



DUVAR
KİTABEVİ

ISBN: 978-625-7502-78-8

insoc HEALTH

SCIENCES

Yazarlar

- Chapter 1:** Ahmet Tekinsoy,
Chapter 2: Demet Akdeniz Ödemiş,
Chapter 3: Aylin Altan Kuş,
Chapter 4: Burcu Duman,
Chapter 5: Ahmet Dumanlı,
Chapter 6: Esra Duğral,
Chapter 7: Çiğdem Aytekin,
Chapter 8: Merve Gonca, Ayşegül İnan,
Chapter 9: Merve Gonca, Büşra Beşer,
Chapter 10: Sevil Momeni Shabani,
Chapter 11: Emine Elif Mutafçılar Veliöğlü, Sefa Aydınoğan,
Chapter 12: Yusuf Gunay,
Chapter 13: Mehmet Güzel, Levent Ciğirim, Mohammed Al Samadi, Volkan Kaplan,
Chapter 14: Elif Azer Aydın, Hasan Hüseyin Dönmez,
Chapter 15: Mehmet Adıgüzel, Osman Fatih Arpağ,
Chapter 16: Nur Akman Alacabey,
Chapter 17: Nurten Özçalkap,
Chapter 18: Furkan Ali Uygur, Bahattin Bayar,
Chapter 19: Nazım Güreş, Server Sezgin Uludağ,
Chapter 20: Merve İnce Palamutoğlu, Recep Palamutoğlu,
Chapter 21: Alaaddin Coşkun,
Chapter 22: Özge Kaya,
Chapter 23: Ruhhat Arslan, Songul Doganay,
Chapter 24: Saliha Ahmetoğlu,
Chapter 25: Saliha Ahmetoğlu, İsmail Topal,
Chapter 26: Sami Çiğci,
Chapter 27: Şeyma Nur Önal,
Chapter 28: Şeyma Nur Önal,
Chapter 29: Taha Özer,
Chapter 30: Saadet İbiş,
Chapter 31: Ahmet Yunus Hatip,
Chapter 32: Nuran Günay,
Chapter 33: Şebnem Bukavaz, Enes Özgenç, İrfan Coşkun,
Chapter 34: Soner Akkurt,
Chapter 35: Gülfem Ezgi Özalın,
Chapter 36: Server Sezgin Uludağ, Nazım Güreş,
Chapter 37: Esra Dilşat Bayrak,
Chapter 38: Esin Çeber Turfan, Meryem Özdemir,
Chapter 39: Esmâ Saraymen, Berkay Saraymen, Mustafa Yavuz Köker,
Chapter 40: Cem Gün,
Chapter 41: Halit Batuhan Demir, Ebubekir Korucuk,
Chapter 42: Halit Batuhan Demir, Yener Bağdat,
Chapter 43: Dilan Demirtaş Karaoba, Gülfem Ezgi Özalın,
Chapter 44: Emre Bulut, Didem Özkal Eminoğlu,
Chapter 45: Necla Kundakçı, Birgül Özkan,
Chapter 46: Özlem Balcıoğlu,
Chapter 47: Şennur Köse,
Chapter 48: Şefika Yıldırım, Birgül Özkan,
Chapter 49: Osman Tayyar Çelik, Burak Buğday, Mehmet Akif Kay,

Editörler

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç
Dr. Esra Sabancı Baransel



INSAC Health Sciences



Editörler

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç
Dr. Esra Sabancı Baransel



INSAC Health Sciences

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

Dr. Esra Sabancı Baransel

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Aralık 2021

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-7502-78-8

© Duvar Yayınları

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: REPRO BİR

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

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

Yenimahalle/Ankara

Sertifika No: 47381

INSAC Health Sciences

Editör

Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç
Dr. Esra Sabancı Baransel

Yazarlar

- Chapter 1:** Ahmet Tekinsoy,
Chapter 2: Demet Akdeniz Ödemiş,
Chapter 3: Aylin Altan Kuş,
Chapter 4: Burcu Duman,
Chapter 5: Ahmet Dumanlı,
Chapter 6: Esra Duğral,
Chapter 7: Çiğdem Aytekin,
Chapter 8: Merve Gonca, Ayşegül İnan,
Chapter 9: Merve Gonca, Büşra Beşer,
Chapter 10: Sevil Momeni Shabani,
Chapter 11: Emine Elif Mutaftacılar Veliöğlü, Sefa Aydınoğan,
Chapter 12: Yusuf Gunay,
Chapter 13: Mehmet Güzel, Levent Çiğirim, Mohammed Al Samadi, Volkan Kaplan,
Chapter 14: Elif Azer Aydın, Hasan Hüseyin Dönmez,
Chapter 15: Mehmet Adıgüzel, Osman Fatih Arpağ,
Chapter 16: Nur Akman Alacabey,
Chapter 17: Nurten Özçalkap,
Chapter 18: Furkan Ali Uygur, Bahattin Bayar,
Chapter 19: Nazım Güreş, Server Sezgin Uludağ,
Chapter 20: Merve İnce Palamutoğlu, Recep Palamutoğlu,
Chapter 21: Alaaddin Coşkun,
Chapter 22: Özge Kaya,
Chapter 23: Ruhbat Arslan, Songul Doganay,
Chapter 24: Saliha Ahmetoğlu,
Chapter 25: Saliha Ahmetoğlu, İsmail Topal,
Chapter 26: Sami Çiççi,
Chapter 27: Şeyma Nur Önal,
Chapter 28: Şeyma Nur Önal,
Chapter 29: Taha Özer,
Chapter 30: Saadet İbiş,
Chapter 31: Ahmet Yunus Hatip,
Chapter 32: Nuran Günay,
Chapter 33: Şebnem Bukavaz, Enes Özgenç, İrfan Coşkun,
Chapter 34: Soner Akkurt,
Chapter 35: Gülfem Ezgi Özalın,
Chapter 36: Server Sezgin Uludağ, Nazım Güreş,
Chapter 37: Esra Dilşat Bayrak,
Chapter 38: Esin Çeber Turfan, Ebe Meryem Özdemir,
Chapter 39: Esma Saraymen, Berkay Saraymen, Mustafa Yavuz Köker,
Chapter 40: Cem Gün,
Chapter 41: Halit Batuhan Demir, Ebubekir Korucuk,
Chapter 42: Halit Batuhan Demir, Yener Bağdat,
Chapter 43: Dilan Demirtaş Karaoba, Gülfem Ezgi Özalın,
Chapter 44: Emre Bulut, Didem Özkal Eminoglu,
Chapter 45: Necla Kundakcı, Birgül Özkan,
Chapter 46: Özlem Balcıoğlu,
Chapter 47: Şennur Köse,
Chapter 48: Şefika Yıldırım, Birgül Özkan,
Chapter 49: Osman Tayyar Çelik, Burak Buğday, Mehmet Akif Kay

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

Editörün Notu

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

Contents

Yazarlar	5
Editörün Notu	6
Contents	7
Chapter 01.....	33
Scaphoid Fractures	33
(Ahmet Tekinsoy)	33
1. Introduction.....	35
2. Scaphoid Anatomy	35
3. Biomechanics of Scaphoid Fractures:	36
4. Diagnosis of Scaphoid Fractures	37
5. Classification of Scaphoid Fractures.....	37
6. Treatment	39
7. References	39
Chapter 02.....	41
Yapay Zekâ'nın Tıpta Kullanım Alanları	41
(Demet Akdeniz Ödemiş).....	41
1. Giriş.....	43
1.1. Yapay Zeka	43
1.1.1. Makine Öğrenmesi.....	44
1.1.2. Denetimli Öğrenme	45
1.1.3. Denetimsiz Öğrenme	45
1.1.4. Yarı Denetimli Öğrenme	45
1.1.5. Pekiştirmeli Öğrenme	45
1.1.6. Makine Öğrenmesi Nasıl Çalışır?	46
1.1.7. Makine Öğrenmesinin Tıpta Kullanımı.....	47
2. Referanslar	50
Chapter 03.....	55
Covid-19 Tanısında Radyolojinin Rolü	55

(Aylin Altan Kuş).....	55
1. Giriş.....	57
2. Covid-19 Pnömonisinde Görüntüleme Bulguları.....	57
2.1 Akciğer Grafisi Bulguları	57
2.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları	59
2.2.1 Buzlu Cam Dansitesi	59
2.2.2 Kaldırım Taşı Görünümü	59
2.2.3 Hava Bronkogramı	60
2.2.4 Halo İşareti, Ters Halo İşareti ve Fibröz Septalar	60
2.2.5 Vasküler Genişlemeler, Subplevral Bantlar ve Plevral Değişiklikler	61
2.2.6 Fibrozis	61
2.2.7 Retiküler Patern	61
2.2.8 Diğer Bulgular	62
2.3 Toraks Ultrasonografi (US) Bulguları	63
3. Sonuç.....	63
4. Referanslar.....	63
Chapter 04.....	67
İnternal Rezorpsiyonlara Güncel Bir Bakış	67
(Burcu Duman).....	67
1. Giriş.....	69
2. Prevalans.....	70
3. Etyoloji	70
4. Tanı	70
5. Histoloji	71
6. Klinik	71
7. Tedavi	71
8. Sonuç.....	74
9. Referanslar.....	74
Chapter 05.....	79
Yabancı Cisim Aspirasyonları	79

