodialysis has been frequently applied in the treatment of renal failure.³ Hemodialysis treatment lasts for a lifetime and affects all aspects of an individual's life. Hemodialysis treatment affects individuals together with their whole families and the environment.⁴ It is necessary to ensure adherence to treatment in individuals undergoing hemodialysis treatment in order to prevent problems that may be caused by dialysis. There are various factors that make it difficult for individuals to adhere to the treatment such as diet, liquid restriction, and medication use.³

Therefore, it is essential to adopt a holistic approach and maintain adherence throughout the nursing process.⁵ Nurses are healthcare professionals who closely monitor the individual during hemodialysis treatment and make a holistic evaluation.⁶ Observing a pattern in nursing care

practices increases the quality of the care.⁷ Neuman's Systems Model is used as a guide in nursing care practices for different diseases.⁸

Neuman's Systems Model reveals individuals' response to stress, and nursing care approaches are based on the protection measures of nurses against these stress responses.⁹ For this purpose, the model focuses on achieving adherence in the individual through a holistic approach.¹⁰ Regarding the individual as a multidimensional and an open system, the Neuman's Systems Model aims to achieve and maintain optimal wellness in the individual without compromising their integrity according to their responses to personal, interpersonal, and environmental problems.⁹⁻¹⁰

Neuman's Systems Model addresses the individual in the concepts, "basic structure", "individual variables", "lines of defense" and "reconstitution". Lines of defense, which are divided into "flexible lines of defense", "normal lines of defense" and "lines of resistance" aim to protect the basic structure against harm.⁵⁻¹¹ Individual variables are found in five categories: physiological, psychological, socio-cultural, spiritual, and developmental.¹² In this model, a person is a holistic being defined with all their variables. Reconstitution is to bring back the former harmony of lines of defense which have been affected by stressors. With reconstitution, the system achieves harmony against internal and external stressors as well as physiological, psychological, socio-cultural, spiritual, and developmental variables.¹⁰

The person is an open system that interacts with its internal and external environment to maintain balance and harmony.¹³ When normal lines of defense fail to be effective against stressors that affect the individual, illness symptoms develop.¹³ In order to bring back the disrupted balance or eliminate the risk of disruption, nursing approaches are applied with primary, secondary, and tertiary prevention measures.¹⁴ These approaches take shape according to the person's response to stress. The holistic approach of the model to individuals and its easy application to the nursing process makes it easier to reach the nursing goals.

Increasing life quality in hemodialysis treatment, which affects all aspects of the individual's life is closely associated with their adherence to treatment. The stressors that disrupt the individual's balance need to be revealed and addressed with appropriate approaches. Applying nursing models in nursing practices guides the individual to reach the expected patient results by providing a holistic approach.¹⁵ Therefore; it is aimed to define the case undergoing hemodialysis treatment according to Neuman's Systems Model (NSM).

2. Material and Method

2.1. The Aim and Type of Research

The aim of the research is to define and address a patient who receives hemodialysis treatment under the Neuman's Systems Model (NSM). This study is a case report.

2.2. Data Collection Methods

The study was conducted with a patient who received ambulatory hemodialysis treatment in the hemodialysis clinic of a training and research hospital. The interviews were made with face-to-face meeting methods after the hemodialysis treatment of the case.

2.3. Research Permission

Written permission was obtained from the relevant institution before the interview with the patient. The data was collected after the necessary explanations were made to the patient, and their written consent was obtained.

2.4. Data Collection Tools

The questions of the Neuman's Systems Model were asked in the study. In line with the model, the aim was to reveal the individual's basic structure factors, lines of defense, and stressors that disrupt their balance and the data obtained was presented in summary.

3. Results

3.1. The Answers of the Case for Identification Questions in Line with Neuman's Systems Model

What do you think is your biggest problem right now?

"My illness. Like I can't even think of what will happen to me in the future. Every day, I am nagged by the questions of, "Will I always be like this, will I get worse? My calcium decreased. I feel exhausted all the time, even my limbs can't function properly, I am always uncomfortable, and this calcium thing made me even worse than I was. And all these affect my psychology in a really bad way."

How do your present circumstances differ from your usual pattern of living?

"It is not different, to be honest. I can still do what I have to do daily. I am still self-sufficient, but this illness requires great responsibility from me. I

just have to be so much responsible for my life."

Have you ever experienced a similar problem?

"I haven't. I have epilepsy. They said I had a lesion in my brain when I was little, and it caused epilepsy. But I haven't always had this epilepsy. I was perfectly fine in my childhood. But I've been on medication for the last 7 or 8 years."

How do you see yourself in the future considering your present situation, what do you expect?

"I'm afraid... Of depending on others... Of not being able to sustain my life by myself. And I have a son. I am afraid of not being there for him all the time."

What are you doing and what can you do to help yourself?

"I don't know. Sometimes I feel that I would be happier if I had more people around me, a wider social circle. My mother, father, and siblings all give their support to me. But I wouldn't say no to a different life than what I have now. I undergo 4-hour dialysis 3 days a week. I am either at home or at the hospital. As I said, I sometimes think that what I need is a different environment, different people."

What do you expect from your caregivers, family, friends, or others to do for you?

"Not so much actually. I just want to live a happy and healthy life with my son by my side. I don't expect anything else. And I am so grateful to the healthcare personnel, they do their best as they are. I have everything I need."

"But I don't have any friends. Not one single friend. Because I got married at a very young age, I was 20. I didn't have a social life before marriage, and I didn't have one after because I was a full-time housewife. Now I'm 32 years old, divorced my husband 7 years ago but I still don't have anyone."

"As to your question about what can I do to help myself; I would change my fate if I could."

3.2. Patient Information

The 32-year-old patient has been undergoing hemodialysis treatment for 10 years. Stating that there is no history of kidney disease in her family, the patient said that her kidney complaints started after she had an inflammatory disease in childhood. After receiving peritoneal dialysis treatment for 6 years, she then started to receive hemodialysis treatment for 3 days a week. And she had been diagnosed with epilepsy 7 years ago and still receives treatment for it. The patient information was given in table 1.

Table 1. Patient Information

Characteristics	
Gender	Female
Patient Name	X
Age	32
Educational Status	Primary School
Occupation	Housewife
Employment Status	Unemployed
Marital Status	Divorced
Number of Children	1 (male child)
Height/Weight	169 cm/ 50 kg

3.3. Patient Data and Stressors Perceived According to the Neuman's Open Systems Model

According to Neuman's model, stressors that affect the individual are intra-, inter-, and extra-personal factors. The stressors that affect the case receiving the hemodialysis treatment are shown in detail in table 2.

3.3.1. Intra-personal Factors

The case is diagnosed with Chronic Renal Failure, Epilepsy, and Hypocalcemia, all of which adversely affect her physiological system. The intra-personal factors affecting the case can be described as her being a 32-year old single mother, dependence on the hemodialysis treatment, spending 3 days of her week at the hospital to receive the treatment, and the fatigue, exhaustion, and overall sadness caused by her illness. And Miss X is not only affected by physiological or developmental intra-personal factors. She is also faced with psychological, sociocultural, and spiritual stressors.

3.3.2. Inter-personal factors

The inter-personal factors that create tension and disrupt the balance of inner and external world of the person are determined as follows:

The most important factor that leads to stress between people is the change of roles. Assuming the interchanging roles of a sick daughter and a sick mother, and losing her independence due to requiring regular treatment have become important stress sources for the case. Loss of independence is a significant cause of anxiety and helplessness. The case is going through social isolation due to reasons such as change of roles, dependence, and sadness.

Table 2. Patient Data and Stressors Perceived According to the Neuman's Open Systems Model

Variables	Intra-personal	Inter-personal	Extra-personal
Physiological	Renal Failure Hypocalcemia, Epilepsy, Immune System at Risk, Fatigue	Being a sick mother Being a sick daughter Change of roles	The effects of situational stressors on the physiological system
Psychological	Sadness caused by illness Regret	Hopelessness Fear of dependence Despair	Anxiety, sadness, despair (Due to the possibility of the deterioration in the course of illness)
Developmental	Being a woman Being sick Being a single mother	The fear of depending on her family	Lack of Social Support
Sociocultural	Being a primary school graduate Being a housewife Unemployment	Social Isolation	Economic Status Transportation to the Hospital
Spiritual	Dissatisfaction with one's own fate	Lack of Moral Support	No Mention of Moral Support

3.3.3. Extra-personal factors

Looking at the extra-personal stressors that affect the individual, we see education, financial situation and treatment means. Dependence on treatment for 3 days a week, having to move due to transportation problems and uncertainties about her future and her illness are the extra-personal factors that disrupt the person's balance.

3.4. Nursing Process

The stressors affecting the person need to be revealed according to the obtained data primarily. Potential nursing diagnoses in line with the stressors that affect and disrupt or have the risk of disrupting the integrity of the individual can be listed as follows (Table 3).

Potential nursing goals for the case through effective communication and use of education can be removing the problems in the illness and treatment process, providing balance, helping the person take control of their lives, improving the state of wellness, and making plans to prevent risks.

And nursing results also decrease imbalance by strengthening the lines of defense and reconstituting the state of wellness in line with the Neuman's systems model.

Table 3. Potential Nursing Diagnoses

Causes	Diagnosis
Noncompliance with Drug Therapy Lack of Information	Electrolyte Imbalance
Electrolyte Imbalance	Fatigue
Illness	Hopelessness
Uncertainty of the Future	Fear
Treatment Process Renal Failure	Social Isolation
Dependence on the Treatment Process	Disturbed Self-Respect

4. Conclusion

The frequency of kidney diseases is increasing around the world. Individuals diagnosed with renal failure and receive hemodialysis treatment are going through physical, sociocultural, emotional, and economic changes. Their daily activities, independence, living conditions, future expectations, and life qualities are adversely affected by these changes.

Neuman's Systems Model is a nursing model that addresses the individual with a holistic perspective and guides the nursing process. In the model, nursing diagnoses support the lines of resistance of the individual and focuses factors that strengthen their flexible lines of defense.

Nursing interventions aim to restore the disrupted balance of the individual and achieve optimal wellness.

In this case report, a patient undergoing hemodialysis treatment has been addressed in line with Neuman's model. The model facilitates the holistic approach to an individual. And the results show similarities with other studies that apply the same model. ⁵⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹⁴⁻¹⁵

As a consequence, it is thought that Neuman's Systems Model can be a guide in understanding the perceptions of individuals receiving hemodialysis treatment and learning about their needs.

References

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease—A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;(11):1-18. DOI:10.1371/journal.pone.0158765.

2. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. [Current status of renal replacement therapies in Turkey: Turkish society of nephrology registry 2015 Summary Report]. *Turk Neph Dial Transpl.* 2014;25(2):135-41.
3. Özkurt S, Sağlan Y, Gölgeli H, Sağlan R, Balcıoğlu H, Bilge U ve ark. [Assessment of compliance with treatment in hemodialysis patients]. *Ankara Med J.* 2017;(4):275-83.
4. Meriç M, Oflaz, F. [Living with a husband on hemodialysis: Tides in the life of wives]. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi.* 2013; 4(1):21-26.
5. Özer S, Gökçe S. [To apply of Neuman Systems model in a case undergoing hemodialysis treatment]. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi.* 2015;12 (1):69-77.
6. Kurban H, Metin Akten İ. [Evaluating the self-care ability and quality of life in hemodialysis patients]. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 2018;27(3): 277-287.
7. Genç Köse B, Demirbağ BC. [A case evaluation based on the neuman open systems model]. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6(4):326-332.
8. Ahmadi Z, Sadeghi T. Application of the Betty Neuman Systems Model in the nursing care of patients/clients with multiple sclerosis. *Journal List Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3(3):1-8.
9. Güner Ö, Kavlak O. [Care patient with endometrial cancer according to Neuman Systems Model: A case report]. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2015;4(2):94-102.
10. Dağ H, Kavlak O, Şirin A. [Neuman Systems Model and infertility stressors: Review]. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci.* 2014;6(2):121-127.
11. Bademli K, Çetinkaya Duman Z. Conceptual framework for nurses in the use of the Neuman Systems Model on caregivers of people suffering by schizophrenia. *Int Arch Nurs Health Care,* 2017;3(3):1-5.
12. Ünal Toprak F, Vural G. [Examination of a case including endometrium cancer with Neuman's System theory]. *Uluslararası Hakemli Kadın Hastalıkları ve Anne Çocuk Sağlığı Dergisi.* 2017;(10):50-70.
13. Neuman B, Fawcett J. *The Neuman Systems Model.* Pearson; 2011. p.3-33.

14. Mert H, Demir Barutçu C. [Sample of nursing care plan of an individual with congestive heart failure according to the Neuman Systems Model]. Cumhuriyet Nursing Journal. 2013;2(2):64-70.
15. Özkan S, Öztürk C. [An example of the use of Neuman's Systems Models: Nursing care for a baby with pneumonia]. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013;4(3):109-114.

CHAPTER

21

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Important Physiological Functions of the Adamts Gen
Family (Arzu Şahin)**

Important Physiological Functions of the Adamts Gen Family

Arzu ŞAHİN

*Faculty of Medicine, Department of Physiology, Uşak University, Uşak /Turkey,
E-mail:sahin-97@hotmail.com*

1.Introduction

Thrombospondin motifs and disintegrin-like matrix metalloproteinases (ADAMTS) were first discovered in 1997 as inflammation-associated proteins in colon cancer (1). These zinc-dependent proteins are responsible for the breakdown of the extracellular matrix that plays various roles in many physiological or pathological processes. ADAMTS proteins contain both the molecular structures of ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) proteins and the molecular structure of MMP (matrix metalloproteinase) proteins, which are different groups of metalloproteinases. Still, they differ both in their secretion in the extracellular matrix and their thrombospondin type-1 repeats (2).

ADAMTS proteins are synthesized as inactive pre / proprotein and have N-terminals and C-terminals like other proteins. Starting from the N-terminal, all proteins in the family consist of a signal peptide, a pro-peptide (pro-) region, a zinc-dependent catalytic region, a disintegrin-like region, thrombospondin (type-1) motif repeats, a cysteine-rich region, with the C-terminal at the end (2). The pro-region is responsible for the structural integrity of the molecule and protects it from the catalytic process in the extracellular matrix. To be activated, the signal and propeptide region must be cut (3).

Due to its role in the pathophysiology of many diseases, the importance of ADAMTS proteinases increases day by day. Also, ADAMTS proteinases are now known to play multiple roles in many physiological and pathological processes (1, 4). Some of the essential physiological functions of ADAMTS may be listed as tissue restructuring, coagulation, angiogenesis, and ovulation. Pathologically, they are involved in processes such as disruption of the extracellular matrix and basement membrane, tumor cell invasion and metastasis. One of the reasons of the recent increasing interest in ADAMTS proteinases is that they are candidate genes in drug development studies in the treatment of diseases such as osteoarthritis and their potential to prevent tumor formation in cancer (5).

2. ADAMTS Gen Family

Proteases are involved in the destruction of the extracellular matrix and have many groups containing different molecules. ADAMs (A

Disintegrin and Metalloproteinase), which are from the zinc-dependent matrix enzyme group, have important roles in cell-cell interactions and cell-matrix interactions thanks to their proteinase properties as well as being adhesion proteins (6). ADAMTS differentiate from ADAM family members with thrombospondin 1-like repeats. ADAMTS, which break down the structural proteins of the extracellular matrix such as collagen, versican and aggrecan, have formed a new family because they are both secreted in the extracellular matrix and contain specific thrombospondin 1 motifs (1, 4).

The ADAMTS family, which was first defined as 20 and then decreased to 19 when it was understood that ADAMTS 11 and -5 were the same, is from the metalloendopeptidase parent family of metzinc (7, 8). The complex structure of ADAMTS enzymes consists of prodomain, signal sequence, a catalytic domain, a disintegrin-like domain, rich cystine region, spacer and Thrombospondin type 1 Sequence Repeat (TSR) regions (9,10). The structure of the ADAMTS gene family is shown in figure 1 (9).

2.1. Classification of ADAMTS

ADAMTS, which are the members of the M12 Metalloproteinase family, are zinc-dependent matrix enzymes. There is no transmembrane region localized to the cell membrane in ADAMTS proteinases. 19 ADAMTS, more than 20 ADAM and more than 30 MMPs have been identified in humans (10). These proteases are known to play a role in the damage and repair process of the extracellular matrix (11). ADAMTS break down structural proteins of the extracellular matrix such as versican, collagen and aggrecan. They are inhibited by tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) whose the most effective inhibitor is known as TIMP-3. ADAMTS proteinases are classified as the product of 19 different genes according to their functions. ADAMTS1 and ADAMTS8 are known as anti-angiogenic agents. ADAMTS1 is known to be a strongly expressed protease in heart attack, although it has a role in ovulation (12). In a study for ADAMTS1 performed on tissue biopsy, it was shown that it plays a role in liver fibrosis by activating TGF- β , the most important cytokine in liver fibrosis (11). ADAMTS2, ADAMTS3 and ADAMTS14 provide the transformation of procollagen into collagen by cutting the collagen enzymatically (5) so that procollagen becomes able to transform into collagen (4).

2.1.1. ADAMTS 1 / 8: Anti-angiogenics

ADAMTS1 gene, located on the 21st chromosome's long arm (21q21.3), consists of 8 exons and creates ADAMTS1 protein that consists of 1600 amino acids (aa) and weighs 110 kDa. Like other ADAMTS proteins, inactive ADAMTS1 protein becomes active by being cut of prodomain by furin enzymes from the arginine-rich area. For this reason, different bands are

expected to be detected in western blot analysis. Both active and inactive proteins with different molecular weight (kDa) come out on the membrane. For the first time, ADAMTS1 was found as an inflammation-related gene in colon cancer (1).

In addition, ADAMTS 1 has important physiological functions related to the reproductive system. The reproductive system is controlled by a complex regulation under the influence of local, genetic, hormonal and environmental factors. Problems in any of these cause infertility (14). Ovarian folliculogenesis, the formation of the cumulus-oocyte complex (POPs) and ovulation are complex processes controlled by gonadotropins and their receptors. Remodelization of the ovarian matrix and vascularization of the corpus luteum is required for ovulation (15, 16). Large hyaluronan molecules, which are the main and most important component of the expanded COC matrix, are synthesized by the cumulus cells by LH (17,18, 19). Versican is a large extracellular matrix proteoglycan that acts as an antiadhesion. The vesicants secreted from granulosa cells bind to the hyaluronan-rich matrix surrounding the expanded POP (20). As a result of the effects of LH and progesterone in the ovaries, ADAMTS-1 is synthesized and secreted by mural granulosa cells and degrades versica in the ovulatory phase in the COC matrix (18, 21). Recent studies showed that the COC matrix grows an average of 20 times and that it needs to be broken down during ovulation. ADAMTS-1 is the most studied type of ADAMTS in fertilization until today. Some studies showed that ovulation decreased by 90% in rats without the ADAMTS-1 gene (17,18,19).

In rats without the progesterone receptor gene, it was reported that there is no ovulation and ADAMTS-1 protein levels are significantly lower than usual (22). In a study conducted on fallopian tubes, and that ADAMTS-1 has different expression patterns in tubal tissues in the extracellular matrix at different periods of the cycle and this expression is under the control of steroid hormones (23). As with other reproductive tissues, ADAMTS proteases are effective in the reorganization of tubules (24). A defect in tubal reconstruction may cause tubal transport dysfunction, hydrosalpinx, and ectopic pregnancy (25). In a study conducted in vivo in the endometrium, ADAMTS-1 was found to be associated with the initiation and maintenance of decidualization (26). The presence of ADAMTS-1 substrates in the extracellular matrix during implantation suggests that ADAMTS-1 plays a role in implantation (27). Also, the presence of ADAMTS-1, -2, -9 and -12 in the placenta was shown in the first trimester, and it was reported that ADAMTS-1 was required in placental revascularization (28, 29,30,31).

ADAMTS 1, -4, -5, -8, -9, -15, -16 and -18 form the group of aggrecanases because they dismantle aggrecan which is one of the main

components of ECM. (32, 33). It is also responsible for the destruction of brevican and versican which are the two of other proteoglycans found in ECM. (34). Its substrates are aggrecan, versican V1, brevican, nidogen- 1/2, desmocoline-3, dystroglycan-1, semaphorin 3C (S3C) and mac-2 binder protein (35, 36). Studies showed that it is crucial in chronic liver disease and lung cancer pathogenesis (37, 38). ADAMTS 8 gene, located on the long arm of the 11th chromosome (11q24.3), consists of 9 exons. It consists of 889 aa. (39). Its substrate is aggregate. ADAMTS 8 is expressed in macrophage-irregions in atherosclerosis (40). Its role in non-small cell lung cancer has been shown (41).

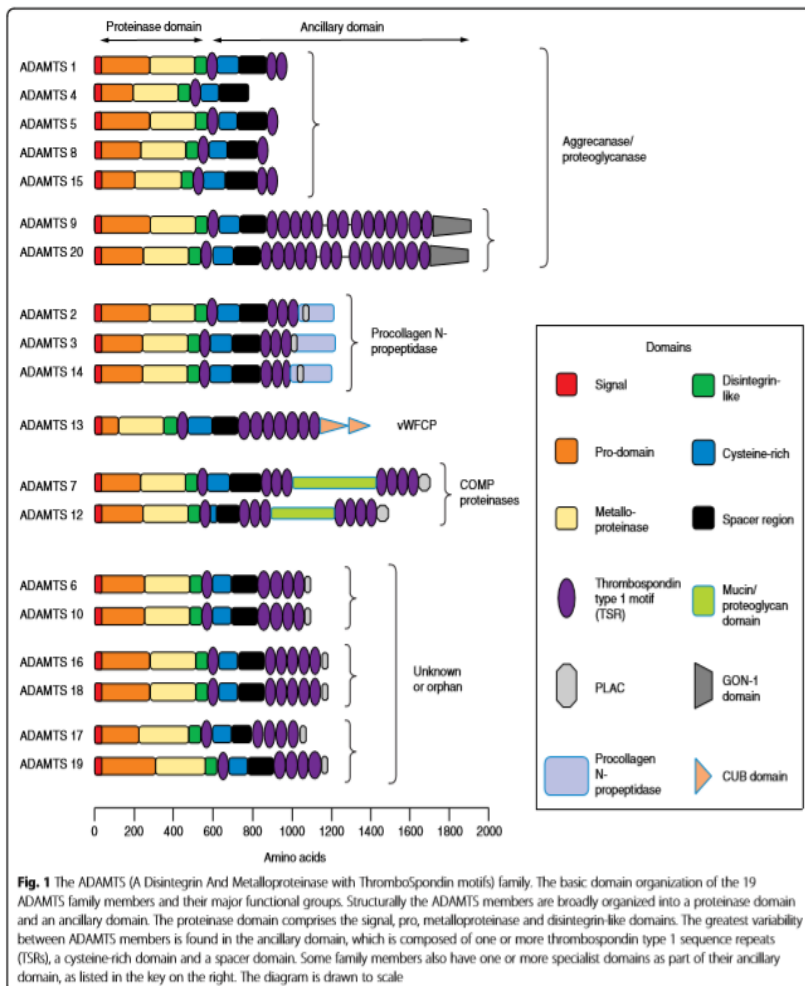


Figure 1. Structure of ADAMTS proteins. (Kelwick et al. Genome Biology, 2015, 16:113).

ADAMTS 2 / 3/14: Procollagen cutting

The ADAMTS 2 gene (5q35.3), located on the long arm of chromosome 5, consists of 22 exons. ADAMTS2 protein consisting of 1211 a.a and weighing 134 kDa is known as procollagen cutting enzyme along with ADAMTS3 and -14, and they perform essential functions in the collagen synthesis (42). ADAMTS 2 is associated with Ehler Danlos Syndrome with easy bruising on the skin, delay in wound healing, typical facial appearance and joint laxity (43, 44). It has been reported that it may be associated with Achilles tendon pathologies. The ADAMTS 3 gene, located on the long arm of the 4th chromosome, consists of 23 exons. It synthesizes the protein consisting of 1205 aa. The ADAMTS 14 gene, located on the long arm of chromosome 10 (10 q22.1), consists of 22 exons. ADAMTS14 gene synthesizes a protein of 1226 aa. Its function is not well known (45).

ADAMTS 4 / 5: Major aggrecanases

ADAMTS 4 protein consisting of 837 aa, plays an important role in osteoarthritis OA, neural plasticity and ovulation. (46-49). Its substrates are aggrecan, brevican, versican, reelin, matrilin, and hevin (48, 50-53). Studies showed that it is important in the pathogenesis of coronary artery disease. (54). The effect on myocardial infarction was investigated in different animal groups (55). The ADAMTS 5 gene (21q21.3) located on the 21st chromosome long arm is also called ADAMTS11. It consists of 8 exons and synthesizes a protein of 830 aa, weighing 100 kDa. It is thought to have an essential role in OA and inflammatory events (56). Some studies found that it is involved in the elimination of cells by apoptosis and clearance of the extracellular matrix with ADAMTS 9 and -20. Interruption of this process results in syndactyly (57,58). Its substrates are aggrecan, versican, brevican, and neurocan. ADAMTS4's ability to disrupt brevican may result in central nervous system physiology and pathology (59).

ADAMTS 6

ADAMTS 6 gene is located on the 5th chromosome long arm (5q12.3) and consists of 25 exons. This gene synthesizes the 1115 aa ADAMTS 6 protein. There are studies on the role of ADAMTS 6 in the prognosis of pituitary tumors (60). Recent scientific studies have emphasized that ADAMTS6 may be associated with the QRS variant seen in the heart. ADAMTS 6, significantly associated with QRS duration in gene-based analyses. ADAMTS 6 encodes a secreted metalloprotease of currently unknown function. In vitro validation analysis shows that the QRS-associated variants lead to impaired ADAMTS 6 secretion and loss-of function analysis in mice demonstrates a previously unappreciated role for ADAMTS 6 in

connexin 43 gap junction expression, which is essential for myocardial conduction (61).

ADAMTS 7/12: Comp-ADAMTS

ADAMTS-7 was first detected as a 5.5 kb single transcript in a rat embryo in 1999 and was detected in adult human heart, pancreas, kidney, skeletal muscle and liver tissues (62) (figure -2). In later studies, it was detected in rat liver, embryo, ovary, kidney, testis, lung and thymus; and less frequently in the spleen, heart and brain tissue. Similarly, ADAMTS-7 mRNA was found in human bone, cartilage, synovia, tendons and ligaments (33,63-65).

The ADAMTS 7 gene, which consists of 24 exons, is located on the 15th chromosome long arm. (15q25.1). It has been shown that the ADAMTS 7 protein, which consists of 1686 aa, may be associated with diseases such as OA and rheumatoid arthritis that lead to cartilage inflammation (66, 67). They are known as COMP-ADAMTS because they break down the cartilage oligomeric matrix protein (COMP) located in the cartilage structure. COMP (also known as Thrombospondin-5) is a 524 kDa calcium-binding matrix glycoprotein responsible for the structural integrity of cartilage and its interaction with other matrix molecules. There are some studies on its role in coronary artery disease (68).

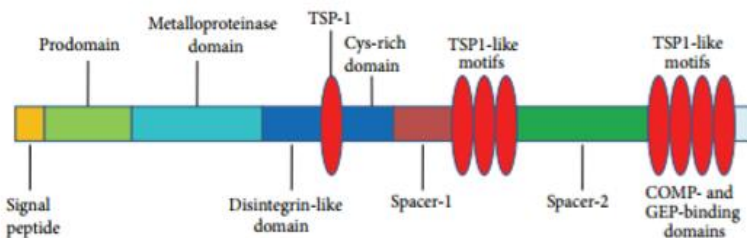


Figure-2: Molecular structure of ADAMTS-7. (72)

The ADAMTS 12 gene, located on the short arm of chromosome 5 (5p13.3-13.2), consists of 24 exons. ADAMTS 12 gene synthesizes a protein of 1594 aa. Together with ADAMTS 7, it breaks down the COMP compound, which is an important glycoprotein in cartilage production. It has been shown to be effective in the pathogenesis with ADAMTS 7 in aggressive arthritis cases. (69).

ADAMTS 12 gene expression was detected in cartilage, tendon, musculoskeletal system and lung tissue. It was shown to be associated with

many events such as arthritis, intervertebral disc degeneration, inflammation, tumor invasion, and metastasis. Although ADAMTS-7 and 12 have similar structures, they have roles in different stages of the same diseases. ADAMTS12 was also implicated in some disorders such as schizophrenia, gonad differentiation, trophoblast invasion, and pediatric stroke (33).

In some studies conducted on rats with ADAMTS-12 loss of function, it was found that the inflammatory response was increased in the absence or deficiency of ADAMTS-12. In the normal physiological process, apoptosis and phagocytosis in neutrophils coming to the scene after tissue damage are expected to be done in the post-acute phase. An increase in IL-6 and G-CSF, responsible for the inhibition of neutrophil apoptosis and survival, was observed in rats with ADAMTS-12 defects. (70).

ADAMTS-12 antibodies were found to inhibit COMP degradation induced by TNF- α and IL-1 β (116). Studies on rats showed that they have antiangiogenic properties and inhibit new vessel formation (71). The structure of ADAMTS 12 is shown in figure-3.

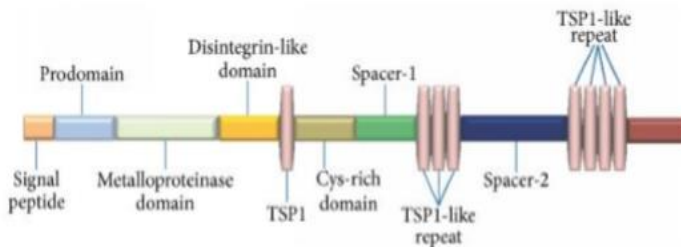


Figure-3: Molecular structure of ADAMTS-12 (72).

ADAMTS 9 / 20: GON-ADAMTS

The ADAMTS 9 gene on the short arm of chromosome 3 consists of 39 exons. ADAMTS9 protein consists of 1935 aa and weighs 216 kDa. Together with ADAMTS20, they form the GON-ADAMTS group. It is associated with cardiac and aortic anomalies. (73). Functional studies have shown that ADAMTS9 plays a role as a tumor suppressor gene in oesophageal and nasopharyngeal cancers. (74).

It is a gene associated with type 2 diabetes (75). Its substrates are aggrecan and versican. The ADAMTS20 gene (12q12) located on the 12th chromosome long arm consists of 39 exons. The ADAMTS20 gene synthesizes a 1910 aa protein. Its function is not clearly known. Melanoblast

development is defective as a result of a defect in the neural cleft in rats with ADAMTS20 mutation. (76).

ADAMTS 10

The ADAMTS10 gene, located on the short arm of chromosome 19 (19p13.2), consists of 24 exons. ADAMTS10 gene synthesizes an 1103 aa protein. It is known that it plays a role in Weil Marchesani Syndrome, a disease characterized by short stature and extremities, lens dislocation, weak skin and limited joint movement. (77, 78).

ADAMTS 13: Coagulation

ADAMTS 13 gene is located on the 9th chromosome long arm (9q34.2) and consists of 29 exons. The 150 kDa ADAMTS13 protein consisting of 1450 aa is associated with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (79). In this disease, damage may occur due to coagulation in many organs. ADAMTS-13 is known as a proteinase that cleaves von Willebrand factor (vWF), an important plasma protein in the hemostasis and coagulation system. ADAMTS 13 is also called "vWF cleaving protease (vWFPCP)". Providing the adhesion of platelets to the bleeding area, vWF is a large adhesion molecule released from endothelial cells and megakaryocytes (80). ADAMTS 13 breaks the peptide bond between the amino acids tyrosine at line 1605 and methionine at line 1606 of the vWF protein, resulting in the smaller vWF required for coagulation (81). The ideal size, vWF, interacts with coagulation factors such as factor VIII and plays a role in clot formation. Most cases of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura characterized by anemia and thrombocytopenia have a deficiency of the ADAMTS 13 enzyme responsible for the separation of large vWF multimers into smaller units (82).

ADAMTS 15 / 16: Aggrecanases

The ADAMTS15 gene (11q25) located on the 11th chromosome long arm consists of 8 exons. ADAMTS15 gene synthesizes a protein of 950 aa. It is in the group of aggrecanase. Its substrate is aggrecan and versican. The ADAMTS16 gene, located on the short arm of chromosome 5 (5p15.32), consists of 23 exons. ADAMTS 16 gene synthesizes a protein of 1224 aa. It is in the group of aggrecanase. It is emphasized that they may have roles in Dupuytren's disease and oesophageal squamous cell cancer. (83, 84). In addition, with FSH stimulation of ADAMTS 16, parietal granulosa cells and the amount has also been shown to be expressed in the cumulus cells. Alpha-2 macroglobulin, which is a substrate of ADAMTS 16, has also been detected in follicular fluid. This information supports that ADAMTS 16 is also an active protease in the ovary and plays a role in the physiology of ovarian follicles at least in the preovulatory phase (85,86).

On the other hand, ADAMTS 16 is expressed from granulosa cells in the periovulatory period in the ovary and plays a role as an active protease in the physiology of ovulation (86), and is also involved in the regulation of estradiol production (87). TSH is also a hormone that has important roles in steroid metabolism. TSH dysfunction negatively affects ovulation (88). The relationship of epistasis between the TSH-Beta gene and ADAMTS 16 with POF has been demonstrated by Pyun et al (89). In a subsequent study, it was revealed that the synergistic interaction between thyroglobulin and ADAMTS 16 gene polymorphisms increases the risk of developing POF (90).

ADAMTS 17/18/19

The ADAMTS 17 gene (15q26.3) located on the 15th chromosome long arm consists of 22 exons. ADAMTS 17 gene synthesizes 1095 aa protein. Like ADAMTS10, it is thought to be associated with Weil Marchesani Syndrome (91). In this disease, short stature and extremities, lens dislocation, weak skin and joint movement limitation are seen.

The ADAMTS18 gene (16q23.1) located on the 16th chromosome long arm consists of 23 exons. ADAMTS18 gene synthesizes a protein of 1221 aa. ADAMTS18 has been associated with autosomal recessive early-onset severe retinal dystrophy. ADAMTS 18 has been shown to be a bone mass candidate and genetically associated with some diseases such as inherited retinal dystrophies (IRD), MMCAT syndrome and brain white matter integrity degeneration. In addition, ADAMTS 18 functions as a tumor suppressor gene which is almost epigenetically silenced in all carcinoma cell lines resulting from methylation. It is deleted with some other genes in breast cancer. ADAMTS 18 Cterminal plays a unique role in maintaining haemostatic balance by inducing platelet fragmentation. Although it is reported that ADAMTS-18 can cleave aggrecan despite the low efficiency at the aggrecanase site of Glu³⁷³-Ala³⁷⁴, efforts needs to be invested to identify the substrates of ADAMTS 18, which is the key to understanding the molecular mechanisms underlying ADAMTS 18 regulations of various kinds of diseases and conditions. It is a reasonable speculation that ADAMTS 18 should interact with its substrate around where it is present such as endothelial cells. Although growing evidences indicate that ADAMTS 18 is a metalloproteinase with multiple functions, the exact expression profiling, regulation and function of ADAMTS 18 in various pathophysiological processes, especially the signaling pathways and molecular events, remain to be delineated. Further study would help us to understand better of the function and regulation of ADAMTS 18. (92-97). ADAMTS 19 gene consists of 23 exons. ADAMTS 19 gene synthesizes a protein of 1207 aa. Its function is not fully known.

Conclusion

Compared to their evolutionary sub-functions, these proteases are thought to work together to achieve proteolysis in certain pathways after reaching a critical threshold value in their functionality. (98, 99). To date, some functions of ADAMTS proteases such as maturation of procollagen to collagen, degradation of matrix proteoglycans such as aggrecan, versican and breccan, inhibition of angiogenesis and cleavage of von Willebrand factor in coagulation have been described. In addition, they play a role in inflammation, organogenesis, fertility, tumor formation and atherosclerosis (100, 101). The current classification of ADAMTS proteases according to their functions is as follows: Aggrecanases: ADAMTS-1, 4, 5, 8, 9, 15, 16, 18 Anti-angiogenics: ADAMTS 1, 8, 9 Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): ADAMTS 7, 12, Gonadal ADAMTS: ADAMTS 9, 20 Procollagen ADAMTS: ADAMTS 2, 3, 14 von Willebrand factor ADAMTS 's: ADAMTS 13 Orfan ADAMTS: ADAMTS 6, 10, 17, 19 (32, 33).

Scientific studies conducted and to be carried out on this proetin family, which has a very large member; will be very useful in explaining the physiopathologies in which this protein family plays a role. It will also make significant contributions to the diagnosis and treatment process of many diseases.

References

1. Kuno K, Kanada N, Nakashirma E, Fujiki F, Ichimura F, Matsushima K. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase- disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *J Biol Chem.* 1997;272(1):556–62.
2. Porter S, Clark IM, Kevorkian L, Edwards DR. The ADMTS metalloproteinases. *Biochem J.* 2005;386(1):15–27.
3. Stanton H, Melrose J, Little CB, Fosang AJ. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2011;1812(12):1616–29.
4. Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type) with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS) superfamily: functions and mechanisms. *Journal of Biological Chemistry.* 2009;284(46):31493-7.
5. Tortorella MD, Malfait F, Barve RA, Shieh H-S, Malfait A-M. A review of the ADAMTS family, pharmaceutical targets of the future. *Current pharmaceutical design.* 2009;15(20):2359-74.

6. Tang B.L. "ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases", *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 33, 33. (2001).
7. Lo PH, Leung AC, Kwok CY, Cheung WS, Ko JM, Yang LC, Law S, Wang LD, Li J, Stanbridge EJ, Srivastava G, Tang JC, Tsao SW, Lung ML. "Identification of a tumor suppressive critical region mapping to 3p14.2 in esophageal squamous cell carcinoma and studies of a candidate tumor suppressor gene, ADAMTS9". *Oncogene*. 2007 Jan 4;26(1):148-57
8. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ "Understanding the IL-23-IL-17 immunepathway". *Trends Immunol*. 2006 Jan; 27(1):17-23.
9. Nicholson AC, Malik SB, Logsdon JM, Jr., Van Meir EG. Functional evolution of ADAMTS genes: evidence from analyses of phylogeny and gene organization. *BMC evolutionary biology*. 2005;5:11.
10. Demircan K, Akyol S, Armutcu F. A multi-functional gene family from arthritis to cancer: a disintegrin-like metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif (ADAMTS). *J Clin Anal Med*. 2013;4:429-34.
11. Mazlam M, Hodgson H. Peripheral blood monocyte cytokine production and acute phase response in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992;33(6):773-8.
12. Nakamura K, Hirohata S, Murakami T, Miyoshi T, Demircan K, Oohashi T, et al. Dynamic induction of ADAMTS1 gene in the early phase of acute myocardial infarction. *Journal of biochemistry*. 2004;136(4):439-46.
13. Kelwick R., Desanlis I., Wheeler G., Edwards DR. The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. *Genome Biol*, 2015, 30;16(1):113.
14. Hubmacher D, Apte SS. Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68:3137-48.
15. Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, et al. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. *Biol Reprod* 2005; 72: 1241-55.

16. Jia Z, Gao S, M'Rabet N, De Geyter C, Zhang H. Sp1 is necessary for gene activation of Adamts17 by estrogen. *J Cell Biochem* 2014; 115: 1829-39.
17. Richards JS. Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234: 75-9.
18. Sirois J, Sayasith K, Brown KA, Stock AE, Bouchard N, Doré M. Cyclooxygenase-2 and its role in ovulation: A 2004 account. *Hum Reprod Update*. 2004;10(5):373–85.
19. Brown HM, Dunning KR, Robker RL, Boerboom D, Pritchard M, Lane M, et al. ADAMTS1 Cleavage of Versican Mediates Essential Structural Remodeling of the Ovarian Follicle and Cumulus-Oocyte Matrix During Ovulation in Mice. *Biol Reprod*. 2010;83(4):549–57.
20. McArthur ME, Irving-Rodgers HF, Byers S, Rodgers RJ. Identification and Immunolocalization of Decorin, Versican, Perlecan, Nidogen, and Chondroitin Sulfate Proteoglycans in Bovine Small-Antral Ovarian Follicles. *Biol Reprod*. 2000;63(3):913–24.
21. Russell DL, Doyle KMH, Ochsner SA, Sandy JD, Richards JAS. Processing and Localization of ADAMTS-1 and Proteolytic Cleavage of Versican during Cumulus Matrix Expansion and Ovulation. *J Biol Chem*. 2003;278(43):42330–9.
22. Robker RL, Russell DL, Espey LL, Lydon JP, O'Malley BW, Richards JS. Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(9):4689–94.
23. Diaz PS, Solar PA, Juica NE, Orihuela PA, Cardenas H, Christodoulides M, et al. Differential expression of extracellular matrix components in the Fallopian tubes throughout the menstrual cycle. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:1–8.
24. Mittaz L, Russell DL, Wilson T, Brasted M, Tkalcovic J, Salamonsen LA, et al. Adamts-1 Is Essential for the Development and Function of the Urogenital System. *Biol Reprod*. 2004;70(4):1096–105.
25. Ng YH, Zhu H, Pallen CJ, Leung PCK, MacCalman CD. Differential effects of interleukin-1 β and transforming growth factor- β 1 on the expression of the inflammation-associated protein, ADAMTS-1, in human decidual stromal cells in vitro. *Hum Reprod*. 2006;21(8):1990–9.

26. Aplin JD, Charlton AK, Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res.* 1988;253(1):231–40.
27. San Martin S, Soto-Suazo M, Zorn TMT. Perlecan and Syndecan-4 in Uterine Tissues during the Early Pregnancy in Mice. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52(1):53–9.
28. Beristain AG, Zhu H, Leung PCK. Regulated expression of ADAMTS-12 in human trophoblastic cells: A role for ADAMTS-12 in epithelial cell invasion? *PLoS One.* 2011;6(4).
29. Mishra B, Koshi K, Kizaki K, Ushizawa K, Takahashi T, Hosoe M, et al. Expression of ADAMTS1 mRNA in bovine endometrium and placenta during gestation. *Domest Anim Endocrinol [Internet].* 2013;45(1):43–8.
30. Russell DL, Doyle KM, Ochsner SA, Sandy JD, Richards JS. Processing and localization of ADAMTS-1 and proteolytic cleavage of versican during cumulus matrix expansion and ovulation. *J Biol Chem* 2003; 278: 42330-9.
31. Cömertoğlu İ., Sarıkaya E., Demirel M., Akyol S., Demircan K. Role of ADAMTS Gene Family in Obstetrics and Gynecology .*The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology*, 2014, 11 (4): 144 – 149.
32. Demircan K, Yonezawa T, Takigawa T, Topcu V, Erdogan S, Ucar F, et al. ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 and aggrecanase-generated proteoglycan fragments are induced following spinal cord injury in mouse. *Neurosci Lett.* 2013;544:25-30.
33. Demircan K, Topcu VT, Akyol S, Yonezawa T, Ozturk G, et al. ADAMTS4 and ADAMTS5 knockout mice are protected from versican but not aggrecan or brevican proteolysis during spinal cord injury. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-8.
34. Torres-Collado AX, Kisiel W, Iruela-Arispe ML, Rodriguez-Manzaneque JC. ADAMTS1 interacts with, cleaves, and modifies the extracellular location of the matrix inhibitor tissue factor pathway inhibitor-2. *J Biol Chem.* 2006;281:17827-37.
35. Canals F, Colome N, Ferrer C, Plaza-Calonge Mdel C, Rodriguez-Manzaneque JC. Identification of substrates of the extracellular protease ADAMTS1 by DIGE proteomic analysis. *Proteomics.* 2006;6 Suppl 1:S28-35.

36. Esselens C, Malapeira J, Colome N, Casal C, Rodriguez-Manzaneque JC, Canals F, et al. The cleavage of semaphorin 3C induced by ADAMTS1 promotes cell migration. *J Biol Chem.* 2010;285:2463-73.
37. Choi JE, Kim DS, Kim EJ, Chae MH, Cha SI, Kim CH, et al. Aberrant methylation of ADAMTS1 in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008;187:80-4.
38. Diamantis I, Luthi M, Hosli M, Reichen J. Cloning of the rat ADAMTS-1 gene and its down regulation in endothelial cells in cirrhotic rats. *Liver.* 2000;20:165-72.
39. Vazquez F, Hastings G, Ortega MA, Lane TF, Oikemus S, Lombardo M, et al. METH-1, a human ortholog of ADAMTS-1, and METH-2 are members of a new family of proteins with angio-inhibitory activity. *J Biol Chem.* 1999;274:23349-57.
40. Wagsater D, Bjork H, Zhu C, Bjorkegren J, Valen G, Hamsten A, et al. ADAMTS-4 and -8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2008;196:514-22.
41. Drilon A, Sugita H, Sima CS, Zauderer M, Rudin CM, Kris MG, et al. A prospective study of tumor suppressor gene methylation as a prognostic biomarker in surgically resected stage I to IIIA non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1272-7.
42. Colige A, Vandenberghe I, Thiry M, Lambert CA, Van Beeumen J, Li SW, et al. Cloning and characterization of ADAMTS-14, a novel ADAMTS displaying high homology with ADAMTS-2 and ADAMTS-3. *J Biol Chem.* 2002;277:5756-66.
43. Bar-Yosef O, Polak-Charcon S, Hoffman C, Feldman ZP, Frydman M, Kuint J. Multiple congenital skull fractures as a presentation of Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:3054-7.
44. Colige A, Nuytinck L, Hausser I, van Essen AJ, Thiry M, Herens C, et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol.* 2004;123:656-63.
45. El Khoury L, Posthumus M, Collins M, Handley CJ, Cook J, Raleigh SM. Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 and TIMP2 genes and the risk of Achilles tendon pathology: a genetic association study. *J Sci Med Sport.* 2013;16:493-8.

46. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, Chijiwa M, Okada A, Kimura T, et al. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1051-8.
47. Valenzuela JC, Heise C, Franken G, Singh J, Schweitzer B, Seidenbecher CI, et al. Hyaluronan-based extracellular matrix under conditions of homeostatic plasticity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369:20130606.
48. Held-Feindt J, Paredes EB, Blomer U, Seidenbecher C, Stark AM, Mehdorn HM, et al. Matrix-degrading proteases ADAMTS4 and ADAMTS5 (disintegrins and metalloproteinases with thrombospondin motifs 4 and 5) are expressed in human glioblastomas. *Int J Cancer.* 2006; 118:55-61.
49. Peluffo MC, Murphy MJ, Baughman ST, Stouffer RL, Hennebold JD. Systematic analysis of protease gene expression in the rhesus macaque ovulatory follicle: metalloproteinase involvement in follicle rupture. *Endocrinology.* 2011;152:3963-74.
50. Westling J, Gottschall PE, Thompson VP, Cockburn A, Perides G, Zimmermann DR, et al. ADAMTS4 (aggrecanase-1) cleaves human brain versican V2 at Glu405-Gln406 to generate glial hyaluronate binding protein. *Biochem J.* 2004;377(Pt 3):787-95.
51. Ehlen HW, Sengle G, Klatt AR, Talke A, Muller S, Paulsson M, et al. Proteolytic processing causes extensive heterogeneity of tissue matrilin forms. *J Biol Chem.* 2009;284:21545-56.
52. Hisanaga A, Morishita S, Suzuki K, Sasaki K, Koie M, Kohno T, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS-4) cleaves Reelin in an isoform-dependent manner. *FEBS letters.* 2012;586:3349-53.
53. Weaver MS, Workman G, Cardo-Vila M, Arap W, Pasqualini R, Sage EH. Processing of the matricellular protein hevin in mouse brain is dependent on ADAMTS4. *J Biol Chem.* 2010;285:5868-77.
54. Zha Y, Chen Y, Xu F, Li T, Zhao C, Cui L. ADAMTS4 level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Biomed Pharmacother.* 2010;64:160-4.
55. Zhao C, Zha Y, Wu X, Chen L, Shi J, Cui L. The quantification of ADAMTS4 and 8 expression and selection of reference genes for quantitative real-time PCR analysis in myocardial infarction. *Biomed Pharmacother.* 2011;65:555-9.

56. Bateman JF, Rowley L, Belluoccio D, Chan B, Bell K, Fosang AJ, et al. Transcriptomics of wild-type mice and mice lacking ADAMTS-5 activity identifies genes involved in osteoarthritis initiation and cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1547-60.
57. Nakada M, Miyamori H, Kita D, Takahashi T, Yamashita J, Sato H, et al. Human glioblastomas overexpress ADAMTS-5 that degrades brevican. *Acta Neuropathol.* 2005;110:239-46.
58. McCulloch DR, Nelson CM, Dixon LJ, Silver DL, Wylie JD, Lindner V, et al. ADAMTS metalloproteases generate active versican fragments that regulate interdigital web regression. *Dev Cell.* 2009;17:687-98.
59. Nakamura H, Fujii Y, Inoki I, Sugimoto K, Tanzawa K, Matsuki H, Miura R, Yamaguchi Y, Okada Y. Brevican is degraded by matrix metalloproteinases and aggrecanase-1 (ADAMTS4) at different sites. *J Biol Chem.* 2000; 275;38885-38890.
60. Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P, Reynaud A, Chevallier P, Jan M, et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:887-900.
61. Bram P, Prins, Timothy J. Mead, Jennifer A. Brody et al. Exome-chip meta-analysis identifies novel loci associated with cardiac conduction, including *ADAMTS6*. *Genome Biol.* 2018; 19: (87):2-17.
62. Hanby HA, Zheng XL. Biochemistry and physiological functions of ADAMTS7 metalloprotease. *Advances in biochemistry.* 2013;1(3).
63. Zhang Y, Lin J, Wei F. The Function and Roles of ADAMTS-7 in Inflammatory Diseases. *Mediators of inflammation.* 2015;2015.
64. Bai X-H, Wang D-W, Kong L, Zhang Y, Luan Y, Kobayashi T, et al. ADAMTS-7, a direct target of PTHrP, adversely regulates endochondral bone growth by associating with and inactivating GEP growth factor. *Molecular and cellular biology.* 2009;29(15):4201-19.
65. Pu X, Xiao Q, Kiechl S, Chan K, Ng FL, Gor S, et al. ADAMTS7 cleavage and vascular smooth muscle cell migration is affected by a coronary-artery-disease-associated variant. *The American Journal of Human Genetics.* 2013;92(3):366-74.
66. Lopez-Mejias R, Genre F, Garcia-Bermudez M, Ubilla B, Castaneda S, Llorca J, et al. Lack of association between ABO, PPAP2B, ADAMTS7, PIK3CG, and EDNRA and carotid intima-media thickness, carotid plaques, and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:756279.

67. Lai Y, Bai X, Zhao Y, Tian Q, Liu B, Lin EA, et al. ADAMTS-7 forms a positive feedback loop with TNF-alpha in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1575-84.
68. Liu CJ. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5:38-45.
69. MA Yılmaz, Sehitoglu H. Alzheimer Hastalığı'nda Adamts4, Adam9 Proteinlerinin Rolü Ve Asetilkolinesteraz Aktivitesi İle İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Çanakkale-2020.
70. Moncada-Pazos A, Obaya AJ, Llamazares M, Heljasvaara R, Suárez MF, Colado E, et al. ADAMTS-12 metalloprotease is necessary for normal inflammatory response. *Journal of Biological Chemistry.* 2012;287(47):39554-63.
71. Kumar S, Rao N, Ge R. Emerging roles of ADAMTSs in angiogenesis and cancer. *Cancers.* 2012;4(4):1252-99.
72. Wei J, Richbourgh B, Jia T, Liu C. ADAMTS-12: a multifaced metalloproteinase in arthritis and inflammation. *Mediators of inflammation.* 2014;2014.
73. Kern CB, Wessels A, McGarity J, Dixon LJ, Alston E, Argraves WS, et al. Reduced versican cleavage due to Adamts9 haploinsufficiency is associated with cardiac and aortic anomalies. *Matrix Biol.* 2010;29:304-16.
74. Lo PH, Lung HL, Cheung AK, Apte SS, Chan KW, Kwong FM, et al. Extracellular protease ADAMTS9 suppresses esophageal and nasopharyngeal carcinoma tumor formation by inhibiting angiogenesis. *Cancer research.* 2010;70:5567-76.
75. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature genetics.* 2008;40:638-45.
76. Silver DL, Hou L, Somerville R, Young ME, Apte SS, Pavan WJ. The secreted metalloprotease ADAMTS20 is required for melanoblast survival. *PLoS genetics.* 2008;4:1-15.
77. Tsilou E, MacDonald IM. Weill-Marchesani Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.

78. Kochhar A, Kirmani S, Cetta F, Younge B, Hyland JC, Michels V. Similarity of geleophysic dysplasia and Weill-Marchesani syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:3130-2.
79. Hanby HA, Zheng XL. Current status in diagnosis and treatment of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hereditary genetics : current research*. 2014;3(1). pii:e 108
80. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87(10):4223-34.
81. Lancellotti S, De Cristofaro R. Structure and proteolytic properties of ADAMTS13, a metalloprotease involved in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Progress in molecular biology and translational science*. 2010;99:105-44.
82. Moake JL, editor von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in hematology*; 2004: Elsevier.
83. Johnston P, Larson D, Clark IM, Chojnowski AJ. Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*. 2008;33:1160-7.
84. Sakamoto N, Oue N, Noguchi T, Sentani K, Anami K, Sanada Y, et al. Serial analysis of gene expression of esophageal squamous cell carcinoma: ADAMTS16 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2010;101:1038-44.
85. Kalem Z., Kalem MN., Şimşir Ç. Reprodüktif Sistemde ADAMTS Genleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019, 45 (1): 111-118.
86. Gao S, De Geyter C, Kossowska K, Zhang H. FSH stimulates the expression of the ADAMTS-16 protease in mature human ovarian follicles. *Mol Hum Reprod* 2007;13:465–71.
87. Ireland JL, Jimenez-Krassel F, Winn ME, Burns DS, Ireland JJ. Evidence for autocrine or paracrine roles of alpha2macroglobulin in regulation of estradiol production by granulosa cells and development of dominant follicles. *Endocrinology* 2004;145:2784–94.
88. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66:309–21.

89. Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Epistasis between polymorphisms in TSHB and ADAMTS16 is associated with premature ovarian failure. *Menopause* 2014(b);21:890–5.
90. Pyun JA, Kim S, Kwack K. Interaction between thyroglobulin and ADAMTS16 in premature ovarian failure. *Clin Exp Reprod Med.* 2014(a); 41: 120-4.
91. Kochhar A, Kirmani S, Cetta F, Younge B, Hyland JC, Michels V. Similarity of geleophysic dysplasia and Weill-Marchesani syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:3130-2.
92. Jin H, Wang X, Ying J, Wong AH, Li H, Lee KY, Srivastava G, Chan AT, Yeo W, Ma BB, Putti TC, Lung ML, Shen ZY, Xu LY, Langford C, Tao Q. Epigenetic identification of ADAMTS18 as a novel 16q23.1. tumor suppressor frequently silenced in esophageal, nasopharyngeal and multiple other carcinomas. *Oncogene.* 2007; 26(53):7490–8.
93. Peluso I, Conte I, Testa F, Dharmalingam G, Pizzo M, Collin RW, Meola N, Barbato S, Mutarelli M, Ziviello C, Barbarulo AM, Nigro V, Melone MA, Simonelli F, Banfi S. The ADAMTS18 gene is responsible for autosomal recessive early onset severe retinal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:16.
94. Xiong DH, Liu XG, Guo YF, Tan LJ, Wang L, Sha BY, Tang ZH, Pan F, Yang TL, Chen XD, Lei SF, Yerges LM, Zhu XZ, Wheeler VW, Patrick AL, Bunker CH, Guo Y, Yan H, Pei YF, Zhang YP, Levy S, Papasian CJ, Xiao P, Lundberg YW, Recker RR, Liu YZ, Liu YJ, Zmuda JM, Deng HW. Genome-wide association and follow-up replication studies identified ADAMTS18 and TGFBR3 as bone mass candidate genes in different ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2009; 84(3): 388–98.
95. Wang J, Zhang W, Yi Z, Wang S, Li Z. Identification of a thrombin cleavage site and a short form of ADAMTS-18. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 419(4):692–7.
96. Aldahmesh MA, Khan AO, Mohamed JY, Alkuraya H, Ahmed H, Bobis S, Al-Mesfer S, Alkuraya FS. Identification of ADAMTS18 as a gene mutated in Knobloch syndrome. *J Med Genet.* 2011; 48(9):597–601.
97. Aldahmesh MA, Alshammari MJ, Khan AO, Mohamed JY, Alhabib FA, Alkuraya FS. The syndrome of microcornea, myopic chorioretinal atrophy, and telecanthus (MMCAT) is caused by mutations in ADAMTS18. *Hum Mutat.* 2013; 34(9):1195–9.

98. Van Wart HE, Birkedal-Hansen H. The cysteine switch: A principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(14):5578–82.
99. Le Goff C, Somerville RPT, Kesteloot F, Powell K, Birk DE, Colige AC, et al. Regulation of procollagen amino-propeptide processing during mouse embryogenesis by specialization of homologous ADAMTS proteases: Insights on collagen biosynthesis and dermatosparaxis. *Development.* 2006;133(8):1587–96.
100. Xiao S, Li Y, Li T, Chen M, Xu Y, Wen Y, et al. Evidence for decreased expression of ADAMTS-1 associated with impaired oocyte quality in PCOS patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1015-21.
101. Keightley MC, Sales KJ, Jabbour HN. PGF2alpha-F-prostanoid receptor signalling via ADAMTS1 modulates epithelial cell invasion and endothelial cell function in endometrial cancer. *BMC cancer.* 2010;10:488.

CHAPTER
22

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Egzersizin Plazma Proteinleri Üzerine Etkisi (Ayhan
Çetinkaya, Hümevra Çelik)**

Egzersiziz Plazma Proteinleri Üzerine Etkisi

Ayhan Çetinkaya¹, Hümevra Çelik²

¹*Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, cetinkayaayhan@hotmail.com*

²*Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, humevra.colaker@gmail.com*

1. Plazma Proteinleri Hakkında Genel Bilgi

Kan, kanın sıvı kısmını oluşturan plazma (%55) ve şekilli elemanlardan (%45) oluşmaktadır. Plazmanın özgül ağırlığı, 1025-1029, pH'sı 7,4, miktarı da 70 kilogram ağırlığındaki ortalama bir erkekte 3500 mililitredir. Plazma organik ve inorganik iki kısım içeriğe sahiptir. Organik kısmında proteinler, lipitler, hormonlar, antikorlar, vitaminler yer alırken, inorganik kısmında sodyum, potasyum, klor gibi iyonlar ve plazmada çözülmüş halde bulunan gazlar yer alır. Plazmada 6-8 gr/dl protein bulunmaktadır. Plazma proteinleri albümin, globülinler ve fibrinojenden oluşmaktadır.

Plazma proteinleri (Tablo 1) çok çeşitli görevlere sahiptir. Bazı retiküloendotelial sistem hücreleri tarafından gerektiği vakit parçalanarak yapı taşı olarak kullanılabilirler. Birçok molekül ince barsaktan veya depo organlardan ihtiyaç duyulduğu yere taşınırken plazma proteinlerine bağlanır. Bütün plazma proteinleri kan katyonlarını bağlamaktadır. Kanın kolloid osmotik basıncının oluşturulmasında plazma proteinleri yine önemli görevler görür. Albumin bu basıncın 2/3'ünü oluşturmaktadır. pH'nın sürdürülmesi açısından plazma proteinleri asitler ve bazlarla birleşerek tuzları oluştururlar. Hemostazda önemli görevleri bulunan fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri önemli birer plazma proteindir.

Tablo 1: Pıhtılaşma proteinleri.

Albümin (%60)	< Bilirubin, ürobilinojen, yağ asitleri, safra asidi ve tuzları, T ₃ , T ₄ , kortizol, aldersteron, kalsiyum, bakır ve ilaçlar albümine bağlanarak taşınır. < Ana aminoasit taşıyıcısı ve deposudur. < Plazma onkotik basıncının devamlılığını sağlar ve %80 bunu albümin oluşturur.	
Globülinler (%40)	U ₁ globulinler	< U ₁ -antitripsin < U ₁ -antikimotripsin < U ₁ -asit glikoprotein < U fetoprotein
	U ₂ globulinler	< Tiroksin bağlayan globülin: Tiroit hormonlarını bağlar. < Seruplazmin: Bakır bağlayıcı proteindir. < U ₂ -makroglobulin: proteaz inhibitörüdür. < Haptoglobulin: Eritrosit dışındaki serbest hemoglobini bağlar. < Transkobalamin: B ₁₂ vitaminin bağlar. < Transkortin: Kortizoli bağlar.
	V globülinler: Plazmada bulunan yağların yaklaşık %75'i lipoproteinler adıyla V globülinlerle taşınır.	< Hemopeksin: Serbest hem ve porfirinleri bağlar. < Transferrin: Demir taşıyıcısıdır. Az miktarda çinko, bakır, kobalt ve kalsiyum da taşır.
	[globulinler	< İmmunglobülinler: İmmun yanıtta görev alırlar. < İzohemaglutininler < C1q kompleman sistem proteini < C-reaktif protein
Fibrinojen(%0,3)	< Pıhtılaşmada önemli rol oynar	

Plazma proteinlerinin [globülinler kısmı plazma hücrelerinde üretilir. Kalan plazma proteinlerinin büyük bir çoğunluğu karaciğerde sentezlenir. Plazma proteinlerinin toplam miktarı normal koşullarda sabittir

(albümin 4,5 g/dL, globülin 2,5 gr/dL, fibrinojen 100-700 gr/dL). Albumin miktarı globülinlerin iki katıdır ve kişinin içinde bulunduğu metabolik duruma göre bu değerler değişiklik gösterir. Ama total plazma protein miktarı genellikle değişmemektedir (Köylü, 2016).

2. Egzersizin Plazma Proteinleri Üzerine Etkisi

Egzersiz metabolik sağlık durumunu iyileştirip oksidatif stresi azaltarak vücutta çok çeşitli fizyolojik adaptasyon mekanizmasını tetiklemektedir (Fatouros et al., 2004; Donato et al., 2010; Radak et al., 1999). Egzersize verilen sistemik ve fizyolojik tepkiler komplekstir, yoğun bir araştırma konusudur ve çok çeşitli metabolik, immünolojik ve hormonal değişiklikleri içermektedir (Walsh et al., 2011). İnsanlarda egzersize uyum aşamasında kardiovasküler aktivitenin adaptasyonu, fiziksel ve fizyolojik balansın sağlanmasının yanında kan parametrelerinde de önemli değişiklikler meydana gelmektedir (Nystoriak ve Bhatnagar, 2018). Meydana gelen bu değişiklikler deney esnasında kullanılan metodlar, deneyin zamanı, uygulanan egzersizin tipi, deneklerin yaşları, cinsiyetleri, antrenman durumları, gibi faktörlerden etkilenebilmektedir (Stults-Kolehmainen ve Sinha, 2014).

Egzersiz dehidratasyona sebep olduğu için plazma volümünde azalmaya, egzersiz sonra kan parametrelerinde (hemoglobin, hematokrit, vb.) yüksek değerlerin tespit edilmesine neden olmaktadır. Bu durum doping kontrollerinde sorun teşkil etmektedir (Miller et al., 2019). Bu durum nedeniyle plazma proteinlerinin değerlendirilmesi araştırmacılar için önemli bir konudur.

2.1. Albumin

Albumin plazma proteinlerinin çoğunluğunu oluşturan ve plazma onkotik basıncını sürdürürken stabil referans değerlerinde hareket eden bir proteindir (Darwish ve Lui, 2020). Yapılan bir çalışmada içme suyu ile oluşturulan hiperhidrasyon durumunda albümin değerlerinde önemli bir değişiklik olmamıştır (Bejder et al., 2016). Fakat desmopressin ile plazma volümünün artırıldığı bir çalışmada albümin değerlerinde azalma görülmüştür (Sanchis-Gomar et al., 2010). Bisiklet simülasyonu ile yapılan bir çalışma sonucunda deneyden birkaç gün sonra yapılan ölçümlerde plazma volümünde artış, albümin değerlerinde azalma tespit edilmiştir (Voss et al., 2014). Son yapılan güncel çalışmalardan birinde ise üç aşamalı hafif dehidratasyona sebep olabilecek, su tüketiminin yasaklandığı bir egzersiz çalışmasında tekrarlayan kan ölçümlerinde albümin değerlerinde artma gözlemlenmiştir (Miller et al., 2019). Birbirleri ile çelişkili sonuçların çıktığı çalışmalar yorumlandığında, kullanılan ölçüm yöntemi, formül, cihaz, egzersizin çeşidi ve yoğunluğu sonuç farklılıklarına sebep olmaktadır.

2.2.C-Reaktif Protein

C reaktif protein (CRP), bir enfeksiyon veya inflamasyonda yükselmesi ile plazmada tespit edilen bir akut faz proteindir (Ablij ve Meinder., 2002). Akut faz yanıtta hızlıca yükselerek, 24-48 saat içerisinde binlerce kat artabilir; hızlıca eski seviyelerine inerek, diüurnal varyasyon gösterir. Cinsiyet ayrımı göstermez (Sproston ve Ashworth, 2018). CRP'nin klasik kompleman yolunu aktive etmesi (Roy ve ark., 2016), aterosklerozun plak oluşumunda rol aldığı (Pasceri et al, 2000; Pasceri et al., 2001), doku hasar ve onarım mekanizmalarını uyardığı bilinmektedir (Del Guidice ve Gangestad, 2018). Egzersiz birçok inflamatuvar belirteci düşürdüğü gibi (Colbert ve ark., 2004) CRP değerlerini de düşürmektedir (Abramson ve Vaccarino, 2002). Kardiovasküler hastalıklarda kronik sistemik inflamatuvarın yanıtın önemli bir markırı olan CRP'nin 83 tane randomize ve randomize olmayan çalışmanın incelendiği bir metanalizde egzersiz sonucu serum değerlerinin düştüğü gözlemlenmiştir (Fedewa ve ark., 2016). Özellikle egzersiz ile kilo kaybı ve vücut yağ yüzdesinde azalma meydana gelen kişilerde CRP'nin düşüşü daha net tespit edilmektedir. Bu bilgiyi örneklendiren 162 kişinin kadın ve erkeğin katıldığı egzersiz çalışmasında kilo kaybı yaşayan 21 katılımcı dışında diğer CRP değerlerinde bir değişiklik gözlenmemiştir (Church et al., 2010).

2.3. U1-Asit Glikoprotein (AGP)

AGP (oromomukoid), proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile, inflamasyon ve enfeksiyona cevap olarak, esas olarak karaciğer olmak üzere neredeyse tüm vücut dokularından sekrete edilen bir akut faz proteindir (Hochepped et al., 2003; Luo et al., 2015). AGP, antiinflamatuvar ve immünmodulator bir ajan olarak rol oynar (Mestriner et al., 2007; Ceciliani et al., 2007). Enfeksiyon, sepsis, nekroz, doku hasarı, ağır travma, malignite, romatoid artrit, endotel disfonksiyonu gibi durumlarda AGP'nin serum düzeyleri yükselir (Ceciliani et al., 2007). Enflamasyon iyileşirken AGP düzeyi de buna paralel olarak düşmektedir (Gabay et al., 1999). Egzersizin AGP üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 100 km'lik bir koşudan hemen sonra dinlenme serum AGP seviyesinin azaldığını, 24 saat sonra ise önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Poortmans ve Haralambie, 1979). Güncel yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuç elde edilmiş ve eksantrik egzersiz sonrası hemen alınan serum AGP değerleri katılımcılarda düşük çıkarken, egzersiz sonrası 24. saatte serum AGP değerleri pik yapmıştır (Tekus ve ark., 2017). Her iki çalışma için 24. saatte görülen serum AGP pikinin kas yorgunluğu ve egzersiz sonrası tetiklenen inflamasyonu yansıttığı belirtilmiştir.

2.4. Ferritin

Birincil demir deposunu yansıtan ve demir homeostasisi için önemli bir plazma proteini olan ferritin aynı zamanda bir akut faz proteindir. Ferritin,

lipitleri, DNA'yı ve proteinleri demirin potansiyel toksik etkilerinden korurken, demiri kritik hücrel süreçler için kullanılabilir hale getirir. Ferritin değişiklikleri klinik uygulamada yaygın olarak görülür ve sıklıkla demir homeostazı veya metabolizmasındaki düzensizlikleri yansıtır. Ferritinin aynı zamanda enflamatuar, nörodejeneratif ve malign durumlarda da rol oynadığı bilinmektedir (Knovich ve ark., 2009). Egzersize bağlı serum demir değerlerinde tartışmalı sonuçlara rastlanılmaktadır. Antrene olan ve olmayan 39 erkek katılımcının sağlandığı çalışmada uzamış endurans egzersizinin bireylerde serum ferritin değerlerini yükselttiği gözlemlenmiştir (Schumacher ve ark., 2002). 6 ay boyunca aerobik egzersiz yapan antrene olmayan kadın katılımcılarda deney sonunda ferritin değerlerinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (Bijeh ve Hejazi, 2012). Fiziksel aktivite sonucu serum ferritin değerlerinde düşüşün görüldüğü çalışmalarda mevcuttur (Furqan ve ark., 2007; Liu ve ark., 2003). İki ay boyunca haftada iki kere kalp hızını %60-65 oranında artıran koşu egzersizine katılan kadın katılımcılarda deney sonunda serum ferritin değerlerinde düşüş görülmüştür (Moosavi Zade, 2011).

2.5.Fibrinojen

Fibrinojen, karaciğer hücrelerinde sentezlenen, pıhtı oluşumunda rol oynayan çözünür bir glikoprotein molekülüdür (**Laswati, 2018**). Fibrinojen, trombositlerin GP1b ve GP2b/3a reseptörlerine bağlanır ve trombositlerin yapışmasını ve agregasyonunu uyarır. Fibrin trombus oluşumunda merkezi bir role sahiptir ve plazma viskozitesini artırır (**Bizheh ve Jaafari, 2011b**). Plazma fibrinojen düzeyinin en ilgili belirleyicileri yaş ve cinsiyettir. Fibrinojen bir 'akut faz' reaktandır ve seviyesi bakteriyel enfeksiyon, tüberküloz ve karsinom gibi çeşitli klinik koşullarda önemli ölçüde artar. Yüksek fibrinojen seviyelerinin, trombosit-damar duvarı etkileşimlerini artırarak ve / veya plazma viskozitesini etkileyen hemodinamik bozuklukları şiddetlendirerek aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunabileceği varsayılmıştır. Fibrinojenin sadece hemostazda değil, aynı zamanda inflammatuar yanıtta da çok önemli bir rol oynayabileceğinin kabul edilmesiyle, bakteriyel enfeksiyona karşı savunma mekanizması, yara iyileşmesi ve son zamanlarda önemli bir koroner risk faktörü olan bu molekül, plazma seviyesi açısından birincil ilgi alanı işgal etmektedir (**El-Sayed, 1996**).

Egzersizle ilgili yapılan çalışmalarda albüminde olduğu gibi deney koşullarına göre plazma fibrinojen düzeylerinde artış ya da azalış gözlemlenmektedir. Örneğin, akut egzersizden sonra plazma fibrinojen düzeylerini içeren değişiklikler bildirilmiştir. Bu sonuçlar, sırasıyla akciğer hastalığı olan hastalarda veya sağlıklı bireylerde orta derecede egzersize veya maksimal egzersize yanıt olarak plazma fibrinojen düzeylerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır (**Karp ve Bell, 1974**). Diğer yandan, bazı

çalışmalar egzersize yanıt olarak fibrinojen seviyesinde bir artış bulmuşlardır. Örneğin, bir çalışmada bisiklet egzersizi öncesi 315.9 mg/dl'den değerde ölçülen plazma fibrinojen seviyesinde %13.07 artış gözlenmiştir (**Ohri vd., 1983**). Bir başka çalışmada, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda koşu bandı egzersizinden sonra anlamlı bir fibrinojen yükselmesi olduğu gözlenmiştir (**Li-Saw-Hee vd., 2001**). Sedanter orta yaşlı erkeklerde egzersizin fibrinojen üzerindeki etkisi incelenmiş ve fibrinojen düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (**Bizheh ve Jaafari, 2011a**).

Önceki çalışmaların aksine, egzersiz sonucunda plazma fibrinojen seviyelerinin azaldığına dair sonuçlar da mevcuttur. Örneğin, 100 km'lik bir yarış sonrası 19 iyi eğitilmiş, uzun mesafeli erkek koşucuda serum fibrinojeninin kontrol grubuna göre azaldığı kaydedilmiştir. Bu düşüşün egzersiz sırasında düşük düzeyde fibrinojenolizin gerçekleşmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (**Bärtsch vd., 1990**). Ayrıca, egzersiz sonrası düşen fibrinojen seviyesinin muhtemelen plazma hacminin genişlemesi sonucu rehidrasyona bağlı olduğu da düşünülmektedir (**Bärtsch vd., 1990**). Egzersiz sonrası plazma fibrinojen seviyelerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olsa da, biyolojik olarak önemli olarak kabul edilmesi zordur, çünkü düşüşünün büyüklüğü küçük görünmektedir ve analitik yöntemlerin hatası dahilinde olduğu düşünülmektedir (**El-Sayed, 1996**).

Egzersizin plazma fibrinojen düzeyleri üzerindeki kronik etkilerine baktığımızda, fiziksel aktivite ile fibrinojen seviyesi arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Örneğin, bir çalışmada boş zamanlarında veya işte hareketsiz olan çalışma katılımcılarının, fiziksel olarak aktif bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek fibrinojen seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (**Rosengren vd., 1990**). Sonuçlar, düşük fiziksel aktivite seviyesinin yüksek seviyede fibrinojen ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Fiziksel eğitimin kardiyovasküler faydalarının fibrinojen seviyelerinde bir azalma ile bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, egzersizin plazma fibrinojen seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir ve düzenli fiziksel aktivitenin fibrinojen seviyelerini azaltabileceğini düşündürmektedir (**El-Sayed, 1996**).

2.6. Seruloplazmin

Seruloplazmin, serumda bakırın % 90' ının bağlı bulunduğu ve demir metabolizmasında da önemli rol alan bir plazma proteini aynı zamanda bir protektif ferrooksidazdır (Loudianos ve Gitlin, 2000; Cox ve Roberts, 2002). Seruloplazmin, karaciğerde yapılan akut faz reaktanlarından biridir ve inflamasyonda, gebelik veya ekzojen östrojen kullanımlarında serum düzeyi artar. Bundan dolayı inflamasyon ile seyreden karaciğer hastalıklarında serumda düzeylerinde artış gözlenir (Cox ve Roberts, 2002). Seruloplazminin en önemli fizyolojik fonksiyonlarından biri de oksidaz aktivitesinin oluşudur.

Periferel seruplazmin bakır şaperonu gibi davranarak, antioksidan roller üstlenir (Kaneko ve ark., 2008). Egzersize bağlı olarak serum seruplazmin değerlerindeki değişiklikler değerlendirildiğinde insanlarda ve köpeklerde uzun mesafe koşusunun serum seruplazmin değerlerini artırdığı gösterilmiştir (Liesen ve ark., 1977; Kenyon ve ark., 2011). Tıpkı diğer plazma proteinleri ve egzersiz çalışmalarındaki çelişkili sonuçlar gibi futbolcularda oyun sonrası serum seruplazmin değerlerinde düşüş gözlemlenmiştir (Resina ve ark., 1991).

3.Sonuç

Plazma proteinlerinin herbirinin sahip oldukları onlarca farklı yapı ve görevin egzersize bağlı değişim süreçleri egzersizin vücuda etkilerini anlamak açısından önem arz etmektedir. Deney sonuçları bazı plazma proteinleri için beklenildiği gibi çıktığı halde bazı proteinler için farklılık arz edebilir. Bu durumda incelenen proteinin katıldığı fizyolojik yolaklar daha iyi araştırılmalı ve deneydeki katılımcının metabolik durumu, BMI'si, cinsiyeti, uygulanan egzersizin çeşit ve yoğunluğu, ölçüm metotlarının spesifikliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Referanslar

Köylü, H. Tıbbi Fizyoloji, İstanbul Tıp Kitabevi, 2016.

Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sport Exerc* 2004; 36:2065–2072.

Donato AJ, Uberoi A, Bailey DM, Wray DW, Richardson RS. Exercise-induced brachial artery vasodilation: effects of antioxidants and exercise training in elderly men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H671–H678.

Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvari M, et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med* 1999;27:69–74.

N. P. Walsh, M. Gleeson, R. J. Shephard et al., “Position statement. Part one: immune function and exercise,” *Exercise Immunology Review*, 2011, vol. 17, pp. 6–63.

Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Sep 28;5:135. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135. PMID: 30324108; PMCID: PMC6172294.

- Stults-Kolehmainen, M. A., & Sinha, R. The effects of stress on physical activity and exercise. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 2014, 44(1), 81–121. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0090-5>
- Miller GD, Teramoto M, Smeal SJ, Cushman D, Eichner D. Assessing serum albumin concentration following exercise-induced fluid shifts in the context of the athlete biological passport. *Drug Test Anal.* 2019 Jun;11(6):782-791. doi: 10.1002/dta.2571. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30690899.
- Darwish A, Lui F. Physiology, Colloid Osmotic Pressure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541067/>
- Bejder J, Hoffmann MF, Ashenden M, Nordsborg NB, Karstoft K, Morkeberg J. Acute hyperhydration reduces athlete biological passport OFF hr score. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;26(3):338-347.
- Sanchis Gomar F, Martinez Bello V, Nascimento A, et al. Desmopressin and hemodilution: implications in doping. *Int J Sports Med.* 2010;31(1):5-9.
- Voss SC, Alsayrafi M, Bourdon PC, et al. Variability of serum markers of erythropoiesis during 6 days of racing in highly trained cyclists. *Int J Sports Med.* 2014;35(2):89-94.
- Ablij H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002;13: 412-22.
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 2018, 9, 754.
- Roy, N., Ohtani, K., Matsuda, Y., Mori, K., Hwang, I., Suzuki, Y., ... & Wakamiya, N. Collectin CL-P1 utilizes C-reactive protein for complement activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2016, 1860(6), 1118-1128.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
- Del Giudice, M., & Gangestad, S. W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain, behavior, and immunity*, 2018, 70, 61-75.

- Colbert, L. H., Visser, M., Simonsick, E. M., Tracy, R. P., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., ... & Harris, T. B. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2004, 52(7), 1098-1104.
- Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1286-92.
- Fedewa MV, Hathaway ED, WardRitacco CL. *Br J Sports Med*, 2016 doi:10.1136/bjsports2016-095999
- Church TS, Earnest CP, Thompson AM, et al. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: the INFLAME study. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:708–16.
- Hochepped T, Berger FG, Baumann H, Libert C. α 1-Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine & growth factor reviews*. 2003;14(1):25-34.
- Luo Z, Lei H, Sun Y, Liu X, Su DF. Orosomuroid, an acute response protein with multiple modulating activities. *Journal of physiology and biochemistry*. 2015;71(2):329-40.
- Mestriner F, Spiller F, Laure H, Souto F, Tavares-Murta B, Rosa J, et al. Acute-phase protein α -1-acid glycoprotein mediates neutrophil migration failure in sepsis by a nitric oxide-dependent mechanism. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*. 2007;104(49):19595-600.
- Ceciliani F, Pocacqua V. The acute phase protein α 1-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases. *Current Protein and Peptide Science*. 2007;8(1):91-108.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
- Poortmans JR, Haralambie G. Biochemical changes in a 100 km run: proteins in serum and urine. *Eur J Appl Physiol*, 1979; 40: 245–54.
- Tékus É, Váczi M, Horváth-Szalai Z, Ludány A, Kőszegi T, Wilhelm M. Plasma Actin, Gelsolin and Orosomuroid Levels after Eccentric Exercise. *J Hum Kinet*. 2017 Mar 15;56:99-108. doi: 10.1515/hukin-2017-0027. PMID: 28469748; PMCID: PMC5384057.

- Knovich, M. A., Storey, J. A., Coffman, L. G., Torti, S. V., & Torti, F. M. Ferritin for the clinician. *Blood reviews*, 2009, 23(3), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.08.001>
- Schumacher Y, Schmid A, König D, Berg A. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *Br J Sports Med*, 2002, 36, 195-200.
- Bijeh, N., & Hejazi, K. The effect of aerobic exercise on serum ferritin levels in untrained middle-aged women. *International journal of sport studies*, 2012, 2.
- Furqan M, Nafees M, Jilani T, Hijazi M. Relationship between physical activity and serum ferritin levels. *PakMediNet*, 2007, 12.
- Liu J.M, Hankinson S.E, Stampfer M.J, Rifai N, Willett W.C, Ma J. Body iron stores and their determinants in healthy postmenopausal US women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003, 78(6), 1160-1167.
- Moosavi Zade M. Effect of One Period of Selective Aerobic Training on Serum Iron, Serum Ferritin and Transferrin of Girls. *World Applied Sciences Journal*, 2011, 15(3), 436-437.
- Laswati, H. "Low-Intensity Exercise with Blood Flow Restriction Increases Muscle Strength without Altering hsCRP and Fibrinogen Levels in Healthy Subjects". *The Chinese Journal of Physiology*, 2018, 61(3), 188–195.
- Bizheh, N., Jaafari, M. "The effect of a single bout circuit resistance exercise on homocysteine, hs-CRP and fibrinogen in sedentary middle aged men". *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2011b, 14(6), 568–573.
- El-Sayed, M. S. "Fibrinogen Levels and Exercise: Is There a Relationship?". *Sports Medicine*, 21(6), 402–408.
- Karp, J. E., Bell, W. R. 1974. "Fibrinogen-fibrin degradation products and fibrinolysis following exercise in humans.". *The American journal of physiology*, 1996, 227(5), 1212–1215.
- Ohri, V. C., Chatterji, J. C., Das, B. K., Akhtar, M., Tewari, S. C., Bhattacharji, P., Behl, A. "Effect of submaximal exercise on haematocrit, platelet count, platelet aggregation and blood fibrinogen levels.". *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 1983, 23(2), 127–130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6632849>

- Li-Saw-Hee, F. L., Blann, A. D., Edmunds, E., Gibbs, C. R., Lip, G. Y. H. "Effect of acute exercise on the raised plasma fibrinogen, soluble P-Selectin and von willebrand factor levels in chronic atrial fibrillation". *Clinical Cardiology*, 2001, 24(5), 409–414.
- Bizheh, N., Jaafari, M. "The Effect of a Single Bout Circuit Resistance Exercise on Homocysteine, hs-CRP and Fibrinogen in Sedentary Middle Aged Men.". *Iranian journal of basic medical sciences*, 2011a, 14(6), 568–573. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493183>
- Bärtsch, P., Haeberli, A., Straub, P. W. "Blood coagulation after long distance running: antithrombin III prevents fibrin formation.". *Thrombosis and haemostasis*, 1990, 63(3), 430–434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2402746>
- Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Welin, L., Tsipogianni, A., Teger-Nilsson, A. C., Wedel, H. "Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men.". *BMJ*, 1990, 300(6725), 634–638.
- Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease *Sem Liv Dis* 2000;20:353- 64.
- Cox DW, Roberts EA. Wilson disease. Ed: Feldman M, Friedman KS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th edition. by Saunders, China. 2002;volume 2:1269-77.
- Kaneko K, Hinenno A, Yoshida K, Ikeda S. Increased vulnerability to rotenone-induced neurotoxicity in ceruloplasmin-deficient mice. *Neurosci Lett*. 2008; 446:56–58.
- Liesen H, Dufaux B, Hollmann W. Modifications of serum glycoproteins the days following a prolonged physical exercise and the influence of physical training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1977; 37:243–254.
- Kenyon CL, Basaraba RJ, Bohn AA. Influence of endurance exercise on serum concentrations of iron and acute phase proteins in racing sled dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2011; 239:1201–1210.
- Resina A, Gatteschi L, Rubenni MG, Giamberardino MA, Imreh F. Comparison of some serum copper parameters in trained professional soccer players and control subjects. *J Sports Med Phys Fitness*. 1991; 31:413–416.

CHAPTER
23

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak
Yaklaşımı (Fethi Sada Zekey)**

Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı

Fethi Sada Zekey₁

*¹Yozgat Bozok Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Doktor Öğretim Üyesi,
fszekey@yahoo.com – f.sada.zekey@bozok.edu.tr
orcid id: 0000-0001-9384-8569*

Gebede, Çocukta ve Erişkinde Temel Yaklaşımlar

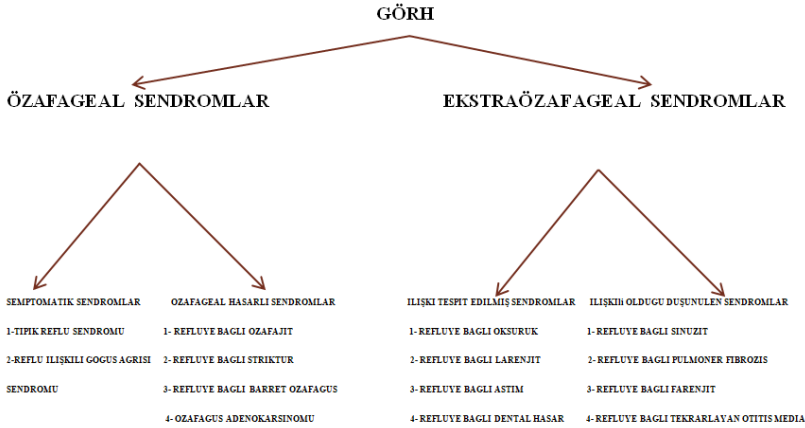
Gastroözafageal reflü mide içeriğinin normal peristaltik hareketin aksi yönünde özafagusa geri döndüğü durum olarak tanımlanmaktadır. Farklı zaman dilimlerinde özellikle de post prandiyal dönemde her bireyde reflü gözlenir ancak klinik belirti ve/veya semptomlar oluşturduğu durumda gastroözafageal reflü hastalığından(GÖRH) bahsedilir. 2005 yılında American Collage of Gastroenterology klavuzunda ve 2006 da Montreal Konsensusunda gastroözafageal reflü hastalığının tanımına bir standart getirmek hedeflenmiştir. American Collage of Gastroenterology klavuzunda gastroözafageal reflü hastalığı mide içeriğinin özafageal yönde geri kaçıışı sonucunda meydana gelen komplikasyon ve belirtiler bütünü olarak tanımlanmaktadır(1). Montreal Konsensusundaki tanımlamada ise reflü sonucu mide muhteviyatını meydana getirdiği rahatsızlık hissi veren semptom ve/veya komplikasyonlar bütünü olarak tanımlanmaktadır(2). Hastalar pirozis ve regurjitasyon belirtileri ile klinikte sıklıkla karşımıza çıkarlar.

Epidemiyoloji

Gastroözafageal reflü hastalığı birinci basamağa sık başvuru sebepleri arasında yer almaktadır. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada Türkiye’de birinci basamak başvurularının %31,5inin gastrointestinal sistem yakınmaları nedeniyle yapıldığı, aynı çalışmada birinci basamak başvurularında gastroözafageal reflü prevalansının %33,9 olduğu tespit edilmiştir(3). Bor ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan prevelans çalışmasında ise oran %20 civarında tespit edilmiştir(4). Dünyada yapılan çalışmalarda ise yöresel farklılıklar gözlenmekle birlikte Asya ülkelerinde %5 ve altındaki değerlerde olduğu Amerika kıtasında ve Avrupanın batısında ise Türkiyede olduğu gibi prevalansın %10 ila 20 arasında değişmekle beraber yüksek olduğu tespit edilmiştir(5-7).

Gastroözafageal reflü hastalığı 2006 yılında Kanada Montrealde yapılan konsensüs neticesinde özafagus kaynaklı sendromlar ve ekstraözafageal

kaynaklı sendromlar olarak iki temel spektrumda değerlendirilmeye başlanmıştır(şekil 1).



Şekil 1: 2006 Montreal Konsesüsünü göre Gastroözafageal Reflü Hastalığı Sınıflandırması (Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Am J Gastroenterol 2006).

Gastroözafageal reflü hastalığı için yapılan farklı epidemiyolojik çalışmalarda risk faktörleri olarak obezite ve ileri yaş işaret edilmektedir. Günümüzde öğünlerle alınan kalori miktarının gitgide artışı, işlenmiş gıdalara erişimin kolaylaşması ve uzayan yaşam süresi dolayısı ile de GÖRH insidans ve prevalansında artış kaçınılmazdır. Kuzey Avrupa da yapılan bir prevalans çalışmasında GÖRH de gözlenen artışın sebepleri arasında obezite ve ileri yaşın yanı sıra Helikobakter Pylori sıklığındaki azalmanın da bu durumu etkileyen faktörlerden biri olabileceği belirtilmektedir(9).

Gastroözafageal reflü hastalığında hastalar klinisyen karşısına çok geniş bir yelpazede yer alan semptomlar ile çıkabilirler. Aynı şekilde gebeden yenidoğana pediatrik yaş grubundan ileri yaş grubuna bir klinisyen her hasta grubunda GÖRH ile karşılaşabilmektedir. Hasta ayırımı yapmaksızın sağlık hizmeti vermekte olan birinci basamak hekimlerinin de GÖRH için güncel bilgiler ile hizmet vermesi mutlak önem arz etmektedir.

Gebelikte Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı

Gebelik öncesi herhangi bir şikayeti olmayıp gebelik ile ortaya çıkan pirozis ve regurjitasyonu olan hastalarda gebeliği bağlı gastroözafageal reflü hastalığından bahsedilir. Gastroözafageal reflü prevalansın gebe kadınlar arasında %40 ila %85 arasında değişkenlik göstermektedir(10). Bir çok kadının gebeliğinde reflüye dair şikayetler gözlemlenirken özellikle üçüncü

trimasterda ortaya çıkan semptomlar halk arasında çocuğun saçı çıkıyor şeklinde yorumlanmaktadır(11).

Gebelik reflüsüne dair yapılan çalışmalarda hastaların şikayetlerinin birinci trimestirden üçüncü trimestire doğru ilerledikçe arttığı tespit edilmiştir(12). Hastaların bir çoğunda gebelik sonrası şikayetlerin gerilediği tekrar gebe kalınması durumunda ise şikayetlerinin tekrarlama ihtimalinin yüksek olduğu ve doğum yapmamış kadınlar ile doğum öyküsü olan kadınların arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir(13). Gebelikte reflü risk faktörleri toplumun geri kalanına göre farklılıklar göstermekte olup çok doğum yapmış olmak ve gebelik öncesi gastroözafageal reflü hastalığı bulunmak yüksek risk faktörü iken ileri yaş riski azaltan durum olarak gösterilmiştir(14).

Alt özafageal sfinkter tonus kaybı ve üçüncü trimesterde artan intraabdominal basınç gebelik reflüsünün patofizyolojisinde yer alan mekanik faktörler olarak sayılabilir. Mekanik faktörlerin yanısıra gebelik neticesinde adaptif faktörlerde azalma da tespit edilmiştir(15). Gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler mekanik faktörlere kıyasla daha ön planda olup özafageal motilitede yavaşlama, alt özafageal sfinkterde normalin altında basınç oluşumu reflünün gelişiminde temel etmenler arasında yer alabilir. İn vivo yapılmış çalışmalar arasında progesteron ve östradiolün alt özafagus sfinkterinde gevsemeye yol açtığı gözlemlenmiştir(16).

Gebelerde gastroözafageal reflü hastalığı tanısında en etkili yöntem anamnezdir. Gebe hastaya endoskopi yapılmasında herhangi bir fiziki sakınca olmamakla beraber girişimsel işlemler gebenin psikolojisini de etkileyebileceğinden tercih edilmemektedir. Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak medikal tedaviye yanıtız, disfaji hematemez gibi bulguları olan hastalarda endoskopi, ph monitorizasyon gibi girişimsel işlemler yapılabilir(17).

Gebelerde reflü tedavisinde yapılması gereken ilk unsur yaşam tarzı değişikliklerine gebeyi inandırmaktır. Az ve sık beslenme, yatak başının yüksek tutulması, öğünler sonrası 2-3 saat yatmama, kahve çay çikolata baharatlı ürünlerin az suyun ise bol tüketimi gibi önerilerin gebeye inandırılarak uygulanması gereklidir. Sigara kullanımı da tüm teratojenik etkilerinin yanısıra reflüyü de arttıran bir unsur olup gebenin sigarayı bırakabilmesi yönünde telkinler verilmelidir.

Gebelerde reflünün medikal tedavisini incelediğimizde ise ilk sırada antiasit grubu ilaçlar yer alır. Hafif yakınmaları olan hastalarda yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Yapılmış olan hayvan deneyleri sonu olarak da teratojenik etki gözlenmemiştir(18). Antiasit ilaçlar sistemik emilimleri

olmaması nedeniyle ilk tercih olarak yer alırlar. Sodyum içeren antiasitler tansiyonu arttırabilirler. Magnezyum içeren antiasitler ise gebelik son trimesterde doğumu geciktirebildiği, bebekte hipotoni respiratuvar distres nefrolitiasis gibi durumlara yol açabildiği gösterilmiştir(19). Kalsiyum içeren antiasit ilaçlar ise reflü tedavisinin yanısıra hipertansif durumu önleyip preeklampsinin de önüne geçebilir(11). Antiasit ilaçlar aljinat içeren ve içermeyenler olarak iki gruba ayrılabilir. Aljinat içeren antiasit grubu ilaçlar mide özafagus bileşkesi önünde bariyer oluşturarak mevcut asiti de nötralize ederek özafagus mukozasını korurlar(20). Öğün sonrasında ve yatmadan önce alınmaları tavsiye olunur.

Geçmiş yıllarda gebelikte kullanılmakta olan ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US- FDA) tarafından güvenli olandan daha düşük güvenli olan spektruma doğru A, B, C, D, X olarak sınıflandırılmıştı. Bu sınıflandırma günümüzde yerini kanıta dayalı geniş spektrumlu bir bakış açısına yerini bırakmış olsa da geçmiş deneyimler ışığında ilaçlara dair kısa ve pratik bilgi verebilmektedir. Non sistemik ilaçlar olan antiasitler ve aljinik asit kombinasyonuna cevap vermeyen hastalarda famotidin, ranitidin, simetidin, nizatidin gibi H₂ Reseptör Blokörleri B kategorisinde sınıflandırılmakta idi. Toplum genelinde gastroözafageal reflü tedavisinde ilk sırada kullanılmakta olan proton pompa inhibitörlerinden omeprazol haricinde olanlar B kategori omeprazol ise C kategorisinde yer almaktadır. Yüzeysel koruyucu özellikle olan sükralfat B kategoride yer alırken bitkisel uygulamalar arasında randomize olarak yapılmış bir çalışmada reflü yakınmaları olan hastalara ayva sosu ve ranitidin karşılaştırılmasında yakınmaların düzelmesine dair benzer sonuçlar elde edilmiştir(21).

Gebeler için gastroözafageal reflü hastalığı tedavisinde ilk basamakta yaşam tarzı değişiklikleri ikinci basamakta ise sistemik geçişi olmayan antiasitler ve aljinatlar yer almaktadır. Bu iki yöntem ile şifa bulamamış olan hastalara ise kanıta dayalı geniş spektrumlu değerlendirmeler yapılarak H₂ reseptör blokörler ve proton pompa inhibitörleri verilebilir.

Çocukluk Döneminde Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı

Yenidoğan döneminden itibaren gastroözafageal reflü yaygın olarak gözlemlenen fizyolojik bir sürecin parçasıdır. Özellikle de erken doğum sonrasında daha sık olarak gözlemlenir. Kusma, büyüme ve gelişme geriliği, aspirasyon pnömonisi gibi komorbid durumların eşlik ettiği süreçte ise bu durum gastroözafageal reflü hastalığı olarak tanımlanır(22).

Gastroözafageal reflü hastalığının bebeklerde en sık nedeni erişkinlerde olduğu gibi alt özafagus sfinkterindeki gevşemedir. Alt özafagus sfinkteri etkileyen faktörlerinde gastroözafageal reflü hastalığına yatkınlık yaratması

beklenir. Gelişim döneminde alt özafageal sfinkterin yerleşim farklılığı, hiatal herni mevcudiyeti, pediatrik yaş grubunda özafageal sfinkter basıncının erişkinlerden daha düşük oluşu, yağlı gıda tüketimi gibi durumlar gastroözafageal reflü hastalığı gelişimine katkıda bulunurlar(23). Prematüre doğum öyküsü, özafagus atrezisi nörolojik defisitler, kistik fibrosis hastalığı olan bebeklerde de gastroözafageal reflü hastalığı daha sık olarak gözlenmektedir(24). Bu hastalıkta genetik etmenlerinde rol oynayabileceği akıldan çıkarılmaması gereken bir gerçektir. Monozigot ikizlerde dizigot ikizlere kıyasla daha sık gastroözafageal reflü hastalığı gözlenirken 2. ve 13. Kromozomlarda farklı genetik mutasyon taşıyan bireylerde gastroözafageal reflü hastalığı ve komplikasyonları daha sık olarak gözlenmektedir(25).

Gastroözafageal reflü hastalığı bebeklerde en sık dördüncü ayda gözlemlenmekte iken, ek gıdaya başlama zamanı olan altıncı ayın devamında sıklıkla azalma eğiliminde olup bir yaşına kadar %95'e yakın dilimi iki yaşa doğru ise tamamına yakını yok olmaktadır(25). Birinci basamakta çalışmakta olan hekimlerin bu gelişim sürecine hakim olması hastalarını doğru takip edebilmesi ve yönlendirebilmesi adına çok kıymetlidir.

Gastroözafageal reflü hastalığının semptomalojisi süt çocuğu dönemi sonrasında yetişkinlerdeki ile benzerlik gösterir. Hastalar öksürük, orofaregeal- dental lezyonlar, astım, sinüzit, otit gibi özafagus harici klinik ile karşımıza çıkabileceği gibi midede ekşime, ağıza acı su gelmesi, göğüs ağrısı gibi özafagus kaynaklı şikayetler ile de karşımıza çıkabilirler. Birinci basamak hekiminin pediatrik hasta grubunda tetikte olmasını gerektiren durumlar ise gastrointestinal sistem kanamaları, epilepsi nöbetleri, altıncı ay ve sonrasında meydana gelen kusma atakları, büyüme ve gelişme geriliği olarak sıralanabilir.

Gastroözafageal reflü hastalığının teşhisinde en önemli silah birinci basamak hekiminin en güçlü yanı olan ve bir çok hastalık tanısında tüm teknolojik gelişmelerin önünde yer alan anamnezdır. Özellikle süt çocuğu döneminde alınan detaylı anamnez ve fizik muayene ile fizyolojik reflü ile gastroözafageal reflü hastalığının ayrımı yapılabilir. Hekimlere ve ailelere kolaylık sağlaması açısından çeşitli standardize edilmiş anketler ile tanı konulması kolaylaşmıştır(26). Anamnez ile tanı konulamayan durumlarda baryumlu grafiler, sintigrafi, manometri, üst gastrointestinal sistem endoskopisi eşliğinde biyopsi, 24 saat ph monitorizasyonu, impedans gibi tanısall metodlar kullanılabilir.

Gastroözafageal reflü hastalığının tedavisinde hastalara basamaklı olarak tedavi uygulamak önerilmektedir. Hekim gastroözafageal reflü hastalığı tanısı koyması sonrasında hastasına ilk önerisi farmakolojik olmayan bir yöntem olan yaşam tarzı değişikliğidir. Emziren annelerde reflüye yatkınlık

yaratabilecek ürünler olan gazlı içecekler, yüksek hacime sahip öğünler, kafein ve baklagiller içeren ürünlerden uzak durmak ilk basamak öneri olabilir. Süt çocuğu dönemi çocuklarda ise yaşam tarzı değişikliği önerileri arasında konsantre formüllü mamalar, hidrolize ve aminoasit bazlı mamalar önerilebilir. Sakız çiğnemenin reflüyü azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(27). Yatış pozisyonunda sola dönük olmanın reflüyü azalttığı gösterilmişse de şikayetlerde azalmada anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(28).

Çocuklarda aljinat ve antiasitler farmakolojik olarak ilk sırada önerilebilecek ilaçlar arasında yer alır. Antiasit grubu ilaçlar düzenlerinken kombine edildiği elementlerin oluşturabileceği yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. Sodyum içeren antiasitler özellikle infantil dönemde hipernatremi riski barındırmaktadır. Aliminyumlu kombinasyonlar ise anemi, raşitizm ve nörotoksik yan etkilere yol açabilmektedir. H₂ reseptör blokör ilaçlar mide asit sekresyonunu azaltarak etki ederler. Fizyolojik reflü tedavisinde asiditede azalma enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı için bu hasta grubuna önerilmez, diğer yaş gruplarında ise güvenlidir ancak taşiflaksi gelişme ihtimali de yüksektir. Proton pompa inhibitör grubu ilaçlar ise özellikle bir yaş altında osteoporotik kırıklara yol açabilmektedir(29). Bir yaş üzeri reflüsü olan çocuklarda ise güvenli olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde 5 yaş ve üzerinde pantoprazol, lansoprazol ve omeprazol reçete edilebilir iken bu ilaçlara ek olarak 12 yaş ve üzeri gruptaesomeprazol ve rabeprazol reçete edilebilmektedir.

Erişkin Dönemde Gastroözafageal Reflü Hastalığına Birinci Basamak Yaklaşımı

Gastroözafageal reflü hastalığının erişkin yaş grubunda prevalansı farklı coğrafyalarda farklı beslenme ve yaşam kültürlerinde değişiklik göstermekle beraber dünya genelindeki çalışmalar nüfusun %20'lik kesiminin haftada en az bir kez retrosternal yanma veya regurjitasyon şikayeti yaşamakta olduğunu göstermiştir[30,31].

Gastroözafageal reflü hastalığının patofizyolojisinde alt özafagus sfinkter basınç değişiklikleri, hiatus hernisi, intraabdominal basınç artışı, helicobakter pilori enfeksiyonu gibi birçok faktör yer almaktadır.

Gastroözafageal reflü hastalığını kardiyak dışı göğüs ağrılarının en sık sebebidir. Tekrarlayan otit, farenjit, sinüzit, orofarengal ve dental erozyon, öksürük, pulmoner fibrosis gibi ekstraözafageal hastalıkların sebebinin de gastroözafageal reflü hastalığı olabileceği birinci basamakta çalışmakta olan hekimin herdaim aklında olmalıdır.

Gastroözafageal reflü hastalığı tanısı için erişkin hastada da en etkili yöntem detaylı alınmış bir anamnezdır. Anamnez sonrası kontraendikasyonu bulunmayan hastalara proton pompa inhibitörü tedavi verilmesi neticesinde şikayetleri azalan hastalara yönelik ileri tetkik ve incelemeye gerek yoktur. Farklı tedavi rejimleri dahi uygulansa %80 ihtimal ile tekrarlayacağını ve kronik bir durum oluşturabileceğini hastalarını değerlendirirken göz önüne alınmalıdır.

Disfaji, kilo kaybı, odinofaji, gastrointestinal sistem kanaması, anemi ileri inceleme için alarm bulgularını oluşturmakta iken görüntüleme ile tespit edilen kitle, striktür ve ülser de alarm bulguları arasında yer alır(32). Alarm bulgularının yanısıra beş yılı aşan semptom varlığı, ikter, hepatomegali, 45 yaş üzeri başlayan semptomlar ileri inceleme gerektiren durumlar olduğu birinci basamak hekimleri tarafınca asla unutulmamalıdır.

Birinci basamakta çalışan hekimler gastroözafageal reflü hastalığının ileri incelemesini gerektiren hastalara bilgi verirken öncelikle kendilerine endoskopik inceleme yapılacağını ardından çıkan sonuca göre tedavi düzenlenebileceği yada ph monitorizasyonu yapılabileceği bilgisini hastaları ile paylaşması hem hastaya işlemler öncesinde neler ile karşılaşacağına dair fikir verecek hem de birinci basamaktaki aile hekimine olan güven duygusunun pekişmesine yol açacaktır.

Erişkin hastada gastroözafageal reflü hastalığı tedavisi temel olarak dört ana gruba ayrılır. Yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavi, endoskopik tedavi ve cerrahi tedavi bu dört ana grubu oluşturur.

Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Hastalara reflüyü arttıran çikolata, kahve çay, baklagil içeren yemekler, yağlı gıdalardan uzak durması, pirozise yol açabilecek asitli yiyecekler olan baharatlı karbonatlı yiyecek içeceklerden ve turunçgil ailesi meyvelerden uzak durması gerektiği belirtilmelidir. Özafagusa asit temasını azaltacak durumlar olan kilo verme, baş ucu yüksek eğimli yatak kullanma, sigaradan uzak durma, postprandiyal iki- üç saatlik dönemde uzanmama önerilerinde bulunulmalıdır.

Farmakolojik tedavinin en üst sırasında kontrendikasyonu yok ise proton pompa inhibitör grubu ilaçlar yer alır. Proton pompa inhibitörü ilaç grubu lansoprazol, pantoprazol, omeprazol, esomeprazol ve rabeprazol olarak beş ana preparattan oluşmaktadır. Birbirlerine karşı genel olarak belli üstünlükleri olmamakla birlikte etkileşimler ve kullanımlarında nüanslar mevcuttur. Proton pompa inhibitörü ilaçlar tercihen öğünlerden önce alınan ilaçlardır. Pantoprazol ve rabeprazol ise öğün sonrasında alındıklarında biyoyararlanımlarında belirgin azalma tespit edilmediğinden on demand

tedavi verilen postprandiyal şikayeti olan hastalarda tercih sebebidir. Teofilin lansoprazol etkileşimi olan iki preparat olup tercihen beraber kullanılmamalı kullanılmaları durumunda dikkatli olunmalıdır. Proton pompa inhibitör grubu ilaçlar karaciğerde CYP450 enzim sistemi üzerinden metabolize olduğundan bu yolağtan metabolize olan ilaçlar ile alındığında diğler ilaç grubunun etkinliğini azatmaktadır. Pantoprazol ve rabeprazol en az etkileşime girdiğinden özellikle ileri yaş grubu hastalarda tercih edilmelidir. Endoskopik inceleme sonucunda ileri derece özafajit (C-D) teşhisi alan hastalardaesomeprazol kullanılmalıdır.

Gastroözafageal reflü hastalığı tedavisinde proton pompa inhibitör grubu ilaçlar ile başarısızlık bir çok faktöre bağılı olabilmektedir. Hastaların ilacı düzensiz kullanımı, iritabl barsak sendromu, dispepsi gibi örtüşen durumların bir arada oluşu, ilaç direnci- taşiflaksi, hiatal herni, motilitede yavaşlama gibi bir çok faktör bu duruma yol açabilir.

Gastroözafageal reflü hastalığı tedavisinde proton pompa inhibitörü le sonuç alınamayan hastalarda asit baskılayıcı H₂ reseptör blokörleri, yüzey koruyucu sukralfat, prokinetik ajanlar olan domperidon ve metoklopramid, antiasit ilaçlar gibi ilaçlar da tedaviye eklenebilir.

Tıbbın her alanında olduğu gibi gastroözafageal reflü hastalığı tedavisinde tedavisini de düzenleyen hekimin detaylı anamnez alması, fizik muayeneyi eksiksiz yapması, reçete edeceği ilaçların etkileri kadar yan etkilerini ve etkileşimlerini bilmesi ve hastasını tedaviye inandırması tedavinin başarısında temel rol oynayacaktır.

Kaynakça

1. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005;100:190-200.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-43.
3. Oğuz ve ark. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı görülme sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2008; 7 (3): 137-143.
4. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. Am J Gastroenterol 2005;100:759-65.
5. Prado J M-FP. Gastro-esophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:6.

6. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:29-37.
7. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
8. İ Doğan Gastroözofageal Reflü Hastalığı: Epidemiyoloji ve Klinik Güncel Gastroenteroloji, Haziran 2009;13(2):77-81.
9. Andersen LI, Jensen G. Prevalence of benign oesophageal disease in the Danish population with special reference to pulmonary disease. *J Intern Med* 1989;225:393-402.
10. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:793.
11. E Korkut Gebelerde Reflü ve Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar Güncel Gastroenteroloji, Mart 2011;15(1):42-45.
12. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2395-400.
13. Castro Lde P. Reflux esophagitis as the cause of heartburn in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 1-10.
14. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, et al. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 731-4.
15. Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy. *Gastroenterology* 1978; 74:1233.
16. Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterology* 1977; 73:1082.
17. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 348-54.