(Ahmet Dumanlı)	79
1. Giriş.....	81
2. Epidemiyoloji	81
3. Klinik - Fizik Muayene - Tanı	82
4. Tedavi.....	83
5. Komplikasyonlar.....	84
6. Referanslar.....	84
Chapter 06.....	89
Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) And Its Clinical Outcomes.....	89
(Esra Duğral).....	89
Introduction.....	91
1. OSAS Definition and Epidemiology.....	91
2. OSAS Pathophysiology	92
3. OSAS and the Cardiovascular System (CVS).....	93
3.1. Hypertension (HT).....	93
3.2. Cardiac Arrhythmias	93
3.3. Heart Failure and Pulmonary Hypertension	94
3.4. OSAS and Coronary Artery Disease.....	94
4. OSAS and the Endocrine System.....	95
5. OSAS and Neuro-psychiatric System.....	95
6. OSAS and Pulmonary System	96
7. References:.....	96
Chapter 07.....	101
Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması	101
(Çiğdem Aytekin).....	101
1. Giriş.....	103
1.1. Çocuk Yaşam Hizmetlerinin/Müdahalelerinin Tarihçesi.....	105
1.2. Çocuk Yaşam Uzmanı Kimdir?	107
1.3. Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması Sürecinde Genel Yaklaşımlar .	110
1.4. Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması Sürecinde Genel Olarak Kullanılan Müdahaleler (Çocuk Yaşam Hizmetleri/ Müdahaleleri).....	113

<i>Gelişimsel Olarak Uygun Oyun</i>	113
<i>Tıbbi Oyun</i>	114
<i>Terapötik Oyun</i>	115
<i>Tıbbi İşlemlere Yönelik Destek</i>	116
<i>Ameliyata Hazırlık</i>	116
<i>Sağlık Eğitimi</i>	117
<i>Aile Desteği</i>	117
2. Sonuç ve Öneriler	118
3. Kaynaklar	120
Chapter 08	125
Şeffaf Plaklarla Ortodontik Tedavi	125
(Merve Gonca, Ayşegül İnan)	125
1. Giriş	127
2. Şeffaf Plak Tarihi	127
3. Şeffaf Plak Kullanımının Avantajları	128
4. Şeffaf Plak Tedavisinin Dezavantajları	129
5. Şeffaf Plak Endikasyonları	129
6. Şeffaf Plak Tedavisinin Kullanımını Sınırlayan Durumlar	130
7. Şeffaf Plak Tedavisinin Biyomekaniği	130
7.1. Kuvvet	130
7.2. Bağlanma	131
7.3. Ankraj	131
8. Şeffaf Plak İle Diş Hareketleri	131
8.1. Ekstrüzyon	131
8.2. Rotasyon	132
8.3. İntrüzyon	134
8.4. Tork	136
8.5. Tipping	137
9. İnvialign Smart Teknoloji	138
9.1. Smart Track	138
9.2. Smart Force	138

9.3. Smart Stage	139
10. Şeffaf Plak Tedavisinde Kullanılan Yardımcı Elemanlar	139
10.1. Ataşmanlar	139
10.1.1. Optimize Ataşmanlar	140
10.1.2. Konvansiyonel Ataşmanlar	142
10.2 Güç Sırtları	144
10.3 Buton ve Elastikler	144
10.4 Ortodontik Mini Vida.....	145
11. Sonuç.....	145
12. Referanslar	146
Chapter 09.....	153
Ortodontide İskeletsel Maturasyon Tespiti	153
(Merve Gonca, Büşra Beşer)	153
1. Giriş.....	155
2. El-Bilek Radyografileri.....	156
2.1.Fishman Yöntemi	157
2.2.Hagg ve Taranger Yöntemi	158
2.3. Grave ve Brown yöntemi	159
2.4.Chapman Yöntemi	161
2.5.Mendes ve Arkadaşlarının Yöntemi	162
3. Lateral Sefalometrik Radyografiler	162
3.1. Lamparski yöntemi.....	163
3.2. Bacetti ve arkadaşlarının Servikal Vertebra Maturasyon Yöntemi	164
3.3.Hassel ve Farman Maturasyon Yöntemi.....	166
4. Palatal Suture Maturasyonu	168
4.1. Palatal Suture Maturasyonu Sınıflandırması	168
5. Ortodontik Tedavide Maturasyon Tespitinin Önemi	170
6. Sonuç.....	171
7. Referanslar.....	172
Chapter 10.....	179

Evaluating Internet-delivered Play Therapy Based on Positive Cognitive Behavior Therapy for the Treatment of Children Nail-Biting Disorder: A Case Study	179
(Sevil Momeni Shabani)	179
1. Introduction.....	181
2. Materials and Methods.....	182
3. Results.....	186
4. Discussion	187
5. Conclusion.....	188
6. References	188
Chapter 11.....	193
Artificial Intelligence in Dentistry	193
(Emine Elif Mutafcılar Velioglu, Sefa Aydınoğan)	193
1. Introduction.....	195
1.1. Artificial Intelligence (AI)	195
1.2. Machine Learning	196
1.3. Deep Learning.....	196
1.4. Artificial Neural networks (ANNs) - Convolutional neural networks (CNNs)	196
2. AI in Medicine.....	197
2.1. Decision Making.....	198
2.2. Treatment	198
2.3. End of Life Care	199
2.4. Education and Research	199
2.5. AI in Radiology	200
2.6. AI in Oncology.....	200
2.7. AI in Cardiology.....	201
2.8. AI in Gastroenterology	201
2.9. AI in Ophthalmology.....	201
2.10. Robotic Surgery	202
3. AI In Dentistry.....	204
3.1. Oral, Dental and Maxillofacial Radiology	205

3.2. Periodontology	206
3.3. Orthodontics	207
3.4. Oral, Dental and Maxillofacial Surgery.....	207
3.5. Prosthodontics	208
3.6. Pedodontics.....	209
3.7. Restorative Dentistry.....	210
3.8. Endodontics.....	210
3.9. Artificial Intelligence in Dentistry Education	211
4. Conclusion.....	212
5. References	213
Chapter 12.....	219
Obezite ve Cerrahi Tedavisi	219
(Yusuf Gunay).....	219
1. Giriş.....	221
2. Tanım.....	221
3. Etiyolojik Faktörler.....	222
3.1. Obezitenin Sebep Olduğu Hastalıklar.....	222
4. Tedavi.....	222
5. Cerrahi Tedavi.....	223
5.1. Sleeve Gastrektomi (SG).....	223
5.2. SG Sonrası Görülen Komplikasyonlar	224
5.3. Laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass(LRYGB).....	224
5.4. LRYGB Sonrası Görülen Komplikasyonlar	225
6. References	226
Chapter 13.....	229
Ağız Kokusu, Türleri, Güncel Tanı ve Tedavileri.....	229
(Mehmet Güzel, Levent Çiğirim, Mohammed Al Samadi, Volkan Kaplan) ..	229
1. Giriş.....	231
2. Ağız Kokusunun Etiyolojisi	231
3. Ağız Kokusunun Sınıflandırılması	232
3.1. Tip 0: Fizyolojik ağız kokusu	232

3.2. Tip 1: Oral bölge, dil kokusu	232
3.3. Tip 2: Boğaz-Sinüs sebepli ağız kokusu	233
3.4. Tip 3: Sindirim kanalı sebepli ağız kokusu.....	234
3.5. Tip 4: Nefes kokusu	234
3.6. Tip 5: Psikojenik sebepli ağız kokusu	234
4. Ağız Kokusu Tespiti ve Ölçüm Teknikleri.....	234
5. Tedavi	236
6. Tedavini Süresi.....	237
7. Tedavinin Sonlandırılması	237
8. Sonuç.....	238
9. Kaynaklar:.....	238
Chapter 14.....	241
Düzenleyici T Lenfositler.....	241
(Elif Azer Aydın, Hasan Hüseyin Dönmez).....	241
1. Giriş.....	243
2. Lenfositler	243
2.1. B Lenfositler	243
2.2. T Lenfositler.....	244
2.2.1. CD8+ T Lenfositler	245
2.2.2. CD4+ T Lenfositler	245
3. Düzenleyici T Lenfositler.....	245
3.1. Düzenleyici T Lenfositlerin Sınıflandırılması.....	246
3.1.1. Doğal Düzenleyici T Lenfositler.....	246
3.1.2. Adaptif Düzenleyici T Lenfositler.....	246
3.2. Düzenleyici T Lenfositlerin Gelişimi	247
3.3. Düzenleyici T Lenfositler ile Bağlantılı Bazı Hastalıklar	247
3.3.1. Multiple Skleroz.....	247
3.3.2. Metabolik Sendrom	248
3.3.3. Alerji.....	248
3.3.4. Multiple Miyelom	248

3.3.5. IPEX (X'e Bağlı Poliendokrinopati, Enteropati ve İmmüendisfonk-siyon) Sendromu	248
4. Kaynaklar.....	249
Chapter 15.....	251
Endodontik-Periodontal Lezyonların Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	251
(Mehmet Adıgüzel, Osman Fatih Arpağ)	251
1. Giriş.....	253
2. Etiyolojik Faktörler.....	254
2.1. Mikrobiyolojik Faktörler	254
2.2. İatrojenik Faktörler/Gelişimsel Faktörler	255
2.3. Endodontal ve Periodontal Yapılar Arasındaki Bağlantı Yolları	256
3. Sınıflandırma Sistemi	257
4. Teşhis	258
5. Tedavi Seçenekleri.....	259
5.1. EPL'nin Prognozu	261
6. Sonuç.....	262
7. Kaynaklar.....	262
Chapter 16.....	267
Bor'un Diyabetüs Mellitüsteki Etkisi.....	267
(Nur Akman Alacabey)	267
1. Giriş.....	269
2. Bor'un Oluşumu, Kaynağı ve Tarihçesi.....	269
3. Bor'un Metabolizması	270
4. Bor'un Organizma Üzerindeki Etkisi.....	270
5. Bor'un Diyabetüs Mellitüsteki Etkisi	271
6. Sonuç.....	273
7. Kaynaklar.....	273
Chapter 17.....	277
Yenidoğan Sağlığı	277
(Nurten Özçalkap)	277

1. Giriş.....	279
1.1. Yenidoğanın Doğum Odasındaki Uygulamaları	279
1.1.1. Yenidoğanın ilk değerlendirilmesi	280
1.1.2. Yenidoğan ısısının korunması.....	280
1.1.3. Apgar skoru	280
1.1.4. İlk Muayene	281
1.1.5. Göbek kordu bakımı	281
1.1.6. Doğum Salonunda Güvenlik Önlemleri.....	282
1.2. Yenidoğanın Bebek Odasındaki Uygulamaları	282
1.2.1. Yenidoğanın Göz Bakımı.....	282
1.2.2. Yenidoğanda K Vitamini Uygulaması	283
1.2.3. Yenidoğanın Bağışıklanması.....	283
1.2.4. Bebek Ölçümlerinin Alınması ve Giydirilmesi	283
1.2.5. Anne ve Bebeğin Postpartum Ünitesine Transferi	284
1.3. Postpartum Servisinde Yenidoğan İzlemi	284
1.3.1. Yenidoğan muayenesi	284
1.3.2. Yenidoğanın Emzirilmesi	284
1.3.3. Yenidoğanın Mekonyum ve İdrar Çıkışı.....	284
1.3.4. Yenidoğan Bebeklerin Şeker Takibi.....	285
1.3.5. Yenidoğan Tetkikleri	285
1.3.6. Yenidoğanın İlk 48 Saatteki Taramaları.....	285
1.3.7. Taburculuk Kriterleri ve Ailenin Bilgilendirilmesi.....	286
2. Kaynaklar.....	287
Chapter 18.....	295
Hepatik Hemanjiom	295
(Furkan Ali Uygur, Bahattin Bayar)	295
1. Etiyoloji	297
2. Epidemiyoloji ve Patoloji	297
3. Klinik Bulgular.....	297
4. Tanı.....	298
4.1. Kontrastlı Ultrasonografi	299

4.2. Bilgisayarlı Tomografi	299
4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	299
4.4. Teknesyum-99m Perteknetat İşaretili Eritrosit Sintigrafisi	299
4.5. SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography).....	300
4.6. Anjiyografi.....	300
4.7. Perkütan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (PİİAB).....	300
5. Tedavi	300
6. Referanslar.....	301
Chapter 19.....	305
Akut Kolonik Divertikülitte Kişiyeye Özel Tedavi Yaklaşımı	305
(Nazım Güreş, Server Sezgin Uludağ)	305
1. Epidemiyoloji ve Patogenez	307
2. Klinik ve Tanı:.....	307
3. Tedavi	309
3.1. Akut Komplike Olmayan Kolonik Divertikülit (Hinchey I) :	309
3.2. Perikolonik Apse (Hinchey II) :	309
3.3. Pürülan Peritonitle Beraber Perfore Divertikülit (Hinchey III) :	309
3.4. Fekal Peritonitle Beraber Pürülan Peritonit (Hinchey IV) :	309
4. Kaynaklar.....	310
Chapter 20.....	313
Ulusal ve Uluslararası Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri.....	313
(Merve İnce Palamutoğlu, Recep Palamutoğlu)	313
1. Giriş.....	315
2. Gıda Güvenliği Yönetim Sistemlerinin Tarihiçesi	316
3. Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri Hakkında Genel Bilgi.....	319
4. Sonuç.....	326
5. Referanslar	326
Chapter 21.....	331
Elektrokimyasal Biyosensörlerle ve Kromatografik Yöntemlerle Tetrahidrokannabinol (THC) ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu	331
(Alaaddin Coşkun).....	331

1. Giriş.....	333
2. Tetrahidrokannabinol (THC) ve Etki Mekanizması.....	334
2.1. Tetrahidrokannabinol (THC) ve Metabolitleri.....	335
2.2. THC Kullanımı.....	335
2.3. THC ile İlgili Yasal Düzenlemeler.....	336
3. Farklı Biyolojik Örneklerden THC Tespiti.....	337
3.1. Ağız Sıvısından THC Tespiti.....	338
3.2. Kandan THC Tespiti.....	338
3.3. İdrardan THC Tespiti.....	339
3.4. Saç Analizi.....	340
3.5. Nefesten THC Tespiti.....	340
4. THC ve Metabolitlerinin Tespitinde Kullanılan Dedeksiyon Teknikleri.....	341
4.1. Gaz Kromatografi (GC) ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu.....	341
4.2. Sıvı Kromatografi (LC) ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu.....	342
4.3. Kütle Spektrometresi ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu.....	343
4.4. Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) ve Radioimmunoassay (RIA) Tahlili ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu.....	343
5. Biyosensörler.....	344
5.1. Elektrokimyasal Biyosensörler ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu.....	346
6. Sonuç.....	348
7. Referanslar.....	349
Chapter 22.....	359
The Effects of Diet on Acne Vulgaris.....	359
(Özge Kaya).....	359
1. Introduction.....	361
2. Acne Vulgaris and Etiopathogenesis.....	361
3. Akne and Diet.....	362
3.1 Milk and Milk Products.....	362
3.2 Glycemic Index.....	363
3.3 Fatty Acids.....	363
3.4 Other Foods and Supplements.....	364

4. Conclusion.....	365
5. Referances	365
Chapter 23.....	371
Cerebral Ischemic Preconditioning and Its Neuroprotective Effects	371
(Ruhat Arslan, Songul Doganay)	371
1. Ichemic Preconditioning (IPC).....	373
1.1. Neuroprotective Effects of Preconditioning	374
1.1.1. IPC and Changes in Cellular Energy Metabolism	374
1.1.2. IPC and Reducing Excitotoxicity	375
1.1.3. IPC and Ca ²⁺ Ion	375
1.1.4. Antioxidants and Oxidative Stress Reduction in IPC	375
1.1.5. Nitric Oxide (NO) in IPC	376
1.1.6. IPC and Mitochondrial Changes	376
1.1.7. IPC and Reducing Inflammation	376
1.1.8. IPC and Regulation of Blood Brain Barrier Permeability	376
1.1.9. Epigenetic Changes of IPC	377
1.1.10. IPC and DNA Repair.....	377
1.1.11. Reducing IPC and Cell Death	377
2. References	378
Chapter 24.....	381
Erken Ergenlik.....	381
(Saliha Ahmetoğlu).....	381
1. Tanım.....	383
2. Normal pubertal gelişim	383
3. Epidemiyoloji	383
4. Santral erken ergenlik:	384
4.1. Merkezi sinir sistemi lezyonları:.....	384
4.2. MSS ışınlanması:	384
4.3. Genetik sebepler:	384
4.4. Seks hormonlarına maruz kalma:	385
4.5. Gonadotropin salgılayan tümörler:	385