18. Hodgkinson R, Glassenberg R, Joyce TH 3rd, et al. Comparison of cimetidine (Tagamet) with antacid for safety and effectiveness in reducing gastric acidity before elective cesarean section. *Anesthesiology* 1983; 59: 86-90.
19. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-61.
20. Göral V Gebelik Reflüsüne İdeal Yaklaşım Güncel Gastroenteroloji, Haziran 2018;22(2):115-118.
21. Afsaneh Shakeri, Hashempur MH, Mojiban M, et al. A comparative study of ranitidine and quince (*Cydonia oblonga* mill) sauce on gastroesophageal reflux disease (GERD) in pregnancy: a randomised, open-label, active-controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol* 2018 Mar 19:1-7. [Epub ahead of print].
22. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018.
23. Sevinç E, Akar H. H, Sevinç N, Çocuklarda Gastroözofageal Reflü ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı Güncel Gastroenteroloji, Eylül 2015;19(3):142-146.
24. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Guideline Development Group. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* 2015; 350: g7703.
25. Gülerman F, Çocuklarda Gastroözofageal Hastalığı Güncel Gastroenteroloji, Aralık 2015;19(4):229-250.
26. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux, In: Wyllie R, Hyams J, Kay M, Editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia. Saunders 2011;240.
27. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:1684-95.
28. Woodland P, Sifrim D. GERD: body position affects infant GER but not symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:397-8.

29. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018.
30. Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1589-94.
31. Diaz-Rubio M, Morena-Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105.
32. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2007 Aug;66(2):219-24.
33. Vardar R, Gastroözofageal Hastalığı Güncel Gastroenteroloji, *Haziran* 2012;16(2):126-132.

CHAPTER
24

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Obezite Tedavi alışmalarında Karbonik Anhidraz
Enziminin Rolü (Aslınur Doğan, Suleyman Akocak)**

Obezite Tedavi Çalışmalarında Karbonik Anhidraz Enziminin Rolü

Öğr. Gör. Aslınur DOĞAN¹, Dr. Öğr. Üyesi Süleyman AKOCAK²

¹Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.B.D.

E mail; aslinurdogan@adiyaman.edu.tr

²Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.B.D.

E mail; sakocak@adiyaman.edu.tr

1. Giriş

Obezite; kilo alımı, hiperglisemi ve insülin direnci ile kendini gösteren yaygın bir metabolik hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu hastalığa karşı geliştirilen ilaç molekülleri fazlasıyla önem arz etmektedirler. Mevcut ilaç moleküllerinin yüksek yan etki profilleri, daha seçici ve güvenilir ilaç molekülleri hedeflemeyi zorunlu hale getirmektedir. Son zamanlarda, mitokondriyal karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörleri, bu konuda ilaç hedefleri olarak değerlendirilmektedir. Mitokondriyal karbonik anhidraz inhibitörleri (CA VA ve CA VB), lipogenez ve glukoneogenez mekanizmaları üzerine etki ederek, obezite tedavisinde değerli ilaç molekülleri olarak hedeflenmektedirler.

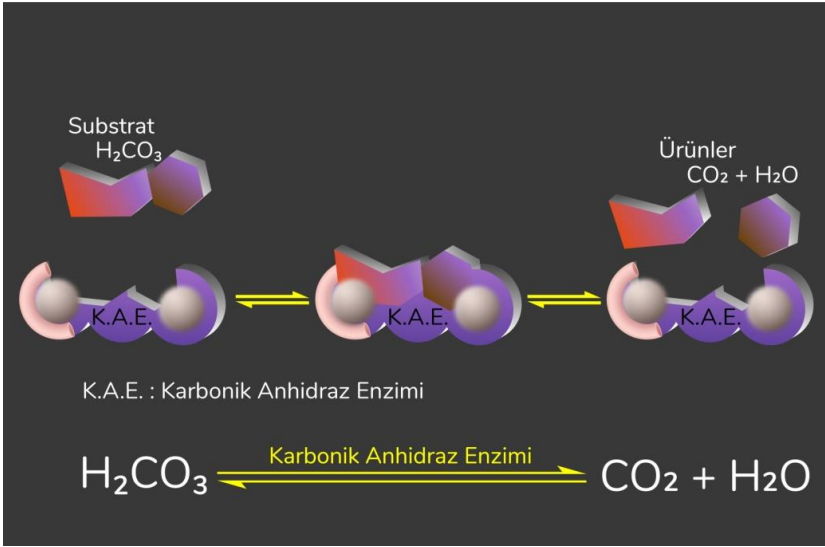
2. Obezite

Obezite, dünya çapında görülen en yaygın hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (Supuran, 2012, Malheiro vd., 2009). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, genellikle kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet hastalıkları, tip 2 diyabet, depresyon ve çeşitli kanser türleri gibi diğer patolojilerle ilişkili olan 10 küresel sağlık sorunundan biri olarak gösterilmektedir. Bu hastalık, genellikle yüksek yağ veya karbonhidrat içeren beslenme alışkanlıkları ile meydana gelmektedir. Kilo alımı, hiperglisemi, insülin direnci ve yüksek triaçil gliserol seviyeleri ile kendini göstermektedir. Obezite tedavisinde, diyet ve egzersiz önemli bir rol oynamaktadır. Obezite tedavisi için az sayıda onaylanmış ilaç molekülü mevcuttur (Costa vd., 2016). Hastalık, kontrol altına alınmaz ise diyabet ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklar gibi daha ciddi rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bu hastalığın tedavisi için çeşitli ilaç molekülleri geliştirilmektedir. Bu ilaç molekülleri, kilo kaybını hedeflemektedirler. Ancak tüm bu ilaç moleküllerinin ciddi yan etki riskleri bulunmaktadır (Malheiro vd., 2009, Costa vd., 2016). Obeziteyi tedavi etmek için kullanılan ilaçların çoğunun, yararlılıklarını önemli ölçüde sınırlayan kardiyovasküler veya merkezi sinir sistemi yan etkileri bulunmaktadır. Son zamanlarda, karbonik anhidraz enzimlerinin inhibisyonunu hedefleyen, yeni bir obezite tedavi stratejisi değerlendirilmektedir (Supuran, 2012).

3. Karbonik Anhidraz Enzimleri

Karbonik anhidraz enzimi, pek çok canlıda bulunan ve aktif bölgesinde Zn^{2+} iyonu içeren, monomerik yapıda bir metaloenzimdir (Supuran, 2012, Turkan vd., 2018, Akocak ve Supuran, 2019). Otuz kDa ağırlığındaki bu enzim yaklaşık olarak 260 aminositten oluşmaktadır. Bu enzim, ilk olarak 1933 yılında memeli eritrositlerinden izole edilmiştir. Karbonik anhidrazlar; α , β , γ , δ , ϵ , η , θ , ι karbonik anhidrazlar olarak birbirinden farklı gen ailelerine sahiptirler (Supuran, 2012, Akocak ve Supuran 2019, Akocak, vd., 2016). Bu enzimler; katalitik aktivite, ekspresyon seviyeleri, kinetik özellikler ve inhibitör duyarlılığı gibi özelliklerine bağlı olarak farklı gruplara ayrılmışlardır (Turkan vd., 2018, Akocak ve Ilies, 2014). Bu enzimin en fazla araştırılan ve tanımlanan sınıfı alfa ailesidir. Alfa ailesinin, 16 farklı izoenzimi mevcuttur (Supuran, 2012, Lolak vd., 2019a ve 2019b). Bu izoenzimlerin 13 tanesi aktif (CA I-VA, VB, VI, VII, IX ve XII-XV), 3 tanesi ise inaktif izoformdur (VIII, X, XI). İnaktif izoformlarda çinko prostetik grubu bulunmamaktadır. Bu enzimlerden; CA I, CA II, CA III, CA VII ve CA XIII sitozolik, CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV ve CA XV ise membran ilişkili enzimlerdir. CA VA ve CA VB izoformları mitokondriyal enzimler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. CA VI enzimi ise tükürükte salgılanmakta olan bir enzim izotipidir (Supuran, 2012, Akocak vd., 2020).

Karbonik anhidraz enzimleri, su ve karbondioksitin bikarbonata dönüşümünü ve sonrasında oluşan ürünün karbonik aside geri dönüşümlü olarak yoğunlaşmasını katalizlemekle sorumlu olan enzimlerdir (Şekil 1) (Costa vd., 2016, Renner vd., 2017, Akocak vd., 2018). Karbonik anhidraz enzimleri katalizledikleri bu reaksiyon ile karbondioksit ve bikarbonat taşınması, dokulardaki elektrolit dengesinin sağlanması, pH regülasyonu, lipogenez, glukoneogenez, kalsifikasyon, kemik resorpsiyonunun sağlanması, tümör oluşumu ve idrar asidifikasyonu gibi pek çok fizyolojik ya da patolojik durumda görev almaktadırlar (Costa vd., 2019, Akocak vd., 2019).



Şekil 1. Karbonik Anhidraz Enzimin İşlevi

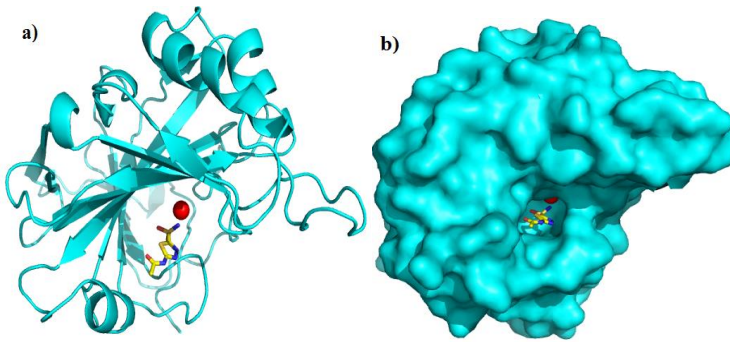
İnsan karbonik anhidraz enzimlerinden (hCA) mitokondriyal olarak etki gösteren izotipler (CA VA ve CA VB); üreajenez, glukoneogenez, lipogenez ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (Costa vd., 2019, Innocenti vd., 2004). Bu nedenle, obezite tedavisinde popüler ilaç hedefleri olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Bu amaçla, çeşitli hCA inhibitörü ilaç molekülü olarak tasarlanmış ve bu alanda çalışılmıştır. Tasarlanan bu ilaç molekülleri, klinik kullanımda yer almış olmalarına rağmen, bu ilaç moleküllerinin zayıf seçicilikleri nedeniyle ciddi ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bunun sebebi ise karbonik anhidraz enziminin çok sayıda izoenzime sahip olması ve bu izoenzimlerin birbirlerine çok benziyor olmalarıdır. Bu nedenle, bilimsel araştırmalar içerisinde uygulanan tedaviler için izoenzim seçici ajanların geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Geliştirilmiş bazı hCA inhibitörü moleküller için ciddi ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu durum sonucunda seçicilik zorunlu hale gelmektedir (Costa vd., 2019). Spesifik ilaç geliştirilmesi konusundaki en önemli zorluk, geliştirilen bileşiklerinin toksisitesidir. Bu tip toksisite risklerini azaltmak açısından, onaylanmış ilaçların farklı endikasyonlar için yeniden değerlendirilmesi, yeni ilaç geliştirme stratejileri için bir alternatif olarak düşünülmelidir. Aynı zamanda bu ilaç moleküllerinin çoğu, sülfonamid ve sülfamat grubu içeren moleküllerden meydana gelmektedirler. Bu açıdan bakılacak olursa, mevcut ilaç moleküllerinin farklı amaçlar ile kullanımlarının hedeflenmesinin tedavide yarar sağlaması kuvvetle muhtemeldir. Bu strateji, belirli bir endikasyon için tamamen yeni bir molekül geliştirme hedeflerine göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Bu moleküller, prelinik modellerde ve insanlarda güvenlik açısından zaten test

edilmiştir ve başarısızlık riskleri daha düşük olmaktadır. Ayrıca; preklinik testlerin çoğu, güvenlik değerlendirmesi gibi pek çok veriyi içinde bulundurduğu için ilaç geliştirme süresi azaltılabilmektedir. Buna bağlı olarak da, daha düşük maliyet ile hedef molekül incelenebilmektedir (Costa vd., 2019).

3.1. Mitokondriyal Karbonik Anhidraz Enzimleri

Mitokondri, sitoplazmada bulunan ve bir dizi hücrel işlevde önemli rol oynayan bir organeldir. Mitokondri disfonksiyonu, obezite de dahil olmak üzere bir dizi hastalığa sebep olmaktadır. Mitokondriyal hCA izoenzimleri olan CA VA ve CA VB enzimlerinin keşfi ve karakterizasyonu, farklı bir etki mekanizması ile obezite tedavisinde etkili ilaç moleküllerinin geliştirilmesine olanak sağlanabileceğini düşündürmüştür (Şekil 2). Mitokondriyal karbonik anhidraz enzimleri, lipogenezi inhibe etme özellikleri ile obezite tedavisi için potansiyel ilaç hedefleri olmaktadır (Innocenti vd., 2004). Bu enzimler farklı etki mekanizmaları ile lipogenezi azaltmaktadır. Mitokondriyal CA izoenzimleri yağ asidi biyosentezinde kritik öneme sahiptirler. Bu enzimler, yağ asidi biyosentezinde gerekli olan bikarbonat iyonu tedarikini sağlarlar.

CA V, ilk defa 1980 yılında domuz karaciğeri hücresinin mitokondrisinden izole edilmiştir. Daha sonra sırasıyla fare, sıçan ve insan CA V enzimlerinin cDNA'ları klonlanmıştır. Bu enzim, 305 amino asitten oluşan bir polipeptit zincirine sahiptir. Hidrofobik N-terminal sekansı 38 amino asitten meydana gelmektedir. Ayrıca, 267 amino asitlik bir katalitik domaine sahiptir. Bu 267 amino asitlik sekans, daha önce karakterize edilmiş olan karbonik anhidrazlar ile (CA I- CA VII), %30-49 oranında benzerlik göstermektedir.



Şekil 2. Karbonik anhidraz V (CA V) enziminin X-ray yapısına inhibitör olarak Asetazolamidin (AZM) (sarı renkte gösterilen) bağlanmasının **a)** cartoon olarak **b)** surface olarak gösterimi. Burada kırmızı ile gösterilen izoenzimin bağlanma noktasında bulunan Zn atomu (Boriack-Sjodin, vd., 1995). Figür Pymol programı kullanılarak yapılmıştır (PDB kodu 1URT).

Yapılan çalışmalar, mitokondri iç membranının bikarbonat iyonu için geçirgen olmadığını göstermiştir. Aynı zamanda, mitokondri iç membranında 11 üyesi tanımlanmış olan bikarbonat taşıyıcılarından herhangi biri yer almamaktadır. Bu sebeple, bikarbonat iyonunun mitokondri içerisinde sentezlenmesi gerekmektedir. CA VA ve CA VB mitokondriyal izoenzimler olup, omurgalı ve omurgasızlarda lipogenez, glukoneogenez, üregenez gibi önemli metabolik olaylarda bikarbonat iyonu sağlamaktadır. De novo lipogenezde işlev gören CA VA ve CA VB izoenzimleri, farklı doku dağılım profillerine sahiptirler. CA VA izozimi, ağırlıklı olarak karaciğerde bulunurken; CA VB izozimi, çok daha geniş bir doku dağılımına sahip olmaktadır (Poulsen vd., 2008).

4. Obezite ve Karbonik Anhidraz Enzimleri

Obez bireyler; insülin, leptin, adipomektin ve C-peptid gibi hormonların seviyelerinde anormallikler ve yüksek beden kitle indeksleri nedeniyle prediyabetik duruma girme riski altında bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada; Tip 2 diyabet hastalarının, sağlıklı kontrollere kıyasla karbonik anhidraz (CA) aktivitelerinin ve izoenzim CAI konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, bu değerler *diabetes mellitusun* ciddiyetine veya insülin direncine bağlı olarak değişmiştir. Ancak bazı çelişkili sonuçlara da rastlanmaktadır. Özellikle hipertansif insanları içeren bir çalışmada, normotansif popülasyona kıyasla, hipertansif hastaların CA aktivitesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Glukoz intoleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi sıklıkla hipertansiyona eşlik etmektedir. Hipertansif durumda CA aktivitesindeki değişiklikler, hücre içi pH'nın düzenlenmesinde temel öneme sahiptir. Diyabet hastalarının eritrositleri, CA'nın glikozilasyonuna yol açan ve enzimin aktivitesini azaltan daha yüksek bir glikoz konsantrasyonuna maruz kalmaktadırlar. Ayrıca, glikozile CAI (G-CAI), hücre yaşlandıkça artmaktadır. Bu durum, artan glikozilasyonun, enzimin periferik dolaşımdaki miktarını arttığını göstermektedir. Diyabetli hastaların eritrositlerinde, sağlıklı kontrollerden daha yüksek bir G-CAI yüzdesi bulunduğu görülmektedir. Kontrolsüz tip 1 diyabetli hastalarda glikozilasyonun eritrosit CA I ve CA II üzerindeki etkileri incelendiğinde, toplam CA aktivitesi, CA I ve CA II seviyeleri diyabetli hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek seyretmektedir. Bu çalışma, glikozilasyonun hem CA aktivitesini hem de asetazolamid ve sülfonamidin CA aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisini arttırdığını göstermektedir (Malheiro vd., 2009).

5. De Novo Lipogenez

De novo lipogenez olayı ile vücuda alınan fazla karbonhidrat molekülleri yağ asitlerine dönüştürülmektedir (Song vd., 2018). *De novo lipogenez* olayının gerçekleşmesi için mitokondri içerisinde bulunan piruvatın

okzaloasetata dönüşümü tamamlanmalıdır. Bu dönüşüm, piruvat karboksilaz ve bikarbonat iyonu varlığında gerçekleşmektedir. Bu işlemin gerçekleşmesi için gerekli bikarbonat iyonu, CA VA ve CA VB tarafından sağlanmaktadır.

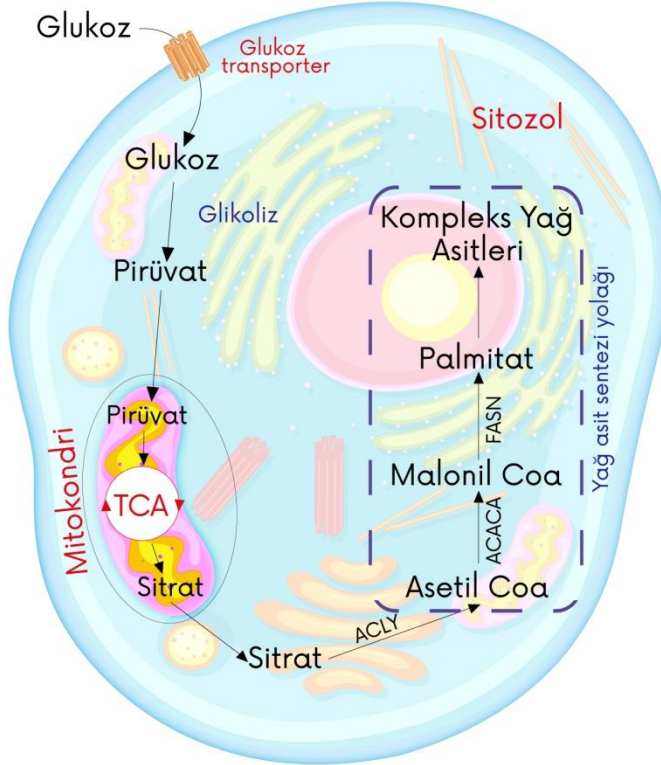
Sentezin gerçekleştiği temel organ karaciğerdir. Karaciğer; sindirim, enerji metabolizması, detoksifikasyon ve eliminasyonda oldukça önemli roller üstlenmektedir. Besin sindiriminden sonra elde edilen zengin kan içeriği ilk karaciğere ulaşır. Karaciğerde, sindirim ürünleri işlenir ve bir kısmı depo edilir. Bu nedenle karaciğer; karbohidrat, lipid ve proteinlerin metabolizmasında temel etkili organdır. Bunun yanı sıra, diyet kaynaklı elde edilen yağ ve vitaminlerin absorpsiyonunu kolaylaştırmak için, safra asitlerinin sentezlenmesini sağlamaktadır. Endojen ve eksojen moleküllerin biyotransformasyonunu sağlar ve bu moleküllerin eliminasyonunu kolaylaştırır. Aynı zamanda, insülin benzeri büyüme faktörünü de sentezleyerek endokrin fonksiyonlar sağlamaktadır.

Karaciğer hücreleri, fazla miktarda mitokondriyal CA V ve sitozolik CA I, CA II enzimleri bulundurmaktadır. Bu enzimler sayesinde, *de novo* lipogeneze gerekli olan bikarbonat iyonunu sağlamaktadır. Ayrıca, erkek rodentlerde, karaciğer dokusunda CA III enzimi de fazlaca bulunmaktadır. Bunun yanında, hepatosit membranında CA IV enzimi de yer almaktadır. Bu enzimin, plazma membranında bikarbonat taşınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Karaciğer, enerji metabolizmasının en önemli yapı taşı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sindirim ile elde edilen gelen yakıt moleküllerinin büyük bir kısmı karaciğere uğrar ve sonrasında vücuda dağılımı sağlanır. Diyet ile alınan glukozun bir kısmı ve yağ asitleri, glikojen olarak depo edildikten sonra kalan triaçil gliserol ve yağ asitlerine çevrilerek VLDL şeklinde dolaşıma verilir. *De novo* yağ asidi sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir. Karaciğer yağ dokusundan daha yüksek oranda sentez kapasitesine sahiptir. Sentezde, asetil CoA ve bikarbonatın birleştirilmesi kontrol noktası olmaktadır. Bu basamağı, asetil CoA karboksilaz enzimi katalizlemektedir. Sentezin devamlılığı için bikarbonat iyonu sürekli olarak sağlanmalıdır. Kullanılan bu bikarbonat iyonu, karaciğerde yer alan CA izoenzimleri tarafından sağlanmaktadır. Karaciğer dokusunda, *de novo* lipid sentezinde görev alan CA II, CA VA, CA VB ve az miktarda da CA I enzimleri bu senteze olanak sağlamaktadırlar. Diğer CA izoenzimlerinin ise bikarbonat iyonu taşınması ve pH regülasyonu sağlamak gibi işlevleri bulunmaktadır.

Gerçekleşen bu reaksiyonlar ile asetil-CoA karboksilaz (ACC), pruvat karboksilaz (PC) ve karbamoil fosfat sentetaz I, II enzimlerine bikarbonat iyonu tedarik edilir (Innocenti vd., 2004). Lipogenezin sürekliliği için uygun miktarda substrat sağlamak oldukça önemlidir. Bu nedenle, asetil bileşiklerinin mitokondriden sitozole ulaştırılması gerekmektedir. Ancak,

mitokondri membranı asetil-CoA molekülüne geçiş bir membran değildir. Bu işlem, asetil-CoA molekülünün okzaloasetat ile sitrat oluşması durumunda sağlanmaktadır. Pirüvat, bikarbonat iyonu ile pirüvatkarboksilaz enzimi varlığında karboksillenir ve okzalat molekülüne dönüştürülür. Gerekli bikarbonat iyonu ise CA VA ve CA VB enzimleri tarafından oluşturulur. Elde edilen sitrat molekülü sitozole taşınır. Sitrat molekülü, sitozolda ATP sitrat liyaz enzimi ile yeniden asetil-CoA molekülüne dönüştürülür. Okzalat molekülü ise pirüvata dönüştürülerek mitokondriye taşınır. Asetil-CoA molekülü *de novo lipogenez* yolağında sitozolda kullanılan bir moleküldür. Bu molekül, bikarbonat ve asetil-CoA karboksilaz varlığında malonil-CoA'ya dönüştürülür (Song vd., 2018). Bu kısımda gerekli olan bikarbonat iyonu ise CA II izoenzimi ile sağlanır. Bu durumlar göz önüne alındığında; yağ asiti biyosentezinde, mitokondriyal CA VA ve CA VB izoenzimleri ve sitozolda yer alan CA II izoenzimin temel görevlerinin olduğu açıkça ifade edilmektedir.



Şekil 2. De novo lipogenez

6. CA III Enzimi

CA III enzimi bulunmayan fareler ile yapılan bir çalışmada iskelet kasların dinlenme seviyesine gelme sürelerinin daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Bu enzimden yoksun farelerin fosfokreatin ATP depolarından daha uzun süre yararlandıkları görülmüştür. Bu durum, CA III enzimi bulunmayan farelerde ATP üretim yolları olan glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve yağ asidi oksidasyonu mekanizmalarının hasarlı olduğunu düşündürmektedir. CA III ün enerji metabolizması ve obezitedeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak, yapılan araştırmalarda enerji metabolizması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (Renner vd., 2017). Yapılan bir çalışmada, CA III inhibisyonunun, insülinle uyarılmış leptin hormonu seviyelerini de azalttığı belirlenmiştir (Alver vd., 2004).

7. Obezite Tedavisinde Kullanılan CA Enzimi İnhibitörleri

Antiepileptik etkileri bulunan zonisamid (ZNS) ve topiramate (TPM), obez hastalara uygulandığında yan etki olarak önemli ölçüde vücut ağırlığı kaybına neden olmaktadır (Poulsen vd., 2008, Costa vd., 2019). Bu bileşikler yapılarında sülfonamid (ZNS'de $-SO_2NH_2$) veya sülfamat (TPM'de $-OSO_2NH_2$) grubu içermektedirler. Bileşiklerin yapılarında bulunan bu fonksiyonel grupların her ikisi de karbonik anhidraz (CA) enzim inhibisyonuna neden olan yapılardır. Zonisamid, refrakter kısmi nöbetler için tedavide kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Bu ilaç, lipogenezde yer alan sitozolik ve mitokondriyal CA enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe eden bir alifatik sülfonamid yapısından meydana gelmektedir. Ek olarak, obez hastalardaki kullanımında başlangıç vücut ağırlığının % 6-10'u kadar kilo kaybına yol açmaktadır. Topiramate, çoklu etki mekanizmalarına sahiptir ve geniş bir antikonvülsan aktivite spektrumu göstermektedir. Topiramate, son zamanlarda, nöropatik ağrı, bipolar bozukluk, migren, parkinson, obezite ve yeme bozukluklarında terapötik kullanıma girmiştir. Bu iki ilaç da, çoğu CA izoenzimine karşı güçlü inhibitör etkileri nedeniyle, birçok yan etkiye yol açabilmektedirler (seçici değildirler). Bu yan etkilerden en yaygın olanları böbrek taşı oluşumu, metabolik asidoz ve diürezisdir. Bu nedenle, tedavi yaklaşımlarında yüksek seçiciliğe sahip CA enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi esastır (Supuran, 2012). Yapılan çalışmalar, hem ZNS'in hem de TPM'in CA II, VA ve VB enzimlerini inhibe ettiklerini göstermiştir. Bu etkinin görülmesi, sitozolik CA II ve mitokondriyal CA VA ve CA VB enzimlerinin eş zamanlı inhibisyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelmeyi sağlamıştır. Bu durum, obezite tedavisinde CA V enzimi ile birlikte CA II enziminin de inhibisyonunu sağlamaya yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (Poulsen vd., 2008).

Topiramate ve düşük doz fentermin kombinasyonu, obezite tedavisi için klinik çalışmalar içerisinde incelenmiştir. Tedavi edilen hastaların önemli bir

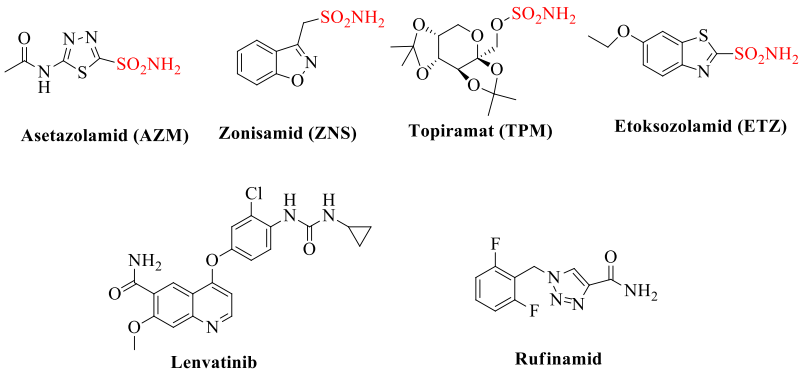
kısmında en az % 5'lik kilo kaybı elde edilmiştir. Doz yükseldikçe kilo kaybında da artış gözlenmiştir. Bu iki ilaç kombinasyonunun, obezite tedavisi için değerli bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

Obezite tanısı bulunan hastalarda, mitokondriyal oksidatif stres de artmaktadır. Mitokondriyal CA enzimlerinin, glikozun oksidatif metabolizmasını da etkilediği görülmektedir. Böylece; topiramate (muhtemelen tüm güçlü CA VA/VB inhibitörleri), diyabete bağlı oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltmakta ve obezite tanılı hastalarda yararlı etkileri artırmaktadır. Bu yollar üzerinde spesifik etki gösteren yeni ilaç molekülleri henüz geliştirilmemesine rağmen, elde edilen biyokimyasal ve biyolojik bulgular, bu alanda umut vaat eden veriler barındırmaktadır (Supuran, 2012).

Bu amaçla, karbonik anhidraz enzimini inhibe eden moleküller olan triflorometilsülfonamid (TFMS) ve etoksozolamid (ETZ) bileşikleri incelenmiştir. Bu iki molekülün de lipogenezi azalttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte; incelenen bu moleküller, ATP konsantrasyonunu ve Na⁺/K⁺-ATPaz taşıma aktivitesini önemli ölçüde etkilememiştir. Bu durum, bileşiklerin lipogenezi inhibe ederken hücre canlılığına zarar vermediğini göstermektedir (Lynch vd., 1995).

Yine aynı amaçla, 4-azido benzensülfonamid bileşikleri değerlendirilmeye alınmıştır. Bu bileşikler, insan mitokondriyal karbonik anhidraz izoenzimlerinden CA VA ve CA VB enzimlerinin etkili inhibitörleri olarak belirlenmişlerdir. Bileşikler hCA II izoenzimini de inhibe etmişlerdir. Ayrıca, bileşikler hCA I enziminde zayıf inhibitörü olarak belirlenmişlerdir. Yapıdaki 1,2,3 - triazol kısmı, enzim inhibitörü etkiye katkı sağlayabilmektedir (Poulsen vd., 2008).

Bir antiepileptik ilaç olan lenvatinib, oral olarak uygulandığında, radyoaktif iyota dirençli ileri tiroid kansinomunun tedavisi için onaylanmış bir ilaç molekülüdür. Hipertansiyon, handfoot sendromu, ishal, proteinüri ve trombositopeni gibi pek çok advers reaksiyonu bildirilmiştir. Diğer antiepileptik ilaçlarla yapısal olarak farklılıkları bulunan antikonvülsan etkili rufinamid molekülü, voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerine etki göstermektedir. Rufinamid tedavisinin en sık görülen yan etkileri arasında uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve yorgunluk bulunur. Yapılan çalışmalar bu bileşiklerin belirgin kilo kaybı yaptıklarını göstermektedir (Costa et al., 2019).



Şema 1. Adı geçen ilaçların kimyasal formülleri

Elde edilen sonuçlar, yeni geliştirilmiş seçici CA VA, CA VB ve CA II enzim inhibitörlerinin, piyasadaki mevcut ilaçlara kıyasla farklı bir etki mekanizması ile daha az yan etkili yeni potansiyel antiobezite ilaçları olarak değerlendirilmelerinin olumlu tedavi stratejilerine olanak sağlayacaklarını göstermektedir (Costa vd., 2019).

Kaynaklar

- Akocak, S., Guzel-Akdemir, O., Sanku, R.K.K., Russon, S.S., Iorga, B., Supuran, C.T., & Ilies, M.A. (2020). Pyridinium derivatives of 3-aminobenzenesulfonamide are nanomolar-potent inhibitors of tumor-expressed carbonic anhydrase isozymes CA IX and CA XII. *Bioorganic Chemistry*, 103, 104204. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104204>
- Akocak, S., Supuran, C.T. (2019). Activation of α -, β -, γ -, δ -, ζ -, and η -class of carbonic anhydrases with amines and amino acids: a review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 1652-1659. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1664501>
- Akocak, S., Lolak, N., Bua, S., & Supuran, C.T. (2018). Discovery of novel 1,3-diarylthiazene sulfonamides as carbonic anhydrase I, II, VII, and IX inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33 (1), 1575-1580. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1515933>
- Akocak, S., Ilies, M.A. (2014) Next-generation primary sulfonamide CA inhibitors, in "Targeting Carbonic anhydrases", C. T. Supuran, C. Capasso Eds., *Future Science*, London, pp 35-51 (chapter 3). <https://doi.org/10.4155/fseb2013.13.22>

- Akocak, S., Alam, M.R., Shabana, A.M., Sanku, R.K.K., Vullo, D., Thompson, H., Swenson, E.R., Supuran, C.T., & Ilies, M.A. (2016). PEGylated bis-sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors can efficiently control the growth of several carbonic anhydrase IX-expressing carcinomas. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(10), 5077-5088. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00492>
- Alver, A., Keha, E. E., Uçar, F., & Ovali, E. (2004). The effect of carbonic anhydrase inhibition on leptin secretion by rat adipose tissue. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19(2), 181–184. <https://doi.org/10.1080/14756360310001650228>
- Boriack-Sjodin, P.A., Heck, R.W., Laipis, P.J., Silverman, D.N., & Christianson, D.W. (1995), Structure determination of murine mitochondrial carbonic anhydrase V at 2.45-Å resolution: implications for catalytic proton transfer and inhibitor design. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92, 10949-10953. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.24.10949>
- Costa, G., Carta, F., Ambrosio, F. A., Artese, A., Ortuso, F., Moraca, F., Rocca, R., Romeo, I., Lupia, A., Maruca, A., Bagetta, D., Catalano, R., Vullo, D., Alcaro, S., & Supuran, C. T. (2019). A computer-assisted discovery of novel potential anti-obesity compounds as selective carbonic anhydrase VA inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 181. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111565>
- Costa, G., Gidaro, M. C., Vullo, D., Supuran, C. T., & Alcaro, S. (2016). Active components of essential oils as anti-obesity potential drugs investigated by in silico techniques. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(26), 5295–5300. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02004>
- Innocenti, A., Antel, J., Wurl, M., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2004). Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of human cytosolic isozyme II and mitochondrial isozyme V with a series of benzene sulfonamide derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14(22), 5703–5707. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.07.085>
- Lolak, N., Akocak, S., Bua, S., & Supuran, C.T. (2019a). Design, synthesis and biological evaluation of novel ureido benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as potent carbonic anhydrase IX inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 82, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.005>
- Lolak, N., Akocak, S., Bua, S., Sanku, R.K.K., & Supuran, C.T. (2019b). Discovery of new ureido benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as carbonic anhydrase I, II, IX and XII inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(8), 1588-1594. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.03.001>

- Lynch, C. J., Fox, H., Hazen, S. A., Stanley, B. A., Dodgson, S., & Lanoue, K. F. (1995). Role of hepatic carbonic anhydrase in de novo lipogenesis. *Biochemical Journal*, 310(1), 197–202. <https://doi.org/10.1042/bj3100197>
- Malheiro, A. J., Gambhir, K. K., Bland, G. N., Abrams, C. K., Headings, V., & Abdul-Rahman, M. (2009). Erythrocyte total carbonic anhydrase esterase activity in African American obese children: Reduction starts at a young age. *Biochemical Genetics*, 47(3–4), 322–328. <https://doi.org/10.1007/s10528-009-9231-9>
- Poulsen, S. A., Wilkinson, B. L., Innocenti, A., Vullo, D., & Supuran, C. T. (2008). Inhibition of human mitochondrial carbonic anhydrases VA and VB with para-(4-phenyltriazole-1-yl)-benzenesulfonamide derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18(16), 4624–4627. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.010>
- Renner, S. W., Walker, L. M., Forsberg, L. J., Sexton, J. Z., & Brenman, J. E. (2017). Carbonic anhydrase III (Car3) is not required for fatty acid synthesis and does not protect against high-fat diet induced obesity in mice. *PLoS ONE*, 12(4), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176502>
- Song, Z., Xiaoli, A. M., & Yang, F. (2018). Regulation and metabolic significance of De Novo lipogenesis in adipose tissues. *Nutrients*, 10(10), 1–22. <https://doi.org/10.3390/nu10101383>
- Supuran, C. T. (2012). Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 17(1), 11–15. <https://doi.org/10.1517/14728214.2012.664132>
- Turkan, F., Cetin, A., Taslimi, P., & Gulçin, İ. (2018). Some pyrazoles derivatives: Potent carbonic anhydrase, α -glycosidase, and cholinesterase enzymes inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 351(10). <https://doi.org/10.1002/ardp.201800200>

CHAPTER
25

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Karbonik Anhidraz Enziminin Kanserdeki Rolü (Ayşenur
Timurtaş, Olgü Önge, Süleyman Akocak)**

Karbonik Anhidraz Enziminin Kanserdeki Rolü

Ayşenur TİMURTAŞ¹, Olgu ÖNGE², Dr. Ö r. Üyesi Süleyman AKOCAK³

¹Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.B.D.

aysenur.timurtass@gmail.com

²Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.B.D.

olguonge@gmail.com

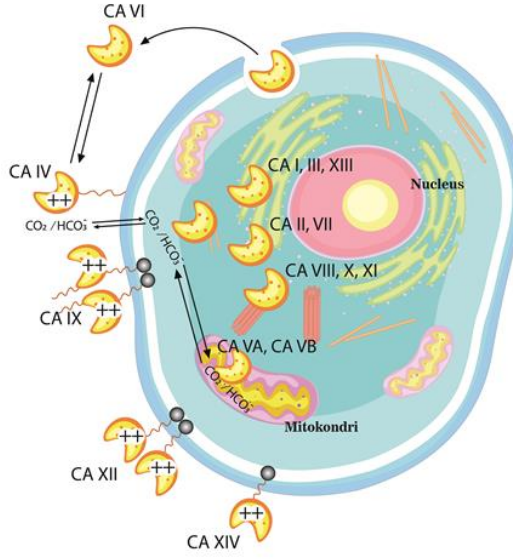
³Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.B.D.

sakocak@adiyaman.edu.tr

Giriş

Canlılığın dengesi için gerekli olan CO₂, doğal tampon çözelti olarak bildiğimiz bikarbonat ve karbonik asit oluşumu ile dengededir. CO₂ çok kolay bir şekilde hücre içi veya hücre dışına difüzyonla geçebilir. Fakat bikarbonat iyon halinde olduğu için hücre membranından geçmesi ancak taşınma ile gerçekleşebilmektedir. Fizyolojik pH'da CO₂'in HCO₃⁻' a dönüşümü çok yavaş ilerler ve bu dönüşümün yaşamsal faaliyetleri karşılayabilmesi için bir enzim tarafından katalizlenmesi gerekir. CO₂ ve HCO₃⁻'in birbirlerine çevrilmesi reaksiyonlarını hızlandıran ve bu yaşam için çok önemli olan dönüşümü katalizleyen enzim ise karbonik anhidraz (CA) enzimidir (Figür 1).

CA yukarıda bahsedilen çevrilmeyi sağlayan ve aktif bölgesinde çinko iyonu (Zn⁺²) bulduran çok önemli bir metaloenzimdir. Günümüzde, devam eden CA araştırmaları sonucu α , β , γ , δ , ϵ , η , θ , ι gibi farklı gen ailesine sahip türleri elde edilmiştir (1). Bu gen aileleri içersinde bizler için en önemli tür olan α -CA lerdir. Memeli canlılarda 16 çeşitte α -CA izoformu elde edilmiş ve bu izoenzimlerin karakterizasyonları yapılmıştır (Figür 1). Bu izoenzimlerin bir kısmı sitozoliktir (CA I, CA II, CA III, CA VII ve CA XIII) ve hücre sitoplazmasında yer almaktadırlar. Bunun yanında bazı izoformlar hücre membranında (CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV ve CA XV) yer almakta olup, iki tanesi (CA VA ve CA VB) mitokondriyaldir. CA VI ise süt ve tükürükte gizlenmiş halde bulunmaktadır. Bu bahsedilen izoenzimler dışında üç tane katalitik olmayan formu da bilinmektedir. Bunlar sitozolik olarak görünen CA ilişkili proteinler (CARP) olarak tanımlanmışlar ve CARP VIII, CARP X ve CARP XI olarak isimlendirilmişlerdir (1,2).



Figür 1. Karbonik anhidraz izoenzimlerinin hücredeki dağılımları.

Tümör dokularla uyumlu olmayan, normal dokuların gelişmesini aşan ve kendisini oluşturan uyarının yok olması durumunda hâlâ büyümeye devam eden anormal bir doku kitlesidir. Kanser ise, tüm kötü huylu (malign) tümörleri kapsayan genel bir terimdir. Kanser fazla sayıda basamaktan oluşan, uzun süreli genotipik ve fenotipik düzeyde seyreden bir hastalık türüdür. Genel olarak bakıldığında batı toplumlarında her üç kişiden birinde kanser oluşumu gözlenmekte ve bunlar içerisinde beş kişiden biri hayatını kaybetmektedir. Çevresel faktörler ile kanser oluşumu, kalıtsal olarak oluşma riskine göre çok daha fazladır. Kanserli hücrelerin başka doku ve organlara yayılmasına; metastaz, metastatik kanser veya 4. evre kanser denir. Metastatik kanser için ilerlemiş kanser tanımı da kullanılır.

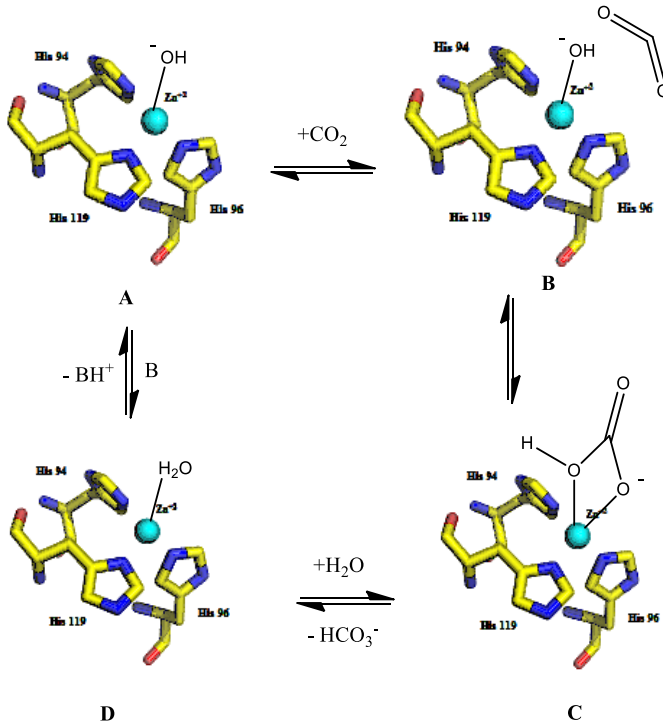
Yapılan araştırmalar sonucu bazı CA izoenzimlerinin kanser oluşumu ve gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. CA IX ve CA XII izoformundaki enzimler tümürlü hücrelerde ekspre edilen transmembran izoenzimlerdir. Asidik ekstraselüler pH (pHe) tümör çevresinde kanser gelişimi ve tedavisinde tipik bir özelliktir. Tümör ilişkili CA IX ve CA XII izoenzimleri tümör belirteçleri içinde en iyi aday olarak gösterilmektedir. Çünkü ekstraselüler enzim bölgeleri oldukça aktiftir ve ekspresyonları hipoksi ile indüklenir. Tümör ilerlemesindeki etkisi sebebiyle, CA IX ve CA XII izoenzimlerine bağlanıp yıkımsal aktivitelerini inhibe eden moleküller geliştirmek, karbonik anhidraz enzim inhibisyonuna dayalı kanser ilacı geliştirme çalışmalarında araştırmacılar için önemli bir hedef haline gelmiştir (3).

1. Karbonik Anhidraz Enzimi Tarihi

1933 yılına kadar CA enzimi çok fazla ilgi çekmemiş ve üzerine fazla çalışma yapılmamıştır. İlk karbonik anhidraz derlemesi 1935 yılında birçok vücut organında karbonik anhidraz aktivitesinin yokluğu veya varlığının tanımlanması ile yayınlanmıştır. 1935'den bugüne kadar, çeşitli karbonik anhidraz izoenzimleri karaciğer ve kasta bulunmuş ayrıca insan organizmasında en az onaltı çeşit CA izoenziminin bulunduğu belirtilmiştir. (4). Bu konu da araştırmalar son hızı ile devam etmekte ve yeni türlerin keşifleri için çalışmalar sürmektedir. Karbonik anhidraz aktivitesi 1960'daki ilk saflaştırılma işleminden önce keşfini takip eden 30 sene boyunca farmakolog ve fizyologlar tarafından birçok dokuda çok fazla araştırılmıştır. O yıllarda enzimin tek referansı sığır eritrositleri olmasına karşın 1961 yılından sonra insan eritrositlerinde de saflaştırma yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar sonucu iki CA formu açığa çıkmıştır (5). Elde edilen bu formlardan birisi düşük aktiviteye sahipti ve diğer forma göre daha çok miktarda var olan bir tür enzim iken, diğeri ise düşük miktarlarda bulunmanın yanında sığır enzimideki gibi yüksek aktiviteye sahiptir. Bu enzimler başta CA C ve CA B gibi harfler olarak adlandırılırsalar da daha sonraki yıllarda CA I ve CA II olarak son hâliyle isimlendirilmişlerdir (4). CA izoenzimlerinin sonraki zamanlarda yapılan keşifleri ile numerik isimler keşiflerinin kronolojik sıralanmasıyla isimlendirilmeye devam etmiştir. 1970'li senelerde sitozolik CA izoenzimleri olan CA II ve CA I aminoasit sekansları ve X-ray kristal yapılarıyla alakalı çalışmalar yapılmıştır. 1990'lı yıllarda ise tümör ilişkili karbonik anhidraz izoformları olan CA IX, Pastorekova ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (6). Sonrasında bir diğeri tümör ilişkili membran izoformu olan CA XII, Türeci ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (7). CA I ve CA II memeli eritrositlerde yer alan iki ana izoenzimdir. CA IX ve CA XII izozimleri ise hipoksi (doku ve organlarda oksijen azlığı) ile indüklenen, tedaviye yanıt veya kanser ile ilişkili süreçlerde yer alan, birçok tümörde yüksek ekspres edilen tümör ilişkili CA enzim izoformlarıdır (8).

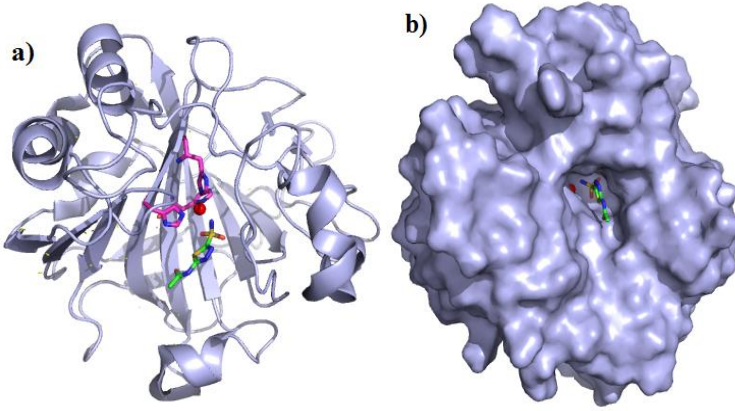
2. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidraz (CA) enzimi, $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ in hidratasyon/dehidratasyonunu reversibl bir şekilde katalizleyen; omurgalılarda, omurgasızlarda, alglerde, yüksek bitkiler ile bazı bakterilerde bulunan metalloenzimdir (Figür 2). CA yukarıda geçen canlılarda çoğu defa sitoplazmada çözümlü hâlde, bazen de hücre zarında zayıf bir şekilde bağlı olarak yer almaktadır. CA, doğal hâli özel bir küçük küre şeklinde kıvrılmış bir protein zinciridir. CA yapısında, aktif merkez ismi verilen, reaksiyona giren maddelerin ürünlere dönüştüğü bir yarıçap ya da cep bulundurmaktadır (Figür 3) (8).



Figür 2. Karbonik anhidraz enziminin katalitik mekanizması (8).

Bir enzim olarak CA bilinen en hızlı enzimlerden birisi olması sebebi ile çok büyük önem arz etmektedir. CA enziminin aktif bölgesinde çinko (Zn⁺²) iyonu bulunur ve bu çinko iyonu 3 amino asit tarafından koordine edilir (Histidin 94, 96 ve 119) (Figür 1). Çok yavaş bir tepkime olan karbondioksitin bikarbonat ve protona dönüşümü bu enzim sayesinde saniyede 10⁴- 10⁶ reaksiyon hızına ulaşır. Bu reaksiyon sayesinde oluşan H⁺ ve HCO₃⁻ iyonları ayrılarak yeniden kana geçer ve kan pH'sının 7,4 'te sabit kalmasına sebep olarak doğal bir tampon çözelti görevi görmüş olur. Bu sayede asit-baz dengesini oluşturmada önemli rolü vardır (9). CA enzimi pH düzenleme dışında kemik gelişimi, vücut sıvısının dengelenmesi, kalsifikasyon, lipogenez, üre döngüsü, bikarbonat sentezi ve diğer bir çok olayda fizyolojik rol üstlenir. CA, böbrek, mide mukozası, tükürük bezleri, göz merceği beyin, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve rahim içinde aktif özelliklere sahiptir (9).



Figür 3. Karbonik anhidraz II (CA II) enziminin X-ray yapısına inhibitör olarak Asetazolamidin (AZM) (yeşil renkte gösterilen) aktif bölgesinde bağlanmasının **a)** cartoon olarak **b)** surface olarak gösterimi (PDB kodu 3HS4). Burada kırmızı ile gösterilen izoenzimin bağlanma noktasında bulunan Zn atomu ve pembe ile gösterilen amino asitler çinko iyonunu kontrol eden His 94, 96 ve 119 numaralı aminoasitlerdir (10). Figür Pymol programı kullanılarak yapılmıştır.

Uzun yıllardır CA izoenzimlerinden bazılarının (özellikle CA I ve II) bir çok hastalıkla ilişkili olduğu (glokom, diüretik, antibakteriyel ...gibi) ve bu tür hastalıklar için hedef izoenzimler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tarz hastalıkların tedavisine dayalı yeni ilaç dizaynı ve araştırmalarında bu izoenzimlerin inhibisyonu ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve halende yapılmaktadır. Son yıllarda bazı izoenzimlerin kanser ve obezite gibi çok önemli hastalıklarda rol aldıklarının ispat edilmesi ile bu enzimin inhibisyonu çalışmalarına hız verilmiştir. Bu nedenle bu CA izoenzimleri ilaç araştırmalarında önemli hedef izoenzimlerden olmuşlardır. Özellikle antiglokom çalışmaları için CA II, IV, XII, antiobezite çalışmaları için CA VA, VB, ve antikanser çalışmaları için CA IX ve XII hedef izoenzimler olmuşlardır (11).

Hücre membranında bulunan karbonik anhidraz izoenzimlerden CA IX ve CA XII birçok hipoksik kanser türevlerinde rol aldığı son zamanlarda yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (8). Bu nedenle bu iki izoenzimin seçici olarak etkin bir şekilde inhibe edilmesi enzim inhibisyonuna dayalı yeni kanser ilaçları tasarım ve ilaç geliştirme çalışmalarında son derece önem arz etmektedir. Ayrıca vücutta en çok bulunan izoenzimlerden CA II nin seçici olarak inhibe edilmesinin ise glokom hastalığında önemi uzun yıllardır bilinmekte ve çalışılmaktadır. Bu yüzden çeşitli karbonik anhidraz izoenzimlerinin seçici olarak inhibe edilmesi birçok hastalığın teşhis ve/veya tedavisinde ve enzim inhibisyonuna dayalı yeni ilaç geliştirme çalışmalarında

son derece önem arz etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu CA IX ve XII izoenzimlerini seçici olarak inhibe eden moleküllerden SLC-0111 kodlu molekül göğüs kanseri tedavisinde Faz II denemelerine ulaşmıştır. Bu da membran üzerinde bulunan CA IX ve XII izoenzimlerinin hedef alınarak anti-kanser çalışmalarına yeni molekül türevlerinin geliştirilebileceğinin en önemli kanıtlarındandır.

3. Kanser

Günlük konuşmalarda kanser olarak adlandırılan karsinom dünyada yaygın olan büyük bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalar sonucu her 3 kişiden birinin hayatının bir döneminde bu hastalığa yakalandığı tespit edilmiştir. Ölüm nedenlerinin yüzdelerine bakıldığında ise kanser, kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir (12). Ülkemizde en sık görülen kanser çeşitleri bakıldığında dünya genelinde olduğu gibi cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkek bireylerde akciğer, prostat, kalın bağırsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda ise meme, akciğer, kalın bağırsak, rektum, serviks, over, mide ve pankreas olarak sıralanabilir. Karsinom, hücrelerdeki sağlıksız değişimlerle ortaya çıkıp hücrelerin kontsüz çoğalmasıyla başlayan hastalıkların tümünü içeren genel bir terimdir. Hücreler organizma için gerekli olması halinde üreyerek çoğalırlar. Yaşlı ve işlevini yerine getiremeyen hücreler ise ölürler. Eğer yeni hücre üremesi ihtiyaçtan fazla hale gelirse fazlalık doku oluşur ve bu fazlalık dokular "tümör" olarak adlandırılır. Tümör iyi huylu (malign) yada kötü huylu (benign) olabilir. İyi huylu tümörler kanser değildir. Bunlar yok edildiğinde tekrar oluşmazlar. Kötü huylu tümörler ise kanser anlamına gelir. Kanser hücreleri ise çevresindeki doku ve organlara da yerleşerek fizyolojilerini bozabilir. Ayrıca tümörden koparak kan ve lenf sistemine de gidebilirler ki bu olay metastaz (yayılma) olarakta bilinmektedir. Kansere bağlı yaşanan tüm kayıpların %90'ı metastaz sebebiyledir (13). Farklı kanser türlerinin sıçrayıp yayılım yapmayı tercih ettiği hedef organlar da farklılık gösterir (12,13).