5. Çevresel nedenler	385
6.Familyal male-limited (erkeğe sınırlı) erken ergenlik.....	386
7.Primer hipotiroidizm	386
8.Eksojen seks steroidleri ve endokrin bozucu kimyasallar	386
9. Adrenal patolojiler:	387
10.McCune-Albright sendromu.....	387
11.Benign pubertal gelişim	387
12.Laboratuvar	389
13.Görüntüleme.....	390
14. Referanslar	391
Chapter 25.....	393
Konjenital Hipotiroidizm	393
(Saliha Ahmetoğlu, İsmail Topal)	393
1. Giriş.....	395
2. Epidemiyoloji ve Etyoloji	395
3. Primer Hipotiroidizm:.....	396
3.1. Tiroid disgenezi:	396
3.2. Tiroid uyarıcı hormona direnç:.....	397
3.2. Tiroid hormonu sentezi ve salgısı bozuklukları	398
3.4. Tiroid hormon taşıma bozuklukları	398
3.5. Tiroid hormon metabolizmasının bozuklukları:	398
3.6. Tiroid hormonuna direnç:.....	399
4. Santral Hipotiroidizm	399
5. Geçici konjenital hipotiroidizm:	399
6. Klinik Bulgular.....	400
6.1. Asemptomatik yenidoğanlar:	400
6.2. Semptomatik bebekler:	401
7. Teşhis	401
7.1. Tiroid fonksiyonunun serum testleri:	401
7.2. Tiroid görüntüleme:	402
7.3. Tiroid otoantikoları:	403

7.4. Serum tiroglobulin düzeyi:	403
7.5. İdrar iyot düzeyi:	403
8. Referanslar	403
Chapter 26	405
Kolorektal Polipler: Güncel Tanımlamalar ve Endoskopik Tedavi Yöntemleri	405
(Sami Çifçi)	405
1. Giriş	407
2. Polip sınıflaması ve risk değerlendirilmesi	408
2.1 Boyut ve morfoloji	408
2.2 İnvazyon derinliği	408
3. Tarama	409
4. Endoskopik tedavi yöntemleri	409
5. Kaynaklar	410
Chapter 27	415
Medikal Yoga ile Bel Sağlığı, Denge, Artrit ve Kardiyovasküler Sağlık	415
(Şeyma Nur Önal)	415
1. Giriş	417
2. Medikal Yoga	417
2.1 Artrit ve Medikal Yoga	418
2.2. Bel Ağrısı ve Medikal Yoga	419
2.3. Denge ve Medikal Yoga	420
2.4. Kardiyovasküler Sistem ve Medikal Yoga	420
3. Sonuç	421
4. Referanslar	422
Chapter 28	427
Astımlı Çocuklarda Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi, Önemi ve Genel Öneriler	427
(Şeyma Nur Önal)	427
1. Giriş	429
2. Fiziksel Aktivite, Fiziksel İnaktivite ve Sedanter Davranış Tanımı	430

3. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	430
4. Astımlı Çocuklar ve Fiziksel Aktivite.....	431
5. Çocuklarda Fiziksel Aktivitenin Etkisi ve Genel Öneriler.....	433
6. Sonuç.....	434
7. Referanslar.....	434
Chapter 29.....	439
Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in Dentistry	439
(Taha Özer).....	439
1. Introction.....	441
1.1. TENS.....	441
1.2. History of Electricity	442
1.3. Mechanism of Action.....	442
1.4. Classification of TENS	443
1.5. TENS Modalities	443
1.6. Advantages of TENS	444
1.7. TENS Indications	444
1.8. TENS Contraindications	444
2. Use of Tens in Dentistry	445
2.1. Dental Treatments in Adult Patients	445
2.2. Dental Treatments of Pediatric Patients	446
2.3. Treatments of Chronic Maxillofacial Pain	446
2.4. Treatments of Acute Orofacial Pain	446
2.5. Treatments of Postherpetic Neuralgia	446
2.6. Postoperative Pain.....	447
2.7. Xerostomia Treatment	447
3. Conclusion.....	447
4. Referanslar.....	448
Chapter 30.....	451
Tiyoller ve Sülfidler Üzerine Yeni Perspektifler	451
(Saadet İbiş).....	451
1. Giriş.....	453

2. Tiyoller/Sülfitlerin Yapısı	453
3. Tiyoller/Sülfitler Üzerine Araştırmalar.....	456
4. Referanslar	458
Chapter 31.....	463
Testicular Torsion.....	463
(Ahmet Yunus Hatip)	463
1. Introduction and Purpose.....	465
2. Clinical Findings and Diagnosis	465
3. Treatment	466
4. References	467
Chapter 32.....	469
İlaça Bağlı Uzun QT Sendromu	469
(Nuran Günay)	469
1. Giriş.....	471
2. Genel Bilgiler:	471
3. Akkız Uzun QT Sendromu	473
3.1. İlaça Bağlı Uzun QT Sendromu:	474
3.2. Tedavi	476
4. Kaynaklar:.....	476
Chapter 33.....	479
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokullarında Mesleki Uygulama ve Yardımcı Eğitim Materyalleri.....	479
(Şebnem Bukavaz, Enes Özgenç, İrfan Coşkun)	479
1. Giriş.....	481
2. Gereç ve Yöntem	484
3. Veri Analizi.....	484
4. Bulgular.....	484
5. Referanslar	488
Chapter 34.....	491
The Relationship of Athletic Skill and Genetic	491
(Soner Akkurt).....	491

1. Introduction.....	493
2. The Relationship of Physiological Properties and Genetic in Athletes.....	494
3. The Relationship of Skill and Genetic in Athletes.....	494
3.1. BDNF Gene.....	494
3.2. DRD2, COMT Genes.....	497
4. Summary.....	497
5. Referencess.....	497
Chapter 35.....	503
Farklı Diz Patolojilerinde Nöromusküler Egzersiz Eğitimi.....	503
(Gülfem Ezgi Özaltın).....	503
1. Giriş.....	505
2. Nöromusküler Egzersiz.....	506
2.1. Fonksiyonel Mobilite.....	506
2.2. Fonksiyonel Stabilitate.....	506
2.3. Sensorimotor Eğitim.....	507
2.4. Proprioseptif Nöromusküler Fasilitasyon.....	507
2.5. Plyometrik Egzersizler.....	507
2.6. Reaktif Nöromusküler Kontrol.....	507
2.7. Teknik Eğitim.....	507
3. Osteoartrit.....	507
4. Bağ yaralanmaları.....	509
5. Referanslar.....	511
Chapter 36.....	517
Akut Kolesistitte Kişiyeye Özel Tedavi Yaklaşımı.....	517
(Server Sezgin Uludağ, Nazım Güreş).....	517
1. Patogenez.....	519
2. Klinik.....	519
3. Tanı.....	519
4. Tedavi.....	522
5. Özel Durumlar.....	525
6. Kaynaklar.....	527

Chapter 37.....	531
COVID 19 İmmünopatolojisi ve Romatizmal Hastalıklar	531
(Esra Dilşat Bayrak)	531
1. Giriş.....	533
2. COVID 19 İmmünopatolojisi	533
2.1. COVID 19'da Alveoler İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu.....	533
2.2. COVID-19 ile İlişkili ARDS.....	534
2.3. Sitokin Salınım Sendromu	534
2.4. COVID-19 ile İlişkili Koagülopati	535
2.5. COVID 19 ve Otoimmünite	536
3. COVID-19'un İmmün Belirtileri	537
3.1. Sitokin Salınım Sendromu	537
3.2. Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom.....	537
3.3. Hemofagositik Sendrom	537
3.4. Antifosfolipid Sendrom	538
3.5. Sistemik Vaskülit.....	538
3.6. Miyozit.....	538
3.7. Artrit	538
3.8. Hematolojik Tutulum	539
3.9. Nörolojik Tutulum	539
3.10. Akciğer Tutulumu	539
3.11. Kardiyovasküler Tutulum	540
3.12. Böbrek Tutulumu.....	540
3.13. Endokrin tutulumu	541
3.14. Oküler tutulum	541
4. COVID 19 Sürecinde Romatizmal Hastalıklar	541
5. İmmünsüpresif Tedaviler ve COVID 19	542
6. COVID 19 Enfeksiyonunda Antisitokin Tedavilerin Yeri.....	542
7. Romatizmal Hastalıklarda Aşılama	543
8. Referanslar.....	543
Chapter 38.....	551

Anne ve Bebek İçin Oksitosin Mucizesi.....	551
(Esin eber Turfan, Meryem zdemir)	551
1. Giriş.....	553
2. Oksitosin Sentezi ve Kan Plazma Düzeyleri.....	554
2.1. Oksitosinin Anne-Bebek Bağlanmasına Etkisi.....	555
2.2. Oksitosinin Emzirmeye Etkisi	556
3. Sonuç.....	557
4. Referanslar	558
Chapter 39.....	563
Potential Role of CD14 in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease	563
(Esmay Saraymen, Berkay Saraymen, Mustafa Yavuz Kker)	563
1. Introduction.....	565
2. Materials and methods.....	567
2.1. Patients and study design	567
2.2. Dihydrorhodamine 123 and CD14 APC-Cy7 assay	568
2.3. Molecular genetic analysis	569
2.4. Statistical analysis.....	571
3. Results and discussion	571
4. References	575
Chapter 40.....	577
Acil Servise Başvuran Covid-19 Tanılı Geriatrik Hastaların zellikleri ve Yönetimi.....	577
(Cem Gn)	577
1. Giriş.....	579
2. Gere ve Yöntemler	579
3. Bulgular.....	580
4. Tartışma.....	580
5. Sonuç.....	581
6. Tablolar.....	582
7. Referanslar	583

Chapter 41.....	585
Esophageal Carcinoma	585
(Halit Batuhan Demir, Ebubekir Korucuk).....	585
1. Introduction.....	587
2. Epidemiology.....	587
3. Risk Factors.....	589
4. Clinical Manifestations	590
5. Diagnosis and Staging	591
6. Treatment	594
6.1. Treatment of Early Stage Tumors	596
6.2. Surgical Treatment.....	597
6.3. Neoadjuvant Chemotherapy.....	599
6.4. Neoadjuvant Chemoradiotherapy	600
6.5. Adjuvant Chemotherapy	600
6.6. Radiotherapy.....	600
6.7. Salvage Esophagectomy	601
6.8. Palliative Treatment	601
7. References	603
Chapter 42.....	613
Gastric Cancer	613
(Halit Batuhan Demir, Yener Bağdat).....	613
1. Introduction.....	615
2. Malignant Tumors of the Stomach	615
2. Adenocarcinoma	615
2.1. Epidemiology.....	615
2.2. Etiology.....	616
2.3. Premalignant lesions of the stomach	617
2.4. Pathology.....	617
2.5. Early Stomach Cancer	617
2.6. Classified of early stomach cancer	617
2.7. Histology.....	618

2.8. Pathologic Staging	618
2.9. Clinical Manifestations	619
2.10. Diagnosis.....	619
2.11. Treatment	620
2.12. Gastrectomy	620
2.13. Lymphadenectomy.....	620
2.14. Neoadjuvant treatment for gastric cancer	620
2.15. Endoscopic resection.....	621
2.16. Prognosis	621
3. Gastric Lymphoma	621
4. Gastrointestinal Stromal Tumor.....	621
5. Gastric Neuroendocrine Tumors	622
6. Benign Gastric Neoplasms	623
6.1. Leiomyoma.....	623
6.2. Lipoma	624
7. References	624
Chapter 43.....	627
Serebral Palsi'de Selektif Motor Kontrol	627
(Dilan Demirtaş Karaoba, Gülfem Ezgi Özaltın)	627
1. Giriş.....	629
2. Serebral Palsi' de Selektif Motor Kontrol	630
3. Selektif Motor Kontrolün Etiyolojisi	631
4. Selektif Motor Kontrol Bozukluğunun Fonksiyonel Hareket Üzerine Etkisi	633
5. Selektif Motor Kontrol Becerisinin Önemi	634
6. Selektif Motor Kontrol Hareketlerinin Değerlendirilmesi	635
6.1. Alt Ekstremitte Selektif Motor Kontrol Değerlendirme Yöntemleri	635
6.2. Üst ekstremitte Selektif Motor Kontrol Değerlendirme Yöntemleri	637
7. Referanslar.....	638
Chapter 44.....	645
Akupunkturun Diş Hekimliğinde Kullanımı.....	645
(Emre Bulut, Didem Özkal Eminoğlu).....	645

1. Giriş.....	647
2. Akupunkturun Diş Hekimliğindeki Kullanım Alanları.....	648
2.1. Ağrı	648
2.2. Parestezi.....	649
2.3. Ağız Kuruluğu.....	649
2.4. Öğürme Refleksi	650
2.5. Pedodonti	650
3. Sonuç.....	651
4. Kaynakça.....	651
Chapter 45.....	655
Hasta Bakımında Hemşirelerin Olası Tepkilerinin Değerlendirilmesi: Sistemik Derleme	655
(Necla Kundakcı, Birgül Özkan).....	655
Özet	657
Abstract.....	658
1. Giriş.....	659
2. Yöntem	660
3. Bulgular.....	662
4. Tartışma.....	668
5. Sınırlılıklar.....	670
6. Sonuç.....	670
7. Kaynaklar.....	670
Chapter 46.....	677
Venöz Kompresyon Sendromları Tanı ve Tedavisi.....	677
(Özlem Balcıoğlu).....	677
1. Giriş.....	679
2. İliac ven Kompresyonu (May Thurner / Cockett Sendromu).....	680
2.1. Tanı:.....	680
2.2. Tedavi:.....	681
3. Subklaviyan ven kompresyonu (Torasik Outlet Sendromu / Paget- Schroetter Sendromu).....	681

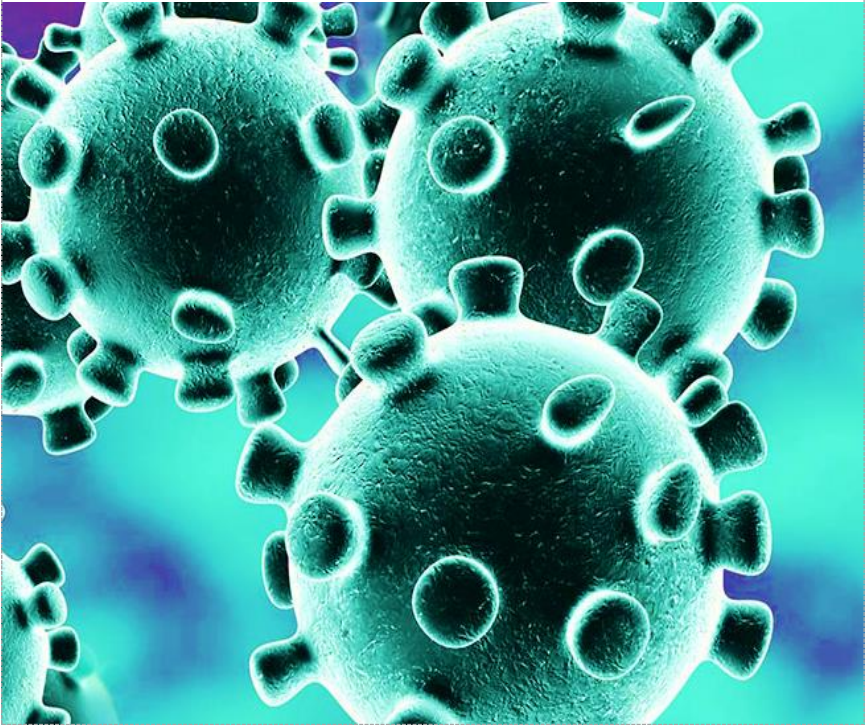
2.1 Tanı:.....	682
2.2 Tedavi:.....	682
3. Sol renal ven kompresyonu (Nutcracker Sendromu)	683
3.1. Tanı:.....	683
3.2 Tedavi:.....	684
4. Popliteal Ven Kompresyon Sendromu:	684
4.1 Tanı:.....	684
4.2 Tedavi:.....	684
5. Sonuç.....	685
6. Referanslar	685
Chapter 47.....	687
Fabry Disease	687
(Şennur Köse).....	687
1. Introduction.....	689
2. Genetic Analysis of the Fabry Disease	690
3. Heredity and Epidemiology in Fabry Disease.....	690
4. Clinical Manifestations of the Fabry Disease.....	691
5. Diagnostic Approach to the Fabry Disease	693
6. Overview of the Treatment of Fabry Disease	694
a. Symptomatic Treatment:.....	694
b. Enzyme replacement therapy (ERT):.....	694
7. Conclusions	695
8. References	695
Chapter 48.....	701
Genel Hasta Bakımında Psikososyal Hemşirelik Yaklaşımının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme.....	701
(Şefika Yıldırım, Birgül Özkan).....	701
Özet	703
Abstact.....	703
1. Giriş.....	704
2. Yöntem	706

3. Bulgular.....	707
4. Tartışma.....	710
5. Sonuç ve Öneriler	713
6. Kaynaklar.....	713
Chapter 49.....	721
Çocukluk Çağı ve Fiziksel Aktivite	721
(Osman Tayyar Çelik, Burak Buğday, Mehmet Akif Kay).....	721
1. Giriş.....	723
2. Çocuk ve Çocukluk	724
3. Fiziksel Aktivite ve Önemi.....	724
4. Fiziksel Aktivitenin Çocuğun Gelişimi Üzerine Etkileri	725
4.1. Fiziksel -Motor Gelişime Etkileri	725
4.2. Bilişsel ve Dil Gelişimine Etkileri	727
4.3. Sosyal ve Duygusal Gelişime Etkileri.....	727
5. Sonuç ve öneriler	729
6. Kaynakça.....	731



INSAC Health Sciences

CHAPTER 01



**Scaphoid Fractures
(Ahmet Tekinsoy)**

Scaphoid Fractures

Ahmet Tekinsoy

*Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Emergency Department
E-mail: ahmettekinsoy@hotmail.com*

1. Introduction

Scaphoid fractures are the most common carpal bone fractures among carpal bone fractures (1). It is the second most common among upper extremity fractures after distal radius fractures (2). Scaphoid fractures are those that are missed in the first stage with a rate of more than 30% and the diagnosis is delayed (3).