CA IX ve XII izozimlerini tümörlü dokudaki yüksek ekspresyonu, hücre dışı alanın asidifikasyonu kolaylaştırması ile invazyon sürecinde görev almasından dolayı potansiyel olarak antikanser hedefidir ve CA IX ve XII izoformlar ilaç dizaynında hedef olarak kullanılmaktadırlar. Tümör ilerlemesindeki görevleri sebebiyle, CA IX ve CA XII'ye bağlanarak yıkım aktivitelerini inhibasyona uğratan moleküller geliştirip dizayn etmek birçok çalışmada amaçlanmıştır (14,15).

4. Tümör İlişkili Karbonik Anhidraz İzoenzimleri

Günümüze kadar izole edilen 16 adet α -CA izoenzimi içerisinde hücre membranında bulunan izoformlardan CA IX ve CA XII son yıllarda yapılan çalışmalarda tümör oluşumu ve gelişmesi ile ilgilendirilmiştir. CA IX ve CA XII izoenzimlerinin, pH dengesinin düzenlenmesinde aktif rol aldıkları ve kanser hücrelerinin oluşumu için gerekli olan asidik ortamı oluşturdukları belirtilmiştir. Bu izoenzimlerin yüksek yıkım aktiviteleri sayesinde tümör mikroçevresinde asidifikasyona sebep olmaları ile normal hücre ölümlerinin artarak tümör hücrelerinin hücre dışı matrix boyunca ilerlemesi kolaylaşmakta ve kanser hücrelerinin yayılması için gerekli şartlar bu izoenzimler vasıtası ile sağlanmaktadır(16-18).

Kanserlerin bazı çeşitlerinde (özellikle kolon, meme, akciğer ve böbrek gibi kanser türlerinde) CA IX overekspresyonu, kanserin teşhisi ve seyri için CA IX'un biyomaker olarak kullanılmasını sağlamıştır (19). Bu nedenle bu izoenzimin seçici olarak inhibe edilmesi ile elde edilecek olan bileşiklerin kanser teşhis ve tedavi çalışmalarında son derece önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir. Diğer yandan normalde yüksek miktarda CA IX eksprese eden safra kesesi ve mide gibi dokular tümör oluşumunda bu ekspresyonlarını yitirirler (18,19).

CA XII izoenzimi kolorektal, küçük hücreli akciğer kanseri, meme, astrositoma, yumurtalık, renal hücre karsinomu, pankreatik, gastrointestinal tümörler gibi bazı tümörlerde eksprese olmaktadır. Ayrıca CA XII izoenziminin kolon, göz, endometriyum ve böbrek gibi bazı normal doku ve organlarda da ekspresyonu görülmektedir (20,21). Bazı normal doku hücrelerinde de sıklıkla görülmesi sebebi ile CA XII'nin yıkım aktivitesi CA IX'a oranla daha düşük düzeydedir. Fakat yine de tümör mikroçevresinde pH dengesi ve düzenlenmesinde kanser tedavisinde biyomaker olarak CA IX gibi önemli bir izoform olduğu düşünülmektedir (18, 21, 22). Bu nedenle karbonik anhidraz enzim inhibisyon çalışmalarında CA IX ve CA XII izoenzimleri kanser teşhis ve tedavisi için uygulanan araştırmalarda önemli hedefler haline gelmiştir.

Referanslar

1. Akocak, S., Supuran, C.T. (2019). Activation of α -, β -, γ -, δ -, ζ -, and η -class of carbonic anhydrases with amines and amino acids: a review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 1652-1659.
2. Akocak, S., Lolak, N., Bua, S., Supuran, C.T. (2018). Discovery of novel 1,3-diaryltriazene sulfonamides as carbonic anhydrase I, II, VII, and IX inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33 (1), 1575-1580.

3. Akocak, S., Guzel-Akdemir, O., Sanku, R.K.K., Russon, S.S., Iorga, B., Supuran, C.T., Ilies, M.A. (2020). Pyridinium derivatives of 3-aminobenzenesulfonamide are nanomolar-potent inhibitors of tumor-expressed carbonic anhydrase isozymes CA IX and CA XII. *Bioorganic Chemistry*, 103, 104204.
4. Gilmour, K.M. (2010). Perspectives on carbonic anhydrase, *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 157(3), 193-197.
5. Meldrum, N.U., Roughton, F.J. (1933). Carbonic anhydrase. Its preparation and properties. *The Journal of Physiology*, 80(2), 113-142.
6. Pastorek, J., Pastorekova, S., Callebaut, I., Mornon, J.P., Zelnik, V., Opavsky, R., Zatovicova, M., Liao, S., Portetelle, D., Stanbridge, E.J. (1994). Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and putative helix-loop-helix DNA binding segment. *Oncology*, 9(1), 2877-2888.
7. Tureci, O., Sahin, U., Vollmar, E., Siemer, S., Gottert, E., Seitz, G., Parkkila, A.K., Shah, G.N., Grubb, J.H., Pfreundschuh, M., Sly, W.S. (1998). Human carbonic anhydrase XII: cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 7608-7613.
8. Akocak, S., Ilies, M.A. (2014). Next-generation primary sulfonamide CA inhibitors, in "Targeting Carbonic anhydrases", C. T. Supuran, C. Capasso Eds., *Future Science*, London, pp 35-51 (chapter 3).
9. Supuran C.T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 168-181.
10. Sippel, K.H., Robbins, A.H., Domsic, J., Genis, C., Agbandje-McKenna, M., McKenna, R. (2009). High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 65, 992-995.
11. Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C.T., De Simone, G. (2012). Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms?. *Chemical Reviews*, 112, 4421-4468.
12. Futreal, P.A., Kasprzyk, A., Birney, E., Mullikin, J.C., Wooster, R., Stratton, M. (2001). Cancer and genomics. *Nature*, 409(6822), 850-852.

13. Fearnhead, H.O. (2004). Getting back on track, or what to do when apoptosis is de-railed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. *Cancer Biol Ther.* 3(1), 228.
14. Supuran, C.T. (2011). Carbonic anhydrase inhibitors and activators for novel therapeutic applications. *Future Medicinal Chemistry*, 3(9), 1165- 1180.
15. Carta, F., Supuran, C.T. (2013). Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005-2013). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(6), 681-691.
16. Lolak, N., Akocak, S., Bua, S., Supuran, C.T. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel ureido benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as potent carbonic anhydrase IX inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 82, 117-122.
17. Lolak, N., Akocak, S., Bua, S., Sanku, R.K.K., Supuran, C.T. (2019). Discovery of new ureido benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as carbonic anhydrase I, II, IX and XII inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(8), 1588-1594.
18. Thiry, A., Supuran, C.T., Masereel, B., Dogné, J.M. (2008). Recent Developments of Carbonic Anhydrase Inhibitors as Potential Anticancer Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(11), 3051-6.
19. Alterio, V., Hilvo, M., Di Fiore, A., Supuran, C.T., Pan, P., Parkkila, S., Scaloni, A., Pastorek, J., Pastorekova, S., Pedone, C., Scozzafava, A., Monti, S.M., De Simone, G. (2009). Crystal structure of the catalytic domain of the tumor- associated human carbonic anhydrase IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(38), 16233-16238.
20. Chiche, J., Ilc, K., Brahimi-Horn, M.C., Pouyssegur, J. (2010). Membrane-bound carbonic anhydrases are key pH regulators controlling tumor growth and cell migration. *Advances in Enzyme Regulation*, 50(1), 20-33.
21. Monti, S.M., Supuran, C.T., De Simone, G. (2013). Anticancer carbonic anhydrase inhibitors: a patent review (2008-2013). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(6), 737-749.
22. Akocak, S., Alam, M.R., Shabana, A.M., Sanku, R.K.K., Vullo, D., Thompson, H., Swenson, E.R., Supuran, C.T., Ilies, M.A. (2016). PEGylated bis-sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors can efficiently control the growth of several carbonic anhydrase IX-expressing carcinomas. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(10), 5077-5088.

CHAPTER
26

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Ortodontide Retansiyon (Özge Uslu Akçam)

Ortodontide Retansiyon

ÖZGE USLU-AKÇAM

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim

Dalı,

E-mail:ozgeakcam@gmail.com

Giriş

Ortodontik tedavi sonrası dişlerin düzeltilmiş pozisyonlarda tutulması genellikle tedavi planının en zorlu parçasıdır. Ortodontik tedavi sonrasında nüks geleneksel olarak başlangıç malokluzyona doğru geri bir hareket olarak düşünülür. Ancak, ilk malokluzyona doğru bir dönüş her zaman meydana gelmez ve relaps tedavi sonrası diş pozisyonunda herhangi bir olumsuz değişiklik olarak kabul edilebilir. Bu değişiklikler yaşa bağlı normal etkilerin bir sonucu da olabilir (1).

Ortodontik tedavi sonrası retansiyon ortodontik pratikte en tartışmalı alanlardan biridir. Retansiyon, aktif diş hareketi sonrası dişleri düzeltilmiş pozisyonda korumaya çalışan ortodontik tedavi evresidir. Ortodontik tedavi sonrası dişlerin ilk pozisyonlarına doğru dönme eğilimi vardır.

Nüks etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak periodontal ve okluzal faktörler, yumuşak doku basınçları ve büyüme gibi bir dizi faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir (2).

Retansiyon tekniklerinin kabul edilebilir olabilmesi için ağız sağlığından ödün vermeden dişleri pozisyonda tutmaları gerekir. Hastalar için kabul edilebilir ve güvenilir olmalıdır. Ortodontik retansiyon yöntemleri değerlendirilirken tüm bu hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

1934'te Oppenheim "Retansiyon ortodontideki en zor sorunlardan biridir; aslında, bu bir sorundur" şeklinde ifade etmiştir (3). Yaklaşık doksan yıl sonra, klinisyenler aynı sorunla mücadele etmeye devam etmektedir. On yıllar boyunca, retansiyon ile ilgili birçok teoriler önerilmiştir. Örneğin, Kingsley okluzyonun stabilitenin anahtarı olduğunu düşünmüştür (4). Alternatif bir teoriye göre de apikal kaidenin önemli olduğu belirtilmiştir (5). Bunun dışında, mandibular kesici dişlerin stabilizeyi teşvik etmek için bazal kemiğin üzerine konulması gerektiği fikri de mevcuttur (6-8). Son olarak, Rogers uygun fonksiyon ve kas dengesinin stabilize ile ilgili olduğunu önermiştir (9).

Gerçekte, ortodontik nüks karmaşık ve son derece değişkendir ve hastalarımıza kanıta dayalı öneriler sunmak için daha iyi verilere ihtiyaç vardır (1). Riedel ve Little 800'den fazla uzun süreli retansiyon vakasını incelemişler ve nüksün hastaların yüksek bir yüzdesinde meydana geldiğini, ancak bireysel bir hastada nüksün tahmin edilemez olduğunu keşfetmişlerdir

(10,11). Ayrıca, uzun vadede kaninler arası genişlemenin stabil olmadığı da tespit edilmiştir (11). Little, ömür boyu retansiyonun ortodontide nüksü önlemenin tek güvenilir yolu olduğunu belirtmiştir (12).

Relaps Etiyolojisi

Ortodontik tedavi sonrası relaps ortodontik faktörlerin ve yaşa bağlı değişimlerinin sonucu olabilir (2,13). Bu ortodontik faktörler periodontal ve gingival faktörler, yumuşak doku baskısı ile ilgili faktörler ve dentisyonun limitleridir.

Periodontal ve Gingival Faktörler: Dişler hareket ettiğinde periodontal ligament ve gingiva dişin yeni konumuna göre yeniden şekillenir. Bu dokularda remodeling olana kadar, diş orijinal konumuna geri dönmeye yatkındır. Remodelingi en uzun süren lifler dişin boyun kısmı etrafındaki elastik lifler, dentogingival ve interdental liflerdir (14). Bu lifler adapte olana kadar dişin konumunda tutulması gereklidir.

Okluzal Faktörler: Okluzal kontaktların ideal olması, dişlerin doğru okluzal kuvvet iletimi, sıkı bir okluzyon her zaman daha stabildir. Ancak bu görüşü ispatlayan bir bulgu yoktur. Büyük okluzal aralıklar, doğru olmayan diş kontaktları ve dişlerin normal dışı kuvvet iletimleri etkilenen dişte mobiliteye sebep olabilir ve relapsa neden olabilir (1).

Yumuşak Doku Basınçları ve Dentisyonun Sınırları: Lingual tarafta dilin, bukkal tarafta dudak ve yanakların dengede olduğu yumuşak doku balans alanında mümkünse dişler konumlandırılmalıdır. Bu denge alanı prostodontik olarak da tercih edilen nötral bölgedir. Dilden gelen kuvvet fazla olmasına rağmen sağlıklı bir periodonsiyum aktivitesi dişlerin proklinasyonuna karşı direnç gösterir (15). Dişler bu nötral bölgeden ne kadar uzaklaşırsa daha az stabil olurlar. Bu bilgi alt labial segment için de doğrudur. Keserler prokline veya retrokline olursa relaps görülme ihtimali artar. Ark formundaki büyük değişiklikler, özellikle kaninler arası mesafe, yumuşak doku basıncı ile relapsa yatkındır. Keser konumunu veya kaninler arası mesafeyi değiştirmek gereken vakalar mutlaka olacaktır. Böyle durumlarda klinisyenlerin uygun retansiyon stratejisini değerlendirmesi ve relaps potansiyelini azaltması gerekir (16-18).

Fizyolojik Relaps: Potansiyel yüz büyümesi veya yaş ile ilgili değişiklikler sonucunda maksilla ve mandibula ilişkisinde minör değişiklikler ve dentisyon üzerindeki yumuşak doku basıncında değişimler görülebilir (19). Dentisyon, biyolojik bir ortamdadır, değişim potansiyeli olması da normaldir. Sıralamadaki ve okluzal ilişkilerdeki değişiklikler normal yaşa bağlı değişimler olarak düşünülebilir.

Relapsı Etkileyen Diğer Hususlar:

Üçüncü Molar Dişler: Geç dönemde alt kesici dişlerdeki çapraşıklık önlemek için mandibular üçüncü azı dişlerinin çekimi tartışmalı bir konu ve diş hekimliğinde yaygın bir uygulama olmaya devam etmektedir. Ortodontik bir bakış açısıyla, üçüncü azı dişlerinin aslında alt kesici dişlerin çapraşıklığının tek sebebi olmadığı düşüncesi yaygındır. Birçok çalışma, üçüncü molar dişlerin çapraşıklık üzerindeki etkisini araştırmış ve alt orta hat, ön bölgede çapraşıklık ve bilateral ve tek taraflı üçüncü molar agenezi olguları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Sonuçlarına göre çok az veya hiç etki bulunmamıştır. Geç dönem çapraşıklık çok faktörlüdür ve üçüncü azı dişleri dışındaki faktörler de önemli rol oynamaktadır (20-24).

Büyüme Hususları: Ortodontik tedavi sonrasında meydana gelen iskeletsel değişiklikler elde edilen diş ilişkilerini etkileyecektir. Hastanın büyüme yönü, genellikle tedavi öncesi ve sırasında dikkate alınır; ancak tedavi sonrası iskelet büyüme değişiklikleri çok az dikkate alınır (25-29). Vertikal yüz yapısı, derin kapanış ve ön açık kapanış, uzun yüz yapısı ve Sınıf III hastalarda geç dönem büyüme potansiyeli ve kondiler rezorpsiyon dikkate alınmalıdır (1).

Literatürde tedavi sonrası değişikliklerde büyümenin rolü tartışmalıdır. Litowitz, tedavi sırasında en fazla büyüme gösteren olguların daha az nüks ettiğini belirtmiştir (30). Riedel, büyümenin ortodontik sorunların düzeltilmesine yardımcı olabileceğini, ancak tedavi edilen vakaların nüksmesiyle de sonuçlanabileceği gerçeğini vurgulamıştır (31). Nanda ve Nanda, retansiyonu, tedavi sonrası meydana gelen iskelet değişiklikleri zayıflatmak ya da dentoiskeletsel ilişkiyi korumak olarak kabul etmiştir (25).

Maksiller ve Mandibuler Genişletme: Tedavi edilmemiş bireylerde dental ark boyutu ile ilgili longitudinal çalışmalar daimi dentisyon tamamlanan kadar inter kanin ve inter molar genişliklerde artış olduğunu, daha sonra da inter kanin mesafede daha fazla olmak üzere inter molar genişliklerde azalma olduğunu göstermiştir. Genişlikteki azaltma uzun yıllar boyunca devam eder (32-35). Bu nedenle herhangi bir ortodontik ekspansiyon tedavisi, nüks potansiyelini artıracak ve bu nedenle yaşam boyu retansiyon ihtiyacını doğacaktır (1). Maloklüzyonları çekimsiz veya en azından premolar diş çekimi olmaksızın tedavi etmek amacıyla maksiller arkı darlık olmasa bile genişletmeye yönelik güncel bir eğilim vardır (36). Her iki arkta genişletme yapılırken dentisyonun sınırlarına dikkat etmek gerekir (37-39). Maksiller darlık ayrıca uykuda solunum bozukluğunun kraniyofasiyal bir risk faktörü olarak görülmektedir. Son çalışmalar, hızlı maksiller genişleme sonrasında uyku apnesi olan çocuklarda apnoe-hiponoea indeks skorlarında önemli bir iyileşme göstermiştir (40,41).

Ortognatik Cerrahi Uygulamalar: Uygulanan her cerrahi işlemde sonra değişen oranlarda relaps meydana gelmektedir. Hareket miktarı, kullanılan cerrahi teknik ve fiksasyon tipi relapsla ilişkili en önemli faktörler

olarak kabul edilmektedir. Ortognatik cerrahi öncesi hastanın klinik özelliklerinin ve relaps potansiyellerinin iyi belirlenmesi, ortodontik hareketin miktarının ve yönünün doğru yapılması, ideal zamanlama ve uygun cerrahi teknik seçimi relapsı önlemeye yardımcı olabilir (42).

Çevresel Faktörlerin Nöromuskuler Yapılara Etkisi: Strang, Mandibular interkanin ve intermolar ark genişliklerinin bireyin kas dengesinin doğru göstergeleri olduğu ve tedavi sırasında ark genişlemesinin sınırlarını belirlediğini belirtmiştir (43). Weinstein ve ark. (44) ve Mills (45), alt kesici dişlerin kas basıncına karşı dar bir denge bölgesinde yer aldığı ve kesici dişlerin labiolingual pozisyonunun kabul edilmesi ve ortodontik tedavi ile değiştirilmemesi gerektiğini belirtmiştir. Reitan, tedavi sırasında labiale veya linguale hareket ettirilen dişlerin nüksetme olasılığının daha yüksek olduğu düşüncesindedir (46). Bu sonuçlara göre, eğer alt keserin ilerletilmesi tedavi için gerekliyse, sonuçların kalıcılığı için daimi retansiyon önerilir.

Mandibuler keser diş boyutları: Mandibular kesici diş boyutlarının alt kesici diş çapraşıklığı ile ilişkili olduğu fikri Peck ve Peck tarafından 45 tedavi edilmemiş normal okluzyon vakasında yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Stabilitayı artırmak için belirli bir oranda mandibular kesici diş materyali azaltılmasını savunmuşlardır (47).

Retansiyona geçmeden önce alınacak önlemler (48):

- * Alt daimi kanin dişler sürdükten sonra alt kaninler arası mesafe değiştirilmemelidir.
- * Çekim boşlukları tamamen kapatılmalıdır.
- * Çekim boşluğuna komşu dişlerin eksen eğimleri mümkünse abartılarak düzeltilmelidir.
- * Bukkal bölgede iyi bir tüberkül fissur ilişkisi sağlanmalıdır.
- * Fazla düzeltme (Overcorrection) yapılmalıdır.
- * İnterinsizal açılı idela duruma getirilmelidir.

Retansiyon Apareyleri

Retansiyon apareyleri hareketli ve sabit olmak üzere iki gruba ayrılır.

Hareketli Retansiyon Apareyleri: Hareketli olması sayesinde ağız hijyeni kolaylıkla sağlanabilir. Kısmi zamanlı takılabilir. Çoğu vakada sadece gece takılması yeterli olabilir (49-51). İyi bir hasta uyumu gereklidir.

En yaygın kullanılan hareketli retansiyon apareyleri (Şekil 1):

- * Hawley apareyi,
- * Hareketli Wrapround apareyi,
- * Positioner,
- * Termoplastik vakumlu retansiyon apareyi,
- * Jensen apareyidir.



Şekil 1. Hareketli retansiyon apareyi örnekleri

Hastalar estetik görüntüsü ve rahatlığı nedeniyle termoplastik retainerları sıklıkla tercih ederler (52,53).

Sabit Retansiyon Apareyleri: 1.,2.,3.,4. ve 5. Jenerasyon retansiyon telleri kullanılır. Hasta uyumu ihtiyacı olmadan daimi kullanım avantajına sahiptir. Ön dişlerin lingual/palatinal yüzeylerine yapıştırılır. Temizlik amacıyla çıkartılmadığı için plak ve diştaşı birikimine sebep olabilir. Hekim tarafından halen dişlere yapışık olup olmadığının periyodik kontrolü yapılmalıdır (Şekil 4).

Bazen klinisyenler sabit ve hareketli retansiyon apareyelerinin birlikte kullanırlar. Kanin dişler arası sabit lingual retainer yapıştırıp, üzerine geceleri hareketli retansiyon apareyi kullanımını tercih ederler.



Şekil 4. Sabit lingual retainer

Sabit retansiyonun tercih edildiği vakalar (1):

- * Diastemalı dentisyonda boşluk kapatılması sonrası
- * Boşluk açılması sonrası, protetik restorasyona kadarki süre
- * Azalmış periodontal destek varlığında
- * Rotasyonların düzeltiminden sonra
- * Tedavi sonrasında okluziyondaki minör değişimleri bile tolere edemeyen hassas vakalarda
- * Gömülü dişlerin düzeltiminden sonra
- * Dudak damak yarıklı vakalarda, cerrahi sonrası skarlaşmanın ortodontik relapsa sebep olmaması için.

Retansiyona Yardımcı İşlemler

İnterproksimal mine aşındırması veya çevresel suprakrestal fiberotomi gibi dişlerin yeniden şekillendirilmesi içeren ek prosedürler de retansiyon

işlemine yardımcı olmak için diş veya çevresindeki periodonsiyuma uygulanabilir (54-56).

Suprakrestal sirkumferensiyal fiberotomi: Dişlerin boynundaki periodontal lifleri (dento-gingival ve interdental lifler) ayırmayı amaçlayan basit bir yumuşak doku cerrahi tekniğidir ve bazen perisizyon olarak adlandırılır. İlk defa 1970 yılında Edwards tarafından tanımlanan bu uygulama rotasyonlu dişlerin relapsını önlemek amacıyla geliştirilmiştir (55). En iyi zamanlama debondingden sonradır. İşlem lokal anestezi altında yapılır ve özellikle maksillada rotasyonlu dişlerin nüksünü azalttığını gösteren bulgular vardır (56,57). Bu işlem sadece iyi bir dişeti biyotipi ve kortikal kemik desteği, minimal veya hiç çekilme olmayan ve hastanın mükemmel ağız hijyenine sahip olduğu durumlarda yapılmalıdır. Cerrahi bir işlem olduğu için genellikle ağır rotasyonlu dişler için uygulanır.

İnterproksimal redüksiyon (IPR): İnterdental mine dokusunun küçük miktarlarda alınmasını amaçlayan bir sert doku işlemidir. Bunun nükssetmeyi nasıl azaltabileceği tam olarak anlaşılammıştır, ancak kesici dişler arasındaki dental temasları düzleştirerek stabiliteyi artırabileceği ileri sürülmüştür. IPR ergenlik sırasında meydana gelen kaninler arası genişlikte normal olarak meydana gelen azalmayı telafi edebilir (58). Tynelius ve ark. (59), çalışmalarında sadece IPR'nin alt çenede sabit retainer veya positioner kullanımına yakın başarılı olduğunu belirtmiştir. Boese, herhangi bir retansiyon yöntemi uygulamadığı hastalarında her hastanın bireysel ihtiyacına göre yapılan düzenli IPR ile sonuçların korunabileceğini bildirmiştir (54).

Retansiyon Süresi

Literatürde retansiyon protokolü ile ilgili olarak hiç retansiyon yapmamak ile ömür boyu retansiyon yapmak arasında çok değişik görüşler mevcuttur (10, 60). Periodontal faktörlere bağlı olarak, dişlerin etrafındaki liflerin yeni diş pozisyonuna göre yeniden şekillendirilemesine ortalama 232 gün gerektiği gösterilmiş olsa da, retansiyon için tanınan bir süre yoktur (14). Ancak bu dönemde dişler pozisyonda tutulsa bile uzun vadede nüks gösterebilirler (10, 11). Bu nedenle bazı klinisyenler, bazen süresiz olarak daha uzun süre retansiyonu tercih eder (1). Retansiyon süresi ile ilgili yaygın görüş aktif ortodontik tedavi süresi kısa olmuşsa, pekiştirme tedavisinin uzun olması yönündedir.

Çoğu klinisyen, büyümenin tamamlanmasına kadar bir çeşit mandibular retansiyon önermektedir. Klinisyen, ortodontik tedaviye başlamadan önce aktif tedaviyi takiben retansiyon tedavisi uygulanacağını ve retansiyonun önemini hastaya mutlaka anlatmalıdır. Retansiyon, ortodontik tedavi sonrasında dişlerin hareketlerinin stabilize edildiği ortalama 12 aylık bir iyileşme evresi ve bakım evresi olarak tanımlanabilir (61).

Retansiyon planlaması 3 grupta incelenebilir (61):

1. Limitli retansiyon gerekliliği: Düzeltilen çapraz kapanışlar, seri çekim ile düzeltilen dentisyonlar, bir diş veya daha fazla diş çekimli vakalar, maksiller büyüme retardasyonu ile gerçekleştirilen tedaviler.
2. Moderate retansiyon gerekliliği: Sınıf I çekimsiz vakalar, Sınıf I ve II çekimli vakalar, düzeltilen deep-bite vakaları, rotasyonlu dişlerin erken tedavisi, ektojik erupsiyon veya süpernumerer diş olan vakaların tedavisi, Sınıf II Divizyon 2 vakaları.
3. Daimi/kısmi daimi retansiyon gerekliliği: Özellikle mandibuler arkta ekspansiyon gerekliliği olan vakalar, boşluk kapatma uygulanan polidiastema vakaları, Aşırı rotasyonlu dişlerin düzeltimi, maksiller santral dişler arası boşluk kapatma tedavisi uygulanan vakalar.

Proffite göre (62), sabit ortodontik tedavi gören tüm hastalarda ark içi düzensizlikleri düzeltmek için retansiyon gereklidir. Şöyle olmalıdır:

* İlk 3-4 ay için tam zamanlı kullanılmalıdır, hareketli retansiyon apareyleri sadece yemek yerken çıkarılmalıdır

* Dişeti dokularının yeniden şekillenmesine zaman tanımak için en az 12 ay yarı zamanlı olarak devam edilir.

* Önemli miktarda büyüme potansiyeli varsa, büyümenin tamamlanmasına kadar yarı zamanlı olarak devam edilmelidir.

* Erken daimi dişlenme döneminde tedavi gören hemen hemen tüm hastalarda en azından geç ergenlik dönemine kadar kesici dişlerin sıralanmasının retansiyonu gereklidir. İskeletsel problemi olan vakalarda ise fonksiyonel veya ekstraoral apareyin kısmi zamanlı kullanımı gerekli olacaktır.

Retansiyon apareyleri terk edileceği zaman yavaş yavaş terk edilmelidir. Kullanım süresi azaltılarak apareylerin kullanımı bırakılmalıdır.

Her hastanın ortodontik tedavi sonrası relaps konusunda bilgilendirilmesi gereklidir. Retansiyon tedavisinin önemi, oluşabilecek geri dönüşler, uzun dönemde maddi sonuçları detaylıca anlatılmalıdır. Retainerların ağızda kalabildiği kadar uzun süre kalması çok önemlidir. Hasta, relapsı azaltmadaki sorumluluklarını bilmelidir.

Değirmenci ve Polat-Özsoy (63), ortodontik tedavinin stabilitesi açısından verilebilecek klinik önerileri şöyle belirtmişlerdir:

- * Hastanın büyüme yönü doğru tespit edilmeli,
- * Tedavi sonlandırılırken bitirme kriterlerine uyulmalı,
- * Overcorrection yapılmalı,
- * Alt anterior bölgede mümkün olduğunca sabit retansiyon uygulanmalı,
- * 3.molar dişlerin çekilmesi retansiyon bırakılmadan tamamlanmalıdır.

Ortodontik tedavi sonrasında relaps oluşumu klinisyenler tarafından hiç istenmesede, küçük limitlerde de olsa kaçınılmazdır. Tedavi planlamasında, tedavi uygulamasında ve retansiyon gerekli önlemler alınarak relaps en az seviyeye indirilebilir.

Kaynaklar

1. Littlewood SJ, Kandasamy S, Huang G. Retention and relapse in clinical practice. *Australian Dental J.* 2017;62:51-57.
2. Melrose C, Millett DT. Toward a perspective on orthodontic retention? *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;113:507-514.
3. Oppenheim A. The crisis in orthodontia. Part I. Tissue changes during retention. *Int J Orthod.* 1934;6:639-644.
4. Kingsley N. *A Treatise on Oral Deformities as a Branch of Mechanical Surgery.* New York: Appleton & Co, 1880.
5. Lundstrom A. Malocclusions of the teeth regarded as a problem in connection with the apical base. *Int J Orthod Oral Surg.* 1925;11:591.
6. Grieve GW. The stability of the treated denture. *Am J Orthod Oral Surg.* 1944;30:171-195.
7. Tweed CH. Why I extract teeth in the treatment of certain types of malocclusion. *Alpha Omegan.* 1952;46:93-104.
8. Tweed CH. Indications for extraction of teeth in orthodontic procedure. *Am J Orthod Oral Surg.* 1944;30:405-428.
9. Rogers AP. Making facial muscles our allies in treatment and retention. *Dent Cosmos.* 1922;64:711-730.
10. Little RM, Wallen TR, Riedel RA. Stability and relapse of mandibular anterior alignment- first premolar extraction cases treated by traditional edgewise orthodontics. *Am J Orthod.* 1981;80:349-365.
11. Little RM, Riedel RA, Artun J. An evaluation of changes in mandibular anterior alignment from 10 to 20 years postretention. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;93:423-428.
12. Little RM. Clinical implications of the University of Washington post-retention studies. *J Clin Orthod.* 2009;43:645-51.
13. Littlewood SJ, Russell JS, Spencer RS. Why do orthodontic cases relapse? *Orthodontic Update* 2009;2:43-49.
14. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod* 1967;53:721-45.
15. Proffit WR. Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod* 1978;48:175-186.

16. De La Cruz A, Little RM, Sampson P, Artun J, Shapiro PA. Long-term changes in arch form after orthodontic treatment and retention. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995;107:518–530.
17. Burke SP, Silveira AM, Goldsmith LJ, Yancey JM, Stewart AV, Scarfe WC. A meta-analysis of mandibular intercanine width in treatment and postretention. *Angle Orthod.* 1997;68:53–60.
18. Little RM. Stability and relapse of dental arch alignment. *Br J Orthod.* 1990;17:235–241.
19. Behrents RG, Harris EF, Vaden JL, Williams RA, Kemp DH. Relapse of orthodontic treatment results: growth as an etiological factor. *J Charles H Tweed Int Found* 1989;17:65–80.
20. Ades AA, Joondeph DR, Little RM, Chapko MK. A long-term study of the relationship of third molars to the changes in the mandibular dental arch. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1990;97:323–335.
21. Harradine NWT, Pearson MH, Toth B. The effect of extraction of third molars on late lower incisor crowding: A randomized controlled trial. *Br J Orthod.* 1998;25:117–122.
22. Kaplan RG. Mandibular third molars and postretention crowding. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1974;66:411–430.
23. Lindquist B, Thilander B. Extraction of third molars in cases of anticipated crowding in the lower. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1982;81:130–139.
24. Richardson M. Lower molar crowding in the early permanent dentition. *Angle Orthod.* 1985;55:51–57.
25. Nanda RS, Nanda SK. Considerations of dentofacial growth in long-term retention and stability: Is active retention needed? *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1992;101:297–302.
26. Nanda SK. Growth patterns in subjects with long and short faces. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1990;98:247–258.
27. Nanda SK. Patterns of vertical growth in the face. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1988;93:103–116.
28. Bjork A, Skieller V. Facial development and tooth eruption. An implant study at the age of puberty. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1972;62:339–383.

29. Bjork A, Skieller V. Normal and abnormal growth of the mandible. A synthesis of longitudinal cephalometric implant studies over a period of 25 years. *Eur J Orthod.* 1983;5:1–46.
30. Litowitz R. A study of the movement of certain teeth during and following orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 1948;18:113-32.
31. Riedel RA. A review of the retention problem. *Angle Orthod.* 1960;30:179-94.
32. Sillman JH. Dimensional changes of the dental arches: longitudinal study from birth to 25 years. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1964;50:824–842.
33. Bishara SE, Jakobsen JR, Treder J, Nowak A. Arch width changes from 6 weeks to 45 years of age. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1997;111:401–409.
34. Bishara SE, Jakobsen JR, Treder J, Nowak A. Arch length changes from 6 weeks to 45 years. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1998;68:69–74.
35. Carter GA, McNamara JA Jr. Longitudinal dental arch changes in adults. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1998;114:88–99.
36. Rinchuse DJ, Kandasamy S. Implications of the inclination of the mandibular first molars in the “extractionist” versus “expansionist” debate. *World J Orthod.* 2008;9:383–390.
37. Lagravere MO, Heo G, Major PW, Flores-Mir C. Meta-analysis of immediate changes with rapid maxillary expansion treatment. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:44–53.
38. Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. *Angle Orthod.* 2005;155–61.
39. Marshall SD, Shroff B. Long-term skeletal changes with rapid maxillary expansion: a review of the literature. *Semin Orthod.* 2012;18:128–133.
40. Villa MP, Malagola C, Pagani J, et al. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12- month follow-up. *Sleep Med.* 2007;8:128–134.
41. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion before and after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Somnologie.* 2012;16:125–132.

42. Esenlik E, Albayrak G. Ortognatik cerrahide relapsı etkileyen faktörler. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2014;35(2):9-19.
43. Strang R. The fallacy of denture expansion as a treatment procedure. *Angle Orthod*. 1959;19:12-22.
44. Mills RJE. The long term results of proclination of lower incisors. *Br Dent J*. 1966;120:355-63.
45. Weinstein S, Haack DC, Morris LY, Snyder BB, Attaway HE. On an equilibrium theory of tooth position. 1963;33:1-26.
46. Reitan K. Principles of retention and avoidance of posttreatment relapse. *Am J Orthod*. 1969;55:776-90.
47. Peck S, Peck H. Crown dimensions and mandibular incisor alignment. *Angle Orthod*. 1972;42:148-53.
48. Ulgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. 7.baskı. Ankara. p.512-527.
49. Gill DS, Naini FB, Jones A, Tredwin CJ. Part-time versus fulltime retainer wear following fixed appliance therapy: a randomizedn prospective controlled trial. *World J Orthod*. 2007;8:300–306.
50. Shawesh M, Bhatti B, Usmani T, Mandall N. Hawley retainers full or part time? A randomized clinical trial. *Eur J Orthod*. 2010;32:165–170.
51. Thickett E, Power S. A randomized clinical trial of thermoplasticretainer wear. *Eur J Orthod* 2010;32:1–5.
52. Hichens L, Rowland H, Williams A, et al. Cost-effectiveness and patient satisfaction: Hawley and vacuum-formed retainers. *Eur J Orthod*. 2007;29:372–8.
53. Rowland H, Hichens L, Williams A, et al. The effectiveness of Hawley and vacuum- formed retainers: A single-center randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2007;132:730–7.
54. Boese LR. Fiberotomy and reproximation without lower retention, nine years in retrospect: Part I. *Angle Orthod*. 1980;50:88–97.
55. Edwards, JG. A surgical procedure to eliminate rotational relapse. *Am J Orthod*. 1970;57:35–46.
56. Edwards JG. A long-term prospective evaluation of the circumferential supracrestal fiberotomy in alleviating orthodontic relapse. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1988;93:380–7.

57. Redlich M, Rahamim E, Gaft A, Shoshan S. The response of supraalveolar gingival collagen to orthodontic rotation movement in dogs. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1996;110:247–255.
58. Aasen TO, Espeland L. An approach to maintain orthodontic alignment of lower incisors without the use of retainers. *Eur J Orthod.* 2005;27:209–214.
59. Edman Tynelius G, Bondemark L, Lilja-Karlander E. Evaluation of orthodontic retention capacity after one year of retention- a randomized controlled trial. *Eur J Orthod.* 2010;32:542–7.
60. Englert G. Further determination and implementation of a clinical idealogy. *Angle Orthod.* 1960;30:14–25.
61. Graber, Vanarsdall, Vig, Huang. *Orthodontics current principles and techniques.* Sixth edition. Elsevier, St.Louis, Missouri, 2017. Sayfa 1015-1017.
62. Proffitt W, FieldsHW, Larson BE. *Contemporary Orthodontics.* 6th ed. Elsevier, Philadelphia, p. 632.
63. Değirmenci Z, Polat-Özsoy Ö. Sabit ortodontik tedavi sonrası retansiyon. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2009;12(1):83-90.

CHAPTER
27

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



Adölesan Gebelerde Ağız ve Diş Sağlığı (Uğur Akdağ, Pınar Demir)

Adölesan Gebelerde Ağız ve Diş Sağlığı

Uğur AKDAĞ¹, Pınar DEMİR¹

¹*İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı,
ugur.akdag@inonu.edu.tr
pinar.demir@inonu.edu.tr*

1. Giriş

Çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olan adölesanlık 10-19 yaşlar arasında kapsamaktadır.¹⁻⁶ Adölesanlar dünya nüfusunun %20'sini oluşturmakta ve çoğu ülkede adölesan gebelikler önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Dünyada 15-19 yaş grubu gebelik oranı % 54 tür.^{1, 7} Türkiye'de bu oran % 46'dır. Yetişkin gebelere oranla kıyaslandığında toplumdaki çoğu birey adölesan gebeler tarafından dünyaya getirilmektedir.^{1,8} Türkiye'de kayıt altında olan adölesan annelik, kırsal yerleşim alanlarında kentsel yerleşim alanlarına göre daha sık görülmektedir. Güney, orta ve doğu Anadolu bölgelerinde görülen adölesan gebelik oranı Batı bölgelerinin 2 katıdır.^{3,9-11}

Adölesan yaşta evlenen bireyler henüz oturmamış kişilikleri ve yetersiz hayat tecrübeleriyle evliliğin ve çocuk sahibi olmanın getireceği yükümlülüklerin farkında olmayabilirler.¹² Daha çok, gelişmekte olan ülkelerin gelenek ve kültürel yapıları sebebiyle, örneğin ülkemizde görülen başlık parası, berdel, beşik kertmesi, akraba evlilikleri gibi bazı geleneksel uygulamalar, çeşitli toplumsal kalıp yargılar ve baskılar sonucu kız çocuklarının evliliğin bir an önce gerçekleşmesi gereken bir ritüel olduğu duygusu ile yetişmesine ve evlenmeyi tercih etmesine/zorunlu bırakılmasına neden olmaktadır.^{4,13} Yapılan bu evlilikler sonucunda ortaya çıkan adölesan gebelikler tüm dünya ülkeleri gibi ülkemiz içinde önemli bir sorun teşkil etmektedir.^{1,3,8,14,15} 13-18 yaş arasında yapılan evliliklerde yapılan istatistiksel veriler çocuk yaşta evlilik oranlarında azalma olduğunu gösterse de bu evlilikler kayıt dışı yapıldığından dolayı gerçeği yansıtmıyor olabilir.^{4,16,17}

Araştırmalarda gebelerin yaşlarının küçülmesi ve eğitim seviyelerinin azalması ile kendilerine olan saygılarının azaldığı; kişisel bakım motivasyonları ve yaşam kalitelerinin düştüğü bulunmuştur.^{1,6,18} Ayrıca adölesan dönemin kişi için aileden bağlarını gevşetip bağımsızlık ilanı yapması gebelikle baltalanıp onu ailesine daha bağımlı hale getirmektedir. Bu durum adölesanların doğal psikolojik gelişiminde kaotik bir durum oluşturmaktadır.⁶

Adölesan gebelerin bakımı ve bakım gereksinimlerinin belirlenmesinde, fiziksel ve ruhsal durum saptanmasında, eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin verilmesinde tüm sağlık çalışanlarına önemli görevler düşmektedir.^{1,3,4,6,20} Adölesan gebeler, emziren anneler ve fetüsler için diş hekimliğinde

kullanılan radyasyon ve ilaçların, vücuttaki fizyolojik değişikliklerinin ve etkilerinin anlaşılması, gebe ve emziren annelerin tedavi yönetimi için önemlidir.²²⁻²⁶

2. Adölesan Dönemi Özellikleri

Ergenlik dönemi özellikle ergenin gerek fiziksel ve ruhsal ve gerekse de sosyal olarak hızla atılım yaptığı ve bu değişimin meydana getirdiği özel koşulların oluşturulmadığı süreçte ergenin sağlığının olumsuz yönde etkilenebileceği kritik bir evredir.^{1,3,6,18}

Ergenlik dönemi beslenme alışkanlıkları hayatın daha olgun evrelerine göre farklılık göstermektedir. Tipik olarak dışarıda yemek yeme, düzensiz öğün ve öğün aralarında atıştırma yapma, kahvaltının atlanması, şekerli ve karbonatlı içeceklere ilgi, gelişigüzel diyet programlarının uygulanması, kafein içeren gıdaların sık kullanımı, abur cubur gıdalara düşkünlük ve “fast food” beslenme bu dönemin alışkanlıklarıdır. Aile, akranlar ve özellikle sosyal medya ergenlik beslenme alışkanlıklarını etkilemektedir.^{4,27-30}

Obezite, demir eksikliği anemileri, B12 vitamini eksikliği anemileri, çinko eksikliği ve büyüme-gelişimde gerilik, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, diş çürükleri, akne vulgaris, depresyon ergenlik dönemindeki beslenmeye bağlı oluşan sağlık problemleri arasında yer alır.^{20,27,31,32}

Şeker ve şeker içeren besinlerin fazla tüketimi sonucunda diş çürükleri bu dönemin önemli sorunlarından biri haline gelir. Şekerli, yapışkan ya da asitli gıdaların sadece ana öğünler içinde ve az miktarda tüketilmesi ile diş çürükleri önlenmektedir. Ayrıca sert ve lifli gıdalar ve süt ürünleri tüketilmelidir.^{24,27,33}

Özellikle adölesanlar, aile bireyleri ve adölesanların yaşam alanlarında ilişkili oldukları kişilerin yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri açısından bilinçlendirilmeleri, başta ailede olmak üzere okullarda adölesana beslenme ve sağlıkla ilgili eğitim verilmesi, yetişkinlikteki beslenme ve sağlık durumlarının belirlenmesinde önemli bir yere sahip olan ergenlik döneminin verimli bir şekilde geçirilmesi gençlerin sağlığının korunmasında önemli bir husus olarak yer alacaktır.^{24,27}

Tüm gebe adölesanlara, doğumdan önce ihtiyaç duyabilecekleri beslenme ve bebek bakımını da kapsayan tıbbi, sosyal, psikolojik rehberlik hizmetleri sağlanmalıdır.^{12,30,35}

Mahremiyet kaygısı, ergenlerin tıbbi hizmet almalarının önündeki en önemli zorluklardan birini teşkil eder. Gittikleri sağlık kuruluşlarında yakınları ya da arkadaşları tarafından fark edilmekten kaygı duyabilirler. Bunun yanında ergenler, eğitim aldıkları kişiler tarafından ebeveynlerine kendileri ile ilgili durumu açığa çıkarabileceklerinden kaygı duyarlar.^{6,34,35}

3.Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler

Gebelik esnasında tetiklenen hormon dengesizlik annenin ağız boşluğu da dahil olmak üzere vücudunda önemli değişikliklere neden olur. Dişi cinsiyet hormonlarının, östrojenin 10 kat ve progesteronun 30 kat artması, gebeliğin doğal seyri için zorunludur.^{22,34,37} Tetiklenen hormonal sekresyon ve fetal büyüme, gebe bir kadında çeşitli sistemik ve fiziksel değişikliklere neden olur. Ana sistemik değişiklikler kardiyovasküler, hematolojik, solunum, renal, gastrointestinal, endokrin ve genitoüriner sistemlerde meydana gelir. Bölgesel fiziksel değişiklikler, ağız boşluğu dahil olmak üzere vücudun farklı bölgelerinde meydana gelir. Meydana gelen bu değişiklikler sonucu gebe bir hastada diş tedavilerini yapmak karmaşık bir hal alabilmektedir.^{22,23}

3.1.Gebelikte Ağızdaki Değişiklikler

3.1.1.Periodontal değişiklikler

- ◁ Gingivitis, dişeti büyümesi, gebelik tümörü görülme sıklığı artar.(Gebe hastaların ağız hijyeni kurallarına dikkat etmesi onları hormon kaynaklı sebeplerden dolayı ortaya çıkan iltihabi ağız hastalıklarından koruduğu gibi var olan problemin şiddetini de azaltabilir.^{22,26,34,38-40}
- ◁ Piyojenik granülomlar (gebelik tümörleri)'ın gebe kadınlar arasında görülme sıklığı yaklaşık % 1 ila % 5 tir. Piyojenik granülom benign yapıda mukokutanöz bir lezyon olup,ağız hijyeni zayıf kadınlarda diş taşı gibi lokal iritanlara veya travmaya bağlı sekonder olarak gelişir.^{41,42} Seks hormonlarının neden olduğu artmış anjiyogenezin, plak gibi lokal faktörlerin neden olduğu diş eti tahrişiyle birleştiğinde, piyojenik granüloma neden olduğuna inanılmaktadır. Esas olarak interdental papillanın labiyal tarafında meydana gelir. Gebeliklik sırasında herhangi bir zamanda olabilir, ancak en sık ilk gebeliklerde, birinci ve ikinci trimesterde görüldüğü ve doğumdan sonra gerileyebileceği bildirilmektedir.^{22,34,38,43}
- ◁ Kılcal damar geçirgenliğinde artışa neden olan dolaşımdaki östrojenin yükselmiş seviyeleri gebe kadınları diş eti iltihabına ve dişeti hiperplazisine yatkın hale getirir.^{22,26,44}
- ◁ Gebelik gingivitis genellikle marjinal ve interdental papillayı etkiler ve önceden var olan gingivitis ile ilişkilidir.^{22,26} Samant ve arkadaşları gebe kadınlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada hamilelik sırasında diş eti iltihabında önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir.⁴⁵
- ◁ Nadir görülmekle birlikte geç gebelikte diş hareketliliğinin artabileceği bilinmektedir. Artmış hareketlilik muhtemelen lamina duradaki değişikliklerden, bağlantı aparatındaki değişikliklerden veya

gebelikle ilgisi olmayan altta yatan patolojiden kaynaklanır. Gebeliğe ikincil olan kalsiyum depolarının kaybından kaynaklanmaz. Diş hareketliliği artarsa, bu problem tipik olarak doğum sonrası çözülür.^{22,26,46} Rateitschak, gebe kadınlar üzerinde prenatal ve postnatal olarak yaptığı bir çalışmada diş hareketliliğinin özellikle hamileliğin en son ayında en yüksek seviyeye çıktığını bulmuştur. Postnatal 6. Ayda yapılan ölçümlerde mobilitenin 1.trimestredeki seviyesine gerilediğini tespit etmiştir.⁴⁷

- ◁ Periodontal hastalıkların erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir.^{22,25,26,48,49}

3.1.2. Tükürük değişiklikleri

- ◁ Gebelikteki başlıca tükürük değişiklikleri, tükürüğün akışı, bileşimi, pH'ı ve hormon seviyeleriyle ilgilidir.^{22,24,26,50}
- ◁ Kesitsel çalışmalar, gebe kadınlarda azalmış tükürük akış hızını göstermiştir, ancak longitudinal çalışmalar, uyarılmış tükürük akış hızının tamamında bir değişiklik olmadığını göstermiştir.^{22,26}
- ◁ Tükürüğün bileşimindeki değişiklikler sonucu, sodyum konsantrasyonunda bir düşüş gözlenirken; pH , potasyum, protein ve östrojen seviyelerinde ise artış gözlenmiştir.²²
- ◁ Tükürük östrojeni, oral mukozanın proliferasyonunu ve deskuamasyonunu ve ayrıca subgingival sıvı seviyelerini artırır.²²

3.1.3. Diş sert dokularında meydana gelen değişiklikler

- ◁ Kusmakta bulunan mide asitleri, en çok ön dişler olmak üzere dişlerin lingual yüzeyindeki mineyi aşındırır.^{22,24,26} Bu durum nadiren kusan hastalar için bir problem teşkil etmemektedir.^{22,51}
- ◁ Hastalara kustuktan sonra ağızlarını sodyum bikarbonat içeren bir solüsyonla iyice çalkalamaları önerilerek oluşabilecek mine erozyonu kolayca kontrol edilebilir. Sodyum bikarbonat, dişlerin üzerinde kalan kusuk artığındaki asitleri nötralize ederek oluşabilecek zararları önleyebilir.^{22,26}
- ◁ Halk arasında yaygın olan yanlış bir inanış her bebek için bir dişin kaybedildiğidir. Bu inancı destekleyen tıbbi bir literatür bulunmamaktadır. Gebe kalmadan önce var olan kötü ağız hijyeni ve periodontal hastalıkların gebelikle birlikte devam etmesiyle diş kaybı meydana gelmektedir. Gebelikte tetiklenen hormonal değişikliklerin diş eti üzerindeki olumsuz etkileri diş fırçalamayı acı veren bir durum haline getirip gebenin diş fırçalamayı terk etmesine neden olabilir.

Böylece azalan ağız hijyeni sonucu dişler üzerinde plak birikimi, diş eti rahatsızlıkları ve diş çürükleri artabilir. ^{34,52}

4. Gebelikte Ağız Sağlığının Önemi

Doğum öncesi bakım, üreme sağlığı bakımı döngüsü içinde, sağlığı geliştirme, hastalıkların tarama teşhis ve önlenmesi dahil olmak üzere önemli sağlık bakım hizmetlerini içermektedir. Gebeler fiziksel, biyolojik, hormonal ve davranış değişiklikleri ile diş çürüğü ve periodontal hastalıklara daha yatkındırlar. Bu nedenle doğum öncesi diş tedavileri anne ve çocuk sağlığını geliştirmek için büyük önem taşımaktadır. ⁴⁹

Gebelikte diş bakımı, emzirmeyi kolaylaştırarak bebeğin muntazam gelişimine ve orofasiyal büyümesine imkan vermektedir. Buna karşın, gebe kadınlar ve sağlık uzmanları, gebelik sırasında diş tedavisi uygulamalarına bazı şüpheli konular yüzünden bir miktar direnç göstermektedirler. ^{22,25,26,49}

Uzman tıp doktorları gebe kadınları diş tedavisine yönlendirmeyerek gebelikte diş bakımı ile ilgili mitleri ve tabuları pekiştirmektedirler. Ağız sağlığı genel sağlıktan ayrılamaz olduğundan, bütüncül ve profesyonel olmalıdır. Pediatristler, jinekologlar, doğum uzmanları, hemşireler, diş hekimleri ve diğer sağlık profesyonelleri dahil olmak üzere disiplinlerarası bakım sağlamak kadın sağlığı açısından son derece önemlidir. Bu bağlamda, gebe kadınların sağlık alışkanlıklarını geliştirmesi ve sağlık eğitimi uygulamalarının etkili olabilmesi için profesyonel ekibin ortak bir dil geliştirerek tartışmalı bilgilerden kaçınması ve gebe kadınlara sağlık hizmetlerinde daha fazla güvenlik sağlaması gerekmektedir. ^{22,25,26,49}

Anne ve çocukta meydana gelebilecek uzun vadeli sağlık sorunlarını önleyebilmesine rağmen gebe kadınların bir çoğu gebelik sırasında diş bakımı aramamaktadır. ^{53,54} Bu sorun, bir çok diş hekiminin gebe hastaları tedavi etme konusunda isteksiz olması veya gebe hastaları görmeyi reddetmesi ile daha da karmaşıklaşmaktadır. Bu engellere rağmen, son on yılda gerek hastalara gerekse de sağlık çalışanlarına yönelik, gebelik öncesinde, sırasında ve sonrasında ağız sağlığı hizmetinin önemini ve gebelik döneminde güvenli olduğunu anlamaya yöneltme çabaları olumlu sonuçlar vermeye başlamıştır. ²⁵

Ağız sağlığı, doğum öncesi bakımın ayrılmaz bir parçası olmalıdır. ^{35,53,55} Doğum öncesi ağız sağlığının önemi konusundaki farkındalığın artırılmasında aile sağlığı merkezleri çok önemli bir rol oynayabilirler. Ayrıca, gebelik sırasında ağızda kanamanın “normal” olduğu, dişe yapılan müdahalelerde ağrının kaçınılmaz olduğu, gebelikte röntgenlerin fetüse zararlı olduğu ve tedavinin gebelik sonrasına kadar ertelenmesi gerektiği gibi yanlış inanışları ortadan kaldıracırlar. Aile sağlığı merkezlerinde gebe

takibini üstlenen aile hekimleri, gebe kadınları eğiterek ve buldukları toplumda ağız sağlığı hizmetlerini savunarak önemli bir rol oynayabilirler.³⁵

Gebelik sırasında ağız sağlığının iyileştirilmesi, sadece kadınların genel sağlığını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda çocuklarının da ağız sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunur. Geçmiş dönemlerde bazı ağız sağlığı çalışanları, röntgen ve bakteriyemi riski gibi konulardaki belirsizlik nedeniyle tedaviyi gebelik sonrasına ertelemişlerdir.^{35,56,57} Bununla birlikte, tedaviyi ertelemenin kadına ve muhtemelen fetüse iki nedenden dolayı sonuçları öngörülemeyen zararı olabilir. Birincisi, kadınların ağrı kontrolü için asetaminofen gibi reçetesiz ilaçlarla kendi kendilerine ilaç almaları, ikincisi ise annelerde tedavi edilmemiş çürüklerin meternal geçiş yoluyla çocuklarda çürük riskini artırabildiğidir. Son olarak, tedavi edilmemiş ağız enfeksiyonu, gebelik sırasında sistemik bir sorun haline gelebilir ve erken ve / veya düşük ağırlıklı doğumlara katkıda bulunabilir.^{22,25,26,35,48,49}

5. Gebelerde Hekim Yaklaşımı

Gebelikte kadınlar, sonuçlarının gebeliklerini kötü etkileyebilecek davranışlarını değiştirmeye istekli oldukları bir dönem içindedirler. Gebenin doğum öncesi takibini yapan hekimler, ağız hijyeni konusunda farkındalık oluşturarak onları ağız sağlığı uzmanına gitmeye ve gebelik boyunca gereken tüm tedavileri tamamlamaları konusunda rehberlik yapabilirler. Ağız sağlığı hizmetleri, tüm gebe kadınlar için doğum öncesi hizmetlerle entegre edilmelidir. Doğum öncesi ilk ziyarette, doğum öncesi takibini yapan aile hekimi/kadın doğum uzmanı, acil ağız sağlığı bakıma ihtiyacı olan hastaları belirlemek ve uygun sevkleri yapmak için bir değerlendirme yapmalıdır. Gebenin takibini yapan tıp hekimleri şu konulara dikkat etmelidir:²⁴

- ◁ Diş ve diş etleri ile ilgili sorunları sorgulamalı ve gerekiyorsa bir diş hekimine yönlendirmeli.
- ◁ Doğum öncesi ilk ziyarette, eğer son altı ay içinde diş muayenesi için başvuru yapılmamışsa veya yeni bir durum ortaya çıkmışsa gebeyi bir diş hekimine yönlendirmeli.
- ◁ Gebeleri diş hekiminin düzenli takiple ilgili tavsiyelerine uymaya teşvik etmeli.
- ◁ Ağız sağlığı sevki için yazılı konsültasyon oluşturarak hastaya özel bir durum veya diş tedavisi ile ilgili bir kontrendikasyon varsa bunu diş hekimine bildirmeli.
- ◁ Gerekliğinde gebeye diş bakımına erişimde yardımcı olmalı
- ◁ Problem tespit ettiği gebe kadını mümkün olan en kısa sürede, tercihen gebeliğin 20. haftasından önce diş hekimi randevusu oluşturmaya teşvik etmelidir.

Hekimin yönlendirdiği diş hekiminin gebelere tavsiyeleri ve yaklaşımı şu şekilde olmalıdır:²⁴

1. Diş hekiminin gebe kadınlara ağız sağlıklarını iyileştirmeleri yönündeki tavsiyeleri şunlar olmalıdır;²⁴

- ◁ Florürlü diş macunu ve diş ipi ile günde iki kez dişlerinizi fırçalayın.
- ◁ Şeker içeren yiyecekleri ana öğünler içinde tüketin.
- ◁ İçecek olarak su veya az yağlı süt tercih edin. Gebelik sırasında gazlı içeceklerden kaçının.
- ◁ Size ve çocuğunuza önerilen günlük meyve alımını karşılamak için meyve suyu yerine tüm meyveyi tercih edin.
- ◁ Doğumdan önce gerekli diş tedavilerini yaptırın.
- ◁ Ağız piercingleri ağızınızda bölgesel enfeksiyonlara ve bunun sonucunda erken doğum ya da düşük doğum ağırlığı gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Ağızınızda varsa eğer dikkatli olmalısınız.²⁴
- ◁ Tütün veya madde bağımlılığının fetüs üzerine bir çok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Kendi sağlığınız ve bebeğinizin sağlığı için gebelik boyunca bu tür alışkanlıklardan uzak durmalısınız.²⁴

2. Diş hekiminin Gebe kadınlara bulantı ve kusmayla ilgili önerileri şunlar olmalıdır;²⁴

- ◁ Gün boyunca az miktarda, besleyici ancak karyojenik olmayan yiyecekler yiyin.²⁴
- ◁ Kustuktan sonra dişler üzerinde kalan asidik artıkları nötralize etmek için bir bardak suya bir çay kaşığı karbonat (sodyum bikarbonat)karıştırarak ağızınızı iyice çalkalayın.²⁴ Kustuktan sonra dişlerinizi 1 saat boyunca fırçalamayın. Mine erozyonunu önlemek amacıyla ve pulpa duyarlılığını kontrol etmek için günlük sodyum florür içeren bir gargara ile gargara yapın.^{22-24,,31,34,35,,37,,49,58}
- ◁ Yemeklerden sonra şekerli veya ksilitol içeren sakız çiğneyin.²⁴
- ◁ Erozyona uğramış diş yüzeylerine zarar vermemek için dişlerinizi florürlü bir diş macunu ve yumuşak diş fırçası ile nazikçe fırçalayın.²⁴

3. Diş hekiminin gebe kadınlara çocuklardaki çürük riskini azaltabilecek önerileri şunlar olmalıdır:²⁴

- ‹ Bebeği besledikten sonra, özellikle diş eti çizgisi boyunca yumuşak bir bez veya yumuşak kıllı diş fırçasıyla dişlerini temizleyin.
- ‹ Çocukların diş fırçalamasını denetleyin. Fırçalayamadıkları yerleri siz fırçalayın ve az miktarda (çocuğun tırnağının pembe kısmı büyüklüğünde) diş macunu kullanın.
- ‹ Çocuğu, içinde su dışında herhangi bir sıvı bulunan biberonla yatağa yatırmayın
- ‹ Şeker içeren yiyecekleri yalnızca ana öğünlerle sınırlayın.³⁵
- ‹ Streptococcus Mutansın bulaşma olasılığını azaltmak için anneye ağız hijyeni talimatları, gargaralar ve / veya ksilitol sakız içeren kişisel bir koruyucu plan oluşturmalı.
- ‹ Bebeğin mamasını kontrol ederken çocukla aynı kaşığı kullanmak, yere düşen emziği ağızla temizlemek veya bebeğin ağızını tükürük ile silmek gibi tükürük paylaşımlarından kaçının.
- ‹ Çocuklar arasında ortak emzik kullanımı v.b yoluyla tükürük paylaşımı oluşturabilecek durumlardan kaçının.³⁵

4. Diş hekimi, gebeyi ağız sağlığının sadece genel sağlığı için değil, aynı zamanda çocuklarının ağız sağlığı ve gebeliğinin sonuçlarını iyileştirmedeki önemi konusunda bilgilendirip gebeye diş tedavisinin güvenliği olduğu konusunda şu bilgileri vermelidir;²⁴

- ‹ Diş bakımı gebelikte güvenli ve etkilidir.
- ‹ Acil tedavi gerektiren durumların teşhisi için alınan diş röntgeni de dahil olmak üzere ilk trimester tanı ve tedavi için güvenli bir dönemdir.
- ‹ Gebelik boyunca gerekli tedavi sağlanabilir; ancak 14. ve 20. hafta arasındaki zaman aralığı idealdir.
- ‹ Acil olmayan tedaviler doğum sonrasına ertelenebilir.
- ‹ Gerekli tedavinin alınmasındaki gecikme, kadın ve dolaylı olarak fetüs için önemli risklere neden olabilir.³⁵

5.1. Adölesan Gebelere Diş hekimi Yaklaşımı

Ergenlik, “ikincil cinsel özelliklerin ortaya çıkması ile başlayıp somatik büyümenin durmasıyla sona eren” ya da yaklaşık 11-19 yaş arasındaki yaşam

dönemidir.^{34,59} Tıbbi tedavinin ilkeleri erişkin gebeliklerle aynı olmasına karşın gebe ergenlerde komplikasyon riski daha yüksektir.^{34,60} Pediatrik dişhekimlerinin alışkın olmadıkları bu hasta grubuyla ilgili sınırlı deneyim ve eğitimi olabilmektedir. Reşit olmayan birinin tedavisi için onam (eğer hasta 18 yaşın altında ise) alma gereksinimi gibi konuların bulunması ve ergenlik dönemindeki psikososyal faktörler bu hasta grubunu özel kılmaktadır.³⁴

Ergen gebeler, tıbbi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadırlar. Bu nedenle diş hekimleri adölesan gebelerde daha dikkatli anamnez almalıdır. Adölesan gebeliklerde yetişkin gebeliklere oranla düşük doğum ağırlığı (<2.500 g) ve erken doğum (<37 haftalık gebelik) riski yaklaşık iki kat daha fazladır.^{34,60} Ergenlerin yaptığı doğumların neonatal ölüm oranı (doğumdan sonraki 28 gün içinde) yetişkinlerin yaptığı doğumların neredeyse üç katı iken ergen anne ölüm oranı yetişkin anne oranının iki katıdır. Bu sorunlar, düşük maternal ağırlık, gebeliğe bağlı hipertansiyon, gestasyonel diyabet, anemi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve doğum öncesi bakım eksikliğinin yüksek insidansı ile ilişkili olabilir.^{34,60}

Ergenlerde düzensiz adet döngüleri ve ergen annede yetersiz kilo alımı yaygındır.^{61,34} Gebe kalanların çoğu, gebeliği reddedebilir veya ikinci, üçüncü trimestere kadar gebeliğin farkına varmayabilirler. Sonuç olarak, diş hekimleri gebe olduklarının farkında olmayan hastaları tedavi ediyor olabilir.³⁴

Pediatrik diş hekimi, ergen hasta bakımına güçlü bir kişilerarası ilişki sağlayarak başlamalıdır. Bu yaklaşım, sorunların önlenmesi, müdahalesi ve tedavisinin ötesine geçer ve ergen ile pediatrik diş hekimi arasında sıkı bir bağ oluşturur. Böylece diş hekimi sağlıklı yaşam için teşvik edebilir, olumlu sosyal etkileşim kalıpları öğretebilir ve ihtiyaç anında bir güvenlik ağı sağlayabilir.^{24,34}

Dişhekimleri, reşitlik yaşının altındaki gebe bir hastanın bakımını düzenleyen mevcut yasalara aşina olmalıdır.^{24,34}

Gebe bir ergenin ebeveynleri gebeliğin farkında değilse ve yasalar diş tedavisi için ebeveyn onayını gerektiriyorsa, hekim, diş tedavisi için uygun bilgilendirilmiş onam alınabilmesi için ergeni ebeveynlerini bilgilendirmeye teşvik etmelidir.^{24,34}

Hekimler hastanın dışarıdan gözlenebilen cinsel istismarın makul bir belirtisi bulunduğu uygun makamlara bildirimde bulunmak zorundadırlar.³⁵

Koruyucu hizmetler, adolesan gebe hasta için yüksek öncelikli olmalıdır. İdeal olarak, birinci trimesterde ve üçüncü trimesterde, evde ağız bakımı yetersizse veya periodontal koşullar profesyonel bakımı gerektiriyorsa, diş profilaksisi yapılmalıdır.^{22,24,34,58} Progresif periodontal hastalık varlığında bir

periodontiste sevk düşünölmelidir ^{24,35,44} Florlu diş macunu ve profesyonel olarak uygulanan topikal florür tedavileri, anne adayları için etkili çürük önleyici tedbirler olabilirken, AAPD, fetüse zararları öngörülemediğinden doğum öncesi florür takviyelerini önermemektedir. ²⁴

Bazı önlemler altında ilk trimesterde invaziv diş prosedürleri uygulanabilir. İkinci trimesterde elektif restoratif ve periodontal tedaviler uygulanmalıdır. Ağrı veya enfeksiyon yaşayan gebe bir hastanın diş tedavisi doğum sonrasına kadar ertelenmemelidir. Diş hekimi lokal anestezi, enfeksiyon, postoperatif ağrı veya sedasyon için terapötik ajanları seçerken, diş tedavisinin hasta ve fetus üzerindeki potansiyel fayda ve zararlarını göz önünde bulundurarak karar vermelidir. Hekim en güvenli ilacı seçmeli, ilacın süresini sınırlamalı ve dozajı en aza indirmelidir. Hekim, gebe hastada aspirin, aspirin içeren ürünler, eritromisin estolat ve tetrasiklin kullanımından kaçınmalıdır. ^{22,24,26,34,35}

Diş tedavisi ihtiyacı olan hastalara tedavinin risk ve faydaları ile ilgili bilgi verilmelidir. Diş hekimi, cıva buharının inhalasyon riskini azaltmak için diş amalgamın yerleştirilmesi veya çıkarılması sırasında lastik örtü ve yüksek hızlı sakşın kullanılmalıdır. ^{24,35} Gebelik sırasında nitroz oksit / anksiyoliz kullanımından önce prenatal takibini yapan hekim ile görüşölmelidir. ^{22,24,26,34,35} Azot oksit inhalasyonu, topikal ve lokal anesteziklerin tek başına yetersiz olduğu durumlarla sınırlandırılmalıdır. Hipoksi, hipotansiyon ve aspirasyonu önlemek için önlemler alınmalıdır. ²⁴

Gebe hastanın fonksiyonel rezidüel kapasitesi yaklaşık % 15 ila % 20 azalmıştır ve gebe kadınların yaklaşık % 25'inde sırtüstü yatarken orta düzeyde hipoksemi oluşur. Karın içeriği diyaframa baskı yaparak solunum güçlüğüne neden olabileceğinden hastalar tamamen sırtüstü yatırılmamalıdır. ²²

Inferior vena kavanın uterus tarafından sıkıştırılması sebebiyle hasta horizontal pozisyondayken kan basıncında ani bir düşüş, bulantı, baş dönmesi ve bayılma şeklinde kendini gösterir. Bu sorunu önlemek için gebeler dışı koltuğuna otururken sağ kalçalarını hafifçe yüksekte (10-12 cm) veya sola eğik tutmalıdır. ^{22,35}

Bulantı ve kusma tüm gebelerin% 66'sında görülür, son adet döneminden yaklaşık 5 hafta sonra başlar ve 8-12 hafta sonra maksimum bir prevalansa ulaşır. Gebelik nedeniyle kusma eğilimi artmış olan gebeler diş tedavisi için sabah randevularından kaçınmalıdır. ^{22,24,26,34,35}

Özellikle gebeliğin ikinci yarısında, idrarda ilaç atılımının artmasına neden olan artmış böbrek perfüzyonu görülür. Bu nedenle, bu tür hastalarda ilaç dozaj ayarlamaları yapılmalıdır. ²²

5.2. Tedavi zamanlaması

5.2.1. İlk üç aylık dönem için (1-12 hafta)

Dental uygulamaların bu dönemde yapılması tavsiye edilmez. İlk üç aylık dönemde işlem yapmanın iki türlü sakıncası olabilir. Birincisi, gelişmekte olan çocuk, organogenez sırasında teratojenlere karşı çok hassastır ve ikincisi, ilk üç aylık dönemde, beş gebelikten birinin kendiliğinden düşük geçirdiğinin bilinmesidir.^{23,35,62} Dental prosedürlerin spontan abortus için tetikleyici olup olmayacağı öngörülemezliğinden hem hasta hem de hekim için sakıncalı kabul edilir.^{22,34}

Tedavinin fetüsle ilgili hedefleri fetal hipoksiyi ve erken doğum/abortus riskini önlemek ve teratojenik etkilerden kaçınmaktır. Tam bir tıbbi öykü alınmalı, kan basıncı kaydedilmeli ve hipertansif olan hastalar bir doğum uzmanına yönlendirilmelidir. Hasta o anda kontrol altında değilse kadın doğum uzmanına yönlendirilmelidir. Bilinen bir kontrendikasyon yoksa kapsamlı bir muayene ve diş profilaksisi yapılmalıdır.^{22,34}

Semptomatik veya çürük olduğundan şüphelenilen dişlerin gerekli radyografileri çekilmelidir; ancak acil bir durum yoksa radyografilerden kaçınılmalıdır. Bir hasta apse veya çok sayıda geniş çürükler ile başvurursa, doğum uzmanına danıştıktan sonra enfeksiyon kaynağı mümkün olan en kısa sürede uzaklaştırılmalıdır. Çoğu zaman bu ya endodontik tedavi ile ya da sorunlu dişin çekilmesi ile gerçekleşir.^{63,34}

Bu dönemde yapılması gerekenler²²

- ◁ Hastaları gebelikte meydana gelen ağız değişiklikleri konusunda eğitmek.
- ◁ Sıkı ağız hijyeni talimatlarını ve plak kontrolünün önemini vurgulamak.
- ◁ Diş tedavisini yalnızca periodontal profilaksi ve acil durum tedavileriyle sınırlandırmak.
- ◁ Rutin radyografilerden kaçınmak için, seçici olarak ve sadece ihtiyaç duyulduğunda radyografileri kullanılmaktır.

5.2.2. İkinci üç aylık dönem için (13-24 hafta)

İkinci trimesterde organogenez tamamlanır ve artık fetüs için risk düşüktür.^{22,62} Anne de gebeliğine alışmıştır ve fetüs, annenin uzun süre hareketsiz kalmasını zorlaştıracak kadar rahatsız edici bir boyuta ulaşmamıştır.²²

Gebe hastaların özellikle üçüncü trimesterde konumlandırılması önemlidir. Rahim büyüyen fetüs ve plasenta ile genişledikçe, doğrudan inferior vena kava, femoral damarlar ve aortun üzerinde uzanır. Anne diş tedavisi için sırtüstü yatırılırsa, uterusun ağırlığı, bu ana damarlardan kan

akışını engeller ve sırtüstü hipotansiyonuna neden olur. Bu durumda, kan basıncı bu engellenen kan akışına bağlı olarak düşer ve bu da asenkopal veya neredeyse senkopal bir atağa neden olur. Bu durum, büyük kan damarlarının sıkışmasını önlemek için hastanın sol tarafına uygun şekilde konumlandırılması ve fotöy başının kaldırılmasıyla kolayca giderilebilir. Diş hekimi, diş tedavisi için hastaya özel bir kontrendikasyon olup olmadığını veya tedavi esnasında gerçekleşen bir sorunu hastanın doğum uzmanına danışmaktan çekinmemelidir.²²

İkinci trimesterde, üçüncü trimesterde meydana gelebilecek dental enfeksiyon veya komplikasyonları önlemek için elektif restoratif ve periodontal tedavi uygulanmalıdır.^{22,34}

Bu dönemde yapılması gerekenler²²

- ◁ Ağız hijyeni talimatları ve plak kontrolü.
- ◁ Gerekliğinde detertraj, polisaj ve küretaj yapılabilir.
- ◁ Varsa aktif ağız hastalıklarının kontrolü.
- ◁ Selektif diş bakımı güvenlidir
- ◁ Rutin radyograflardan kaçınılmalıdır. Seçerek ve gerektiğinde kullanılmalıdır.

5.2.3. Üçüncü üç aylık dönem için (25-40 hafta)

Fetal büyüme devam etmektedir. Endişenin odak noktası, yaklaşan doğum süreci ve gebe kadının güvenliği ile rahatlığıdır (örneğin, fotöyün konumlandırılması ve kanama süresini etkileyen ilaçlardan kaçınma.) 3. trimesterin erken döneminde rutin diş tedavilerini yapmak güvenlidir.^{22,62} Ancak 3. trimesterin ortasından itibaren rutin diş tedavilerinden kaçınılmalıdır.²²

Üçüncü trimesterde, kişisel bakım eksikse, gebelik gingivitisi veya gebelik tümörü meydana gelmişse hasta ikinci bir diş profilaksisi için tekrar muayene edilmelidir. Tipik olarak, üçüncü trimesterde, gebe kadınlar genel olarak kendilerini rahatsız hissedebilirler. Ayrıca kişisel ağız ve genel bakımları yetersiz olmaktadır.^{64,34}

Bu dönemde yapılması gerekenler²²

- ◁ Ağız hijyeni talimatları ve plak kontrolü.
- ◁ Gerekliğinde detertraj, polisaj ve küretaj yapılabilir.
- ◁ Varsa aktif ağız hastalıklarının kontrolü.
- ◁ Selektif diş bakımı güvenlidir

- ◁ Rutin radyografilerden kaçınılmalıdır. Seçerek ve gerektiğinde kullanılmalıdır.

6. Gebelikteki Tartışmalı Hususlar

6.1. Radyograf alımı

6.1.1. X ışınları ve zararları

X ışınları, içinden geçtiği maddeyi iyonize etme yeteneğine sahip bir tür elektromanyetik radyasyondur. İyonize olan zararlı yan ürünler, hücrelere veya DNA'ya zarar verir. Radyasyon miktarına ve gebeliğin aşamalarına bağlı olarak, fetal hücrelerin hasar görmesi, düşüklere, doğum kusurlarına veya zihinsel bozukluklara neden olabilir. Embriyo ve fetüs hücre göçü, çoğalması gibi organizmanın faal bir bölümü olduğundan yetişkinlere oranla radyasyona çok daha fazla duyarlıdır. İnsan için radyasyona en duyarlı olunan dönem gebeliğin 18-38. gün aralığıdır. Mutasyonların ve yan etkilerin sıklığı doza bağlıdır.⁶⁵ Radyograf kalitesini arttırmak için gerekenden daha yüksek radyasyon verildiğinde maruziyet artar. Işınlama yapılan bölgenin anatomik özellikleri de scatter(sekonder) radyasyon oluşturarak maruziyeti arttırabilir. Örneğin maksiller ön bölgeye gelen x ışınları bölgenin anatomik özelliklerinden dolayı scatter radyasyon oluştururlar. Böylece karın bölgesinden hem radyasyon kaynağından çıkan birincil ışınlar hem de makilladan yansıyan scatter radyasyon geçmiş olur. Başın pozisyonuna bağlı olarak, arka bölgedeki ışınlamalar da benzer bir durum oluşturabilir.^{22,66-68} Bazı çalışmalarda gebenin tiroid dokusuna radyasyon almasıyla düşük doğum ağırlığının ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^{26,35}

6.1.2. X ışını ve güvenli dozlar

Radyasyonun vereceği hasar fetüsün bulunduğu evreye ve radyasyon dozuna bağlıdır. Ulusal Radyasyondan Korunma Komisyonu (NCRP), mikrosefali ve zeka geriliğine neden olabileceğinden, fetal radyasyona kümülatif maruziyetin 0.20 Gy'den fazla olmamasını önermektedir.²² Yıllık doz limiti 1 mSv iken, çalışmalar bir seferde maruz kalınan radyasyon miktarının (güvenli doz) 5 rad'ı geçmemesi gerektiğini göstermiştir. Anneden alınan her bir dış radyografisinde fetüsün sadece 0.01 milirad aldığı göz önünde bulundurulduğunda; fetüsün 5 rad alabilmesi için 500.000 radyografi gerekli olacaktır.⁴⁹ Gebeden alınacak 22 dış röntgeninden oluşan tüm ağız serisi radyagraftan fetüsün alacağı radyasyon miktarı doğumun ilk 6 ayında fetüsün doğal olarak alacağı toplam radyasyonun sadece 75 te biridir. Bununla birlikte gebeden film alınırken koruyucu kurşun önlük kullanılması ile fetüsün alabileceği doz miktarı oldukça düşmektedir.³⁵

Bilgisayarlı tomografi (BT), derin yerleşimli enfeksiyonları tespit etmek için oldukça yararlıdır. BT'de iç anatominin 3 boyutlu görüntülenmesi 2 boyutlu görüntü üreten düz film radyografilere göre daha üstündür. BT'de

sert dokularda meydana gelen değişiklikler oldukça iyi görülmektedir. BT dozları düz radyografiden daha yüksek olmakla birlikte, tarayıcı türü, tarama tekniği, poz ayarları, dilim sayısı ve dilim kalınlıkları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. BT'den gelen cilt dozları 0,4 ila 4,7 rad arasında değişebilir ve makinelerin çoğu 2,5 rad aralığında çalışır.^{22,69} Gonadal doz ve 0,1 ila 0,3 mad arasında değişmektedir. Koruyucu ekipmanlar kullanılarak fetüse verilen bu dozlar minimumda tutulabilir.^{22,69}

Fetal ışınlama dozunun yüksekliği düşünöldüğünde Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) BT''ye bir alternatif olabilir. MRG, BT'ye kıyasla daha büyük yumuşak doku duyarlılığına sahiptir. Bu nedenle, zor enfeksiyon vakalarında daha fazla yardımcı olabilmektedir. MRG, görüntü oluştururken manyetik alan destekli nükleer hizalama kullanır ve iyonize edici radyasyon oluşturmaz. Bununla birlikte, fetüsün güçlü manyetik alanlara maruz kalmasının riskleri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle fayda-zarar dengesi iyi düşünölerek radyografiler alınmalıdır.²²

Radyasyon fetüse zararlıdır fakat diş röntgenlerinde çok az radyasyon alınmaktadır. Radyasyon miktarına ve gebeliğin aşamalarına bağlı olarak, fetal hücrelerin hasar görmesi, düşöklere, doğum kusurlarına veya zihinsel bozukluklara neden olabilir. Ancak fetüsün dental radyasyona maruz kalması ihmal edilebilir düzeydedir.²⁴ Amerikan Radyoloji Koleji'ne göre, tek bir teşhis prosedürü, gelişmekte olan embriyo ve fetüsün sağlığını tehdit edecek kadar önemli bir radyasyon dozu oluşturmamaktadır. Gerekli koruyucu önlemler ile alınan diş radyografisinde hastanın karnına çarpan scatter radyasyon miktarı ihmal edilebilir düzeydedir.³⁵

Anneden alınan her diş radyografisinde fetüs sadece 0.01 milirad alır.^{26,49} Diş röntgenlerinden maruz kalınan radyasyon miktarı çok küçüktür, bite-wing radyografiler için 0,038 milisiyert (mSv) ile tam ağız serisi için 0,15 mSv arasında değişmektedir.^{26,22}

6.1.3. Gebelerde Radyasyon Prosedürü

Radyograf alırken prosedürlere dikkatle uyulmalıdır. Gebe kaldıktan sonraki ilk 2 hafta boyunca, hasta gebe olup olmadığı konusunda hiçbir bilgi sahibi olmayabilir, ki adolesanlarda bu durum daha yüksek ihtimalle karşımıza çıkabilir. Bu nedenle doktorun radyografik almadan önce son adet dönemini sorgulaması önemlidir. Genel bir sorgulama gebelik durumu hakkında kesin bir tanı vermediğinden, özellikle adolesanlar olmak üzere doğurganlık çağındaki tüm kadınlar için kurşun koruyucu kullanılmalıdır. Fetüs için teratojenite ve ölüm açısından en büyük risk, gebe kaldıktan sonraki ilk 10 gündür. Fetal gelişimin en kritik dönemi gebe kaldıktan sonraki 4-18 hafta arasındır.³⁵

Tüm radyografik prosedürler, radyasyon güvenliği uygulamalarına uygun olarak ve ALARA prensiplerine uygun yapılmalıdır. Bunlar, ^{22,24,26,35,49}

- ◁ Radyografik tekniklerini optimize etmek,
- ◁ Kurşun önlük yardımıyla pelvik bölgeyi ve tiroid bezini korumak
- ◁ Görüntüleme sistemine uygun en hızlı görüntüleme sistemini kullanmak
- ◁ Yeniden radyograf alımlarından kaçınmak
- ◁ Mümkün olduğunca ışının reseptör boyutuna göre yönlendirilmesini içermektedir.

Tüm bu bilgilerin ışığında özetlersek, gebeliğin her aşamasında prosedürlere uyulduğu müddetçe radyograf alınabilir. Gebelikte akut tanı amaçlı dış radyografisi alınabilir. Özellikle ilk trimesterde radyograf alırken dikkatli olunmalıdır. Bu dönemde fetal organların gelişmesinden dolayı fetüs radyasyonun neden olduğu hasara daha duyarlıdır.^{26,35} Acil durumlarda, ilk trimesterde gerekli önlemler alındığı müddetçe herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Çalışmalar, dış radyografisinin gebelik boyunca güvenli olduğunu ve gerektiğinde kurşun önlük yardımıyla yeterli anne ve fetüs koruması ile yapılması gerektiğini göstermiştir.⁴⁹ Mevcut kanıtlar, beş radden daha düşük dozda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın doğumsal malformasyon, büyüme geriliği veya düşükle ilgili olarak fetüs için artmış bir risk oluşturmadığını göstermektedir.³⁵

6.2. İlaç kullanımı

İlaçların plasentadan geçişi yaklaşık 5. haftadan itibaren başlamakta ve pasif difüzyonla gerçekleşmektedir. Plasentanın yapısı dolayısıyla yağda eriyebilen ilaçlar daha rahat geçebilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı ilaçlar ise konsantrasyon farkına bağlı gelişen basit difüzyonla geçerler.⁷⁰

İlaç bağlama serum konsantrasyonu, gebe olunmayan durumdakinden daha düşük olduğu için, ilaçlar gebelik sırasında daha kolay emilir. Ayrıca daha yüksek ilaç dağılımı hacmi, daha düşük maksimum plazma konsantrasyonu, daha düşük plazma yarı ömrü, daha yüksek lipid çözünürlüğü ve ilaçların daha yüksek klirensi bulunmaktadır. Tüm bu faktörler, ilacın plasentadan kolayca geçişine izin verir, böylece fetüsü ilaçlara maruz bırakır.^{34,71} Bazı ilaçların düşük yapma, teratojenite ve fetüsün düşük doğum ağırlığına neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebe adolösanı ilaç yazarken dikkatli olunmalıdır. İlaçların çoğu anne sütüne geçerek yenidoğanı da etkilemektedir. Yenidoğan toksisitesi kimyasal özelliklere, doza, sıklığa, ilaçlara maruz kalma süresine ve tüketilen süt miktarına bağlıdır.³⁴

Teratojen, fetüsle karşılaştığında yavruların işlevinde veya biçiminde kalıcı değişikliklere neden olan herhangi bir ajandır. Bazı teratojenik ajan örnekleri arasında ilaçlar, iyonlaştırıcı radyasyon ve enfeksiyonlar bulunur. Teratojenler küçük alveol yarıklarından spontan düşüklere kadar her şeye neden olabilirler.³⁴

Ana organogenez, embriyonik dönemde (2-8 hafta) meydana gelir ve gelişen embriyo, teratojenik etkilere en duyarlı olandır. Bu dönemde maruz kalınan teratojenler büyük gelişimsel bozukluklar, anensefali, kalp / uzuv kusurları gibi klasik konjenital malformasyonlara neden olurlar. Daha sonra, fetal dönemde (8 hafta ile doğuma kadar olan süre), bu tür maruziyetler muhtemelen yarık dudak ve damak, zayıf fetal büyüme gibi gelişimsel bozukluklarla sonuçlanabilir.³⁴

Federal İlaç Dairesi (FDA), tüm onaylanmış ilaçlar için bir gebelik risk kategorisi (Pregnancy risk category-PRC) oluşturmuştur. Bu kategoriler aşağıdaki gibidir:^{34,35}

A. İlaç insanlarda incelenmiştir; güvenli kullanımı kanıtlarla desteklenmektedir; fetal zarar olasılığı düşüktür.

B. Hayvan çalışmaları fetal bir risk olmadığını göstermektedir; gebe kadınlarda çalışmalar yetersizdir; biraz artmış fetal risk mevcuttur.

C. Teratojenik risk göz ardı edilemez; hayvan çalışmaları potansiyel fetal yan etkiler göstermektedir; potansiyel faydaları risklerinden daha ağır basabilir.

D. İlacın insanlarda kullanımı risklidir; potansiyel faydaları risklerinden daha ağır basabilir.

X. İlaç anne veya fetüse zarar verir; ilacın riski faydasından ağır basmaktadır

İlaçların çoğu kategori C (% 66) veya B (% 19) iken, sadece % 0,7 A kategorisidir.³⁵

Tüm ilaçların plasentayı geçtiği ve fetüsü etkilediği ve hemen hemen tüm ilaçların bir dereceye kadar anne sütüne geçtiği varsayılmalıdır.^{34,72} Eğer anne emzirirken sistemik bir ilaç alıyorsa, hekimler sürekli reçete vermekten kaçınmalıdır. Ayrıca hastaya yüksek kan seviyelerden kaçınmak için, ilacı emzirmeden hemen sonra alması tavsiye edilmelidir.³⁴

6.2.1.Antibiyotikler

Penisilin, sefalosporinler, amoksisilin, klavulanik asit, eritromisin (baz) ve klindamisin gibi antibiyotikler “Hamilelik Risk Kategorisi”(Pregnancy

Risk Category-PRC) B'de olup gebelik ve emzirme döneminde güvenle kullanılabilirler.³⁴

Ne yazık ki, emzirilen bebekte alerjik reaksiyonlara, kandidiyazise, ishale veya ateş tetkiki gerekiyorsa bakteri kültür sonuçlarının perdelenmesine yol açabilirler.³⁴

Maternal hepatotoksisteye neden olduğu gösterildiğinden, eritromisinin estolat tuzu reçete edilmemelidir.^{34,71}

Perikoronit veya akut nekrotizan ülseratif dişeti iltihabını tedavi etmek için kullanılan metronidazol, PRC B'de de yer almaktadır. Bunun yanında, insanlarda neden oldukları orta hat yüz kusurları, bakterilerde mutajenik etkileri ve kemirgenlerde kanserojen etkileriyle ilgili bazı raporlar nedeniye kullanımı tartışmalıdır.^{34,72}

Tetrasiklin ve doksisisiklin, kalsiyum ortofosfatı şelatlayarak hipoplastik bir matrikse, dişte renklenme oluşumuna ve kemik gelişiminin inhibisyonuna neden olduklarından ve maternal hepatotoksisteye neden olabileceğinden PRC D'dedir.^{34,72}

Diş hekimliği uygulamalarının sonucunda bakteriyemi oluşabilmektedir. Ancak gebelik tek başına diş prosedürleri sırasında profilaktik antibiyotik kullanmayı gerektirecek bir neden değildir. Diş çekimi, diş eti ameliyatı, supra ve subgingival küretaj, ultrasonik küretaj ve subgingival irrigasyon gibi prosedürlerin ardından geçici bakteremi olduğu çeşitli çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur. Diş hekimliği prosedürlerinin ardından bakteriyeminin ortaya çıkması yaygın olmakla birlikte, klinik çalışmalar, diş müdahalelerinin gebe kadınlar üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olduğunu bildirmemiştir.³⁵

Subakut bakteriyel endokarditi önlemek için antibiyotik reçeteleme kriterleri, tüm bireyler için olduğu gibi gebe kadınlar için de aynıdır. American College of Cardiology kılavuzlarında belirtildiği gibi, yüksek risk altındaki tüm hastalarda subakut bakteriyel endokarditi önlemek için profilaktik olarak antibiyotikler kullanılır.^{35,38}

6.2.2. Antifungaller

Nistatin içeren gargaralar, PRC B'de olduğu gibi gebelikte ve emzirmede oral mantar enfeksiyonlarının tedavisi için güvenlidir ve zayıf bir şekilde emilmektedir. Flukonazol ve ketokonazol PRC C'dedir ve mümkünse kullanımından kaçınılmalıdır. Emzirme dönemindeki etkileri de bilinmemektedir ve bu nedenle tavsiye edilmemektedirler.³⁴

6.2.3. Ağrı kesiciler

Ağrı kontrolü için, asetaminofen PRC B olarak bilinen analjeziklerdir. Gebelik sırasında orofasiyal ağrı için en iyi endikasyon olarak kabul edilip gebelik dönemi boyunca hafif ve orta şiddette ağrı için ilk tercihtir.³⁴

Sağlık profesyonelleri tarafından reçete edilen ikinci analjezik seçeneği sodyum dipirondur; bununla birlikte kullanımı agranülositozla, yani periferik kandaki granülosit sayısında azalma (nötropeni) ile ilişkilidir ve bu da enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAI'ler) plasenta bariyerini geçtikleri için gebelik döneminde kontrendikedir. Yüksek doz veya bu tür ilaçların gebeliğin sonuna yakın kronik kullanımı doğum eylemini uzatabilir. Çünkü uterus kasılmasıyla ilgili prostaglandinler NSAI'ler tarafından inhibe edilir. Bu anti-enflatuar ilaçlar, yenidoğanda fetal duktus arteriyozusun erken kapanması, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve persistan pulmoner hipertansiyon sendromu ile ilişkilidir.⁴⁹

Aspirin üçüncü trimestera kadar PRC C, üçüncü trimestre da ise PRC D olarak kabul edilir. Doğum komplikasyonlarına, fetal duktus arteriyozusun erken kapanmasına ve antepartum / postpartum maternal / fetal kanamaya yol açabilecek prostaglandin sentezini inhibe etmesi nedeniyle özellikle geç gebelikte kaçınılmalıdır. Yüksek dozlar, artan perinatal mortalite, intrauterin gelişme geriliği ve teratojenik etkilerle ilişkili olabilirken, kronik kullanım maternal anemiye neden olabilir. Emzirme sırasında aspirin, bebeğin trombosit işlevine müdahale edebilir.^{34,72}

İbuprofen ve naproksen gibi diğer steroid olmayan anti-enflatuar ilaçlar PRC B ilaçları iken, COX₂ inhibitörleri PRC C ilaçları olarak sınıflandırılır. Hepsi üçüncü trimesterde PRC D ilaçları olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca, fetal duktus arteriyozusun erken kapanması ve uzamış doğumun aspirine benzer etkilerinden ve ayrıca spontan abortuslarla olası ilişkileri olduğundan kullanımlarından kaçınılmalıdır. Uzun yarı ömürleri nedeniyle emzirme sırasında COX₂ inhibitörlerinden de kaçınılmalıdır; ancak ibuprofen bu süre zarfında kullanım için güvenli kabul edilir.³⁴

Opioidler, merkezi olarak etkili analjeziklerdir ve yalnızca, endike olduğunda ve hastanın doğum uzmanına danışıldıktan sonra dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Uygulayıcılar ayrıca olası uyuşturucu kullanımı belirtileri konusunda uyanık olmalıdır. Kronik kullanımları, fetal fiziksel bağımlılık, fetal merkezi sinir sistemi ve solunum depresyonu, erken doğum ve büyüme geriliği ile sonuçlanabilir. Kadın doğum uzmanları, akut ağrının kısa süreli tedavisi için sıklıkla kodeinli asetaminofen (Tylenol) önermektedir; ancak, kodein kullanımı ile kalp ve dolaşım kusurları ve yarı dudak ve damak dahil olmak üzere birçok doğumsal kusur arasında olası bir ilişki vardır.³⁴

Asetaminofen ve hidrokodon (Vicodin) kombinasyonları, gebelik esnasında kronik olarak veya yüksek dozlarda kullanılmadıkça PRC C olarak sınıflandırılır; kronik veya yüksek doz kullanımları PRC D ilaçları olarak sınıflandırılır. Asetaminofen ile oksikodon (Percocet) kombinasyonları akut ağrının kısa vadeli yönetimi için iyi bir seçim olabilir.; gebelik esnasında kronik olarak veya yüksek dozlarda kullanılmadıkça PRC B olarak sınıflandırılır; kronik veya yüksek doz kullanımları PRC D ilaçları olarak sınıflandırılır. Percodan, Vicoprofen, Empirin, Talwin, Darvocet ve Demerol gibi diğer opioid içeren ilaçlardan kaçınılmalıdır.^{34,72}

6.2.4.Heparin

Trombofili tanısı almış az sayıda gebe kadına, gebelik sonuçlarını iyileştirmek için günde bir veya iki defa heparin enjeksiyonu verilebilir. Trombofili, kadınları kan pıhtılaşmasına, gebelik kaybına ve / veya fetal büyüme kısıtlamasına yatkın hale getiren genetik veya edinilmiş hematolojik bir durumdur. Heparin, diş prosedürleri sırasında kanama komplikasyonları riskini artırır.³⁵

6.2.5.Ağız gargaraları

Antimikrobiyal klorheksidin gargara PRC B'dedir. Gebelik veya emzirme döneminde herhangi bir yan etki göstermemiştir.³⁴

6.2.6.Florür

Doğum öncesi sistemik florür takviyesi tartışmalıdır; faydalı etkileri hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{73,34} Şu anda Amerikan Dişhekimleri Birliği gebeliğin ilk 6 ayından önce herhangi bir takviye önermemektedir.^{74,34}

6.2.7.Lokal Anestezikler

Tüm lokal anestetikler plasentayı geçse de dental anestezi için tercih edilmektedirler. Annede nöbet veya hipoksi olasılığını azaltmak için uygulanan dozlar minimumda tutulmalıdır. Etidokain ve lidokain, PRC B ilaçları olarak kategorize edilir, ancak lidokain, kullanılması en çok önerilen lokal anestetiktir.^{34,35}

Prilokain aynı zamanda bir PRC B ilacıdır, ancak bir ester olup methemoglobineminin neden olduğu maternal ve fetal hipoksi ile ilişkilendirilmiştir.³⁵

Articaine (Septocaine), Amerika Birleşik Devletleri'nde oldukça yeni bir lokal anestetiktir ve halihazırda kullanılan diğer lokal anestetiklere göre birçok avantaj sunduğu gösterilmiştir.³⁵ Gebe kadınlarda yapılan sınırlı çalışmalar nedeniyle PRC C ilaç kategorisinde yer almaktadır. Aynı zamanda yüksek dozlarda methemoglobinemiye yol açabilmektedir , ancak gebe sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çalışmalar, ebeveyn hayvan için toksik olduğu düşünülen dozlarda bile anne veya fetüse hiçbir kötü etki göstermemiştir.

Mepivakain (Polokain veya Carbocaine) ve bupivacaine (Marcaine), fetal bradikardiye neden olabilen PRC C ilaçlarıdır.^{34,35}

Bupivakain, tavşanlarda önerilen maksimum günlük dozun 5 katı embriyosidal etkilerle ilişkilendirilmiştir ve yeni doğan sıçanlarda maksimum dozun 9 katı sağkalımı azaltmıştır. Mepivakain'in çok az hayvan üreme çalışması vardır.^{34,75}

Epinefrin doğal bir hormondur ve teratojenik etkiler olmaksızın dış hekimliğinde kullanıldığında düşük dozlarda güvenli kabul edilir.^{34,35} Sağlıklı gebe hastalarda epinefrin, sistemik absorpsiyonu engellemek, lokal anestetik derinliğini ve süresini uzatmak ve toksisitesini önlemek için faydalıdır. İntravenöz olarak enjekte edildiğinde uterus kan akışını tehlikeye atma ve kalp fonksiyonunu uyarma potansiyeline sahiptir. Özellikle kalp hastalarında kullanılacaksa aspirasyona ve uygun doza dikkat etmek gereklidir.³⁴

Epinefrinin anestetiklerde kullanımı tartışmalıdır. Bazıları, tüm gebe kadınlar için vazokonstriktör bileşeni olmayan anestetikleri önerirken; bazı çalışmalar, sistemik bir kontrendikasyon yoksa vazokonstriktörlü anestetiklerin çalışma süresini artırdığını ve daha fazla hasta konforu sağladığını, doz ve toksisiteyi azalttığını göstermiştir.^{35,49}

Vazokonstriktör bileşeni olmayan anestetikler hızlı bir emilime sahiptir, bu nedenle daha yüksek doz uygulaması gereklidir; sonuç olarak konsantrasyonu hem anne hem de fetüs için yüksek olacak ve tekrarlayan uygulamalar nedeniyle gereksiz strese neden olacaktır. Gebe kadınların vazokonstriktör olmadan anestetik kullanımı dış çekimi gibi kısa sürecek uygulamalarla kısıtlanmalıdır. Bu nedenle, gebe kadınlar için ilk seçenek olarak adrenalin 1: 100000 veya noradrenalin 1: 50.000 içeren % 2 lidokain anestetik çözelti endikedir. Bununla birlikte, lidokaine göre daha uzun etkili süre gerektiren prosedürler mepivakain (PRC C) ile yapılabilir, ancak vazokonstriktör olarak felipressin kullanımı kontrendikedir çünkü rahim kasılması riski taşır.⁴⁹ Epinefrinin rahim kası üzerindeki etkisine dair teorik bir endişe vardır. Bununla birlikte, gebe kadınlarda bu etkiyi doğrulamak için hiçbir bilimsel çalışma bulunamamıştır.³⁵

Gebelerde sık kullanılan ilaçlar ve kategorileri Şekil 1 ve Şekil 2' de verilmiştir.

FDA'nın gebelik kategorisine göre bazı ilaçlar(35)			
ANALJEZİKLER Asetaminofen(B) Kodeinli asetaminofen(C) Hidroksikodonlu Asetaminofen İbuprofen(B,D) Oksikodonlu Asetaminofen(C) Propoksifen(C)	ANTİMİKROBİYOLLER Amoksisilin(B) Sefaleksim(B) Klorheksidin gargara(B) Siprofloksasin(C) Klindamisin(B) Doksisikim(D) Eritromisin(B) Metronidazol(B) Penisilin(B) Tetrasikim(D)	Lokal Anestezikler Artıkain(C) Bupivakain(C) Epinefrin(C) Lidokain(B) Mepivakain(C) Prilokain(B)	Anksiyolitikler Barbituratlar(D) Benzodiazepinler(D) Nitroz oksit(Birinci trimesterde önerilmiyor)

Şekil 1: FDA'nın Gebelik kategorisine göre Bazı Sık Kullanılan İlaçlar³⁵

Kullanılmasında sakınca olmayanlar	Dikkatli kullanılması gerekenler	Uzak durulması gerekenler
Antibiyotikler Amoksisilin Klindamisin Sefalosporin Metranidazol Penisilin	Antibiyotikler Sulfanamidler(1. ve 3. Trimestrda uzak durulması gerekir.)	Antibiyotikler Siprofloksasin Klaritromisin Levoflaksasin Moksiflaksasin Tetrasiklin
Ağrı kesiciler Asetaminofen *Kodein *Hidrokonon *Morfin *Oksikodon	Ağrı kesiciler 1.ve 3. Trimestrda kullanılmamalıdır. Kullanımları 48 saatten 72 saate kadar sınırlandırılmalıdır. Aspirin İbuprofen Naproksen	
Anestezikler Epinefrinle birlikte kullanılan lokal anestezikler (Örneğin bupivakain, lidokain, mepivakain)	Anestezikler Kullanımı sınırlandırılmalı ve doktor konsültasyonu ile uygulanmalıdır. Nitroz oksit-%30 İntravenöz sedasyon Genel anestezi	
* Fetus bağımlılığını önlemek için 3.trimesterde opioid (kodein, hidrokonon, morfin ve oksikodon dahil) kullanımında dikkatli olunmalıdır.		

Şekil 2: Gebe Ağız-Diş Sağlığında Sık Kullanılan Bazı Kullanılan İlaçlar⁷⁷

6.2.8.Genel anestezikler

Genel anestezi, fetüse yönelik ciddi riskler nedeniyle sadece yaşamı tehdit eden tıbbi gereklilik durumlarında kullanılmalıdır. Ayrıca gebe hastada entübasyon daha zordur ve hava yolu tıkanıklığı ve aspirasyon riski artmıştır.^{34,76}

6.2.9.Sedatifler

Diazepam (Valium), midazolam (Versed) ve lorazepam (Ativan) gibi sakinleştiriciler PRC D ilaç kategorisindedir; hidroksizin (Vistaril) ve kloral hidrat, PRC C ilaçlarıdır; ve triazolam (Halcion) bir PRC X ilacıdır.^{34,72} Genellikle plasentayı geçerek nöronal işlevi inhibe edebilir ve önerilmemektedirler. Bazen kadın doğum uzmanları tarafından hiperemesis için reçete edilmesine rağmen, 24 saatten uzun süre kullanıldıklarında, oral yüz yarıkları, kalp kusurları ve kasık fitıkları ile ilişkili olabilirler. Kloral hidrat dışında hiçbir emzirme sırasında önerilmez.^{34,72}

Nitröz oksidin PRC sınıflandırması yoktur ve hastanın doğum uzmanına danışılmadan kullanılmamalıdır. Nitröz okside kronik maruz kalma, spontan abortus ve azalmış doğurganlıkla ilişkilendirilmiştir.²⁴ Etkilerin daha önce DNA sentezini etkileyen metiyonin sentaz enziminin bloke olmasından kaynaklandığı düşünülüyordu. Ancak daha yakın zamanlarda, hatırı sayılır kanıtlar, sorunun çok faktörlü olduğunu göstermiştir. Azot oksit hafif semptomimetik olduğu için, vazokonstriksiyona da neden olabilir ve bu da uterusun kan akışının azalmasına neden olabilir. Fetal anomaliler ortaya çıkarsa, nitröz oksidin haksız yere suçlanması olasıdır; bu nedenle, ilk tritrimesterde nitröz oksit kullanımından kaçınmak en iyisidir.³⁴

Nitröz oksit kullanımı topikal ve lokal anestetiklerin yetersiz olduğu durumlarla sınırlandırılmalıdır. Bu tür durumlarda, doğum öncesi bakım sağlayıcısına danışmak ihtiyatlı olacaktır. Hipoksi, hipotansiyon ve aspirasyonu önlemek için yeterli önlemler alınmalıdır.³⁵

7. Acil Durumlar

Hipotansiyon, hipoglisemi, anemi, dehidratasyon veya nörojenik bozukluklar senkopa neden olabilirler. Hastanın başı kalp hizasında ve bacakları yüksekte olacak şekilde sol tarafına yatırılmalıdır. Oksijen verilmeli ve vital değerleri ölçülmelidir.^{34,63} Bu tedaviye yanıt vermezse, bu tıbbi bir acil durumdur ve Acil Tıp Hizmeti etkinleştirilmelidir. Hiperventilasyon en sık ilk trimesterde görülür ve solunumsal alkaloz ile sonuçlanabilir. Bu durumu düzeltmek için hasta kağıt bir torbanın içine soluk alıp vermelidir. Dental tedavi prosedürü durdurulmalı ve yeniden planlanmalıdır. Nefes darlığı veya apne meydana gelirse, hasta, bilinci ve yaşamsal belirtileri değerlendirilirken ve izlenirken, yarı eğimli bir pozisyona getirilmeli ve

oksijen ile desteklenmelidir. Bu durumda Acil Tıp Hizmeti'nin etkinleştirilmesi gerekebilir.^{34,63}

Gebe hastalarda nöbetler ciddi tıbbi acil durumlardır. Dental ekip hastanın hava yolunu korumalı, hastayı sol tarafına yatırmalı, oksijen vermeli ve ağız sakşınla temizlemelidir. Personel en yakın hastaneye nakledilmesi için derhal Acil Tıp Hizmetini etkinleştirmelidir.^{34,63}

Hipoglisemik hastalar mide bulantısı, geçici halsizlik veya güçlü yaşamsal belirtilerle birlikte senkop ile gelebilir. Dişhekimliği personeli yaşamsal belirtileri izlemeli, glikoz, portakal suyu ya da küp şeker gibi oral glisemik bir kaynak uygulamalıdır. Glikoz durumu iyileştirmezse, hastanın hiperglisemik olduğu varsayılmalıdır. Uygulanan glukozun durumu karmaşıklaştırması pek olası değildir, ancak bir doktor veya Acil Tıp Hizmeti personeli tarafından bir doz insülin verilmesi gerekebilir. Acil servis değerlendirmesi önerilir.^{34,63}

8. Sonuçlar

Gebelik hem fizyolojik hem ruhsal anlamda değişikliklerin ortaya çıktığı karmaşık bir dönemdir. Ergenlik de insan hayatını hem fizyolojik hem de ruhsal olarak etkileyen eşsiz dönemdir. Bu ikisini bir araya getiren ergen gebelerin durumu ise oldukça karmaşık bir hale dönüşebilmektedir. Diş hekimleri bu hasta grubuna yaklaşımda bulunurken sadece bir diş hekimi olarak değil aynı zamanda bir psikolog, bir rehber görevi görmeleri gerekmektedir. Yapılan araştırmalar maalesef hekimlerin hem gebe hasta bakmaları konusunda isteksiz olduklarını hem de bu konuda yeterli eğitime sahip olmadıklarını ortaya koymaktadır.

Ülkemizin gelişmekte olan ülkeler sınıfında olduğunu ve diğer bu sınıfta olan ülkelerde olduğu gibi çocuk yaşta yapılan evliliklerin ve küçük yaşta gebe kalmanın normal görüldüğü ve oldukça yaygın olduğu unutulmamalıdır. Toplumdaki bireylerin birçoğunun ergen gebeler tarafından dünyaya getirildiği göz önünde bulundurulduğunda bu hasta grubuna karşı daha dikkatli olmamız gerektiği açıktır.

Bugün yapılan birçok araştırma eskiden inanılan gebelik süresince diş tedavisi almanın sakıncalı olduğu yönündeki genel kanyı çürütmüştür. Aksine diş tedavisi almamanın fetüse ve anneye zarar vereceği, erken doğum, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı gibi hastalıklara yol açacağı ortaya konulmuştur.

Zaten genel olarak rahatsız hissedilen ve öz bakımın düştüğü bu dönemde özellikle de yetişkinlerden farklı olarak henüz yetişkin bilincine ulaşamamış ergen hasta grubunda onları tedaviye motive etmek ve eğitmek hekimlerin sorumluluğundadır.