In the evaluation of the scaphoid bone on radiographs, it may be missed due to the confusion in the anatomy of the carpal bones.(4)

Nondisplaced scaphoid fractures are not innocent lesions. Long-term cast should be applied or early osteosynthesis should be performed. Avascular necrosis is the most common complication with rates varying between 13-50%. Other complications are nonunion, malunion, carpal instability and radiocarpal arthrosis. Therefore, early diagnosis and treatment are critical for the prognosis of the disease (5).

Computed tomography (CT) has an important place in early diagnosis, but it has disadvantages such as cost and high radiation exposure.(6)

2. Scaphoid Anatomy

The scaphoid is the largest bone in the proximal order of the wrist and approximately 80% of the scaphoid is covered by a cartilage surface. Its narrowest part is 6 mm wide. (7)

It articulates with five bones (radius, lunate, capitate, trapezium, and trapezoid). It has a convex shaped articular surface that articulates with the radius proximally, a crescent shaped articular surface articulating with the lunate at the ulnar and a concave shaped articular surface articulating with the capitate, and one articular surface articulating with the trapezium and trapezoid distally.(8)

Dorsal radiocarpal ligament (dorsal radiotriquetral ligament); It starts from the lister tubercle on the distal radius and extends distally to the triquetrum. Four different variations were found. It does not adhere directly

to the scaphoid; Its deep branches attach to the lunate, and its superficial branches to the triquetrum.

Dorsal intercarpal ligament; starts from the triquetrum, attaches to the dorsal elevation of the scaphoid, trapezium, trapezoidium. The deep branches of the dorsal intercarpal ligament join and strengthen the fibers of the scapholunate and lunotriquetral interosseous ligaments (9,10).

Together with the dorsal radiocarpal ligament, it provides dorsal stability (10).

Radioscaphocapitate ligament is a large capsular ligament. It starts from many points from the palmar lip of the radius; attaches to the lateral palmar aspect of the lumbar region of the scaphoid and to the proximal aspect of the distal pole and the loin of the capitatum.

It unites with the ulnocapitate ligament to form the arcuate ligament (deltoid ligament). The strength of the radioscaphocapitate bond has been measured as 100-150 newtons (9,10).

The radioscafrolunate ligament (Testut ligament) plays a minor role in wrist stability. It is located between the long and short radiolunate ligaments. Histological evaluations of this ligament revealed the absence of organized collagen bundles. Therefore, it is said that there is no real connection. The main importance of this bond is carrying vascular and neural structures within it. (10).

Scapholunate interosseous ligament consists of 3 parts: palmar, dorsal and proximal fibrocartilaginous membrane. The dorsal part of the ligament is composed of short and thick fibers connecting the scaphoid and lunate bones dorsally. The role of scapholunate in stability is very important. The volar part is relatively weak and has a lesser role in stability (11).

The scaphotrapesial ligament attaches to the lateral aspect of the distal pole of the scaphoid. The stability of the scaphoid is largely related to the short internal ligaments that connect it to the lunate and distally to the trapezium and trapezoidium.

3. Biomechanics of Scaphoid Fractures:

The extension movement of the wrist is approximately 85°. In the active 60° wrist extension movement, the scaphoid extends approximately the same amount as the capitatum.

In the study conducted by Rainbow et al. (12), the participation of the scaphoid bone in this movement compared to the capitatum during 90° wrist extension was found to be 74%.

This has been attributed to the inhibition of the strong carpal ligaments on the palmar side. At the moment of dorsiflexion of 95-100°, with overload, the scaphoid bone is forced in the palmar direction, but since the proximal pole is strongly stabilized by the ligaments, the distal pole, which is not supported by the capsular structures, is loaded and a fracture occurs in the lumbar region, which cannot resist the bending moment. The clinical equivalent of this mechanism is falling on the open wrist. It has been shown that axial loading can also cause scaphoid fracture when the load is transmitted only by the second metacarpal in a person who punches while the wrist is neutral or slightly flexed(13).

Under the influence of bending, shearing and translational forces, fixation should be applied to the scaphoid, otherwise the broken parts will tend to slip. While the distal part is flexed, the proximal part comes to 10 extension together with the lunate bone, thanks to the intact scapholunate interosseous ligament. This condition is known as dorsal intercalary segment instability (DISI). Trapezium-scaphoid shear stress, joint compressive strength, and capitulate rotation play a role in flexing the distal part. As a result, there is an opening in the volar closure of the scaphoid fracture line and it is called the “hump” deformity (14).

4. Diagnosis of Scaphoid Fractures

In scaphoid fractures, the fracture may not be visible on x-ray. Therefore, physical examination should be done carefully. Its location is much more important than the severity of the pain. The pain is mostly in the snuff pit, the distal process of the scaphoid, or dorsally over the proximal end (15).

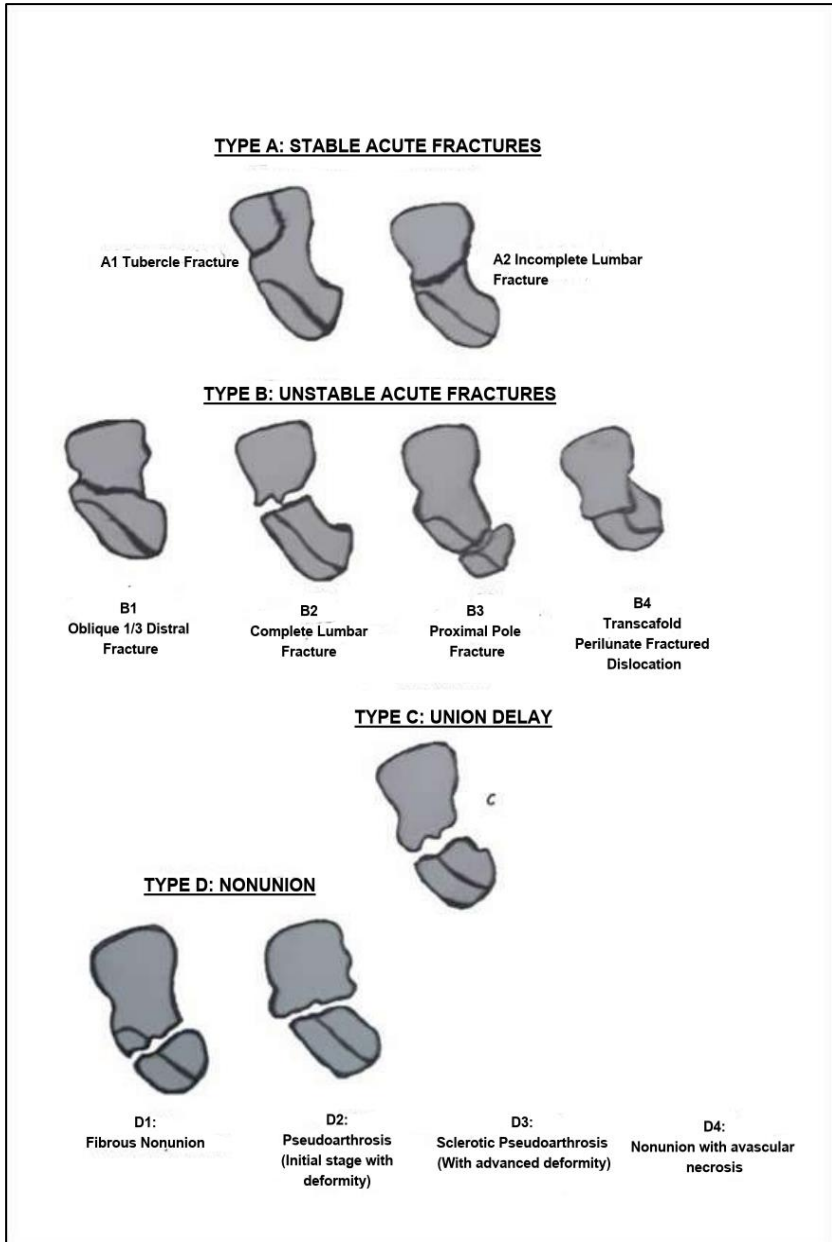
There may also be pain during the straight traction of the thumb and specifically at the border where wrist flexion and radial deviation ends. Other clinical findings are; ecchymosis, a reduction in snuffbox concavity due to edema and crepitation. The sensitivity of the physical examination is high, but the specificity is in the range of 74–80%. The radioulnar joint and elbow in the wrist should definitely be examined (16).