Kaynakça

1. Adölesan Gebelik. Demirgöz, Meltem Ve Canbulat, Nejla. 6, S.L. : Türkiye Klinikleri Journal Of Medical Sciences, 2008, Cilt 28.
2. World Health Organization. The Second Decade: Improving Adolescent Health And Development. Child And Adolescent Health And Development. Organization, World Health. 2001.
3. Adölesan Annelik. Çınar, Nursan Ve Hıra, Serap. 1, S.L. : J Hum Rhythm, 2017, Cilt 3.
4. Erken Evlilikler Ve Adölesan Gebeliklerde Hemşirelik Yaklaşımı. Anık, Yeşim Ve Ege, Emel. Ankara : Türkiye Klinikleri, 2019.
5. Adolescents:Health Risks And Solutions. World Health Organization (Who;. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 4 10 2020.] [Http://Www.Who.Int/En/News-Room/Fact-Sheets/Detail/Adolescents-Health-Risks-And-Solutions.](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions)
6. Adölesan Gebelikler. Bulut, Süreyya, Sevil, Ümran Ve Gürkan, Ayça. 13, S.L. : Aile Ve Toplum, 2008, Cilt 4.
7. Who World Health Organization (1998). The Second Decade: Improving Adolescent Health And Development. Programme Brochure. Geneva : S.N., 1998.
8. Determinants Of Adolescent Pregnancy İn An Urban Area İn Turkey: A Population-Based Case-Control Study. Gökçe, B, Ozşahin, A Ve Zencir, M. S.L. : J Biosoc Sci, 2007, Cilt 39.
9. Türkiye Nüfus Ve Sağlık Araştırması Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Ankara : S.N., 2013.
10. Melek, R. Adölesan Gebelikler: Maternal Ve Fetal Sonuçlar.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. 2012.
11. Postpartum Dönemdeki Primipar Annelere Loğusa Veyenidoğan Bakımı Konusunda Verilen Eğitimin Annelik Özgüvenine Etkisi. Öztürk, S Ve Erci, B. 2, S.L. : Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016, Cilt 5.
12. United Nations Population Fund. 2013.
13. Türkiye’de Çocuk Gelin Sorunu. Malatyalı, Mk. 3, S.L. : Nesne Psikoloji Dergisi, 2014, Cilt 2.

14. Adölesan Gebelik Ve Adölesan Annelik. Aydın, D. 4, S.L. : Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013, Cilt 16.
15. Adolescent Pregnancy. Issues İnadolescent Health And Development. Department Of Child And Adolescent Health And Development. Geneva : Who , 2005.
16. Toplumsal Açıdan Çocuk Yaşta Evlilikler Gerçeği: Hemşire Ve Ebenin Sorumluluğu. Yakıt, E Ve Coşkun, Am. 3, S.L. : Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi, 2014, Cilt 11.
17. Türkiye’de Çocuk Gelinler Üzerine Bir Araştırma: Mersin Örneği. Durdu, Z Ve Yelboğa, Y. 44, S.L. : Uluslararası Sosyal Araştırma Dergisi, 2016, Cilt 9.
18. Teenage Pregnancy And Child Health İn Urban Sahel. Legrand, Tk Ve Mbacke, Cs. S.L. : Stud Fam Plann., 1993, Cilt 24.
19. Ekmekçi, A. Adölesan Gebelerde Benlik Sorunları Ve Benlik Saygısının İncelenmesi. İzmir : Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Mezuniyet Tezi, 2005.
20. Keskin, Uğur Ve Kıncı, Mehmet Ferdi. Adolesan Dönemi Ve Gebelikler. S.L. : Türkiye Klinikleri, 2018.
21. Investigating The Relationship Between Teenage Childbearing And Psychological Distress Using Longitudinal Evidence. Mollborn, S Ve Morningstar, E. 3, S.L. : Health Soc Behav, 2009, Cilt 50.
22. Dental Considerations İn Pregnancy-A Critical Review On The Oral Care. Hemalatha, Vt, Et Al. 5, S.L. : Journal Of Clinical And Diagnostic Research, 2013, Cilt 7.
23. Pregnancy And Lactation. Suresh, Lakshman Ve Radfar, Lida. S.L. : Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol Endod, 2004, Cilt 97.
24. Guideline On Oral Health Care For The Pregnant Adolescent. S.L. : American Academy Of Pediatric Dentistry, 2007.
25. Improving The Oral Health Of Pregnant Women And Young Children:Opportunities For Policymakers. S.L. : National Maternal And Child Oral Helath Policy Center , 2012.
26. Dental Health Care İn Pregnancy: A Survey And Literature. Jain, Deshraj, Et Al. 6, S.L. : International Journal Of Scientific Research, 2016, Cilt 15.

27. Adölesan Dönemi Beslenme Ve Sorunları. Aydenk Köseoğlu, Sabiha Zeynep Ve Tayfur, Aslı Çelebi. 2, S.L. : Jcp, 2017, Cilt 5.
28. Pekcan, Ag Ve Aslan, P. Adölesanlarda (Ergenlerde) Beslenme. Anne Ve Çocuk Beslenmesi. Eskişehir : Anadolu Üniversitesi Web-Ofset, 2011.
29. Adölesan Gebelik Ve Adölesan Annelik. Aydın, D. 4, S.L. : Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013, Cilt 16.
30. Adolescent Mother. Çınar, N Ve Hıra, S. 1, S.L. : Journal Of Human Rhythm, 2017, Cilt 3.
31. Nutrition İn Adolescent Pregnancy. Lenders, Cm, Mcelrath, Tf Ve Scholl, To. S.L. : Curr Opin Pediatr, 2000, Cilt 12.
32. Providing Quality Family Planning Services:Recommendations Of Cdc And The U.S. Gavin, L, Et Al. S.L. : Mmwr Recomm Rep, 2015, Cilt 63.
33. Beslenme Alışkanlıklarının Diş Sağlığı Üzerine Etkisi. Sürücüoğlu, Metin Saip Ve Kocadereli, İlken. 1, S.L. : Beslenme Ve Diyet Dergisi, 1994, Cilt 23.
34. Adolescent Pregnancy: A Review Of Dental Treatment Guidelines. Hilgers, Kelly K., Douglass, Joanna Ve Mathieu, Gregory P. 5, S.L. : Pediatric Dentistry, 2005, Cilt 25.
35. Oral Health Care During Pregnancy And Early Childhood Practice Guidelines. Kumar, Jayanth Ve Samelson, Renee. New York : New York State Department Of Health, 2006.
36. Adölesanlarda Cinsel Sağlık Ve Üreme Sağlığı. Kansu Çelik, Hatice, Özel, Şule Ve Engin Üstü, Yaprak. 4, S.L. : Jinekoloji - Obstetrik Ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 2018, Cilt 15.
37. Pregnancy: Physiological Changes And Considerations For Dental Patients. Tracy Mdellinger, H Ve Livingston, Mark. S.L. : Dent Clin N Am., 2006, Cilt 50.
38. The Pregnant Dental Patient:Evaluation And Management. Tarsitano, Bf Ve Rollings, Re. S.L. : Gen Dent, 1993, Cilt 41.
39. Gebelikte Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesinin Periodontal Durumla İlişkisi. Göktürk, Özge Ve Uçan Yarkaç, Fatma. 1, S.L. : Türkiye Klinikleri J Dental Sci, 2019, Cilt 25.

40. Sex Steroid Hormones And Cell Dynamics İn The Periodontium. . Mariotti, A. I, S.L. : Crit Rev Oral Biol Med, 1994, Cilt 5.
41. Pregnancy And Gingival Hyperplasia. Boyarova, Tv, Et Al. S.L. : Folia Med (Plovdiv), 2001, Cilt 43.
42. Pyogenic Granuloma On The Upper Lip: An Unusual Location. Gonçalves, Es, Et Al. S.L. : J Appl Oral Sci, 2010, Cilt 18.
43. Pyogenic Granuloma: Lobular Capillary Hemangioma İn The Upper Lip Of A 24-Month-Old Child: Case Report. Das Chagas, Ms, Et Al. S.L. : J Dent Child , 2009, Cilt 76.
44. Periodontal Disease And Preterm Delivery Of Low-Birth-Weight İnfants. Mcgaw, T. S.L. : J Can Dent Assoc, 2002, Cilt 68.
45. Hamilelikte Diş Eti İltihabı Ve Periodontal Hastalık. Samant, A, Et Al. 7, S.L. : Journal Of Periodontology , 1976, Cilt 47.
46. Experimental Gingivitis During Pregnancy And Postpartum: Clinical, Endocrinological, And Microbiological Aspects. Raber-Durlacher, Je, Van Steenberg, Tjm Ve Van Der, V. S.L. : J Clin Periodontol, 1994, Cilt 21.
47. Hamilelikte Diş Hareketliliği Değişiklikleri. Rateitschak, Klaus H. S.L. : Journal Of Periodontal Research, 1967.
48. Periodontal Disease, Preterm Birth And Low Birthweight. Khader, Ys Ve Ta'ani, Q. S.L. : Evidence-Based Dentistry, 2005.
49. Dental Prenatal Care İn Pregnancy. Saliba, Tânia Adas, Et Al. S.L. : Rev Gaúch Odontol, 2019, Cilt 67.
50. Maternal Physiology İn Pregnancy. Cruikshank, O Ve Hays, Pm. New York : Pregnancy İn Obstetrics, Normal And Problem Pregnancies, 1986.
51. Nausea And Vomiting Of Pregnancy İn An Evolutionary Perspective. Sherman, P Ve Flaxman, Sm. S.L. : Am J Obstet Gynecol, 2002, Cilt 185.
52. Motherhood And Dental Disease. Scheutz, F, Et Al. S.L. : Community Dent Health., 2002, Cilt 19.

53. Improving Women's Health And Perinatal Outcomes: The Impact Of Oral Diseases. Allston, Aa. S.L. : Women's And Children's Health Policy Center, 2001.
54. Oral Health Plan For New York State. S.L. : New York State Department Of Health., 2005.
55. Crall, Jj. Opportunities For Improving Maternal And Infant Health Through Prenatal Oral Health Care. Prenatal Care. S.L. : Cambridge: University Press, 2005.
56. Antepartum Dental Radiography And Infant Low Birth Weight. Hujoel, Pp, Et Al. 16, S.L. : Jama, 2004, Cilt 291.
57. Systemic Diseases Caused By Oral Infection. Li, X, Et Al. 4, S.L. : Clin Microbiol Rev, 2000, Cilt 13.
58. Maternal Oral Health. Paul, S. S.L. : Dent Clin North Am, 2001, Cilt 45.
59. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Philadelphia : Wb Saunders Co, 1994.
60. Adolescent Pregnancy Current Trends And Issues: 1998. S.L. : Pediatrics., 1999, Cilt 103.
61. Obstetrics And Gynecology Principles For Practice. Ling, Fw Ve Duff, P. S.L. : Ny: Mcgraw Hill, 2001, Cilt 58.
62. Prenatal Periodontal Hastalıklarda Güncel Yaklaşımlar Ve Hemşirelik Bakımı. Çağlar, Merve Ve Hotun Şahin, Nevin. 1, S.L. : Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020, Cilt 23.
63. Considerations In The Management Of The Pregnant Patient. Livingston, Hm, Dellinger Tm, Tm Ve Holder, R. S.L. : Spec Care Dentist., 1998, Cilt 18.
64. The Influence Of General Health And Socio Cultural Variables On The Periodontal Condition Of Pregnant Women. Machuca, G, Et Al. S.L. : J Periodontol, 1999, Cilt 70.
65. Radyasyonun Fetus Üzerine Etkileri. Ceylaner Bıçakçı, Beyhan. 4, S.L. : Türk Onkoloji Dergisi, 2009, Cilt 24.
66. Oral Health Care Considerations For The Pregnant Woman. Nayak, Ag, Denny, C Ve Veena, Km. 1, S.L. : Dent Update, 2012, Cilt 39.

67. The Pregnant Dental Patient. Singh, M. 4, S.L. : J Mass Dent Soc, 2012, Cilt 60.
68. Dental X-Ray Protection. Richards, Ag. S.L. : Dent Clin North Am, 1968.
69. An Update On Radiographic Practices:Information And Recommendations. Affairs., Ada Council Of Scientific. S.L. : J Am Dent Assoc., 2001.
70. Gebelik Ve Laktasyonda İlaçlar. Bulut, Sadullah Ve Ergın, Orhan. S.L. : Kartal Eğitim Ve Araştırma Klinikleri.
71. National High Blood Pressure Education Program:Working Group On High Blood Pressure İn Pregnancy. S.L. : Am J Obstet Gynecol, 1990.
72. Briggs, Gg, Freeman, Rk Ve Yaffe, Sj. Drugs İn Pregnancy And Lactation: A Reference Guide To Fetal And Neonatal Risk. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
73. Oral Administration Of Fluoride İn Pregnant Women, And The Relation Between Concentration İn Maternal Plasma And İn Amniotic Fluid. Brambilla, E, Et Al. S.L. : Arch Oral Biol., 1994, Cilt 39.
74. Prenatal Fluoridation. Fassman, Dk. S.L. : N Y State Dent J, 1993, Cilt 59.
75. Drug Use For The Pregnant Or Lactating Patient. Haas, Da, Pynn, Br Ve Sands, Td. S.L. : Gen Dent, 2000, Cilt 48.
76. Adolescent Pregnanc Current Trends And Issues:1998. Adolescence., Committee On. S.L. : Pediatrics., 1999, Cilt 103.
77. Massachusetts Oral Health Practice Guidelines For Pregnancy And Early Childhood. 2016.

CHAPTER
28

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Physiological and Pharmacological Bases of Bovine Uterine
Contractility (Halef Doğan, Muhterem Aydın)**

Physiological and Pharmacological Bases of Bovine Uterine Contractility

Halef DOĞAN, Muhterem AYDIN

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Veterinary Medicine, Tekirdag
Namik Kemal University, 59030, Suleymanpasa, Tekirdag, TURKEY*

halefdogan@gmail.com

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Veterinary Medicine, Firat
University, 23100, Elazığ, TURKEY*

muhteremac@gmail.com

The studies on the contractile activity of the uterus are of great importance to have knowledge about the contraction patterns of the uterus, to understand physiological processes, to develop new approaches in the treatment of uterine infections and uterine infertility cases and, to learn the effects of the agents with unknown effects and to reveal the secondary effects or side effects of the agents with known effects. In this chapter, a summary information about the contraction mechanism of the uterus, its contractile activity in different reproductive stages, scientific studies and the techniques used in clinical evaluation of the contractile activity of the uterus, factors affecting contractile activity and, the effects of some pharmacological agents are presented.

1. Contractile Activity of the Uterus

The contractile activity of the uterus is provided by the myometrium. Myometrial contractions are basically caused by the individual contraction of smooth muscle cells, which are also called as uterine myocytes (1,2,3). Hormonal, biochemical and neural factors have influenced myometrial contractions (4).

Uterine myocytes are the longest smooth muscle cells found in the body and it has a dynamic structure to adapt to the shape and size of the embryo with the formation and progression of pregnancy (5). As pregnancy progresses, uterine myocytes increase in length and reach their longest size at the end of pregnancy. After birth, during the involution of the tubular genital canal, the uterine myocytes become shorter in length and return to the pre-pregnancy state (6,7).

2. Physiology of Myometrial Contractions

Uterine myocytes have the ability to spontaneously contract and relax

regularly, in different amplitude, frequency and duration and in separate cycles, without hormonal and neural stimulation (1,2).

The formation and maintenance of the contractile activity of myocytes is explained with the excitation-contraction mechanism (8,9). This mechanism occurs in two different ways as *electro-mechanical coupling and pharmacomechanical coupling*. The contractions are basically provided by the temporary increase in intracellular calcium (Ca^{+2}) level initiated and controlled by the action potential formed in the membrane of the uterine myocytes (10-14).

In electromechanical coupling, basically, the increase in intracellular Ca^{+2} level creates depolarization in the plasma membrane (2,13). Similar to other inducible tissues, the action potential in the membrane of uterine myocytes is provided by the passage of sodium (Na^+), Ca^{+2} and chlorine (Cl^-) from extracellular to intracellular, and of potassium (K^+) from intracellular to extracellular. Sodium, Ca^{+2} and Cl^- are found more densely in the extracellular fluid, while K^+ is more dense in the intracellular fluid (2,3,15). However, the cell membrane is more permeable for the K^+ ion. With the spontaneous passage of potassium ions from intracellular to extracellular, an electrical charge difference occurs on the cell membrane (1,3). This is called action potential. Intracellular ion entry / exit occurs through active transport with selective Na^+ , K^+ , Cl^- ion channels and non-selective ion channels. With the generation of the action potential, the cell membrane is depolarized and voltage-gated Ca^{+2} channels are opened, thus allowing a significant amount of Ca^{+2} to enter the cell (1,12,13).

In pharmacomechanical coupling, the increase in Ca^{+2} ion level is achieved by receptor agonist binding rather than membrane depolarization (even if there is a membrane potential change) (2,16-18). The binding of agonists such as oxytocin or prostaglandins to its specialized receptor on the plasma membrane allows the G protein in the cell membrane to bind to *Guanosine triphosphate* and activates *phospholipase C*. *Phospholipase C* hydrolyzes *phosphatidyl inositol bisphosphate* in the cell membrane, thus forming *inositol triphosphate* and *diacylglycerol* as second messengers. *Inositol triphosphate* then binds to its specific receptor on the sarcoplasmic reticulum surface and increases the intracellular Ca^{+2} level (8,19). *Diacylglycerol*, on the other hand, activates *protein kinase C*, which is an important intracellular signal transmitter, to stimulate myocytes (2,3,17). One of the best examples of the pharmacomechanical coupling mechanism is that oxytocin, shows its effect by binding to its receptors in the myometrium (8).

Intracellular Ca^{+2} is stored by a special intracellular organelle, called the sarcoplasmic reticulum. The main physiological task of the sarcoplasmic reticulum in uterine myocytes is to keep the intracellular Ca^{+2} level at a certain level against the increase and decrease in the intracellular Ca^{+2} ion level and to store it until needed (20,21).

As a result of electromechanical coupling or pharmacomechanical coupling, a significant amount of Ca^{+2} entry is provided into the cell. Calcium binds to calmodulin and Calcium-Calmodulin complex is formed. The calcium-calmodulin complex then activates *myosin light chain kinase*, which phosphorylates the Serine amino acid which is found at the 19th position on the light chain of myosin, which is an intracellular protein that causes contraction to start mechanically (22,23). With the activation of this enzyme, cross bridges are established between actin and myosin proteins, and by hydrolysis of Mg-ATP, the energy required for contraction is supplied and contraction begins. In order for myometrial smooth muscle cells to enter the resting period, a different cytoplasmic enzyme, myosin light chain phosphatase, must dephosphorylate myosin phosphorylated. In order for this enzyme to become functional, repolarization must occur in the cell membrane and the intracellular Ca^{+2} level must decrease (1,2,8).

It is not known exactly how the contractions that simply start at the cellular level in uterine myocytes spread to the whole uterine tissue. It is thought that specialized cells (*pacemakers*) in the myometrium initiate rhythmic contractions in the whole tissue, as in the organs with smooth muscle cells such as the gastrointestinal system (interstitial *Cajal* cells) and urinary bladder (3,9,20). On the other hand, it is thought that some uterine myocytes may show pacemaker activity, although there is no difference in tissue location (2). In addition, *gap junctions* that provide electrical and metabolic communication between cells, have been reported to initiate rhythmic contractions in the whole tissue by providing simultaneous contraction of uterine myocytes (24,25). It has been reported that the number and functionality of gap junctions are under the control of hormones such as estrogen, progesterone and prostaglandin $\text{F2}\alpha$ (6,26).

3.Contractile Activity of the Uterus in Different Reproductive Stages

3.1.Contractile activity throughout the sexual cycle

The contractile activity of the uterus during the sexual cycle has been demonstrated in, in vivo and in vitro studies in humans and different animal species.

During the sexual cycle in cows, there are significant differences in uterine motility between different phases of the cycle. During the cycle, it has been reported that uterine motility is highest in the oestrus, and then the prooestrus, metoestrus and the second half of diestrus line up in decreasing order, the lowest period is the first half of the diestrus (27,28). It has been reported that contractility begins to increase in the early stage of the follicular phase and reaches its highest level during the oestrus phase, and

contractility begins to decrease with ovulation and reaches its lowest level in the luteal phase (29).

In the evaluation of the contractile activity of the uterus *in vivo*, besides the frequency, amplitude, and duration of contractions, the direction of contraction is also important. At the beginning of the oestrus, it has been reported that the direction of the contraction progresses are irregular contractions both from the cervix to the oviduct and from the oviduct to the cervix, and in the second half of the oestrus, the contractions progress simultaneously and regularly from the cervix to the oviduct (27,29). With the transition from the estrus to metestrus, contractile activity begins to decrease. Between 4th and 12th days of the cycle, the frequency of contractions is high and their amplitude is at the lowest level. During this period, the contraction direction cannot be determined since the contractions are not synchronous and regular. Starting from the 12th day of the cycle, which is the second half of the diestrus, the amplitude of the contractions increases, and then, increasing a little more in the following proestrus, it reaches the highest level in the oestrus (27,28).

The data of some studies investigating the changes in uterine contractility during the sexual cycle using the intrauterine pressure (IUP) measurement technique in cows are summarized in Table 1. In this studies, when the spontaneous contractility of the uterus at different periods of the cycle is evaluated in terms of the contraction frequency and contraction amplitude parameters, it is seen listed in descending order as the estrus, the metestrus, the proestrus, the early phase of the diestrus, the late phase of the diestrus, and the middle phase of the diestrus (27,30).

During the sexual cycle, uterine contractility is controlled by ovarian steroids (29-33). The contractile activity of the uterus is at the highest level in the oestrous phase of the cycle, while the plasma estradiol level is highest, and is at the lowest level in the diestrous phase, when the plasma progesterone level is at the highest. It is thought that the increase in uterine contractility during the proestrus may be due to a decrease in progesterone level or an increase in estradiol level in the blood after luteolysis (27). It has been reported that the positive effect of estradiol on uterine contractility during the oestrus period is for the reason that, it increases the expression of proteins responsible for contraction in uterine myocytes, the gap junction numbers and their functionality, and the pacemaker activity (26). It is reported that the decrease in the frequency of contractions outside the oestrous period is due to low pacemaker activity, and the relatively low amplitude is caused from a decrease in cellular communication (29).

Table 1. Results of different studies investigating the IUP measurements throughout the sexual cycle in cows with different techniques

	<i>Technique</i>	<i>Cycle phase (Day)</i>	<i>n</i>	<i>Frequency</i>	<i>Amplitude</i>	<i>Duration</i>
<i>Al-Eknh et al. (30)</i>	Closed System (Balloon)	Estrus (0)	7	35 ± 3,6 (hour)	9,5 ± 0,7 kPa	-
		Metestrus (1-3)	21	31,2 ± 2,1 (hour)	6,6 ± 0,6 kPa	-
		Early diestrus (4-11)	46	13,9 ± 2,3 (hour)	1,0 ± 0,2 kPa	-
		Mid-Diestrus (12-14)	42	1,2 ± 0,5 (hour)	0,1 ± 0,1 kPa	-
<i>Rodriguez-Martinez et al.(27)</i>	Microtransducer (Millar®)	Late Diestrus (15-17)	19	8,8 ± 2,3 (hour)	1,4 ± 0,5 kPa	-
		Proestrus (18-21)	14	30,4 ± 4,2 (hour)	5,3 ± 0,9 kPa	-
		Estrus (0)	7	5,5 ± 0,38 (10 min.)	107,2 ± 16,54 mmHg	65,8 ± 5,78 sec.
		Metestrus (1-3)	6	7,47 ± 0,76 (10 min.)	48,1 ± 3,89 mmHg	32,3 ± 3,58 sec.
<i>Cooper and Foote (34)</i>	Closed System (Balloon)	Diestrus 1 (4-12)	10	10,4 ± 1,14 (10 min.)	7,1 ± 1,87 mmHg	32,4 ± 3,06 sec.
		Diestrus 2 (13-17)	8	6,6 ± 0,62 (10 min.)	25,3 ± 3,31 mmHg	58,8 ± 8,79 sec.
		Proestrus (18-20)	5	6,6 ± 0,63 (10 min.)	53,1 ± 5,86 mmHg	59,1 ± 7,96 sec.
		Estrus (0)	13	7 ± 2 (10 min.)	31 ± 13 mmHg	0,9 ± 0,3 sec.
<i>Adler and Bleul (35)</i>	Microtransducer (Gastrobar®)	Diestrus (7)	13	9 ± 3 (10 min.)	11 ± 4 mmHg	0,6 ± 0,2 sec.
		Estrus	24	7,5 ± 2,89 (15 min.)	12,4 ± 13,23 mmHg	-
		Diestrus	24	5,2 ± 3,02 (15 min.)	3,2 ± 8,88 mmHg	-

3.2. Contractile activity of the uterus during pregnancy

Uterine volume adapts to the developing juvenile, placenta and increasing juvenile fluids depending on the formation and progression of pregnancy. This situation occurs with hyperplasia and hypertrophy in uterine myocytes and an increase in fibrous and elastic tissue, especially collagen, in myometrial tissue (38). During pregnancy, although the density and volume of uterine myocytes increase, the contractile activity of the uterus is suppressed due to the progestative effect, but does not stop completely (38,39). It is known that progesterone inhibits uterine contractility during pregnancy by reducing the number of *gap junctions* and functionality in the myometrium (40) and the number of oxytocin receptors (41,42).

The contractile activity of the uterus is variable at different stages of pregnancy. It is at the basal level in terms of preparing the ground for the formation of conceptus in early pregnancy (43). In the later stages of pregnancy, contractions are in the form of low frequency and long-term contraction cycles, which are defined as contractures. In the studies investigating the contractile activity of the uterus in the late period of pregnancy in cows (44), it has been reported that, three weeks before calving, the contractions were in very low frequency (0.3-0.5 / hour) and long-lasting (3-30 minutes), the amplitude of the contractions were 60-80 mmHg in the caudal part and 20-40 mmHg in the cranial part of the uterus, and also the contraction was progressing irregularly, unlike the contractions during delivery (39).

3.3. Contractile activity of the uterus at parturition

With the completion of the gestation period in cows, the fetus is fully developed and ready for birth (45). During pregnancy, uterine contractions, which are suppressed by various endocrine and autocrine mechanisms, turn into regular and severe contractions for the calf to exit the birth canal without being exposed to hypoxia or respiratory stress. Weak and asynchronous uterine contractions are reported to cause dystocia (46).

In the first period of parturition, when the cervix begins to loosen and dilate, the contractile activity of the uterus, which is in the resting period during pregnancy, gradually increases. This change is shaped by some hormonal changes such as the synthesis of estrogen and prostaglandins from placenta depending on the sudden increase of cortisol. Prostaglandins cause lysis of the corpus luteum, causing a rapid decrease in progesterone level in the maternal plasma. Hormonal changes that occur in the close-to-birth period provide the regulation of contractility by increasing the gap junction formation, activation of ion channels and receptor functions in the myometrium. (47,48).

In the second stage of birth, when the fetus leaves the uterus, the uterus becomes insensitive to the signals that allow the transition to the resting period. In this period, uterine activity is in the form of regular, prolonged and strong contractions (38,39). With the entrance of the fetus to the birth canal, depending on the pressure exerted by the cervix and anterior vagina, neurons are stimulated and oxytocin is released from the posterior lobe of the pituitary (*Ferguson reflex*) (45). From the time of the rupture of the placenta until the entrance of calf to cervical canal, contractions decrease relatively and the

uterus enters a more comfortable period. During the delivery of the calf, very intense and strong contractions (greater than 200 mmHg) occur. It is reported that the contractions are more frequent (20-30 contractions per hour) and the contraction duration is shorter (40-120 seconds) immediately after the calf is born (39).

3.4. Contractile activity of the uterus in postpartum period

In postpartum period, the contractile activity of the uterus is necessary for the removal of the placenta, drainage of lochia and uterine involution (46). Failure in the contractile activity of the uterus in postpartum period also predispose to uterine infections (49-51). The contractile activity of the uterus, which allows the uterine contents to be removed and involution to take place, continues for a few days after birth (52).

Immediately after the calf leaves the birth canal, the uterus goes into a short resting period and contractions begin again. In studies evaluating the contractile activity of the uterus in the postpartum period, it has been reported that the frequency and duration of contractions are similar, and the amplitude of the contractions varies between studies. In the study conducted by Kündig et al. (39), it is seen that, in the postpartum period, the contractions were, regular (20-30 contractions per hour), short (40-120 seconds) and their amplitude can reach to 100-200 mmHg after birth. In the study conducted by Martin et al. (53), it is reported that the contractions are 10-20 times per hour and the duration of contraction is 70-120 seconds, but the amplitude of the contractions is at the level of 15-25 mmHg. In the first 48 hours after birth, there is a constant decrease in the frequency and amplitude of contractions. This decrease is more obvious between 12 and 24 hours after birth (46,53).

Between 1st and 4th days after birth, the amplitude of the contractions increases to 120 mmHg and above, the interval of contractions is 5-60 minutes. Between 4th and 12th days after birth, both the frequency (0.2-0.5 per hour) and the amplitude (20-50 mmHg) of the contractions decrease, and between 12th and 13th days, stronger contractions, with a contraction frequency of 2-3 per hour occur (38). In the early puerperal period, the uterus is highly sensitive to uterotonic agents such as oxytocin, prostaglandin F_{2α}, estrogen and ergot alkaloids (6).

4. Techniques Used to Measure the Uterine Contractile Activity

The mechanical activity of the uterus; in addition to leading scientific studies such as, the development of new pharmacological agents, the investigation of the on-target effects and off-target side effects of drugs on the uterine contractility and revealing of the effect mechanism of different agents and hormones with known clinical efficacy (6,54); is also used as an important clinical tool in human medicine, at parturition and postpartum follow-up periods (55). Mechanical activity of the uterus; evaluated using different techniques *in vitro*, *in situ* and *in vivo* (6,46).

Myometrial contractility is evaluated, *in vitro* conditions, using isotonic or isometric measurement techniques applied on myometrial strips prepared from the uterus or uterus removed from the body. For this purpose, the prepared myometrial strips are kept in a certain amount of gassed,

appropriate nutrient solution, while the isometric force transducer is connected and the tension that occurs during contraction is recorded (6). Isometric force transducer transfers the mechanical voltage in the form of electrical data to the data acquisition unit. Electrical data is converted into graphical and mathematical data in software programs. Although *in vitro* studies have some advantages in terms of application and control of variables (6), they have some disadvantages in terms of evaluating the relationship between the existing metabolic and hormonal profile (46). For this reason, in the evaluation of the data obtained from *in vitro* techniques, the organism should be considered as a whole and the clinical significance and reflections should be carefully determined.

The use of *in situ* techniques to evaluate the mechanical activity of the uterus is not prevalent. In *in situ* techniques, under anesthesia, after opening the abdominal cavity with laparotomy, the uterine horns are removed from the abdominal cavity and uterine contractions can be monitored visually or with various techniques on the intact uterus (56,57).

In the evaluation of the mechanical activity of the uterus with *in vivo* techniques; rectal palpation, tocodynamometry, electromyography, strain measurement recording, ultrasonography and IUP measurement methods are used.

Compared to *in vitro* and *in situ* techniques, it is seen that *in vivo* techniques allow for longer observation times, are repeatable and reflect the current physiological conditions. On the other hand, in *in vivo* techniques, there are many hard-to-control factors that affect the accuracy and reliability of the data. Therefore, when evaluating the mechanical activity of the uterus with *in vivo* techniques, together with a serious control, a careful analysis of the data is required (46).

4.1. Intrauterine Pressure (IUP) Measurement Technique

The principle of the IUP measurement technique, which is also called internal tocography or intraluminal tocography, is based on Laplace's and Pascal's laws. According to *Laplace's* pressure law, in a liquid or gas-filled closed system, the pressure inside the system is created by the wall tension, while according to *Pascal's* law, the pressure inside the system is equal at all points in a closed system. According to these two basic pressure laws, the current tonicity of the uterus and the wall tension created during contraction cause pressure changes in the uterus. The pressure, which is equal in all points of the uterus, is measured with different techniques and intrauterine pressure changes are revealed (46). It has been reported that the IUP measurement technique is an important tool in evaluating the myometrial contractions. Intrauterine pressure measurement is performed with open catheter systems, closed catheter systems and microtransducers.

4.1.1. Closed catheter systems

In measuring the intrauterine pressure with closed catheter systems, rubber balloons, micro balloons or membranes attached to the tip of the catheters to be placed in the uterus are used (46,58,59). In closed catheter systems, first the catheter is placed in the area where the measurement will be recorded. Then, the balloon or membrane at the catheter tip is inflated with

air or liquid (usually 0.9% NaCl or distilled water) until the basal pressure is reached, and pressure changes are monitored (46,60,61).

However, the data obtained with this method are not reliable due to changes in uterine volume, amount of fluid or air delivered, or basal pressure. Pressure differences cannot be obtained quickly and precisely in closed catheter systems. Another disadvantage of this method is local prostaglandin secretion with the effect of the balloon irritating the endometrium. On the other hand, closed catheter systems have some advantages. In these systems, there is no possibility for the blockage of the catheter due to the fluids and tissue residues in the uterus. Using the same balloon catheter in repeated measurements is more reliable in terms of comparing the data (46).

4.1.2. Open catheter systems

The facts that the data obtained with closed catheter systems are not reliable and objective and that the balloon or micro balloon in the uterus has erroneous results due to the stimulating effect of the endometrium makes open catheter systems more advantageous. Vinyl or polyethylene catheters with open ends are used to measure intrauterine pressure with open catheter systems (46). In addition, in studies investigating the contractile activity of the non-pregnant human uterus (61,62), it is seen that the catheters are used, the tips of which are closed with synthetic polyvinyl sponges to prevent catheter obstructions. In open catheter systems, pressure changes in the uterus can be reflected to the external pressure sensor by means of isotonic serum, heparinized serum or distilled water administered into the catheter.

The open catheter system is more advantageous than the closed catheter system for the reasons that the data obtained is more accurate, reliable and easier to apply (61,63). Additionally, the use of the open catheter technique in the studies on uterine contractility in animals has become widespread because of the fact that the micro transducer system is expensive and sensitive.

4.1.3. Microtransducer catheter systems

As the changes in the IUP measurement with the microtransducer are directly transferred to the data acquisition unit and external artifacts are minimized, it provides faster and more reliable results (27,64). However, in studies investigating the contractile activity of the uterus in farm animals, its use is limited because it is very expensive (46). There are different microtransducer systems commercially available, such as *Intran Plus*®, *Millar*® and *SmartPill*®.

5. Factors Affecting the Contractile Activity of the Uterus

The contractile activity of the uterus is affected by external stimuli, care and feeding condition, metabolic and hormonal changes and genetic factors. It is known that some pharmacological agents have an effect on myometrial activity. There are many studies on the *in vitro* and *in vivo* effects of various pharmacological agents, such as, antibiotics, anti-inflammatories, hormones and β_2 receptor agonists (isoxsuprine, clenbuterol, ritodrine) on the

contractile activity of the uterus at different reproductive stages in various animal species.

5.1. The effect of some antibiotics on the contractile activity of the uterus

Although antibiotics are used locally or systemically in the treatment of infections, they can also be used in combination with anti-inflammatories or hormones. Some of the antibiotics used may have antibacterial effects, as well as anti-inflammatory, immunostimulating and regulating oxidative status (65). Studies have shown that some antibiotics, thanks to their various mechanisms, have also a direct effect on smooth muscle cells, as well as their antibacterial effect (66,67).

In *in vitro* studies using isolated non-pregnant cow uterus, on both spontaneous and also oxytocin or PGF_{2α}-induced contractions; it is reported that, gentamicin sulfate has a dose-dependent inhibitory effect (68), ceftiofur reduces the frequency of contractions but does not affect the amplitude, and increases the area under the curve at high doses, and consequently increases contractile activity (54).

Low doses of erythromycin have been reported to increase the frequency and decrease the amplitude of contractions in oxytocin-induced uterine contractions, and at high doses, reduce both the frequency and the amplitude of the contractions (69).

In an *in vitro* study in which the effect of amoxicillin, enrofloxacin and rifaximin on bovine uterine contractility was investigated (65), it is reported that amoxicillin inhibits the contractile activity of the uterus in both the follicular and luteal period, enrofloxacin increases it in a dose-dependent manner, and rifaximin increases contractile activity in follicular phase uterus, and inhibits it in luteal phase uterus.

Studies show that antibiotics used in the treatment of infectious diseases in cows may have different effects on uterine contractility. Therefore, in the treatment of infections especially during pregnancy and postpartum period, besides the appropriate antibiotic selection for the pathogen, its effects on uterine contractility should also be considered (6,37,54).

5.2. The effect of some anti-inflammatory agents on the contractile activity of the uterus

Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce clinical symptoms and side effects associated with the disease occurring from the synthesis of inflammatory mediators and prostaglandins, and accelerate the healing process. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agents show their effects by inhibiting prostaglandin synthesis. They show this effect by inhibiting the enzymes cyclooxygenase 1 (COX-1) and cyclooxygenase 2 (COX-2), which provide prostaglandin synthesis from arachidonic acid in the inflammatory state (70). There are numerous *in vitro* (71-74) and *in vivo* (75-77) studies showing that non-steroidal anti-inflammatory agents such as meloxicam, naproxen, flunixin meglumine, nimesulide, indomethacin, celecoxip and ibuprofen inhibit the contractile activity of the uterus. Non-steroidal anti-inflammatory agents are reported to suppress the contractile activity of the uterus by inhibiting prostaglandin synthesis (6). In addition to the known effects of non-steroidal anti-inflammatory agents, they are also

used as tocolytic effects in reproductive purpose, in prevention of abortion and preterm birth (78,79), in embryo transfer (80-83), and in the treatment of dysmenorrhea and infertility (70) in women.

5.3. The effect of some reproductive hormones on the contractile activity of the uterus

Oxytocin is a uterotonic hormone released from the anterior lobe of the pituitary. The effect of oxytocin on the uterus is mediated by myometrial oxytocin receptors regulated by many factors (8). The number and sensitivity of oxytocin receptors increase in myometrium under estrogenic effect. This increase can be prevented by administering progesterone after estrogen administration. This shows the importance of estrogen-progesterone ratio in the sensitivity of the uterus to oxytocin (84). While the number and functionality of oxytocin receptors in the myometrium is low in the early stages of pregnancy (41,42), it increases significantly with the increase of estrogenic activity in the later stages of pregnancy (85). Oxytocin receptors are known to exist in *gap junctions*. Oxytocin ensures the coordination of myometrial contractions at parturition by connecting to *gap junction* proteins and causes increased permeability of *gap junctions* and as a result, plays an important role in the occurrence of delivery (86). Increased oxytocin level at parturition causes the secretion of prostaglandins from the placenta and indirectly contributes to the increase in uterine contractility (87,88). Oxytocin increases uterine contractility at different reproductive stages (89,90).

Progesterone inhibits uterine contractility. This effect of progesterone occurs by reducing the number of gap junctions and functionality in the myometrium, inhibiting the biosynthesis of prostaglandins, and decreasing the expression of ion channels and oxytocin receptors (8,40,91). During pregnancy, uterine contractions are controlled with progestative effect and thus the pregnancy is smoothly maintained (92). Exogenous progesterone administration reduces the mechanical activity of the uterus in the cyclic and postpartum period. Postpartum progesterone administration is known to cause delay in uterine involution (93-95). It has been reported that uterine contractility is at the lowest level during the diestrus period dominated by progesterone, and similarly, vaginal progesterone administration in humans, two days before embryo transfer, significantly reduces uterine contractions during embryo transfer (96).

Estrogen, unlike P4, increases uterine contractility by increasing the number and functionality of oxytocin receptors and gap junctions, and prostaglandins biosynthesis (8,40,91). As the gestational period approaches to the end, the increase in estrogen level and decrease in progesterone level have a stimulating effect on the contractile activity of the uterus, initiating the contractions required to remove the fetus with delivery (31,92). Blood estrogen-progesterone ratio and receptor densities are among the important reasons for the higher contractile activity of the uterus in the follicular stage of the sexual cycle compared to the luteal stage (27). The contractility and tone of the uterus in the estrogenic phase increase significantly (27,29,30,97,98).

It is believed that the suppressive effect of luteinizing hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (hCG) on myometrial contractions is achieved by binding to its receptors in the myometrium and causing the production of PGE₂ by cyclooxygenase enzymes (99,100).

Prostaglandins are tissue hormones, and they are autocooid hormones secreted from the endometrium towards the end of the diestrus period of the sexual cycle and act locally without participating in the general circulation. They are produced from arachidonic acid by means of cyclooxygenase enzymes. Prostaglandins play a critical role in regulating the sexual cycle. In addition, they are secreted at birth, in the postpartum period and in inflammatory conditions of the genital organs. The effects of prostaglandins on uterine contractility have been demonstrated by *in vivo* and *in vitro* studies.

With *in vivo* and *in vitro* studies, in different stages of the sexual cycle, the effects of natural analogues, such as PGF_{2α} (34-101) and PGE₂ (36,102), and synthetic analogues, such as d-cloprostenol (29, 101), dl-cloprostenol (102), dinoprost (102) and fenprostalene (103) were investigated on uterine contractility, depending on the dosage and route of administration.

It is stated that the different effects of prostaglandin analogs on uterine contractility may be related to half-life, receptor affinity and individual receptor density in the uterus (102). Some researchers (104-106) reported that some PGF_{2α} analogues in postpartum cows may increase uterine contractility depending on the postpartum period and dose, while some researchers (107,108) reported that they have no effect on contractile activity. At the same time, the route of administration of prostaglandins can have different effects on uterine contractility (29,109).

In a study investigating the effects of PGF_{2α}, PGE₂ and cloprostenol on uterine contractility at different stages of the sexual cycle (101), agents were administered intravenously at a dose of 10% of the luteolytic dose and it is reported that PGF_{2α} and PGE₂ increase contractility, and cloprostenol has no effect on it. In the study conducted by Eiler et al. (103), it is reported that in *in vivo* conditions, fenprostalene does not have an uterotonic effect at luteolytic dose in cows in cyclic and postpartum periods, and increases uterine contractility under *in vitro* conditions. In the study conducted by Cooper et al. (34), it was reported that 25 mg of PGF_{2α} administration increased uterine contractility in animals in oestrus and diestrus.

It is reported that GnRH has a regulatory effect on *in vitro* myometrial contractions in cows (110), and it is a dose-dependent inhibitor effect on myometrial contractions induced by oxytocin and acetylcholine in pregnant and non-pregnant rats (111). In *in vitro* studies using bovine myometrial strips (110, 112), it is reported that increasing doses of GnRH increase myometrial contractions in follicular phase, and GnRH does not have an effect on myometrial strips in the luteal phase. In the same study, it is reported that, after GnRH antagonist administration in follicular and luteal phase strips, adding increasing doses of GnRH to the organ bath, does not affect myometrial contractions.

References

1. Wray S. Insights into the uterus. *Exp Physiol* 2007; 92: 621-631.
2. Otaibi MA. The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. *Calcium Signalling* 2014; 1 (2): 70-75.
3. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (6): 725-744.
4. Crankshaw DJ. Pharmacological techniques for the in vitro study of the uterus. *J Pharm Tox Methods* 2001; 45: 123-140.
5. Gürler H, Fındık M. Dişi üreme sisteminin morfolojisi. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (Editörler). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Bölüm 1. İneklerde Doğum ve Jinekoloji 2. Baskı, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti* 2015: 3-11.
6. Saat N. Gebe olmayan izole sığır kontraksiyonları üzerine ceftiofur ve meloxicam'ın etkileri. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
7. Noakes DE (2009), The puerperium. In: *Veterinary Reproduction and Obstetrics, 9th Edition*, 194-205.
8. Egarter CH, Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6 (4): 755-769.
9. Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18: 289-295.
10. Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993; 264 (1-1): 1-18.
11. Parkington HC, Tonta MA, Brennecke SP, et al. Contractile activity, membrane potential, and cytoplasmic calcium in human uterine smooth muscle in the third trimester of pregnancy and during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1445-51.
12. Wray S, Jones K, Kupittayanat S, et al. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10 (5): 252-264.
13. Taggart MJ, Burdyga T, Heaton R, et al. Stimulus-dependent modulation of smooth muscle intracellular calcium and force by altered intracellular pH. *Pflügers Arch* 1996; 432: 803-811.

14. Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanism. *J Physiol* 2008; 586 (21): 5047-5061.
15. Noyan A (2005), *Kas fizyolojisi, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, Medipres yayıncılık, Ankara.
16. Shmygol A, Gullam J, Blanks A, et al. Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27 (7): 827-832.
17. Somlyo AP, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand* 1998; 164: 437-448.
18. Fuchs AR. Plasma Membrane Receptors Regulating Myometrial Contractility and Their Hormonal Modulation. *Semin Perinatol* 1995; 19 (1): 15-30.
19. Sanborn BM. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7 (1): 4-11.
20. Wray S, Kupittayanat S, Shmygol A, et al. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol* 2001; 86 (2): 239-246.
21. Carsten ME. Role of calcium binding by sarcoplasmic reticulum in the contraction and relaxation of uterine smooth muscle. *J Gen Physiol* 1969; 53: 414-426.
22. Bernal AL. Mechanisms of labour-biochemical aspects. *Int J Obstet Gynecol* 2003; 110 (20): 39-45.
23. Word RA, Stull JT, Casey L, et al. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 1993; 92: 29-37.
24. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, et al. Role of gap junctions and Nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol* 1995; 19 (1): 41-51.
25. Young RC. Myocytes, Myometrium, and Uterine Contractions. *Reproductive Biomechanics* 2007; 1101: 72-84.
26. Wathes DC, Porter DG. Effect of uterine distension and oestrogen treatment on gap junction formation in the myometrium of the rat. *J Reprod Fert* 1982; 65: 497-505.

27. Rodriguez-Martinez H, McKenna D, Weston G, et al. Uterine motility in the cow during the estrous cycle, 1. Spontaneous activity. *Theriogenology* 1987; 27 (2): 337-348.
28. Ruckebusch Y, Bayard F. Motility of the oviduct and uterus of the cow during the oestrous cycle. *J Reprod Fert* 1975; 43: 23-32.
29. Langendijk P, Bouwman EG, Soede NM, et al. Myometrial activity around estrus in sows: spontaneous activity and effects of estrogens, cloprostenol, seminal plasma and clenbuterol. *Theriogenology* 2002; 57: 1563-1577.
30. Al-Eknaah MM, Noakes DE. Uterine activity in cows during the oestrous cycle, after ovariectomy and following exogenous oestradiol and progesterone. *Br Vet J* 1989; 145: 328-336.
31. Mesiano S, Welsh TN. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18: 321-331.
32. Bonafos LD, Kot K, Ginther OJ. Physical characteristics of the uterus during the bovine estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology* 1995; 43: 713-721.
33. Wray S, Noble K. Sex hormones and excitation-contraction coupling in the uterus: the effects of oestrous and hormones. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 451-461.
34. Cooper MD, Foote RH. Effect of oxytocin, prostaglandin F_{2α} and reproductive tract manipulations on uterine contractility in holstein cows on days 0 and 7 of the estrous cycle. *J Anim Sci* 1986; 63: 151-161.
35. Adler M, Bleul U. Effect of carbetocin, oxytocin and prostaglandin E₂ and F_{2α} on intrauterine pressure in cows in dioestrus and oestrus. *Tierarztl Prax* 2015; 43: 15-24.
36. Hirsbrunner G, Eicher R, Küpfer U, et al. Effect of different doses of prostaglandin E₂ on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 2000; 54: 291-303.
37. Hirsbrunner G, Knutti Bi Küpfer U, et al. Effect of prostaglandin E₂, DL-cloprostenol, and prostaglandin E₂ in combination with D-cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. *Anim Reprod Sci* 2003; 79: 17-32.

38. Martin LG. An in vitro study on the myometrial contractility in dairy cattle before calving and after postpartum LPS infusion. Relation to blood progesterone and estradiol-17B levels. PhD thesis, Hannover: University of Veterinary Medicine Hannover, 2013.
39. Kündig H, Thun R, Zerobin K. The uterine motility in cattle during late pregnancy, labor and puerperium. II. Drug modification. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1990; 132 (9): 515-524.
40. Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238 (3): 81-89.
41. Jenner LJ, Parkinson TJ, Lamming GE. Uterine oxytocin receptors in cyclic and pregnant cows. *J Reprod Fertil* 1991; 91: 49-58.
42. Robinson RS, Mann GE, Lamming GE, et al. The effect of pregnancy on the expression of uterine oxytocin, oestrogen and progesterone receptors during early pregnancy in the cow. *Journal of Endocrinology* 1999; 160: 21-33.
43. Elli M, Gaffuri B, Frigerio A, et al. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. *Reproduction* 2001; 121: 151154.
44. Taverne MAM, Breeveld-Dwarkasing VNA, Dissel-Emiliani FMF, et al. Between prepartum luteolysis and onset of expulsion. *Dom Anim Endocrinol* 2002; 23: 329337.
45. Taşal İ, Şendağ S. Doğum. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (Editörler). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Bölüm 1. İneklerde Doğum ve Jinekoloji 2. Baskı*, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti 2015: 177-194.
46. Bajcsy AC. Physiological and clinical aspects of uterine contractility during the postpartum period in cows, PhD thesis, Utrecht: Utrecht University, 2005.
47. Lye SJ. Initiation of parturition. *Anim Reprod Sci* 1996; 42: 495-503.
48. Janszen BPM, Knijin H, Van Der Weyden GC, et al. Flumethason-induced calving is preceded by a period of myometrial inhibition during luteolysis. *Biol Reprod* 1990; 43: 466-471.
49. Sheldon IM, Dobson H. Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83: 295-306.

50. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, et al. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006; 65 (8): 1516-1530.
51. Silvestre FT, Risco CA, Lopez M, et al. Use of increasing doses of a deradable Deslorelin implant to enhance uterine involution in postpartum lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2009; 116: 196-212.
52. Öcal H (2007), Puerperal dönem ve sorunları, Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, 6. Baskı, Medisan Yayınevi, 213-231.
53. Martin LR, Williams WF, Russek E, et al. Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology* 1981; 15: 513-524.
54. Saat N, Öcal H. Gebe olmayan izole sığır uterus kontraksiyonları üzerine ceftiofur'un etkileri. *FÜ Sağ Bil Vet Derg* 2015; 29 (1): 31-36.
55. McCormick ML, Sanghvi HCG, Kinzie B, et al. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 267-275.
56. Saameli K. Quantitative comparison between oxytocin and four related neurohypophysial peptides on the human uterus in situ. *Brit J Pharmacol* 1964; 23: 176-183.
57. Katsuki Y, Kaga N, Kakinuma C, et al. Ability of intrauterine bacterial lipopolysaccharide to cause in situ uterine contractions in pregnant rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 26-32.
58. Jordan WJ. The puerperium of the cow: A study of uterine motility. *J Comp Path* 1952; 62: 54-68.
59. Perez R, Garcia M, Arias P, et al. Inhibition of xylazine induced uterine contractility by clenbuterol and nifedipine. *Res Vet Sci* 1997; 63: 73-76.
60. Garrett WJ. Some observations on the human myometrial cycle. *J Physiol* 1956; 132: 553-558.
61. Braaksma JT, Janssens J, Eskes KAB, et al. Accurate pressure recording in the nonpregnant human uterus. A comparison of open and closed tip catheters. *Europ J Obstet Gynec* 1971, 6: 195-206.
62. Bengtsson LPH. The sponge-tipped catheter- A modification of the open end catheter for recording of myometrial activity in vivo. *J Reprod Fert* 1968; 16: 115-118.

63. Bajcsy AC, Van der Weijden GC, Doornenbal A, et al. Validation of pressure measurements and electromyographic results for the uterus of cattle during the early postpartum period. *AJVR* 2005; 66 (9): 1605-1615.
64. Akerlund M, Bengtsson LPH, Ulmsten U. Recording of myometrial activity in the non-pregnant human uterus by a micro-transducer catheter. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57: 429-433.
65. Piccinno M, Rizzo A, Maselli MA, et al. Modulatory effect of three antibiotics on uterus bovine contractility in vitro and likely therapeutic approaches in reproduction. *Theriogenology* 2014; 82: 1287-1295.
66. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor signaling pathway. *Endocr Rev* 1999; 20 (4): 435-459.
67. Mitchell BF, Mitchell JM, Chowdhury J, et al. Metabolites of progesterone and the pregnane X receptor: a novel pathway regulating uterine contractility in pregnancy?. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (4): 1304-1313.
68. Ocal H, Yuksel M, Ayar A. Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. *Anim Reprod Sci* 2004; 84: 269-277.
69. Servi K, Kara H. Oksitosinle uyarılan in vitro sığır miyometriyumuna üzerine eritromisin farklı dozlarının etkileri. *FÜ Sağ Bil Derg* 2001; 15: 179-184.
70. Livshits A, Seidman DS. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Gynecology. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2082-2089.
71. Sawdy RJ, Sullivan MHF, Bennett PR. The effects of non-steroidal anti-inflammatory compounds on human myometrial contractility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 33-40.
72. Slattery MM, Friel AM, Healy DG, et al. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (4): 563-569.
73. Yousif MH, Thulesius O. Tocolytic effect of cyclooxygenase-2 inhibitor, Meloxicam: studies on uterine contractions in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50 (6): 681-685.
74. Csapo AI, Csapo EE. The "prostaglandin step", a bottleneck in the activation of the uterus. *Life Sci* 1974; 14 (4): 719-724.

75. Rac VE, Small C, Scott CA, et al. Meloxicam effectively inhibits preterm labor uterine contractions in a chronically catheterized pregnant sheep model: impact on fetal blood flow and fetal-maternal physiologic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (2): 528-534.
76. Csapo AI. Inhibition of prostaglandin synthesis and contractility in the rabbit and rat uterus by ibuprofen. *Prostaglandins* 1977; 13 (4): 735-743.
77. Csapo AI, Pulkkinen MO, Henzl MR. The effect of naproxen-sodium on the intrauterine pressure and menstrual pain of dysmenorrhoeic patients. *Prostaglandins* 1977; 13 (1): 193-199.
78. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (4): 981-988.
79. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (5): 1255-1265.
80. Schlapp G, Goyeneche L, Fernandez G, et al. Administration of the nonsteroidal antiinflammatory drug tolfenamic acid at embryo transfer improves maintenance of pregnancy and embryo survival in recipient mice. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (2): 271-275.
81. Koblicke P, Budik S, Müller J, et al. Practical experience with the treatment of recipient mares with a non-steroidal anti-inflammatory drug in an equine embryo transfer programme. *Reprod Domest Anim* 2010; 45 (6): 1039-1041.
82. Aguiar TS, Araujo CV, Tirloni RR, et al. Effect of meloxicam on pregnancy rate of recipient heifers following transfer of in vitro produced embryos. *Reprod Domest Anim* 2013; 48 (6): 984-988.
83. Scenna FN, Hockett ME, Towns TM, et al. Influence of a prostaglandin synthesis inhibitor administered at an embryo transfer on pregnancy rates of recipient cows. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005; 78 (1-4): 38-45.
84. Nissenson R, Flouret G, Hechter O. Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75 (4): 2044-2048.
85. Fuchs AR, Helmer H, Behrens O, et al. Oxytocin and bovine parturition: a steep rise in endometrial oxytocin receptors precedes onset of labor. *Biol Reprod* 1992; 47 (6): 937-944.

86. Garfield RE, Beier S. Increased myometrial responsiveness to oxytocin during term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 (2): 454-461.
87. Chan WY. Uterine and placental prostaglandins and their modulation of oxytocin sensitivity and contractility in the parturient uterus. *Biol Reprod* 1983; 29 (3): 680-688.
88. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37 (9): 567-568.
89. Aik SS. Bovine uterine pressure and the response to oxytocin as measured by a new apparatus. PhD thesis, Palmerston: Massey University, 1980.
90. Houdeau E, Raynal P, Marnet PG, et al. Plasma levels of cortisol and oxytocin, and uterine activity after cervical artificial insemination in the ewe. *Reprod Nutr Dev* 2002; 42 (4): 381-392.
91. Petrocelli T, Lye SJ. Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. *Endocrinology* 1993; 133 (1): 284-290.
92. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4 (5): 673-695.
93. Marion GB, Norwood JS, Gier HT. Uterus of the cow after parturition: Factors affecting regression. *Am J Vet Res.* 29 (1): 71-75.
94. Fosgate OT, Cameron NW, McLeod RJ. Influence of 17-alpha-hydroxyprogesterone-n-caproate upon postpartum reproductive activity in the bovine. *J Anim Sci* 1962; 21: 791-793.
95. Goodall FR. Progesterone retards post partum involution of the rabbit myometrium. *Science* 1966; 152; 356-358.
96. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, et al. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 75 (6): 1136-1140.
97. Maltaris T, Dittrich R, Widjaja W, et al. The role of oestradiol swine uterus. *Reprod Dom Anim* 2006; 41: 522-526.
98. Burton MJ, Dziuk HE, Fahning L, et al. Effects of oestradiol cypionate on spontaneous and oxytocin-stimulated postpartum myometrial activity in the cow. *Br Vet J* 1990; 146: 309-315.

99. Shemesh M. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction* 2001; 121 (6): 835-842.
100. Shemesh M, Mizrahi D, Gurevich M, et al. Functional importance of bovine uterine and vascular LH/hCG receptors. *Semin Reprod Med* 2001; 19 (1): 87-96.
101. Rodriguez-Martinez H, Ko J, McKenna D, et al. Uterine motility in the cow during the estrous cycle. II. Comparative effects of prostaglandins F_{2α}, E₂ and cloprostenol. *Theriogenology* 1987; 27 (2): 349-358.
102. Hirsbrunner G, Küpfer U, Burkhardt H, et al. Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 1998; 50 (3): 445-455.
103. Eiler H, Byrd WH, Hopkins FM. Uterokinetic activity of fenprostalene (a prostaglandin F_{2α} analog) in vivo and in vitro in the bovine. *Theriogenology* 1989; 32 (5): 755-765.
104. Burton MJ, Herschler C, Dziuk HE, et al. Effect of fenprostalene on postpartum myometrial activity in dairy cows with normal or delayed placental expulsion. *Br Vet J* 1987; 143: 549-554.
105. Gajewski Z, Thun R, Faundez R, et al. Uterine motility in the cow during puerperium. *Reprod Dom Anim* 1999; 34: 185-191.
106. Eiler H, Oden J, Schaub R, et al. Refractoriness of both uterus and mammary gland of the cow to prostaglandin F_{2α} administration: P clinical application. *Am J Vet Res* 1981; 42 (2): 314-317.
107. Eiler H, Hopkins FM, Armstrong-Backus CS, et al. Uterotonic effect of prostaglandin F_{2α} and oxytocin on the postpartum cow. *Am J Vet Res* 1984; 45 (5): 1011-1014.
108. Guilbault LA, Villeneuve P, Dufour JJ. Failure of exogenous prostaglandin F_{2α} to enhance uterine involution in beef cows. *Can J Anim Sci* 1988; 68: 669-676.
109. Silvestre FT. Reproductive, ovarian and uterine responses to a GnRH-agonist (Deslorelin) implant during and after the postpartum summer heat-stress period in dairy cattle. MSc Thesis, Florida: University of Florida, 2003.
110. Giammarino A, Manera M, Robbe D, et al. The effect of GnRH on in vitro bovine myometrial activity. *Anim Reprod Sci* 2009; 112: 325-333.

111. Medeiros YS, Calixto JB, Ballejo G. Inhibitory effect of GnRH on isolated rat uterine muscle contractility. *Life Sci* 1988; 42 (21): 2055-2062.
112. Manera M, Robbe D, Grotta L, et al. Evaluation of in vitro GnRH effects on spontaneous contractions of the bovine myometrium. *Vet Res Commun* 2009; 33 (1): 193-196.

CHAPTER
29

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Kardiyak Tutulum Gelişen Behçet Hastalarında Tanı Ve
Tedavi Yaklaşımı (Reşit Coşkun)**

Kardiyak Tutulum Gelişen Behçet Hastalarında Tanı Ve Tedavi Yaklaşımı

Reşit Coşkun

*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Erzincan/Türkiye, r_coskun79@hotmail.com*

1. Giriş

Behçet Hastalığı (BH) veya Behçet sendromu ilk defa Türk hekim Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (1). BH, tekrarlayan oral ve genital ülserler, sinovit ve oküler tutulumun yanı sıra kardiyovasküler sistem dahil birçok sistemi etkileyebilen yaygın vaskülit tablosudur (2). Hastalığın oluşumunda arter ve venlerde meydana gelen enflamatuar yanıt suçlanmaktadır. Hastalığın prognozu hafif deri ve mukozal lezyon tutulumundan hayatı tehdit eden pulmoner arter anevrizma ve trombüsü veya merkezi sinir sistemi lezyonları şeklinde geniş yelpazede değişkenlik gösterebilir (4). BH'nda kalp tutulumu koroner arterit ve/veya miyokart enfarktüsü, kapak hastalığı, intrakardiyak trombüs, endokardit, miyokardit, perikardit şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda endomiyokardiyal fibrozisi de içeren sol ventrikül disfonksiyonu tanımlanmıştır (5). Bu veriler ışığında BH'na bağlı kardiyovasküler tutulumuna yaklaşım ile ilgili derleme hazırladım.

2. Epidemiyoloji ve Patogenez

BH çoğunlukla Akdeniz havzası ve doğu Asya etnik gruplarını etkilemektedir. Hastalık en yüksek prevalansı yaklaşık 200/100.000 ile Türkiye'de görülmektedir. Ortalama 13- 20/100,000 prevalans değeriyle Japonya, Kore, İran, Irak ve Suudi Arabistan gibi eski ipek yolu üzerinde olan ülkelerde sıkça izlenmektedir. Avrupa'da BH Asya kıtasına nazaran daha az görülmesine rağmen, prevalans güney enlemlerde belirgin artış göstermektedir (6). Human leukocyte antigen (HLA)-B51 geni taşımak hastalık gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır ancak hastalığın şiddetiyle korelasyon göstermemektedir (7). Hastalık genellikle 3. ve 4. dekatlarda görülür; Ergenlik döneminde veya 40 yaşından sonra ortaya çıkması nadirdir. Erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığı, bölgelere göre farklılık göstermektedir. Orta Doğu ülkelerinde hastalık erkeklerde daha fazla görülürken, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda daha sık görülür (8). BH tipik olarak erkeklerde daha şiddetli seyredir. Bunun sebebi SSS ve akciğer tutulumu gibi ciddi komplikasyonlar erkeklerde daha sık gözlemlenmesidir (9). BH'nın etiyojisi tam olarak

aydınlatılmamış olmasına rağmen viral, bakteriyel, genetik, çevresel, toksik ve bağışıklık durumu gibi faktörlerinin hastalığın gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır. BH temel histopatolojik bulgusu küçük, orta ve büyük venlerde vaskülit tablosuna yol açan lezyonların gelişmesidir. Lezyonlarda lenfositler, monositler ve nötrofil infiltrasyonları belirgindir. Birçok çalışmada BH patogenezinde otoimmün faktörlerden çok otoinflamatuvar zeminde gelişen hastalık olduğunu destekleyen kanıtlar öne sürülmüştür. Klasik otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülür ve genelde hipergammaglobulinemi eşlik eder, ancak bu durum BH'da gözlenmez(9,10). Günümüzde BD patogenezi hakkında en çok kabul gören görüş, genetik bir yatkınlığa ek olarak, immün sistemin çevresel antijenlere ve otoantijenlere karşı aşırı tepkisi olarak kabul edilir. Örneğin anti-lenfosit ve anti-kardiyolipin antikoları BH'da sıkça rapor edilmiştir hatta bu antikolar hastalığın teşhisinde kullanılmaktadır(11). BH'nın bazı etnik gruplarda daha sık görüldüğü gerçeği ve aile içi yaygınlık, patogeneizde genetik mekanizmaların rolünün güçlü olduğunu düşündürmektedir. Genetik araştırmalarda en çok HLA sınıf I'in bir alt sınıfı olan HLA-B51 geni ele alınmıştır, HLA-B51, BH etyolojisinde en güçlü predispozan gen olarak tanımlanmıştır (7). BH'nda kalp tutulumu oranı net olmamakla birlikte önceki çalışmalarda hastaların % 7-46'sında tespit edilmiştir (12,13).

3. Tanı Kriterleri

Spesifik klinik ve laboratuvar tanısal yöntem eksikliği nedeniyle, birkaç tanı kriteri önerilmiştir. Bunlardan BH kriterleri Japonya Komitesi (1987, 2003'te revize edildi) (14) ve BH için Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri (1990)(15) (Tablo 1) klinik uygulama ile nispeten iyi korelasyon göstermektedir ve ilgili uzman branşlar tarafından geniş çapta kabul görmüşlerdir. Kesin tanı için dört ana kriterin varlığı gereklidir. Ancak her iki kriter grubunda venöz ve arteriyel lezyonlar ve tromboembolik komplikasyonların önemi ile ilgili değerlendirmelerin eksik olduğu görülmektedir. Aynı şekilde kalp tutulumu olan BH'nda da tanı belirsizlikleri var. Bu durumlarda, klasik kriterlerin yanında kalp ve büyük damar yapılarını daha ayrıntılı değerlendirmek için ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekli olabilir.

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubunun Behçet sendromu sınıflandırılması için tanı kriterleri

-
- Tekrarlayan oral ülserasyon: 12 aylık dönemde en az üç kez tekrarlayan doktor veya hasta tarafından gözlenen minör aft, majör aft veya herpetiform ülserasyon
 - Tekrarlayan oral ülserasyon: 12 aylık dönemde en az üç kez tekrarlayan doktor veya hasta tarafından gözlenen minör aft, majör aft veya herpetiform ülserasyon
 - Ek olarak aşağıdakilerden ikisi
 - a) Tekrarlayan genital ülserasyon: Aftöz ülserasyon veya doktor ve/veya hasta tarafından gözlemlenen yara izi
 - b) Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit veya oftalmolog tarafından gözlenen retinal vaskülit.
 - Deri lezyonları: Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya hekim tarafından, kortikosteroid tedavisi almayan ergenlik sonrası hastalarda saptanan akneiform nodüller
 - Pozitif paterji testi: 24-48 saatte doktor tarafından yorumlanır (bulgular yalnızca diğer klinik belirtilerin yokluğunda geçerlidir).
-

4. Behçet Hastalığında Kardiyak Tutulum

BH'nda kardiyovasküler sistem dahil sistemik tutulumun morfolojik temeli vaskülit şeklindedir (16). Çalışma sonuçlarına göre, BH'na bağlı gelişen vaskülopatinin, T lenfosit aracılı immün reaksiyonlara bağlı perivasküler yapıların hedef alındığı perivaskülit olarak kabul edilir (17,18). Venöz ve arteriyel duvar lezyonları sitokin ve nötrofilik reaksiyonların oluşumuna sebep olur. Aktif nötrofiller, süperoksit anyon radikalleri ve lizozomal enzim üretimini artırarak aşırı yıkıcı etkilere neden olur. Nötrofilik infiltrasyon anevrizma oluşumu ile vasküler duvar hasarına neden olarak lokal kan akışı anormalliklerine neden olur. Perivasküler yapılarda gelişen inflamasyon artışına bağlı endotel disfonksiyonu, von Willebrand faktörünün salınımı, trombosit aktivasyon, artmış trombin ve fibrin üretimi, antitrombin eksikliği ve bozulmuş fibrinoliz gibi zincirleme patolojik kuagülopati reaksiyonları gelişir(19,20). BH'nda kardiyovasküler tutulum yaklaşık olarak % 7 ile% 46 arasında değişmektedir. Hastalıkta vaskülitte bağlı lezyonlar her boyutta ven ve arterleri etkileyebilmektedirler. Venöz tutulum % 29, arteriyel tutulum ise % 8 ile % 18 arasında değişkenlik göstermektedir. Endovasküler ve perivasküler enflamasyon, stenoz, trombüs ve anevrizmalara neden olabilmektedir. Arteriyel tutulumla bağlı gerçek veya yalancı anevrizmalar gelişebilir(21). Vasküler tutulum sıklığı 2.319 vakanın alındığı kapsamlı

çalışmada % 14,3 olduğu saptanmış ve erkeklerde daha yüksek oran bildirilmiştir. En sık görülen komplikasyonlar sırasıyla yüzeysel ve derin ven trombozu olarak bildirilmiştir (22). Superior ve inferior vena cava tıkanıklığı, Budd-Chiari sendromu (hepatik ven trombozu) ve dural sinüs trombozu diğer sık görülen vasküler komplikasyonlardır. Arteriyel tutulumda venöz tutulumu göre daha az görülmektedir (23). Aort, karotis, pulmoner, iliak, femoral ve popliteal arterler daha sık etkilenir. Arteriyel tutulumu olan hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir. Özellikle pulmoner arter ve torasik aort tutulumu olanlarda, ölüm oranı % 13,5'e kadar çıkabilir (24). BH'da anjiyografi sırasında koroner anevrizmalar görülebilir. Bunlardan bazıları asemptomatik iken, bir kısmı akut koroner sendroma neden olmaktadır (25,26). BH'nda, özellikle aort kökünü içine alan Sinüs Valsalva anevrizmaları ve aortit en sık bildirilen kardiyak komplikasyonlardır. Sinüs Valsalva anevrizmaları tek başına veya diğer sinüs anevrizmalarıyla birlikte görülebilir ve akut veya kronik aort yetmezliğe yol açabilir (27). BH sıklıkla pulmoner arterlerde anevrizmal genişlemeye yol açar ve pulmoner arter tutulumu yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir. Pulmoner arter tutulumu sıklıkla proksimal büyük dallarda meydana gelir ve genellikle ilk semptomu hemoptizidir (28). Pulmoner arter anevrizmalarına bağlı hemoptiziye, pulmoner emboliye bağlı gelişeninden ayırt etmek çok önemlidir. Pulmoner embolide klasik olarak verilen antikoagülan veya fibrinolitik tedaviler, BH'na bağlı anevrizmada verilirse hastanın ölümüyle sonuçlanabilir. Tedaviye başlamadan önce teşhisin pulmoner anjiyografi ile doğrulanması gerekmektedir (29). BH'da kalp tutulumu şu şekilde ilerleyebilir: endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombüs, endomiyokardiyal fibroz ve kapak hastalıkları (30). En sık perikardiyal tutulum bildirilmiştir. Klinik prezentasyonu akut perikardit, hemorajik perikardiyal tamponad, konstriktif perikardit, tekrarlayan perikardit veya asemptomatik lokal perikardiyal effüzyon şeklinde olabilir (31). Endomiyokardiyal tutulum tipik olarak sağ ve / veya sol kalpte endomiyokardiyal fibroz şeklinde olur (32). İnteratriyal septum anevrizması, mitral kapak prolapsusu ve mitral yetmezlik nadiren görülmektedir (33). İnteratriyal trombüs kalp ile ilgili ciddi komplikasyonlardan biridir. Genellikle sağ kalp tutulumu olur ve pulmoner emboli eşlik edebilir. Nadiren de olsa patent foramen ovaleden geçerek serebral emboliye neden olabilir (34,35). Yakın zamanda yapılan büyük çalışmada yaş ortalaması 30 olan BH vakaları incelendiğinde normal popülasyona göre % 6 oranında daha fazla kalp hastalığına rastlandı. Kalp rahatsızlıklarının % 38'inde perikardit, % 26'sında endokardit, % 19'unda intrakardiyak trombüs, % 17'sinde miyokard infarktüsü, % 7'sinde endomiyokardiyal fibrozis ve % 2'sinde miyokardiyal anevrizma saptandı. Hastaların çoğunluğu oluşturan kalp tutulumu olmayan grupta, %59 oranında derin ve/veya yüzeysel venöz tutulum tespit edildi (36). BH'nin bir bileşeni kardiyomiyopatidir ve doğası gereği iskemik, iskemik

olmayan veya enflamatuvar olabilir. Klinik olarak sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği şeklinde veya ventrikülün sistolik veya diyastolik asemptomatik disfonksiyonu şeklinde olabilir (37,38). BH ile ilgili yapılan bir çalışmada konvansiyonel ve doku Doppler ile yapılan değerlendirmede pik erken diyastolik (E) velosite dahil diyastolik disfonksiyonu gösteren parametrelerde hastalığın erken döneminde bozulduğu saptanmıştır (39). BH'na bağlı kardiyomiyopati ile ilgili yapılan benzer bir çalışmada longitudinal strain değerlerinde hastalığın erken döneminde anlamlı düşüşler saptandı, ancak NT proBNP değerlerinde anlamlı artışlar görüldü (40).

5. Prognoz

BD relapslar ve remisyonlarla seyreden kronik ve enflamatuvar bir hastalıktır. Gençlerde ve erkeklerde, hastalık seyri daha şiddetli olabilir. Yaş ilerledikçe, genelde remisyon süresi uzar ve nükslerin şiddeti azalır

BH'na bağlı gelişen komplikasyon sıklığı ve şiddeti, cinsiyet, etnik köken, coğrafi ve genetik özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği vurgulanmıştır (41). BH'nda salt mukokutanöz tutulumun prognozu genellikle iyidir. Hastalığın ilk yıllarında başlayan göz tutulumu hastalığın en önemli morbidite nedenidir, ancak vasküler tutulum en önemli mortalite nedenidir. Nörolojik tutulum gelişirse çoğu hastada ilerleyici olmaktadır ve bazen de ölümcül olabilmektedir. BH'nda yıllık ölüm oranı % 2 ile % 4 arasında değişmektedir. En yaygın ölüm nedenleri vasküler anevrizma rüptürü, bağırsak ülseri perforasyonu ve MSS tutulumudur. Pulmoner arter anevrizmaları ve Budd-Chiari sendromu daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Genel olarak kalp tutulumu olan BH'nda sağ kalım, olmayanlara göre daha kötüdür (42).

6. Kardiyak Tutulum Olan BH Tedavisi

BH'nın etiopatogenezi tam olarak bilinmediği için, spesifik tedavisi yoktur. Temel tedavi yaklaşımı semptomları gidermek ve kalıcı organ hasarını önlemek için enflamasyonu baskılamaktır (43). BH tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların bazıları, kortikosteroidler, kolşisin, azatioprin ve tümör nekroz faktörü- α inhibitörleridir. Perikardit hemen her zaman aspirin ve immünsüpresif ajanlarla tedavi edilmiştir (30). Perikardiyal effüzyon ve buna bağlı tamponad kliniği gelişirse, acil perikardiyosentez yapılması gerekmektedir (44). Trombüs tedavisi trombüsün hareketliliğine göre belirlenir. Eğer tromboz nispeten hareketsiz görünüyorsa ve emboli riski düşükse, asetilsalisilik asit, varfarin, kortikosteroidler ve immünosüpresif ajanlar kullanılabilir. Ancak, trombus mobil ise trombolitik ajanlarla tedavi edilmesi uygun olacaktır (35,45). Akut miyokard enfarktüsüne bağlı koroner girişim perkütan olarak veya cerrahi revaskülarizasyon ile tedavi edilebilir (33). Miyokardiyal tutulum hemen her zaman endomiyokardit ile ilişkilidir.

Endomiyokardiyal fibroz gelişen vakaların tedavisinde kortikosteroidler, kolşisin veya immünosupresif ajanlarla olumlu sonuçlar alınmıştır. Kalp yetersizliği rutin tedavisine ek olarak, yüksek doz prednizolon ve azatioprin bazı hastalarda kalp fonksiyonu düzeldiği saptanmıştır (37). Pulmoner arter anevrizma varlığı daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Bu hastalarda erken tanı ve yoğun immünsüpresif tedavi ile sağ kalımın arttığı gözlenmiştir. Transkateter embolektominin de faydalı olduğu kanıtlanmıştır (28,46,47). Oral antikoagülanlar ve antiplateletler genellikle tromboembolik komplikasyonları tedavi etmek için kullanılır. Bununla birlikte BH hastalarında özellikle pulmoner anevrizmalar varlığında antitrombotik tedavi, kanama riskinden dolayı dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Immünosupresanlar, kolşisin ve antikoagülanlarla kalp tutulumu olan BH'nda tam remisyon sağlanabilmektedir (3,29).

Sonuçlar BH genellikle çoklu organ tutulumu ile seyreden vaskülite neden olarak birçok sistemde belirti ve semptomlar gösterir. BH'nin temel kardiyak özellikleri arasında perikardit, miyokardiyal (disfonksiyon, kapakçık, koroner tromboz ve anevrizmaları ve intrakardiyak trombüs şeklinde olabilmektedir. Bir hastada aynı anda birkaç farklı kardiyak tutulum gözlenebilir. Kardiyologlar, BH'nda kardiyovasküler tutulum olabileceğini her zaman göz önünde bulundurarak şüpheli durumlarda hastalığa yönelik yardımcı tanısal yöntemler (ekokardiyografi, CT, MRI) kullanarak erken tanımak önemlidir. BH' da kalp lezyonlarının prognozu diğer organlardaki lezyonlardan daha kötü, ancak antikoagülasyon, immünosupresan ajanlar ve kolşisin kardiyak hastalığın prognozunu iyileştiriyor gibi görünmektedir.

Literatürler

1. Saadoun D, Wechsler B. Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:20.
2. Behcet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus 1937. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(4 Suppl 60):S2-S5.
3. Tridetti J, Benoit A, Borgoons P, Hoffer E. cardiovascular Involvements In Behçet's Disease: "Angio-Behçet". *Rev Med Liege.* 2016 Jan;71(1):22-7.
4. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behcet's disease in The Middle East. *Clin Dermatol.* 1999; 17:209-222.
5. Cardiac involvement in Behçet's disease. 12 cases]. Bletry O, Mohattane A, Wechsler B, Beaufils P, Valère P, Petit J, Gourgon R, Grosgeat Y, Godeau P. *Presse Med.* 1988 Dec 17;17(45):2388-91.

6. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne.* 1999; 150:488-498.
7. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: Historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens.* 1999; 54:213-220
8. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne.* 1999; 150:488-498.
9. Direskeneli H. Behcet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:996-1002.
10. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL-6 and interferongamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol.* 1992; 140:410-419.
11. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoglu H. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: A reassessment. *Rheumatology.* 2001; 40:192-195
12. Bletry O, Mohattane A, Wechsler B, Beaufiles P, Valère P, Petit J, Gourgon R, Grosogeat Y, Godeau P. Cardiac manifestations of Behcet's disease 12 cases. *Presse Med.* 1988; 17:2388-2391.
13. O'Duffy JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheumatol Dis Clin North Am.* 1990; 16:423-431
14. Kurokawa SM, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med.* 2004; 4:10-20.
15. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990; 335:1078- 1080.
16. Ehrlich GE. Vasculitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997; 14:81-88.
17. Charteris DG, Champ C, Rosenthal AR, Lightman SL. Behcet's disease: Activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76:499-501.
18. Borhani Haghghi A, Sharifzad HR, Matin S, Rezaee S. The pathological presentations of neuro-Behcet disease: A case report and review of the literature. *Neurologist.* 2007; 13:209-214.
19. Kosar A, Oztürk M, Haznedaroğlu IC, Karaaslan Y. Hemostatic parameters in Behcet's disease: A reappraisal. *Rheumatol Int.* 2002; 22:9-15.

20. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behcet's disease. *Thromb Res.* 2002; 105:125-133.
21. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, Cinar CS, Türkoğlu C. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Jpn Heart J.* 2002; 43:389-398.
22. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: A common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:858- 862
23. Ma WG, Zheng J, Zhu JM, Liu YM, Li M, Sun LZ. Aortic regurgitation caused by Behcet's disease: Surgical experience during an 11-year period. *J Card Surg.* 2012; 27:39-44.
24. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, Piette JC, Huong du LT, Amoura Z, Salem TB, Cluzel P, Koskas F, Resche-Rigon M, Cacoub P. Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease: A series of 101 patients. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91:18- 24.
25. Barcin C, Iyisoy A, Kurşaklıoğlu H, Demirtaş E. A giant left main coronary artery aneurysm in a patient with Behcet's disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004; 4:193.
26. Nakahara H, Yamada T, Yokoyama M, Ohshima N, Tanabe S, Nakamura Y, Irie Y, Nakamoto T, Maezawa H, Shimada Y. A huge aneurysm of the left main coronary artery trunk in Behcet's disease. *Kyobu Geka.* 1988; 41:976-980.
27. Oğuzhan A, Gül A, Asik R, Inanc T, Ozdoğru I, Topsakal R, Eryol NK. Multiple vascular aneurysms in Behcet's disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005; 5:154.
28. Kojuri J, Aslani A, Shahrzad S. Large pulmonary artery pseudoaneurysm in a patient with Behcet's disease. *J Cardiovasc Med.* 2007; 8:1073-1075.
29. Seyahi E, Baskurt M, Melikoglu M, Akman C, Olgun DC, Simsek E, Hamuryudan V, Kucukoglu S, Yazici H. The estimated pulmonary artery pressure can be elevated in Behcet's syndrome. *Respir Med.* 2011; 105:1739- 1747.
30. Godeau P, Wechsler B, Maaoui A, Fagard M, Herreman G. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Ann Dermatol Venereol.* 1980; 107:741-747.

31. Okcun B, Baran T, Babalik E, Küçükoglu S . Multichamber masses and constrictive pericarditis in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21:55.
32. Aouba A, Nebie L, Fabiani JN, Bruneval P, Patri B, De Bandt M. Tricuspid aseptic endocarditis revealing right endomyocardial fibrosis during an unrecognized Behcet's disease. A case report. *Presse Med*. 2004; 33:1367-1369
33. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91:25-34.
34. Darie C, Knezinsky M, Demolombe-Rague S, Pinède L, Périnetti M, Ninet JF, Ninet J. Cardiac pseudotumor revealing Behcet's disease. *Rev Med Interne*. 2005; 26:420-424.
35. Fekih M, Fennira S, Ghodbane L, Zaouali RM. Intracardiac thrombosis: Unusual complication of Behcet's disease. *Tunis Med*. 2004; 82:785-790
36. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91:25-34.
37. Kaatz M, Görnig M, Bocker T, Zouboulis CC, Wollina U. Late manifestation of a fatal Behcet's disease with cardiac involvement and lethal outcome. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998; 123:217-222.
38. Dogan SM, Birdane A, Korkmaz C, Ata N, Timuralp B. Right ventricular thrombus with Behcet's syndrome: Successful treatment with warfarin and immunosuppressive agents. *Tex Heart Inst J*. 2007; 34:360-362.
39. Demirelli S, Degirmenci H, Bilen H, A, Bakirci EM, Ipek E, Askin L. Left ventricular mechanics in Behcet's disease: A speckle tracking echocardiographic study. *Bosn J Ermis E, Duman H, Arisoy Basic Med Sci*. 2014; 14:160-164
40. Yagmur J, Sener S, Acikgoz N, Cansel M, Ermis N, Karıncaoglu Y, Tasolar H, Karakus Y, Pekdemir H, Ozdemir R. Subclinical left ventricular dysfunction in Behcet's disease assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12:536-541.

41. Akpolat I, Akpolat T, Danaci M, Bariş YS, Kaya N, Kandemir B. Behcet's disease and amyloidosis. Review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:477-479.
42. Darie C, Knezinsky M, Demolombe-Rague S, Pinède L, Périnetti M, Ninet JF, Ninet J. Cardiac pseudotumor revealing Behcet's disease. *Rev Med Interne*. 2005; 26:420-424.
43. Hatemi G, S i lman A, Bang D, et al . EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1656-1662.
44. Kwon CM, Lee SH, Kim JH, Lee KH, Kim HD, Hong YH, Lee CK. A case of Behcet's disease with pericarditis, thrombotic thrombocytopenic purpura, deep vein thrombosis and coronary artery pseudo aneurysm. *Korean J Intern Med*. 2006; 21:50-56
45. Mendes LA, Magraw LL, Aldea GS, Davidoff R. Right ventricular thrombus: An unusual manifestation of Behcet's disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994; 7:438- 440.
46. Yakut ZI, Odev K. Pulmonary and cardiac involvement in Behcet disease: 3 case reports. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007; 13:318-322.
47. San Luis Miranda R, Lázaro Castillo JL, Enciso Gómez R, Arias Monroy LG, Ramírez Reyes HA, León Avila JL, Munayer Calderón J. Right ventricular thrombus and pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease. Report of one case. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77:130-136.

CHAPTER
30

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Antikanser Tedavilerinin Kardiyotoksitesisi: Epidemiyoloji,
Tanı ve Tedavi (Reşit Coşkun)**

Antikanser Tedavilerinin Kardiyotoksitesisi: Epidemiyoloji, Tanı ve Tedavi

Reşit Coşkun

*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Erzincan/Türkiye, r_coskun79@hotmail.com*

1. Özet

Kanser ve kalp hastalığı, dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Modern tedavi stratejileri kanser teşhisinde ve hayatta kalma şansında iyileşmeye yol açtı. Ancak bu kazanımların bir bedeli olarak hastalar kanser tedavileriyle ilgili olarak advers kardiyovasküler olaylar yaşayabilir. Hatta altta yatan kardiyovasküler hastalık nedeniyle klinik daha belirgin hale gelebilir. Mevcut kanser tedavileri kardiyotoksik etkileri olan birçok ajan içerir. Kardiyotoksitesinin başlıca mekanizmaları; miyosit yıkımı, hipertansiyon, vazospazm, tromboembolizm ve ritim bozukluklarıdır. Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilecek kardiyovasküler advers olayların önlenmesi, tespiti ve tedavisi hastalığın seyrinde kritik öneme sahiptir.

2. Giriş

Kanserden ölüm oranları; erken teşhis stratejileri, geliştirilmiş cerrahi yaklaşımlar ve kanser tedavisindeki gelişmeler sayesinde son 30 yılda büyük ölçüde azalmıştır (1-3) Kardiyovasküler hastalıklar primer hastalıktan sonra uzun vadeli morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (5,6). Konvansiyonel kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği dahil olmak üzere artmış kardiyak hasar ile ilişkilidir (7,8). Tedaviye bağlı hipertansiyon, vazospastik ve tromboembolik iskemi ve ritim bozuklukları (QT uzaması) görülebilir. Bu kardiyak yan etkilerin bazıları geri döndürülemez ve ilerleyici kardiyovasküler hastalığa neden olur, diğerleri ise yalnızca geçici ve uzun vadeli sekel bırakmayan disfonksiyona neden olur (9).

3. Epidemiyoloji

Kanser ve kalp hastalığı dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleridir. Ancak modern tedavi stratejileri hayatta kalma şansının artmasını sağladı. Erken evre meme kanseri için 5 yıllık sağ kalım 1990'da %79 iken 2012'de %88'e yükseldi (2,3,6,10). Benzer sonuçlar solid ve hematolojik kanserlerde de görüldü (1). Mevcut antikanser tedaviler çeşitli kardiyotoksik etkilere sahiptir (miyosit yıkımı, hipertansiyon, vazospazm,

tromboembolizm ve aritmi) (11-15). Kanser tedavisine bağlı gelişen kardiyotoksiste insidansı; tedavi süresine, spesifik kanser tedavisine ve eşlik eden komorbidetelere bağlı olarak değişir. 50 yaş üstü meme kanseri hastalarında ölümün en yaygın nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (16). Kardiyovasküler hastalıklar her zaman kanser tedavisine maruziyetten kaynaklanmaz ve yaşlı yetişkinlerde normal bir hastalık süreci olabilir. Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan hastaların uzun dönem takiplerinde cinsiyeti ve yaşı uygun normal popülasyonla karşılaştırıldığında; kardiyak nedenli ölüm oranı 8 kat, stroke geçirme oranı 9 kat, kardiyovasküler hastalık gelişme oranı 10 kat ve konjestif kalp yetersizliği gelişme oranı 15 kat artmıştır (16-18). Bu nedenle kanser hastalarında kardiyovasküler korunma çok büyük öneme sahiptir.

4. Yaygın Kardiyovasküler Advers Olaylar

4.1.Kalp Yetersizliği

Sol ventrikül disfonksiyonu (SVD) ve kalp yetersizliği kanser tedavisinin en ciddi kardiyovasküler advers olaylarındandır. Konvansiyonel kemoterapötikler (antrasiklinler, antimetabolitler ve siklofosamid) kalıcı miyokardiyal hasar yaparak akut veya kronik SVD'na yol açabilir (19,20). Antrasiklinler solid tümörlerin (meme kanseri, osteosarkom, vb.) ve hematolojik malignitelerin (Hodgkin/non-Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, vb.) tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Antrasiklin ile ilişkili SVD'nun doza bağımlı olduğu kabul edilmiştir (20,21). Antrasikline bağlı azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve nihayetinde kalp yetersizliği semptomları hastaların %5'inde bildirilmiştir (22). Antrasiklinin bu kardiyotoksik etkisi kapsamlı ve net bir biçimde henüz aydınlatılmamıştır (13). Antrasiklinlerin kardiyomiyositler üzerindeki sitotoksik etkisi kısmen reaktif oksijen radikallerine ve kısmen demire bağlı kimyasal reaksiyonlara bağlanmaktadır. Ek olarak DNA topoizomeras 2-b metabolizması bozukluklarında kardiyotoksite üzerine etkisi tanımlanmıştır (23). Doksorubisine bağlı kalp yetersizliği riski kümülatif doz ile artar; 400 mg/m² ile %3-5, 550 mg/m² ile %7-26 ve 700 mg/m² ile %48 (maruziyetten saatler, haftalar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir) (22,24,25). Önceden kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar, eşzamanlı göğüs radyasyonu tedavisi alanlar ve yaşı uç noktalarda olanlar (<5 veya >65 yaş) yüksek riskli hasta olarak kabul edilmektedir (20). Kanser tedavisine bağlı kalp yetersizliği siklofosamid (%7-28) (19) ve dosetaksel (%2,3-8) (24) ile de gelişebilir.

Birçok hedefe yönelik tedavi, özellikle monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ); insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (trastuzumab, pertuzumab, vb.), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) reseptörleri (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, vb.) ve Abl kinaz aktivitesi (imatinib, nilotinib, dasatinib, vb.) üzerinden etki eder (11). Hedefe yönelik

tedavilerle ilişkili SVD en çok trastuzumab ile tedavi edilen meme kanseri popülasyonunda görülmektedir. Trastuzumab, tirozin kinaz 2'nin hücre dışı bölgesi olan Erb-b2 reseptörüne bağlanır. Kalp fonksiyon bozukluğunun trastuzumab'ın kardiyomiyositlerde ErbB2 inhibisyonu ile doğrudan ilişkili bir sonucu olduğu düşünülmektedir (13). Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksitenin aksine trastuzumab nedenli SVD genellikle geri dönüşümlüdür. Trastuzumab tedavisi sonucu kardiyotoksiste gelişmesinde riski arttıran faktörler; 50 yaşından büyük olmak, kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip olmak, ek olarak antrasiklin tedavisi almış olmak ve LVEF'nin %55'in altında olmasıdır (26). Trastuzumab'ın adjuvan olarak kullanıldığı çalışmalarda ciddi semptomatik kalp yetersizliği gelişimi ve kardiyak nedenli ölüm oranı %0-3,9 olarak bulunmuştur.

Kardiyak disfonksiyon ayrıca anjiyogenez inhibitörlerinin kullanımı ile de bildirilmiştir (bevacizumab ile % 1,7-3 ve sunitinib ile % 4-11) (27). Sunitinib ve sorafenib gibi VEBF reseptör İnhibitörleri birçok tirozin kinaz reseptörünü bloke eder (28), böylece kardiyotoksik advers etkiler ortaya çıkar (27).

4.2.Hipertansiyon

Tİrozin Kinaz inhibitörleri (TKİ) ve VEBF sinyal yolu (VSY) inhibitörleri (sorafenib ve sunitinib) genellikle hipertansiyona neden olur (29). Kardiyovasküler advers etkileri nedeniyle bu etkili antikanser ajanların klinik kullanımları sınırlı olabilir. VSY inhibitörleri ile en sık görülen kardiyotoksiste hipertansiyondur ve insidansı % 19-47'dur (30,31-42). VSY inhibitörlerinin neden olduğu hipertansiyon mekanizmaları; azaltılmış nitrik oksit üretimi, arteriyol duvarında artan endotelin-1 üretim ve efektif kılcal damar yatakların azaltılmasıdır (43). Ek olarak, bir transmembran protein olan nefrinin, VEBF aracılı baskılanması sonucu glomerüler membran zayıflar ve proteinüri oluşur ve VSY inhibitörlerinin neden olduğu hipertansiyona katkıda bulunabilir.

4.3.Tromboz ve İskemi

Hematolojik kanserlerin tedavisinde devrim yaratan yeni TKİ ilaçların bazıları (dasatinib, nilotinib ve ponatinib) önemli vasküler olaylarla ilişkili görünmektedir (44,45). Ayrıca multipl miyelom tedavi kombinasyonunda kullanılan deksametazon, revlimid ve carfilzomib gibi proteazom inhibitörleri artmış istenmeyen trombotik olaylara neden olabilmektedir (46,47). Dasatinib nadiren plevral efüzyon ve pulmoner hipertansiyona neden olur (48). Nilotinib ise muhtemelen ilerleyici ateroskleroz oluşturarak periferik arter hastalığına neden olur (49). Ek olarak, multipl miyelomda kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar venöz ve arteriyel trombotik olaylar riskini artırabilir (50).

4.4. QT Uzaması

Kanser tedavileri esnasında çeşitli ritim bozuklukları oluşabilir ancak en önemlisi QT uzaması sonucu meydana gelen ventriküler aritmilerdir. Ayrıca destekleyici bakım için kullanılan bazı ilaçlarda (antiemetikler, antidepresanlar, vb.) kullanımı sırasında QT uzamasına neden olabilir ve ventriküler aritmi gelişimini tetikleyebilir. Bu nedenle kanser tedavisi gören hastaların ilaçları etkileşim açısından dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir (51). Genel olarak elektrolit anormallikleri QT uzamasına neden olabileceğinden dolayı, kanser tedavisi alan hastalarda bu durum göz ardı edilmemelidir.

5. Tanı

5.1. Ekokardiyografi

2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE) kemoterapi sırasında ve sonrasında kardiyak fonksiyonları değerlendirmede en yaygın kullanılan görüntüleme tekniğidir. TTE kardiyak fonksiyonları değerlendirmede; güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Ancak her görüntüleme yönteminde olduğu gibi TTE’nde çeşitli kısıtlılıkları vardır.

5.1.1. Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SVEF, antrasiklin kaynaklı kardiyomiyopatinin tanısında ve takibinde en yaygın kabul gören parametredir (52-56). Ancak SVEF ölçümü; görüntü kalitesi, sol ventrikül geometrisi, volüm durumu ve operatör tecrübesi gibi değişkenlerden etkilenir. Dahası, SVEF ölçümü kardiyotoksisiteyi tespit etmek için erken dönemde nispeten duyarsız bir araç olmaya devam ediyor (57). Bunun en büyük nedeni SVEF'nun etkilenmesi için büyük ölçüde miyokardiyal hasarı meydana gelmesi gerekliliğidir. İlginç bir şekilde, son zamanlarda yapılan bir çalışmada antrasiklinle tedavi edilen meme kanseri hastalarında 12 aylık süreçte neredeyse tüm kardiyotoksisite vakalarının tespiti (% 98) mümkün olmuştur. Bununla birlikte, hastaların yalnızca %11'inde tam bir iyileşme oldu. Hastaların %89'unda kardiyak fonksiyonlar başlangıç seviyesinin altındaydı. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olan hastalarda diyastolik disfonksiyon SVEF azalmasından önce meydana gelebilir (58). Bununla birlikte hiçbir diyastolik parametrenin kesin olarak kardiyotoksisiteyi öngördüğü kanıtlanmamıştır ve erken teşhis-tarama için rolü halen tartışmalı bir konudur.

5.1.2. Strain

SVEF'nun doğru hesaplaması amacıyla yeni teknolojiler ortaya çıktı. En ümit verici olan Strain ekokardiyografidir. Strain miyokardiyal deformasyonun bir ölçüsüdür. Ventrikül kasıldıkça longitudinal olarak kas

kısalır ve radyal yönde kalınlaşır. Strain görüntüleme doku Doppler yöntemi ile global veya bölgesel olarak kalp fonksiyonlarında değerlendirme sağlayabilir (59). Birkaç küçük çaplı çalışmada sol ventrikül strain rate, SVEF'nunda düşüş gelişmeden önce subklinik dönemde değişiklikleri tespit etti (60-62). Speckle tracking ekokardiyografi ile global longitudinal strainde %10-15'lik azalma; kardiyotoksisite, SVEF'nun düşüşü ve kalp yetersizliğinin erken tespiti için yararlı gibi görünüyor (59). Ancak şu anda bu durumu doğrulayan ve büyük popülasyonlarla yapılmış çalışmalar mevcut değildir. Dahası veri analizi ve akustik pencerelerin görüntü kalitesi bu tekniklerin önemli sınırlamalarıdır. Sonuç olarak, bu yeni ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri kemoterapi sırasında kalp fonksiyonlarını rutin olarak değerlendirmeye dahil edilmez (63).

5.2.Sintigrafi

Sintigrafi ile SVEF hesaplamadaki sapmalar en aza indirilebilir. Ancak en önemli dezavantajı uygulama esnasında kullanılan radyasyondur. Ayrıca kalbin yapısal durumu ve diyastolik fonksiyonları hakkında çok kısıtlı bilgi verir (60).

5.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme; kardiyak hacimler, miyokard yapısı ve hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak yüksek maliyeti ve ulaşılmasındaki zorluklar nedeniyle bu görüntüleme yöntemi rutin olarak kullanılmaz (61).

5.4.Laboratuvar

Antikanser ilaçlarla gelişen kardiyotoksisite tanısında kardiyak biyobelirteçlere dayalı tanı stratejisi hem güvenilirdir hem de erken dönemde teşhis imkanı sağlar. Bu yaklaşım sayesinde görüntülemeye dayalı stratejilerin subjektifliği ortadan kalkmış olur (59,64,65).

5.4.1.Troponin

Kardiyak troponinler, miyosit hasar gördüğünde dolaşıma salınan miyokardiyumdaki düzenleyici proteinlerdir (66). Troponinler normalde tespit edilemez olsalar da kalp hasarı oluştuktan 2 veya 3 saat sonra kanda artabilir (67-69). Çalışmalar troponinlerin antikanser ilaç alan hastalarda SVEF'da herhangi bir azalma meydana gelmeden çok önce (subklinik) kardiyotoksisiteyi tespit edebileceğini göstermiştir (60,65,67).

Troponinlerin ölçümü birçok ek bilgi sağlayabilir:

- ‹ Sol ventrikül disfonksiyonu ciddiyetinin tahmini; çünkü kemoterapi sonrası troponinin pik değerine yakındır ve SVEF azalmasının boyutu ile ilişkilidir.
- ‹ Kemoterapi sonrası kardiyak riskin sınıflandırılması; kemoterapi sonrası takip yoğunluğun kişiselleştirilmesine izin verir.
- ‹ Kardiyotoksosite gelişimine daha yatkın hastaların seçimi; kardiyoprotektif tedavilerin hangi hastalarda düşünülebileceğini tespit eder.
- ‹ Kardiyak etkilenmesi olmayan çoğu hastanın uzun süreli kardiyolojik izlemde hariç tutulması; bu sayede gereksiz uzun yatışların önüne geçilmiş olur.

Ağırlıklı olarak meme kanseri hastalarının katıldığı bir çalışmada troponin I; kemoterapiden hemen önce, kemoterapi bitiminden 3 gün sonra (erken değerlendirme) ve kemoterapiden 1 ay sonra (geç değerlendirme) değerlendirildi. Üç farklı troponin I yükselme modeli belirlendi. Troponin I değerleri hastaların %70'inde sürekli normal aralıkta, %21'inde sadece erken değerlendirmede yüksek ve %9'unda hem erken hem de geç değerlendirmede yüksek tespit edildi. Troponin I artışı olmayan hastalarda SVEF'da önemli bir azalma tespit edilmedi ve 3 yıllık takip sırasında düşük kardiyak olay insidansı (%1) vardı. Buna karşılık troponin I pozitif hastalarda daha fazla olumsuz kardiyak olay insidansı vardı. Özellikle Troponin I pozitif hastalar arasında kemoterapiden 1 ay sonra hala Troponin I artışı olan hastalarda daha fazla SVEF azalması ve daha yüksek olumsuz kardiyak olay insidansı vardı (%84'e karşı %37; P<001) (67). Ek olarak lösemi hastalarında yapılan bir çalışmada troponin yüksekliğinin SVD için risk altında olanları belirleyebildiği ortaya çıkmıştır (70).

Son teknolojik gelişmeler sayesinde testler daha hassas ve keskin sonuçlar vermektedir. Yüksek duyarlılıklı troponin (YDT) daha küçük miktarda kardiyomyosit kaybında artış gösterir ve tanı aşamasında duyarlılığı artırır (72). Yapılan son çalışmalarda antrasiklinler, takstanlar ve trastuzumab ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında YDT sayesinde kardiyotoksosite gelişimi daha hassas bir şekilde ortaya konmuştur (65).

5.4.2.Natriüretik Peptidler

Antikanser tedavi alan hastalarda kemoterapiye bağlı SVD gelişince natriüretik peptid seviyelerinde artış tespit edebilir (72,73). Ancak birçok çalışmada natriüretik peptid seviyeleri ile SVD arasında korelasyon bulunamadı. Bu durumun muhtemel sebebi; az miktardaki volüm değişikliklerinden dolayı natriüretik peptid seviyeleri yükselebiliyorken, SVEF'nun etkilenmiyor olmasıdır (74). Klinik kullanımda en sık B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) tercih edilmektedir.

6. Kardiyoprotektif İlaçlar

Birçok farmakolojik ajanın kardiyoprotektif etkileri laboratuvar ortamında kanıtlanmıştır ancak kanser tedavisi ile ilişkili kardiyotoksosite için kardiyoprotektif etkileri klinik olarak kanıtlanmamıştır. Antrasiklinler ve trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksosite için kardiyoprotektif etkileri klinik olarak kanıtlanmış ilaçlar mevcuttur.

6.1.Deksrazoksan

Deksrazoksan akut lenfoblastik lösemi ve Ewing sarkomu olan çocuklarda ve farklı solid tümörleri olan yetişkinlerde antrasiklinle ilişkili kardiyotoksositeyi önemli ölçüde azaltır (75-77). Deksrazoksan alan hastalarla almayanların arasında kalp yetersizliği insidansında anlamlı fark bulunmaktadır. Bu olumlu bulgulara rağmen deksrazoksan kullanımı yaygın olarak tavsiye edilmemektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından kardiyoprotektif olarak sadece metastatik meme kanseri olan hastalarda 300 mg/m²'den fazla doksorubisin alınacağı zaman önerilmektedir (78).

6.2.Beta blokerler

Antioksidan içeren ve selektif olmayan bir beta bloker olan karvedilol kalp yetersizliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda doksorubisin tedavisi sırasında kullanılabilen etkili bir kardiyoprotektif ajandır (79). Bu etki antrasiklin tedavisi alan hastalarda sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını koruduğu gösterilerek teğit edilmiştir (80).

Nitrik oksit donör kapasitesine sahip selektif bir beta bloker olan nebivololün koruyucu etkisi antrasiklin tedavisi alan meme kanseri hastalarında gösterilmiştir. Özellikle, LVEF ve NT-pro-BNP değerleri nebivolol alan hastalarda 6 aylık takipte değişmeden kalmıştır. Tersine plasebo grubunda LVEF'de önemli bir azalma ve NT-pro-BNP'de artış gözlemlendi (81).

6.3.Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri Ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Bir anjiyotensin reseptörü blokeri (ARB) olan telmisartanın çeşitli solid kanserlerin tedavisinde kullanılan epirubisinin neden olduğu miyokardiyal hasarı önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (82).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) olan enalaprilinin kardiyoprotektif etkileri yüksek doz antrasiklin alan ve çoğunluğu meme kanseri olan hastalar üzerinde değerlendirildi. Hastaların %24'ü erken troponin artışı gösterdi. Bu hastalar enalapril alan ve almayan olarak randomize edildi. Enalapril ile tedavi edilen grupta takip süresi boyunca

SVEF'da değişiklik olmadı. Tersine, enalapril almayan hastalarda SVEF de azalma ve diyastol-sistol sonu hacimlerde artış gözlemlendi. Ayrıca enalapril ile tedavi edilen hastaların 1 yıllık takibinde önemli ölçüde daha düşük advers kardiyak olay insidansı vardı (% 2'ye karşı % 52 ve $P<001$) (83).

Kombine enalapril ve karvedilolün önleyici etkileri antrasiklinlerle tedavi edilen ve hematolojik malignitesi bulunan hastalarda test edilmiştir. Ölüm, kalp yetersizliği ve SVEF düşme oranları anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (84).

6.4.Statinler

Statinlerin düşük yoğunluklu lipoproteini azaltıcı etkisine ek olarak antioksidan, antiinflamatuar ve pleiotropik etkileri vardır. Bir hayvan modelinde fluvastatin ile mitokondriyal antioksidatif enzim ekspresyonunu arttırarak, antrasiklin kaynaklı toksisitenin ve oksidatif stresin azaltıldığı gösterilmiştir (85). Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında, antrasiklinlerle tedavi edilen meme kanseri olan kadınlar ilaveten bir statin ilacı alan ve almayan olarak karşılaştırıldı. İlave olarak statinlerle tedavi edilen kadınlarda ortalama 2,5 yıllık takipte daha düşük kalp yetersizliği insidansı vardı (86). Küçük bir klinik çalışmada, antrasiklin kemoterapisi öncesi LVEF değerleri normal olan hastalarda atorvastatin ile tedavi edilenlerde 6 ay sonra LVEF değerlerinde anlamlı düşme yaşanmazken, atorvastatin almayan kontrol grubunda LVEF'de %8'lik bir düşüş tespit edildi (87).

6.5.Aldosteron Antagonistleri

Aldosteron antagonisti olan spironolakton yakın zamanda antrasiklin tedavisi alan meme kanserli hastalarda değerlendirilmiştir. Antrasiklin ile tedavi süresince spironolakton SVEF'de azalmayı önledi ve diyastolik fonksiyonları korudu. Ayrıca Troponin I ve NT-pro-BNP'de artış olmadı (88).

7.Tedavi

7.1.Kalp Yetersizliği Tedavisi

Antikanser ilaçlarla ilişkili kardiyomiyopati tedavisine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Genel olarak kalp yetersizliği tedavisi ile ilgili büyük randomize çalışmalar referans alınmaktadır. Geçmişte ADEİ ve beta bloker ilaçlar hakkında bilgiler az sayıda hasta ile yapılan retrospektif çalışmalara dayanıyordu. Yakın zamanlarda, ADEİ ve beta blokerlerin etkinliği prospektif olarak değerlendirildi. Antrasiklin ile indüklenen SVD'lu hastalar enalapril (eklemek mümkün olduğunda karvedilol eklendi) ile tedavi edildi. Kemoterapinin bitiminden tedavinin başlangıcına kadar geçen süre kalp

hastalığının iyileşmesi için çok önemli bir değişkendi. Kemoterapi bitiminden sonraki 2 ay içinde tedavi edilen hastaların % 64'ünde LVEF normale döndü. Ancak tedaviye 2 ay sonra başlanan hastalarda tam bir iyileşme görülmedi. Antrasiklin kaynaklı SVD gelişen hastalarda enalapril tedavisine ek olarak karvedilol veya bisoprolol eklenmesi kalp fonksiyonlarının düzelmesinde olumlu etki göstermektedir (89). ADEİ ve beta blokerler ile yapılan tedavinin başarılı olduğu görüldükten sonra ne zaman sonlandırılacağına dair net veri yoktur. Tedavi süresini belirlemek amacıyla uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.2.Hipertansiyon Tedavisi

Antikanser ilaçların neden olduğu hipertansiyonun agresif yönetimi kardiyak disfonksiyondan kaçınmak için tedavinin başlangıcından itibaren önemlidir. TKİ, VEBF inhibitörü ve VSY inhibitörü kullananlarda bu risk daha yüksektir (29,45).

7.3.Tromboz ve İskemi

Venöz tromboembolizm (VTE) kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Antikanser ilaç alan hastaların kansersiz hastalara kıyasla VTE geliştirme riski 7 kat daha yüksektir. Birkaç randomize çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) önemli tromboprolifaktik etkileri göstermiştir (90,91). Ancak kanama komplikasyonları ile ilgili endişe nedeniyle DMAH ile rutin tromboprolifaksi şu anda önerilmemektedir. DMAH ile tromboprolifaksin yüksek riskli hastalara uygulanması daha makul görülmektedir. Platelet ve lenfosit sayısının yüksekliği, hemoglobin değerinin düşüklüğü ve obezite kanser tipinden bağımsız risk faktörleridir. Mide ve pankreas kanseri tanılı hastalar VTE için çok yüksek riskli gruptur. Akciğer, mesane, testis, jinekolojik kanserler ve lenfoma ise VTE için yüksek riskli gruptur (92).