5. Classification of Scaphoid Fractures

A high rate (70%) of scaphoid fractures occur in the lower back, 10-20% in the distal pole, 5% in the tubercle, and 5% in the proximal pole. Scaphoid fractures were classified according to fracture location, stability, fracture plan, and presence of osteonecrosis. Otto Russe (17) divided scaphoid fractures into three as horizontal oblique, vertical oblique and transverse according to their shape.

Herbert and Fisher (18), while describing the compression screw they developed for use in the surgical treatment of scaphoid fractures in 1984, also

defined a classification based on X-ray images. In this classification, acute fractures are divided into Type A acute stable fractures and Type B unstable acute fractures. Type C fractures show a delay in union after six weeks of immobilization, while Type D fractures have significant nonunion. Type A fractures are the only class that can be treated with plaster fixation. Types B, C, and D should be treated surgically.



6. Treatment

Most stable and minimally displaced scaphoid fractures can be treated conservatively with immobilization (19).

Surgical treatment is recommended for unstable scaphoid lumbar fractures with a displacement of more than one millimeter and in the majority of proximal pole fractures. Long-term complications of this type of fracture are more frequent and relatively more severe; therefore, surgical treatment is considered appropriate. After treatment, joint mobility restriction or carpal tunnel syndrome may develop.(20,21)

7. References

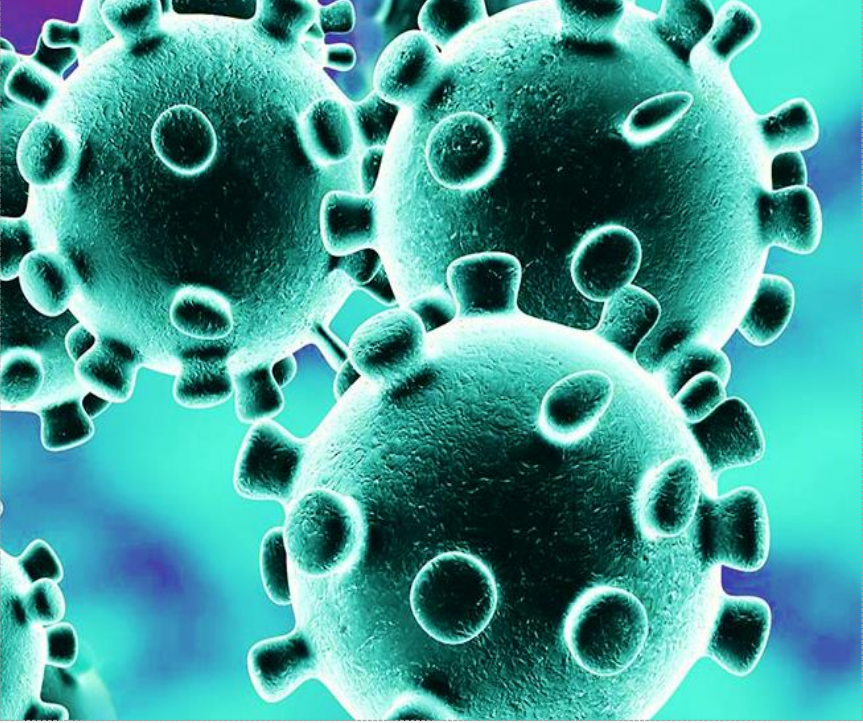
1. Gaebler C, McQueen MM. Carpus kırıkları ve çıkıkları. In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM, Tornetta P, editörler. Yetişkinlerde kırıklar. 3. baskı Philadelphia: Lippincott Williams ve Wilkins; 2009. s. 782- 828.
2. Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown C. El bileği kırık ve çıkıkları. Şaylı U. Rockwood ve Green Erişkin Kırıkları. 6.Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2011:858.
3. Mark D Miller, stephen R. Thompson Jennifer A. Hart Review Of Orthopaedics 6th Edition Güneş tıp kitapevi 2014:603.
4. Trumble TE, Salas P, Barthel T, Robert KQ 3. Skafoid kaynamamaların yönetimi. J Am Acad Orthop Surg 2003; 11: 380-91.
5. Adams JE, Steinmann SP. Acute scaphoid fractures. Orthop Clin North Am 2007;38:229-35.
6. Olczak J, Fahlberg N, Maki A, Razavian AS, Jilert A, Stark A, Sköldenberg O, Gordon M. Acta Orthop 2017; 88: 581-586.)
7. Gray, Henry F.R.S. Grays Anatomy. London, Constable and Robinson Ltd. 2002, s 103- 104, 177- 50
8. Canale ST, Beaty J. Campbell's operative orthopaedics. Volume 4 Chapter 66: Wrist Disorders.. 11th ed 2008:961
9. Bonzentka D. Scapholunate instability. UPOJ 1999:Vol12;27-32
10. Patterson R, Morimoto H. Scaphoid anatomy and Mechanics: Update and review. Operative Techniques in Orthopaedics 2003;Vol13(1):2-10

11. Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, Wolfe SW. Greens Operative Hand Surgery, Fifth edition, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:742
12. Rainbow MJ, Kamal RN, Leventhal E, Akelman E, Moore DC, Wolfe SW, Crisco JJ. In vivo kinematics of the scaphoid, lunate, capitate, and third metacarpal in extreme wrist flexion and extension. *J Hand Surg Am* 2013;38(2):278–88.
13. Horii E, Nakamura R, Watanabe K, Tsunoda K. Scaphoid fracture as a “puncher’s fracture”. *J Orthop Trauma* 1994;8(2):107–10.
14. Gaebler C. Fractures and dislocations of the carpus. In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM, editors. *Rockwood and Green’s fractures in adults*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.857–908.
15. Freeland P. Scaphoid tubercle tenderness: a better indicator of scaphoid fractures? *Arch Emerg Med* 1989;6-1:46-50.
16. Grover R. Clinical assessment of scaphoid injuries and the detection of fractures. *J Hand Surg Br* 1996;21(3):341–3.
17. Russe O. Fracture of the carpal navicular. Diagnosis, non-operative treatment and operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1960;42-A:759–68.
18. Herbert TJ, Fisher WE. Management of the fractured scaphoid using a new bone screw. *J Bone Joint Surg Br* 1984;66(1):114–23.
19. Dias J. Nonoperative Treatment of Scaphoid Fractures. In: Slutsky DJ, Slade III J, ed. *The Scaphoid*. New York: Thieme; 2011.
20. Prosser AJ, Brenkel IJ, Irvine GB. Articular fractures of the distal scaphoid. *J Hand Surg Br*. 1988;13:87-91.
21. Aydin, M., Argun, G., Acar, B., Arıkan, M., Toğral, G., Cınaroglu, S., ... & Demirtas, M. (2021). Residual Symptoms After Carpal Tunnel Decompression and Treatment With Gabapentin: A Multicenter Study. *Cureus*, 13(9).

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 02



**Yapay Zekâ'nın Tıpta Kullanım Alanları
(Demet Akdeniz Ödemiş)**

Yapay Zekâ'nın Tıpta Kullanım Alanları

Demet Akdeniz Ödemiş

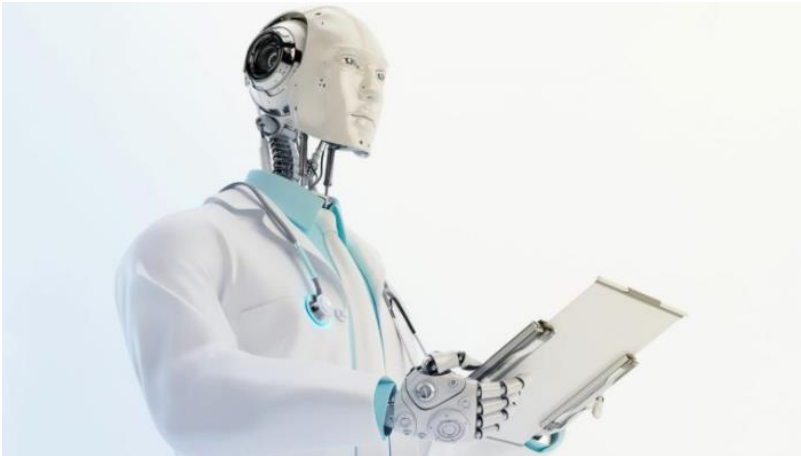
*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji
Enstitüsü, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye,
E-mail:akdenizdemet@gmail.com*

1. Giriş

1.1. Yapay Zeka

Tarih boyunca insan gibi düşünebilen ve hareket edebilen yapay sistemlerin yaratılabileceğine dair spekülasyonlar olmuştur. Bilgisayar bilimi ve dijitalleşmenin katlanarak büyüdüğü bu çağda, Yapay zeka kadar çekici bir fikrin geçerlilik kazanması an meselesiydi. Yapay zeka, insan zekasının makineler tarafından simülasyonudur. Başka bir deyişle, insanlar gibi öğrenebilen ve akıl yürütebilen, deneyimlerden öğrenebilen, belirli koşullar altında problemlerin nasıl çözüleceğini öğrenebilen, bilgileri kontrol edebilen ve mantıksal görevleri bir insanın yapacağı şekilde gerçekleştirebilen sistemler oluşturmaya çalışan disiplindir.