7.4.QT Uzaması

QT aralığının uzaması yaşamı tehdit edebilen kardiyak aritmilere neden olur. Bunlardan en önemlisi ventriküler taşiaritmilerin bir türevi olan torsade de pointes'dir. Antiaritmik kullananlar, kardiyovasküler hastalığı bulunanlar, bradikardik olanlar, tiroid disfonksiyonu olanlar ve veya elektrolit imbalansı bulunanlar aritmi açısından daha risklidir. Tedavi sırasında periyodik olarak elektrokardiyogram ve elektrolitler izlemelidir. QT aralığı tehlikeli sınırı aşarsa tedavi durdurulmalıdır (93,94).

Kaynaklar

1. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. PLoS One. 2010;5:e9584.

2. Howlader N, Ries LAG, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1584-1598.
3. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA.* 2005; 294:1255-1259.
4. Dent S, Liu P, Brezden-Masley C, Lenihan D. Cancer and cardiovascular disease: the complex labyrinth [serial online]. *J Oncol.* 2015;2015:516450.
5. Bodai BI, Tusso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19:48-79.
6. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-241.
7. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2504-2512.
8. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1293-1305.
9. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl.* 2014;12:18-28.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65: 5-29.
11. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments [serial online]. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:620.
12. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer.* 1994;74:182-188.
13. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies [serial online]. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000665.
14. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34:1102-1111.

15. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3422-3428.
16. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-3815.
17. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109:3122-3131.
18. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1218-1227.
19. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-2247.
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-2879.
21. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710-717.
22. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131:561-578.
23. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-1642.
24. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2302-2313.
25. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol.* 2009;20:816-827.
26. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-7826.

27. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370:2011-2019.
28. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
29. Aslam S, Eisen T. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5:324-333.
30. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 2010;106:21-34.
31. Dewdney A, Cunningham D, Barbachano Y, Chau I. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. *Br J Cancer*. 2012;106:1718-1721.
32. Mir O, Coriat R, Cabanes L, et al. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. *Oncologist*. 2011;16:1325-1332.
33. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study [serial online]. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252.
34. Chen J, Lu Y, Zheng Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in nonsmall-cell lung cancer patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Drug Des Dev Ther*. 2015;9:4751-4760.
35. Gampenrieder SP, Romeder F, Muß C, et al. Hypertension as a predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer: results from a retrospective matched-pair analysis. *Anticancer Res*. 2014;34:227-233.
36. Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:3709-3714.
37. Larochelle P, Kollmannsberger C, Feldman RD, et al. Hypertension management in patients with renal cell cancer treated with anti-angiogenic agents. *Curr Oncol*. 2012;19:202-208.

38. George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2012; 23:3180-3187.
39. Sungyub L, Chamberlain RS. Hypertension risk among cancer patients treated with sunitinib: a meta-analysis and systematic review [serial online]. *Targeted Oncol*. targetedonc.com/publications/targetedtherapies-cancer/2015/June-2015/Hypertension-Risk-Among-Cancer-Patients-Treated-With-Sunitinib-A-Meta-analysis-and-Systematic-Review. Accessed September 18, 2015.
40. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2013;27:601-611.
41. Langenberg MH, Van Herpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27:6152-6159.
42. Castellano D, Capdevila J, Sastre J, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer*. 2013;49:3780-3787.
43. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-1795.
44. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1160-1178.
45. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33:4210-4218.
46. Grandin EW, Ky B, Cornell RF, Carver J, Lenihan DJ. Patterns of cardiac toxicity associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma. *J Card Fail*. 2015;21:138-144.
47. Atrash S, Tullos A, Panozzo S, et al. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib [serial online]. *Blood Cancer J*. 2015;5:e272.

48. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128-2137.
49. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27:1310-1315.
50. Cesarman-Maus G, Braggio E, Fonseca R. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology*. 2012;17(suppl 1):S177-S180.
51. Brell JM. Prolonged QTc interval in cancer therapeutic drug development: defining arrhythmic risk in malignancy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:164-172.
52. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popov_ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:77-84.
53. Betriu A, Castaner A, Sanz GA, et al. Angiographic findings 1 month after myocardial infarction: a prospective study of 259 survivors. *Circulation*. 1982;65:1099-1105.
54. Daneault B, Genereux P, Kirtane AJ, et al. Comparison of 3-year outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fraction <40% versus ≥40% (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:12-20.
55. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [serial online]. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
56. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002;13:699-709.
57. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol*. 2008;26:1201-1203.
58. Cardinale D, Colombo A., Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131: 1981-1989.

59. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 pt A):2751-2768.
60. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, et al. Low to moderate dose anthracyclinebased chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:877-885.
62. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2263-2270.
62. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:324-331.
63. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911-939.
64. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin.* 2011;7:323-331.
65. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:809-816.
66. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-699.
67. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749-2754.

69. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol.* 2004;22:1864-1871.
69. Colombo A, Sandri MT, Salvatici M, Cipolla CM, Cardinale D. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16:313-313.
70. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23:2900-2902.
71. Cardinale D, Salvatici M, Sandri MT. Role of biomarkers in cardiology. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1937-1948.
72. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem.* 2015;48(4-5):223-235.
73. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail.* 2014;20:155-158.
74. Stevens PL, Lenihan DJ. Cardiotoxicity due to chemotherapy: the role of biomarkers [serial online]. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:603.
75. Lipschultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:145-153.
76. Lipschultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:950-961.
77. Sieswerda E, van Dalen EC, Postma A, Cheuk DK, Caron HN, Kremer LC. Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD008011.
78. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27:127-145.

79. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-2909.
80. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2258-2262.
81. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167:2306-2310.
82. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160:487.e1-487.e7.
83. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474-2481.
84. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-2362.
85. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice. *Cancer Res*. 2009;69:695-699.
86. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2384-2390.
87. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:988-989.
88. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:81-89.

89. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-220.
90. Munoz Martin AJ, Font Puig C, Navarro Martin LM, Borrega Garcia P, Martin Jimenez M; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:1079-1090.
91. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907.
92. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 6): vi85-vi92.
93. OncologyPRO, European Society for Medical Oncology. QT Prolongation-All Kinase Inhibitors. oncologypro.esmo.org/Guidelines-Practice/Drug-Drug-Interactions-with-Kinase-Inhibitors/Types-of-Drug-Drug-Interactions/QT-Prolongation. Accessed November 14, 2015.
94. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7):vii155-vii166.

CHAPTER
31

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**İnmeli Hastalarda Öz Bakım ve Yaşam Kalitesinin
Değerlendirilmesi (Seda Gün, Birsen Altay)**

İnmeli Hastalarda Öz Bakım ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Seda GÜN¹, Birsen ALTAY²

¹Tokat Devlet Hastanesi, Tokat, Turkey, E-mail:senelsd@gmail.com

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği, Samsun, Turkey, E-mail:baltay@omu.edu.tr

Özet

Amaç: Bu araştırma inme tanısı alan hastaların Öz-Bakım Gücü ve Yaşam Kalitesi arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiyi etkileyen bireysel faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu araştırma tanımlayıcı ve kesitsel türde bir çalışmadır ve evrenini bir devlet hastanesinde Ocak – Mart 2017 tarihleri arasında Nöroloji ve Palyatif Servislerde yatan 80 inmeli hasta oluşturmaktadır. Veriler, hasta tanıtım formu ile Öz-Bakım Gücü Ölçeği (ÖBGÖ) ve SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) uygulanarak toplanmıştır. ÖBGÖ'den alınacak maksimum puan 140, SF-36'dan alınacak maksimum puan ise 100'dür. Verilerin değerlendirilmesi, Statistical Package for the Social Sciences 21 (SPSS) paket programında uygun analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde yüzdeler, ortalama, T Testi, Mann Whitney U testi, Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova) kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların %53.8'i erkek olup, %46.3'ünün tanı süresi 1 aydan kısadır. Hastaların ÖBGÖ'den aldıkları puan ortalaması 78.70, SF-36'dan aldıkları toplam puan ortalaması 30.81 olarak belirlenmiştir. Yaşın ÖBGÖ ve SF-36'nın tüm alt boyutlarını etkilediği belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: ÖGÖ toplam puan ortalaması ile SF-36 tüm alt boyutları toplam puan ortalaması arasında pozitif yönlü anlamlı ($p<0,001$) bir ilişki belirlenmiştir. Öz bakım gücü arttıkça yaşam kalitesinin de arttığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnmeli Hastalar; Öz Bakım Gücü; Yaşam Kalitesi

Evaluation of Self-Care and Quality of Life in Stroke Patients

Summary

Aim: This study was conducted to determine the relationship between self-care power and quality of life of stroke-receiving patients and the individual factors affecting this relationship.

Materials and Methods: This study is a descriptive and cross - sectional study and it consists of 80 stroke patients hospitalized in Tokat State Hospital between January - March 2017 in Neurology and Palliative Services. The data were collected by using the patient presentation form and Self-care Agency Scale (SCAS) and SF-36 Quality of Life Scale. The maximum scores can be taken from SFWG is 140, and from SF-36 is 100. Assessment of the data was made using appropriate analysis methods in the Statistical Package for the Social Sciences 21 (SPSS) package program.

Findings: 53.8% of the patients were male and 46.3% of them were diagnosed with a duration of 1 month. The average score of the patients got from SCAS was 78.70 and got from SF-36 was 30.81. It was determined that the age influences all sub-dimensions of the SCAS and SF-36 ($p < 0,05$).

Result: A positive correlation was found between the total score average of all the subscales of SF-36 and total score of SCAS. ($p < 0.001$). It has been detected that the increase in self-care power also increases the quality of life. Öz bakım gücü ölçeği toplam puan ortalaması ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği tüm alt boyutları toplam puan ortalaması arasında pozitif yönlü anlamlı ($p < 0,001$) bir ilişki belirlenmiştir.

Key Words: Stroke Patients; Self-Care Power; Life quality

1. Giriş

İnme beyin damarlarında kanamaya ya da tıkanmaya bağlı ortaya çıkan ve ani gelişen lokal ya da tüm beyni etkileyen, vücutta kalıcı hasarlara neden olabildiği gibi bazı durumlarda ölümle sonuçlanan bir sağlık sorunudur. İnme, tüm dünyada koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm sebebi olup (1), gelişmiş ülkelerdeki yetişkin sakatlığının ise en sık sebepleri arasındadır (2). İnme sonrası yaşamını devam ettiren hastalarda bilinç değişikliği, motor-duyu fonksiyonlarda azalma veya kayıp, iletişimde güçlükler, duygu-durum bozuklukları gibi sorunlar görülebilir. Mevcut sekeller hastaların kendi öz bakımlarını sağlamada yetersiz kalmalarına veya öz bakımlarının tamamen bir başkası tarafından sağlanmasına neden olabilir.

Hemşire kuramcılardan Dorothea Orem öz bakımı, bireylerin yaşamlarını, sağlık ve esenliklerini korumak için üzerlerine düşeni yapması olarak tanımlamıştır. Öz bakım, hastalıkları önlemek, sağlığı korumak ve geliştirmek için bireyin çabalaması, girişimlerde bulunmasıdır (3-4). Öz bakım gücü ise bireyin yaşamı, sağlığı ve iyi halini devam ettirebilmek için sağlık etkinliklerini başlatma veya uygulama yeteneğidir (5). Öz bakım gücündeki değişimler hastaların yaşam kalitesini de etkilemektedir.

Yaşam kalitesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından “bireylerin yaşadıkları ortamdaki kültürel ve değer yargıları, hedefleri, beklentileri, yaşam standartları, kendi durumlarını algılama biçimi” olarak tanımlanmıştır (6). İnme sonrası hastalarda görülen çok yönlü fonksiyonel bozukluk göz önüne getirildiğinde; bu durumun, hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal yaşantılarında defisitlere sebebiyet verdiği ve sonucun yaşam kalitesini azalttığı yadsınmaz bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

Son yıllarda inme sonrası yaşam kalitesini inceleyen araştırmaların artmakta olduğu görülmektedir. İnme sonrası hastanın yaşam kalitesini etkileyen faktörleri, yaşam kalitesini artırma yollarını inceleyen mevcut çalışmalar bulunmaktadır (8-9). Fakat, ülkemizde inme sonrası hastaların öz bakımlarını ve öz bakım ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Oysa öz bakım, inme geçiren hastaların zorlandıkları ve desteğe ihtiyaç duyarak devamlılığını sağladıkları bir kavramdır. Öz bakım gücündeki yetersizliklerin yaşam kalitesini etkilemesi ise beklenen bir sonuçtur. Bu doğrultuda, inmeli hastaların öz bakım gücü ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla bu çalışma yapıldı. Elde edilen sonuçların, inmeli hastaların yaşadıkları sorunları belirlemeye yardımcı olacağını düşünülmektedir.

2. Gereç ve Yöntemler

2.1. Araştırmanın Şekli

Araştırma kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır.

2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma bir devlet hastanesinin Nöroloji ve Palyatif servislerde Ocak – Mart 2017 tarihleri arasında yapılmıştır.

2.3. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, SVH tanısıyla yatan inmeli hastalar oluşturmuştur. Örneklem seçimine gidilmeden çalışmaya katılmayı kabul eden ve bu tarihler arasında adı geçen servislerde yatan 80 inmeli hasta oluşturmuştur.

2.4. Verilerin Toplaması

Araştırmanın verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan “Hasta Değerlendirme Formu” ve “SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği” ve “Öz Bakım Gücü Ölçeği” hastalara uygulanarak elde edilmiştir.

2.5. Hasta Değerlendirme Formu

Hastanın cinsiyeti, yaşı, eğitim durumu, medeni durumu, çocuk sayısı, çalışma durumu, sosyal güvencesinin bulunup bulunmama durumu, aile tipi ve hastalığın süresini sorgulayan toplamda 10 soru bulunmaktadır.

SF-58 " [c c o " M c n Ölçek olarak nWare tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuş, sonrasında ise Ware ve Sherborne tarafından yeniden yapılandırılmıştır (10,11). Koçyiğit ve arkadaşları (1999) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek 8 alt boyutta ve 36 maddeden oluşmaktadır. Sağlık genel durumundaki değişikliği değerlendiren sorular hariç, bireylerden soruları değerlendirirken son 4 haftayı göz önüne alarak cevaplaması istenir. Alt boyutların değerlendirilmesinde, yaşam kalitesi 0 ile 100 arasında değerlendirilmektedir ve 0 kötü, 100 ise iyi sağlık durumunu göstermektedir (10). Alt ölçeklerin Cronbach alfa değerleri 0.73-0.76 arasında belirlenmiştir. Bu çalışmada ise alt ölçeklerinin Cronbach alfa değerleri 0,97- 0,93 arasında olup, bu değerler ağır alt ölçeği için 0,86; ruhsal sağlık alt ölçeği için 0,67; genel sağlık algısı alt ölçeğinin 0,56; sosyal işlevsellik alt ölçeğinin 0,30 olarak bulunmuştur.

" / " D c m , o " I Ğ insanların kendilerini bakma yeteneklerini değerlendirmek amacıyla Kearney ve Fleicher tarafından (1979 yılı) geliştirilen ölçeğin Türk toplumunda uygulanarak geliştirilmesi, geçerlilik ve güvenilirliği, Nahçıvan (1993) tarafından yapılmıştır (12). ÖBGÖ, kendine bakma yeteneğini değerlendiren toplam 35 madden oluşmakta olup, 5'li likert tipi bir ölçektir. Her bir ifade, 0'dan 4'e kadar puanlanmaktadır. Ölçekten alınacak en yüksek puan 140 olup, 24-64 puan arası kötü, 65-100 puan arası orta, 101-112 puan arası iyi, 113-140 puan arası öz bakım düzeyi çok iyi olarak belirlenmiştir. Nahçıvan (1993) Ölçeğin alfa değerini 0.89 olarak belirlemiştir (12). Bu çalışmada Ölçeğin Cronbach Alpha kat sayısı 0,83 olarak bulunmuştur.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde Statistical Package For Social Sciences (SPSS 21.0) paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır. Araştırmacının analizinde tanımlayıcı istatistikler ile iki bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi, ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında tek faktör varyans analizi (Anova), ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

2.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

Katılımcıların 18 yaşından büyük olması, mental ve iletişim sorunu olmaması, görme kaybının olmaması ve katılmaya gönüllü olmasıdır.

2.8. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik komisyon onayı alınmıştır. Araştırmanın uygulanacağı kurumdan yazılı izin alınmıştır. Örnekleme alınan bireylere araştırmanın amacı ve araştırma süreci ile ilgili bilgi verilmiş, bireyler gönüllü olarak araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra "Aydınlatılmış Onam" ilkesine uyularak yüz yüze görüşme yöntemiyle veriler toplanmaya başlanmıştır.

3. Bulgular

Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı incelendiğinde %53.8'i erkek, %70'i 70 yaş ve üzerinde, %52,5'i ilkökul ve üzeri eğitime sahip, %83.8'i evli, %80'inin 3 ve üzerinde çocuğu var, %85'i çalışmıyor, %75'inin sosyal güvencesi var, %62,5 'inin ekonomik durumu gelir gideri karşılıyor, %92.5'inin aile tipi çekirdek aile ve %46.3'ü hastalık süresi 1 aydan az olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Yaşam Kalitesi Ölçeği ve Öz Bakım Gücü Ölçeği ortalama toplam puanı

Ölçekler	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
SF36 Toplam	30,81	36,26	0	100,00
SF36 Fiziksel Fonksiyon	8,97	27,32	0	100,00
SF36 Fiziksel Rol Güçlüğü	12,92	31,60	0	100,00
SF36 Emosyonel Rol Güçlüğü	29,69	24,12	0	85,00
SF36 Enerji	47,85	20,91	8,00	92,00
SF36 Ruhsal Sağlık	30,00	21,20	0	87,50
SF36 Sosyal İşlevsellik	35,00	23,48	0	100,00
SF36 Ağrı	33,56	20,18	0	80,00
SF36 Genel Sağlık Algısı	221,66	167,93	8,00	674,50
Öz Bakım Gücü	78,70	27,72	26,00	130,00

Tablo 1'de Öz Bakım Gücü Ölçeğinin, SF 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği ve ölçeğin alt boyutlarının puan ortalamalarını dağılımı, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri belirtilmiştir. Buna göre, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin toplam puan ortalaması 30,81±36,26 olup düşük düzeyde bulunmuştur. Yaşam Kalitesi ölçeği alt ölçek boyutunda en yüksek puanı

Genel Sağlık Algısı, en düşük puanı Fiziksel Fonksiyon alt ölçek boyutunda aldıkları belirlenmiştir. Öz Bakım Gücü toplam puan ortalaması, $78,70 \pm 27,72$ olarak orta düzeyde öz bakım gücüne sahip oldukları belirlenmiştir.

Yaş ile yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt boyutları ve öz bakım gücü ölçeği toplam puan ortalaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Eğitim durumu ile yaşam kalitesi ölçeğinin enerji, ruhsal sağlık, sosyal iş ve genel sağlık alt boyutları puan ortalaması ile öz bakım gücü toplam puan ortalaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$), (Tablo 2).

Çocuk sayısı ile yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, enerji, ruhsal sağlık, sosyal iş ve genel sağlık alt boyutları arasındaki ilişki ile öz bakım gücü toplam puan ortalaması arasındaki ilişki anlamlıdır ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Çalışma durumu öz bakım gücü ölçeği toplam puanı arasındaki ilişki anlamlı olup ($p < 0,05$), yaşam kalitesi ölçeği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik verileri ile SF-36 Yaşam kalitesi ölçeği alt boyutları ve öz bakım gücü ölçeği toplam puanlarının dağılımı

Özellikler	Fiz fonk Ort±SS	Fiz.rol Ort±SS	Emos.rol Ort±SS	Enerji Ort±SS	Ruhsal S. Ort±SS	Sosyal iş. Ort±SS	Ağrı Ort±SS	Genel S. Ort±SS	ÖBĞÖ Ort±SS
Yaş									
<70	47,1±41,3	21,3±39,6	27,4±42,4	42,8±23,9	58,1±19,5	41,9±19,3	43,2±26,5	42,8±21,9	91,4±27,9
70+	22,0±30,1	2,4±14,3	5,1±20,2	22,6±21,2	42,3±19,6	23,6±19,4	30,7±20,6	28,5±17,4	71,7±25,3
İstatistik(p)	0,007	0,024*	0,013*	<0,001*	0,001*	<0,001*	0,022*	0,002*	0,002*
Eğitim Düzeyi									
Eğitimsiz	24,8±32,1	16,9±25,8	9,2±26,5	23,9±22,8	43,0±20,7	26,3±19,6	30,6±21,7	29,8±20,2	70,9±25,9
Okuryazar	11,6±15,4	-	-	6,7±8,3	35,1±10,9	15,3±13,6	30,6±23,3	20,6±14,5	54,1±23,1
İlkokul ve ↑	39,0±40,1	12,5±31,0	18,2±36,0	38,5±23,1	53,9±20,9	35,7±21,8	39,1±24,5	38,9±19,7	89,1±25,1
İstatistik	0,063***	0,430*	0,261*	<0,001***	0,013***	0,014***	0,272***	0,019***	<0,001***
Çocuk sayısı									
2 ve 2 den az	53,1±43,3	16,1±36,2	31,2±44,7	44,4±30,0	59,7±23,3	42,9±21,9	42,3±26,6	45,3±23,9	97,2±26,1
3 ve 3 ↑	25,2±32,3	7,4±25,1	8,3±25,8	26,0±21,1	44,8±19,3	26,7±19,9	33,2±22,5	30,6±18,2	73,9±26,3
İstatistik	0,026	0,286*	0,065*	0,033*	0,010*	0,005*	0,167*	0,008*	0,002*
Çalışma Durumu									
Evet	41,2±45,3	14,5±15,1	16,6±33,3	38,3±30,2	57,3±25,0	34,4±25,6	29,2±28,8	36,7±20,7	93,7±19,8
Hayır	28,9±34,5	9,7±28,8	12,2±31,5	28,2±22,8	46,1±19,8	29,2±20,4	36,1±22,5	33,0±20,2	76,0±28,2
İstatistik	0,387	-	0,659*	0,180*	0,088*	0,442*	0,349*	0,567*	0,041*
Sosyal Güvence Olup Olmama Durumu									
Var	34,0±37,5	10,3±28,9	15,0±33,8	31,7±25,2	48,6±22,1	32,5±21,9	38,6±24,4	35,2±20,2	81,1±27,4
Yok	21,2±30,9	5,0±22,3	6,7±23,2	23,5±19,9	45,4±16,9	22,5±17,0	24,5±17,1	28,7±19,6	71,4±28,1
İstatistik	0,139	0,454*	0,225*	0,187*	0,549*	0,067*	0,007*	0,220*	0,178*
Hastalık süresi									
1 aydan az	40,9±41,2	10,4±28,8	16,2±33,9	33,5±25,5	49,6±22,2	32,8±20,3	36,4±23,9	36,2±19,9	78,8±28,6
1-6 ay	19,8±25,1	4,8±20,0	5,1±20,4	28,1±22,9	47,6±21,5	31,2±22,9	35,9±24,8	32,7±18,7	82,3±24,4
6 ay ve üzeri	25,5±35,0	12,5±34,1	17,6±39,3	23,8±22,5	44,2±17,4	22,1±19,5	30,8±21,1	29,1±23,1	73,1±30,9
İstatistik	0,058***	0,621***	0,310***	0,363***	0,684***	0,213***	0,712***	0,475***	0,574***
*Bağımsız Örneklem T Testi **Mann Whitney U Testi ***Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)									
Aynı üst indis istatistiksel anlamlıdır; hiçi ifade eder. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.									

Sosyal güvencenin olup olmama durumu ile yaşam kalitesi ölçeğinin ağrı alt boyutu arasındaki ilişki anlamlı olup ($p<0,05$), diğer alt boyutlar ve öz bakım gücü ölçeği arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (Tablo 2).

Hastalık süresi ile yaşam kalitesi fiziksel fonksiyon alt boyutu puan ortalaması ile arasındaki ilişki anlamlı olup ($p<0,05$), diğer alt boyutlar ve öz bakım gücü arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (Tablo2).

Öz bakım gücü ölçeği toplam puan ortalaması ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği tüm alt boyutları toplam puan ortalaması arasında pozitif yönlü anlamlı ($p<0,001$) bir ilişki bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Yaşam Kalitesi Ölçeği ile Öz Bakım Gücü Ölçeği arasındaki ilişki

İlişkiler									
	SF-36	Fiziksel Fonksiyon	Fiziksel RolGüçlüğü	Emosyonel RolGüçlüğü	Enerji	Ruhsal Sağlık	Sosyal İşlevsellik	Ağrı	Genel SağlıkAlgısı
OBGO	R	0,620**	0,397**	0,503**	0,791**	0,765**	0,611**	0,451**	0,742**
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

**** İlişki 0,001 düzeyinde anlamlı**

4. Tartışma

İnme, hayatta kalan bireylerin sağlığında çok yönlü fonksiyonel bozukluğa sebebiyet veren kronik bir hastalıktır. Meydana gelen fonksiyonel bozukluklar ile birlikte hastaların tıbbi, psikolojik ve sosyal problemler de yaşamaları yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir (14). Hastalar günlük yaşam aktivitelerini yerine getirirken, öz bakımlarını sağlamaya çalışırken zorlanmakta çoğu zaman da ikinci bir kişinin desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. Yaşam kalitesi ve öz bakım gücünün değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular, hastalık ve bakım sürecinde karşılaşılan problemlerin tespiti, bakım ve tedavinin belirlenmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi gibi konularda sağlık profesyonellere yardımcı olacak yeni adımların atılmasını sağlayabilecektir.

Araştırmada çalışma kapsamına alınan hastaların, yaşam kalitesi ölçeğinin en çok fiziksel fonksiyon alt boyutundan, ikinci sırada da fiziksel rol güçlüğü alt boyutundan olumsuz etkilendiği belirlenmiştir (Tablo1). Karabulutlu ve ark. çalışmalarında (2005) hastaların fonksiyonel durum ortalama puanı tüm yaşam kalitesi alanlarından alınan ortalama puandan daha düşük bulunmuştur (15). Bu araştırma sonucunda elde edilen bu sonuç, inme sonrası hastalarda görülen motor kayıplara bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Araştırmada SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin toplam puan ortalaması düşük bulunmuştur (Tablo1). Öztürk ve ark. (2002) da inmeden bir yıl sonra hastaların yaşam kalitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların yaşam kalitelerinin belirgin şekilde bozulduğunu gözlemlemişlerdir (16). Ergin ve arkadaşları da (2014) çalışmalarında; yaşam kalitesini %30.1 kötü seviye, %51.1 orta seviye, %16.5'i iyi seviyede, %2.3'ü (n=3) ideal seviyede tespit etmişlerdir (17). İnme sonrası hastalarda görülen çok yönlü fonksiyonel bozukluğun yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilediği görülmektedir.

Araştırmada ÖBGÖ puan ortalaması $78,70 \pm 27,72$ olarak orta düzeyde öz bakım gücüne sahip oldukları belirlenmiştir (Tablo1). Alemdar ve ark. (2015) çalışmalarında hemodiyaliz hastalarının öz bakım gücünü orta düzeyde belirlemiştir (18).

Araştırmada yaş ile yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt boyutları ile öz bakım gücü puan ortalaması arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (Tablo 2). 70 ve üzeri yaşa sahip inmeli hastaların, yaşam kaliteleri ve öz bakım gücü puan ortalamaları diğerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük belirlenmiştir. Bakış ve Çınar'da (2007) çalışmalarında 75 yaş ve üzerinde olan yaşlıların, öz bakım gücü puan ortalamasının daha düşük olduğunu saptamıştır (19). Jönsson ve ark. (2005) yaşın inme sonrası yaşam kalitesi etkileyen önemli bir faktör olduğunu, yaşın SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel sağlık alt boyutunu olumsuz, emosyonel ve ruhsal sağlık alt boyutunu olumlu yönde etkilediğini belirtmiştir (9). Naess ve ark. (2006) yaşın SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin alt boyutlarından fiziksel fonksiyonu, Aprile ve ark. (2006) genel sağlık alt boyutunu olumsuz etkilediğini belirtmiştir (20, 21).

Çalışmada inme süresi ile yaşam kalitesi ölçeği alt boyutlarından fiziksel fonksiyon alt boyutu arasında sınırda anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,058$), (Tablo 2). Bir aydan daha az hastalık süresi bulunanların fiziksel fonksiyon puan ortalamaları diğerlerinden daha yüksek tespit edilmiştir. Aprile ve ark. (2006) ise inmenin süresi ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin ağrı alt boyutu arasında korelasyon belirlemişlerdir (21). Çalışmada hastalığın süresi ile öz bakım gücü arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir (Tablo 2).

Çalışmada hastaların ekonomik durumu ve sosyal güvencenin olup olmaması durumu ile öz bakım gücü toplam puan ortalaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, çalışma durumu ile öz bakım gücü arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (Tablo 2). Çalışan hastaların öz bakım gücü puan ortalaması diğerlerinden anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum, çalışanların fonksiyonel bozukluklarının daha az olması sonucu bakımda daha bağımsız olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada eğitim durumu ile yaşam kalitesi ölçeğinin enerji, ruhsal sağlık, sosyal iş ve genel sağlık alt boyutu arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir.

Eğitim durumu yüksek olanların bu alt boyutlardaki puan ortalaması diğerlerinden anlamlı derecede yüksek belirlenmiştir (Tablo 2). Hakverdioğlu (2009) inme geçiren hastalara “İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği” uyguladığı araştırma sonucunda, eğitim durumu yükseldikçe yaşam kalitesinin anlamlı olarak yükseldiğini ve genel puan ortalaması en yüksek olan grubun üniversite mezunu olanların oluşturduğunu belirlemiştir (22). Eğitim durumu yüksek olanların araştırma ve hizmet almayı isteme eğilimlerinin daha fazla olması bu duruma kaynaklık ediyor olabilir.

Çalışmada eğitim durumu yüksek olanların öz bakım gücü puan ortalaması diğerlerinden daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür ile uyumludur (23,24). Bu durum eğitim düzeyi artıkça hastaların kaliteli ve etkili bakımı arama isteklerinden ve erişim imkanlarının daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada ocuk sayısı ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, enerji, ruhsal sağlık, sosyal iş ve genel sağlık alt boyutu ve de öz bakım gücü ortalama puanı arasındaki ilişki anlamlı olarak tespit edilmiştir. 2 ve daha az çocuğu olanların SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, enerji, ruhsal sağlık, sosyal iş ve genel sağlık alt boyu puan ortalaması ve öz bakım gücü puan ortalaması daha yüksek belirlenmiştir (Tablo 2).

Çalışmada yaşam kalitesi ölçeği ile öz bakım gücü ölçeği puan ortalamaları arasındaki ilişki incelendiğinde; SF-36'nın enerji, ruhsal ve sağlık alt boyutları ile öz bakım gücü arasında pozitif yönde yüksek anlamlı bir ilişki ($p<0,001$), SF-36'nın fiziksel fonksiyon, emosyonel, sosyal yaşam alt boyutu ile öz bakım gücü arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki, yaşam kalitesinin fiziksel rol ve ağrı alt boyutu ile öz bakım ölçeği arasında olumlu yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (Tablo 3). Robinson-Smith ve ark. (2000) alışmalarında öz yeterliliğinin ve bakımın, inme sonrası yaşam kalitesi ve depresyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (25). Altıparmak ve ark. (2011) alışmalarında öz bakım gücü ile yaşam kalitesi fiziksel fonksiyon, rol fonksiyonu ve sosyal fonksiyon alt boyutları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirlenmiştir (26). Durmaz Akyol ve Karadakovan (2002) hemodiyalize giren hastalarla ilgili olarak yaptığı çalışmada öz bakım gücü artıkça fonksiyonel durum, esenlik, genel sağlık anlayışı puanı ve global yaşam kalitesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (27). Literatürde her iki ölçek puan ortalaması arasında paralellik olduğunu ve birbirini etkilediğini belirten çalışmaların olmasının yanında (27, 28), inme sonrası öz bakım ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma yok denecek kadar az olup, ölkemizde yapılan bir çalışmaya rastlanamadı. Çalışma bulguları yaşam kalitesi ve öz bakım gücü arasında anlamlı bir ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

5. Sonuçlar

İleri yaşın yaşam kalitesi ve öz bakım gücünü etkileyen bir faktör olduğu belirlendi.

Eğitim seviyesinin öz bakım gücünü ve yaşam kalitesi ölçeğinin enerji, ruhsal sağlık, sosyal iş ve genel sağlık alt boyutlarını etkilediği belirlendi. Eğitim seviyesindeki artışla bu alt boyutlar ve öz bakım gücü puan ortalamasının arttığı görüldü.

Çocuk sayısı 2 ve daha az olanların öz bakım gücü puan ortalaması ve yaşam kalitesinin alt boyutları puan ortalamasının anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi.

Sosyal güvencesi olan hastaların yaşam kalitesi ağırlı alt boyutu puan ortalaması olmayanlara göre daha yüksek belirlendi.

Hastalık süresi 1 aydan daha az olanların yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel rol alt boyutu puan ortalaması hastalık süresi daha uzun olanlardan anlamlı derecede daha yüksek belirlendi.

Öz bakım gücü ölçeği ile yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt boyutları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki belirlendi. Öz bakım gücündeki artışın yaşam kalitesini de artırdığı görüldü.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

Taburculuğu planlanan hastalara ve onlara bakım verenlere öz bakım gücünü dolayısıyla yaşam kalitesini artıracak olumlu davranışların kazanılmasıyla ilgili eğitimlerin verilmesi,

Halk sağlığı hemşirelerinin, inmeli hastaları tespit edip bu evlere ev ziyaretleri düzenlemesi, ziyaretler sırasında öz bakım gücünü dolayısıyla yaşam kalitesini artıracak olumlu davranışların anlatılması, aktivitelerle uygulanması, hasta ve hastaya bakım verenin bilgilendirilmesi,

Hemşirelerin öz bakım gücünü olumsuz etkileyen faktörleri bulunan hastaları tespit edip, uygun çözüm yollarıyla bakım planlarını düzenlemesi,

İnmeli hastaların öz bakım gücünü ve yaşam kalitesini belirleyen, iki durum arasındaki ilişkiyi inceleyen yeni araştırmaların yapılması önerilmektedir. Araştırma sonucunun inmeli hastalarla yapılacak araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Dundas J, Bennett B, Slark J, Geçici İskemik Atak ve İnme Geçiren Hastalarda Bakım, Woodward S, Mesteck AM, Nörolojik Bilimler Hemşireliği Kanıtı Dayalı Uygulamalar, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2014; 357-378.
2. Krishnamurthi R, Feigin V, Epidemiology of Stroke, Norrving B, Stroke and Cerobrovaskuler Disorders, First Edition, United Kingdom, Oxford University Press, 2014;1-9.

3. Velioglu P, Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar, Alaş Ofset, İstanbul, 1999;324-335.
4. Öztürk C, Karataş H, Orem'in Öz Bakım Yetersizlik Kuramı ve Posttravmatik Epilepside Hemşirelik Bakımı, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008;11:2.
5. Nahcivan Ö, Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması: Öz Bakım Gücü Ölçeği' nin Türkçe' ye Uyarlanması, Hemşirelik Bülteni, 1994;4(33):109-119.
6. The Whoqol Group, Development of The World Health Organization Whoqol-Brief Quality of Life Assessment, Psychol Med,1998; 28:551-559.
7. Demir Yazıcı Ş, İnmeli Hastalarda Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Uzmanlık Tezi, 2010;3-2.
8. Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell A.LR, Gilligan KA, Srikanth V and Thrift GA, Quality of Life After Stroke, The North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS), Stroke, 2004;35: 2340-2345.
9. Jönsson AC, Lindgren I, Hallstöm B, Norrving B, Lindgren A, Determinants of quality of life in stroke survivors and their informal caregivers, Stroke, 2005;36:803-8.
10. Ware, JE, How to Score the Revised MOS Short-Form Health Scale (SF-36), Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center Hospitals,1988.
11. Ware JE, Sherborne CD, The MOS 36-item short form health survey (SF-36), MedicalCare,1992; 30(6):473-483.
12. Nahcivan NOA, Turkish language equivalence of the exercise of self-care agency scale, Western Journal of Nursing Research, 2004; 26(7): 813-824.
13. Güler S, Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Yaşam Kalitesinin, Öz bakım Gücünün ve Yaşadıkları Güçlüklerin Belirlenmesi, Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa, 2016;26-28.
14. Atamaz F, İnmede Konuşma Bozuklukları ve Rehabilitasyonu, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2007;53 (Özel Sayı 1):11-5.

15. Karabulutlu E, Tan M, SAPD (Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi) Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Öz Bakım Gücünün Değerlendirilmesi, Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2005;8(2).
16. Öztürk Y, Soy D, Öztürk M, Mutluay B, Altunkaynak Y, Sözmen V, Baybaş S, İnmeden Bir Yıl Sonraki Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Bağımsızlığın Değerlendirilmesi, Düşünen Adam, 2002;15(2): 117-121.
17. Ergin E, Akın S, Göktaşlar Z, Tekçe M ve Aliustaoğlu M. Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğine Başvuran Diyabetik Hastaların Sosyokültürel Durum ve Tedavi Sürecinin SF-36 Sağlık Ölçeğiyle Değerlendirilmesi. J Kartal TR 2014;25(2):133-137 doi: 10.5505/jkartaltr.2014.47450.
18. Alemdar H, Pakyüz S Ç, Hemodiyaliz Hastalarında Öz Bakım Gücünün Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi, Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 2015;2:19-30.
19. Bakış E, Çınar S. Huzur evlerinde yaşayan bireylerde öz bakım gücü ve yaşam doyumu arasındaki ilişki, Hemşirelik Forumu, 2007;7: 89-93.
20. Aprile I, Piazzini DB, Bertoloni C, Caliandro P, Pazzaglia C, Tonali P et al. Predictive variables on disability and quality of life in stroke outpatients undergoing rehabilitation, Neurological Sciences 2006;27: 40-46.
21. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM, Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up, Stroke, 2006;37:1232-6.
22. Hakverdioğlu G. Yönt, İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Türk Toplumuna İçin Geçerlik Ve Güvenirliğinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2009;123-138.
23. Altıparmak S, Fadiloğlu Ç, Gürsoy Ş T, Altıparmak O, Kemoterapi Tedavisi Alan Akciğer Kanseri Hastalarda Öz Bakım Gücü ve Yaşam Kalitesi İlişkisi, Ege Tıp Dergisi/ Ege Journal of Medicine.2011; 50(2):95-102.
24. Elise D, Karen C, Norma R, Margaret F. An Intervention to Increase Quality of Life and Self-Care Self-Efficacy and Decrease Symptoms in Breast Cancer Patients. Research and Theory for Nursing Practice. 2001;15:277-294.

25. Robinson-Smith G, Johnston V. M, Allen J, Self-Care Self-Efficacy, Quality of Life and Depression After Stroke, Arch Phys Med Rehabil, 2000;81: 460-464.
26. Altıparmak S, Fadıloğlu Ç, Gürsoy Ş T, Altıparmak O, Kemoterapi Tedavisi Alan Akciğer Kanserli Hastalarda Öz Bakım Gücü ve Yaşam Kalitesi İlişkisi, Ege Tıp Dergisi/ Ege Journal of Medicine.2011;50 (2): 95-102.
27. Durmaz Akyol A, Karadakovan A, Hemodiyalize giren hastaların yaşam kalitesi ve öz bakım gücü ile bunlar üzerine etkili değişkenlerin incelenmesi, Ege Tıp Dergisi, 2002;41(2): 97-102.
28. Ören Güneş B, Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Olan Hastaların Yaşam Kalitesi ve Öz Bakım Gücünü Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi, 2010, 52-89.

CHAPTER
32

RESEARCH IN HEALTH
SCIENCES



**Beslenmede Düzenleyici Bazı Peptid Hormonlar (Selcen
Çakır)**

Beslenmede Düzenleyici Bazı Peptid Hormonlar

Selcen ÇAKIR¹

¹*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
selcencakir@comu.edu.tr*

1.Giriş

Günümüzde enerji yoğun gıda tüketimi ve fiziksel aktivitedeki azalma nedeniyle aşırı kiloluluk ve obezite prevalansı artmıştır. Değişen beslenme alışkanlıklarıyla yüksek kalorili tatlandırıcılar ve margarınlar gibi gıdaları fazlaca tüketilmeye başlanmıştır. Özellikle fastfood gıdaların tüketiminin yaygınlaşması ve paketlenmiş hazır gıdaların sıkça tercih edilmesi beslenme sorunlarını ortaya çıkarmıştır. Dünya sağlık örgütü yayınladığı raporlarında obezitenin dünya genelinde artış gösterdiğini ve obezite yaşının da her geçen gün küçüldüğünü bildirmektedir (1). Beslenme sorunlarının yaygınlaşması bu alandaki çalışmaları yoğunlaştırmış ve enerji metabolizmasıyla ilişkili yeni peptid hormonların literatüre kazandırılmasını sağlamıştır. Bu bölümde yakın zamanda keşfedilmiş bazı peptid hormonlardan bahsedilecektir.

1.1.Asprosin

Romere ve arkadaşları tarafından 2016 yılında tanımlanan peptid yapılı bir hormondur (2). Asprosinin salınımının açlık durumunda arttığı ve karaciğerden kana G protein –cAMP –PKA yolu aracılığı ile glikoz geçişini sağladığı bildirilmiştir. Plazma asprosinin, plazma glikoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili olduğunu ayrıca insülin direnci ve pankreatik β -Hücrelerinin fonksiyonuyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Dolaşımdaki asprosinin kan-beyin bariyerini geçtiği ve oreksijenik AgRP + nöronlarını cAMP'ye bağlı bir yolla doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir. Bu sinyalleşme, anoreksijenik proopiomelanokortin pozitif nöronların GABA'ya bağlı bir şekilde inhibisyonuna neden olur ve bu da daha sonra iştah uyarılmasına ve adipozite ve vücut ağırlığını biriktirme dürtüsüne yol açar. İnsanlarda, asprosinde genetik bir eksiklik, iştahsızlık ve aşırı zayıflıkla karakterize bir sendroma neden olur (2,3,4,5).

Glukojenik fonksiyon gerçekleştirmenin yanı sıra, asprosin, hem obezite hem de diyabet tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olan, merkezi olarak etkili oreksijenik bir hormondur (5).

1.2.Apelin

Apelin 1993 yılında önce reseptörü ardından 1998 yılında endojen ligandının keşfiyle Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Apelinin kalp, akciğer ve böbreklerde daha fazla işlev gördüğü tespit edilmiştir. Obez bireylerde apelinin HDL, LDL, Trigliserit ve kolesterol başta olmak üzere bazı biyokimyasal parametreleri olumsuz yönde etkilediği aterosklerotik plak oluşumunu ve kalp damar hastalıklarını ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir (6).

Apelin, G-protein-bağlı reseptör APJ'nin ligandı olarak bilinen bir peptittir. Apelin-36, apelin-17, apelin-13 ve apelin-13'ün piroglütamatlı formu gibi birkaç aktif apelin formu mevcuttur. Apelin ve APJ, merkezi sinir sisteminde, özellikle hipotalamusta ve birçok periferik dokuda ifade edilir. Apelin'in, kardiyovasküler ve sıvı homeostazının, gıda alımının, hücre proliferasyonunun ve anjiyogenezin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Her yerde bulunan bir peptit olmasının yanı sıra, apelin ayrıca adipositler tarafından üretilir ve salgılanır ve bu nedenle bir adipokin olarak kabul edilir. Apelin, anti-obezite ve anti-diyabetik özelliklere sahip faydalı bir adipokin olarak ve dolayısıyla metabolik bozukluklarda umut verici bir terapötik hedef olarak kabul görmektedir (7).

1.3.Preptin

Bucham ve arkadaşları tarafından 2001 yılında keşfedilmiş 34 aminoasitten oluşmuş bir polipeptid hormondur (8). Pankreasın β -Hücrelerinden izole edilmiştir. Bir endokrin peptit olarak preptinin, insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü 2'yi aktive ettiği ve sonuç olarak, glikoz konsantrasyonu yüksek olduğunda protein C ve fosfolipaz C ile birlikte kalsiyuma bağlı insülin sekresyonunu indüklediği düşünülmektedir. Ek olarak, preptinin kemik metabolizması üzerinde insülin benzeri etkileri vardır, örneğin hücrel farklılaşmayı hızlandırır ve osteoblast ve osteoklastların işlevlerini etkiler (9,10). Preptin, glikoz aracılı insülin sekresyonunu artırırken, endojen preptinin antipeptin antikoru ile bağlanması, glikoz aracılı insülin sekresyonunu azaltır. Bu nedenle, glikoz aracılı insülin sekresyonunun fizyolojik bir amplifikatörü olarak hareket ettiği görülmektedir (9).

1.4.Nesfatin-1

Nesfatin-1, 2006 yılında homeostatik beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan güçlü bir anoreksijenik peptit olarak tanımlanmıştır. Hipotalamusta melanokortin yoluyla yemek alımını baskıladığı düşünülmektedir (11). Beyinde ve periferik dokularda nesfatin-1'in lokalizasyonunun belirlenmesinde ilerlemeler olmuştur. Hipotalamus ve beyin sapında nesfatin-1, anoreksijenik özelliklerini iletmek için oksitosin, melankortin ve diğer

sistemleri görevlendirir. Başlangıçta keşfedilen anoreksijenik özelliklerinin yanı sıra, son yıllarda nesfatin-1'in diğer önemli işlevleri keşfedilmiştir, bunların çoğu enerji homeostazı ile ilgilidir. Nesfatin-1 sadece bu fizyolojik süreçleri etkilemekle kalmaz, aynı zamanda metabolik durumdaki değişikliklerinde, (örneğin yağ kütlesi, glisemik durum) nesfatin-1 sentezi ve salınımı üzerinde etkisi vardır. Dahası, nesfatin-1, kardiyovasküler ve sindirim sistemleri düzeyinde pleiotropik işlevler uygulamakla birlikte stres yanıtı, davranış, uyku ve üremede de rol oynar (11,12).

1.5. İrisin

İlk olarak 2012 yılında tanımlanan İrisin, bir miyokin görevi görür ve enerji harcamasını ve glikoz toleransını artırır. Araştırmalar kas dokusundan salgılanan bir miyokin olan irisinin egzersiz sırasında serumda seviyesinin yükseldiğini bildirilmiştir (8). Egzersizle birlikte başta kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, olmak üzere bazı biyokimyasal parametreler üzerinde olumlu etkileri vardır (13)). İrisin, kas aktivitesini artıran yağ dokusunda faydalı değişiklikleri aktive etme yeteneğine sahip bir hormondur; bu nedenle irisin'deki orta dereceli artışlar, diyetle indüklenen insülin direncinde bir iyileşme sağlar (14,15). Birçok çalışma, irisinin çok işlevli rolünü ve bu molekülün vücut homeostazı üzerindeki yararlı etkilerini doğrulamıştır. İrisin, sistemik inflamasyonu azaltır, rezorpsiyon ve kemik oluşumu arasındaki dengeyi korur ve metabolik süreçleri ve sinir sisteminin işleyişini düzenler. Obez bireylerde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve salınımını baskılar ve yağ dokusundaki inflamasyonu hafifletir (15).

1.6. Adropin

Adropin 2008 yılında kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş 76 aminoasitten oluşmuş enerji homeostasisinde ve diyabette etkili polipeptid yapılı bir hormondur. Beyin, karaciğer ve plazma enerji hemoastasisinde görev yapar (8).

Karaciğer ve beyinde ifade edilen Enerji Homeostaziyle İlişkili Gen tarafından kodlanır, ancak varlığı kas, kalp, pankreas ve böbreklerde de kanıtlanmıştır. Yapılan aştırmalarda, adropinin, glikoz metabolizmasının ve yağ asitlerinin oksidasyonunun fizyolojik bir düzenleyicisi olma rolüne işaret edilmiştir. Diyetle uyarılmış obeziteye sahip farelerin, adropin ile tedavi edildiğinde, artmış glukoz toleransı, azalmış insülin direnci ve oksidatif reaksiyonlarda karbonhidrat artışı gösterdiği bulunmuştur. Obezite ve insülin direnci olan kişilerde adropin konsantrasyonunun azaldığı ve vücut ağırlığı kaybının adropin düzeylerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (16,17).

1.7.Resistin

Resistin, ilk olarak 2001 yılında farelerde keşfedilmiştir ve insülin etkisine direnme kabiliyeti ile adlandırılmıştır. Başlangıçta adiposite özgü bir hormon olarak tanımlanan resistinin, obezite, insülin direnci ve diyabet arasında önemli bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür (8). Ekspresyonu başlangıçta adipositlerde tanımlanmış olmasına rağmen, insanlarda esas olarak mononükleer lökositler, makrofajlar, dalak ve kemik iliği hücrelerinde önemli seviyelerde resistin ekspresyonu bulunur. Artan kanıtlar, resistinin çeşitli biyolojik süreçlerde insülin direnci ve diyabetteki rolü dışında önemli düzenleyici roller oynadığını göstermektedir: ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık, malignite, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik böbrek hastalığı. Resistin'in hedef hücreleriyle etkileşime girdiği etki ve sinyal yolları anlaşılmasına başlandı resistin araştırması alanında klinik çeviriler, terapötik düşünceler ve gelecekteki yönlendirmeler tartışılmaktadır (18,19).

Referanslar

1. WHO. Environmental Health Criteria 204. Ohio, USA. 1998; 1-201.
2. Romere, C. Duerrchmid, C. Bournat, J. Constable, P. Jain, M. Xia, F. Saha, P. K. Solar, M. D. Zuhu, B. York, B. Sarkar, Rendon, D. A. Gaber, M. W. Scott, A.L. Joseph, C. S. Sutton, V. R. Butte, N.F. Moore, D.D. Chopra A. R. "Asprosin, A Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone" Cell, 2017; 165, 566-579.
3. Que, H. Wang, Y. Xiong, X. Qiu, Y. Liao, Y. Zheng, Y. Zheng, H. "Plasma Asprosin Concentrations Are Increased In Individuals With Glucose Dysregulation And Correlated With İnsülin Resistance And First- Phase İnsülin Secretion. Hindawii Online, 2017; 1-16.
4. Zhang, L. Chen, C. Fu, Y. Cheng, X. "Circulating Asprosin Concentration Are Increased In Type 2 Diabetes Mellitus And Independently Associated With Fasting Glucose And Triglyceride." Clinica Chimica Acta. 2017; 1-6.
5. Duerrchmid, C. He, Y. Wang, C. Li, C. Bournat, J.C. Romere, C. Saha, P.K. Lee, M.E. Phillips K.J. Jain M. Jia, P. Wu, Q. Moore, D. D. Butte, N.F. Chopra A. R. "Asprosin Is A Centrally Acting Orexigenic Hormone" Nature Medicine, 2017; 23, 1444-1453.
6. Sandal, S. Tekin, S. "Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin", İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013; 1, 55-62.

7. Marta B. Wysocka, Katarzyna Pietraszek-Gremplewicz, And Dorota Nowak The Role Of Apelin In Cardiovascular Diseases, Obesity And Cancer *Front Physiol.* 2018; 9: 557.
8. Aydın, S. “Three New Players In Energy Regulation: Preptin, Adropin And İrisin.” *Peptides*, 2014; 56, 94-110.
9. Mehmet Kalayci, Ihsan Halifeoglu, Hatice Kalayci, Kader Ugur, Musa Yilmaz. Plasma Preptin Levels In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus *Int J Med Biochem* 2019;2(1):1-5.
10. J. Cornish, K. E. Callon, U. Bava, M. Watson, X. Xu, J. M. Lin, V. A. Chan, A. B. Grey, D. Naot, C. M. Buchanan, G. J. S. Cooper, And I. R. Reid. Preptin, Another Peptide Product Of The Pancreatic B-Cell, Is Osteogenic In Vitro And In Vivo *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 117–122.
11. Algül, S. Özçelik, O. “Obezite Tedavisi İçin Umut Verici Bir Hormon: Nesfatin-1” *F. Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg.* 2012; 26, 143-148.
12. R. Dore, L. Levata, H. Lehnert And C. Schulz Nesfatin-1: Functions And Physiology Of A Novel Regulatory Peptide *Journal Of Endocrinology* 2017; 232, 45–65.
13. Aydın, S. Kuloğlu, T. Aydın, S. “Copeptin, Adropin And İrisin Concentrations In Breast Milk And Plasma Of Healthy Women And Those With Gestational Diabetes Mellitus.” *Peptides*, 2013; 47, 66-70.
14. T. Hofmann, U. Elbelt, A. Stengel. “Irisin As A Muscle-Derived Hormone Stimulating Thermogenesis-A Critical Update” *Peptides*, 2014; 54, 89-100.
15. Stefania Mai, Graziano Grugni, Chiara Mele, Robertavietti Luisellavigna, Alessandro Sartorio, Gianlucaaimaretti, Massimo Scacchi Paolo Marzullo. Irisin Levels In Genetic And Essential Obesity: Clues For A Potential Dual Role. *Scientific Report.* 2020; 10-20.
16. Akçılar, R. Koçak, F. E. Şimşek, H. Akçılar, A. Bayat, Z. Ece, E. Kökdaşgil, H. “The Effect Of Adropin On Lipid And Glucose Metabolism In Rats With Hyperlipidemia.” *Iran J Basic Med Sci*, 2015;19, 245-251.

17. Sarbani Ghoshal Joseph R. Stevens, Cyrielle Billo , Clemence Girardet, Sadichha Sitaula Arthur S. Leon, D.C. Rao, James S. Skinner, Tuomo Rankinen, Claude Bouchard Marinelle V. Nuñez, Kimber L. Stanhope, Deborah A. Howatt, Alan Daugherty Zhang, Matthew Schuelke, Edward P. Weiss R. Coffey Brian J. Bennett, Praveen Sethupathy, Thomas P. Burris, Peter J. Havel, Andrew A. Butler Adropin: An Endocrine Link Between The Biological Clock And Cholesterol Homeostasis. *Molecular Metabolism* 8, 2018; 51-64.
18. Ergün, A. “Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler, Rezistin Ve İnsülin Direnci.” *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2003;56,1, 25-30.
19. M.D S Jamaluddin, Sarah M Weakley, Qizhi Yao And Changyi Chen Resistin: Functional Roles Andtherapeutic Considerations For Cardiovascular Disease. *British Journal Of Pharmacology* 2012; 165 622–632.



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