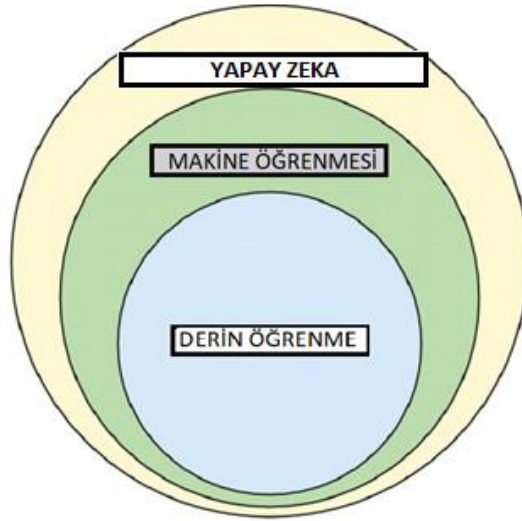
Yapay zeka, klinik tanı ve tedavi seçimi için temel olarak bilgisayar tekniklerini kullanır. Yapay zeka, bir veri kümesindeki anlamlı ilişkileri tespit etme yeteneğine sahiptir. Yapay zekanın muazzam miktarda veriyi alma, görüntüleri anlamlandırma ve en yetenekli insan gözünden bile kaçan noktaları saptama yeteneği, bu teknolojinin tıp alanında yeni bir çağ açacağına dair sinyallerini vermiştir.



Şekil 1: Yapay zeka ve tıp (Bilgiç. 2020)

1.1.1. Makine Öğrenmesi

Yapay zekanın tıpta uygulanmasının iki ana dalı vardır: sanal ve fiziksel. Sanal bileşen, deneyim yoluyla öğrenmeyi geliştiren matematiksel algoritmalarla temsil edilen Makine Öğrenimi'dir. Makine Öğrenimi, Yapay Zeka içinde, bilgiyi bir kişinin yapacağı şekilde öğrenecek ve ilişkilendirecek bir sistem elde etmeye çalışan disiplindir. Bunu yapmak için, önceki verilerdeki kalıpları tespit edebilen, geleceğe yönelik tahminler oluşturabilen algoritmaların yanı sıra Derin Öğrenme ve sinir ağı algoritmaları gibi yeni trendler kullanır. Derin Öğrenme, Makine Öğreniminin bir alt disiplindir (Şekil 2). Bilgiyi işlemek için insan beyninin sinir ağlarının işleyişinden ilham alan, çok karmaşık bir matematiksel temele sahip bir öğrenme sistemidir. Deneyime dayansa da (çevre tarafından oluşturulmuş veya kendi kendine oluşturulmuş önceki veriler), neyin doğru neyin yanlış olduğunu belirleyen katı göstergelerden başlamaz, böylece sistem kendi başına sonuçları belirleyebilir. Bilişsel zeka, daha önce bahsedilen teknolojilerin, insan anlayışına sahip olma yeteneğine sahip yapay zeka hizmetleri oluşturma amacı ile bir birleşimidir. Görsel tanıma, ses, okuduğunu anlama, NLP ve Makine Öğreniminin, insan etkileşimi ile ilgili bilgileri anlama ve buna göre yanıt verme yeteneğine sahip sistemler oluşturmak için birleşimidir.



Şekil 2: Yapay zekanın alt alanı olarak makine öğrenimi (Sindhu. 2020)

Makine öğrenimi, çeşitli algoritmik teknikleri kullanan farklı türde makine öğrenimi modellerinden oluşur. Verilerin doğasına ve istenen sonuca bağlı olarak, dört öğrenme modelinden biri kullanılabilir: denetimli, denetimsiz, yarı denetimli veya pekiştirme. Bu modellerin her birinde, kullanımdaki veri kümelerine ve amaçlanan sonuçlara göre bir veya daha

fazla algoritmik teknik uygulanabilir. Makine öğrenimi algoritmaları temel olarak şeyleri sınıflandırmak, kalıpları bulmak, sonuçları tahmin etmek ve bilinçli kararlar vermek için tasarlanmıştır. Algoritmalar, karmaşık ve daha öngörülemeyen veriler söz konusu olduğunda mümkün olan en iyi doğruluğu elde etmek için birer birer veya birleştirilebilir (Hamet & Tremblay, 2017).

1.1.2. Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme, dört makine öğrenimi modelinden ilkidir. Denetimli öğrenme algoritmalarında, makine örnek olarak öğretilir. Denetimli öğrenme modelleri, çıktının istenen değerle etiketlendiği “girdi” ve “çıkış” veri çiftlerinden oluşur. Bir algoritma yoluyla, sistem tüm bu eğitim verilerini zaman içinde derler ve bağıntılı benzerlikleri, farklılıkları ve diğer mantık noktalarını belirlemeye başlar.

1.1.3. Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenme, dört makine öğrenimi modelinden ikincisidir. Denetimsiz öğrenme modellerinde cevap anahtarı yoktur. Makine, çoğu etiketlenmemiş ve yapılandırılmamış olan girdi verilerini inceler ve ilgili tüm erişilebilir verileri kullanarak kalıpları ve korelasyonları belirlemeye başlar. Birçok yönden, denetimsiz öğrenme, insanların dünyayı nasıl gözlemlediği üzerine modellenmiştir. Makineler için "deneyim", girilen ve kullanıma sunulan veri miktarıyla tanımlanır. Denetimsiz öğrenme uygulamalarının yaygın örnekleri arasında yüz tanıma, gen dizisi analizi, pazar araştırması ve siber güvenlik sayılabilir.

1.1.4. Yarı Denetimli Öğrenme

Yarı denetimli öğrenme, dört makine öğrenimi modelinin üçüncüsüdür. Mükemmel bir dünyada, tüm veriler bir sisteme girilmeden önce yapılandırılacak ve etiketlenecektir. Ancak bu açıkça mümkün olmadığı için, büyük miktarda ham, yapılandırılmamış veri mevcut olduğunda yarı denetimli öğrenme uygulanabilir bir çözüm haline gelir. Bu model, etiketlenmemiş veri kümelerini artırmak için küçük miktarlarda etiketlenmiş veri girmekten oluşur. Esasen, etiketlenmiş veriler sisteme çalışır durumda bir başlangıç sağlamak için hareket eder ve öğrenme hızını ve doğruluğunu önemli ölçüde artırabilir. Yarı denetimli bir öğrenme algoritması, makineye etiketli verileri, etiketlenmemiş verilere uygulanabilecek bağıntılı özellikler için analiz etmesi talimatını verir. Yarı denetimli öğrenme, konuşma ve dil analizinde, protein sınıflandırması gibi karmaşık tıbbi araştırmalarda kullanılır.

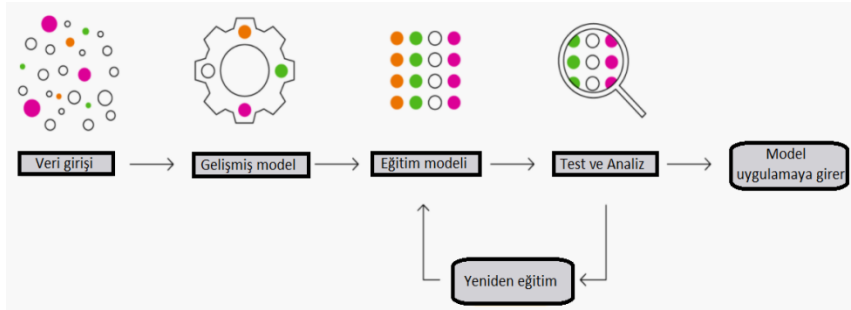
1.1.5. Pekiştirmeli Öğrenme

Pekiştirmeli öğrenme, dördüncü makine öğrenimi modelidir. Denetimli öğrenmede, makineye cevap anahtarı verilir ve tüm doğru çıktılar arasında

korelasyon bularak öğrenir. Pekiştirmeli öğrenme modeli bir cevap anahtarı içermez, bunun yerine bir dizi izin verilen eylem, kural ve potansiyel son durumu girer. Algoritmanın istenen hedefi sabit veya ikili olduğunda makineler örnek olarak öğrenebilir. Ancak istenen sonucun değişken olduğu durumlarda, sistem deneyimle ve ödüllendirerek öğrenmelidir. Pekiştirmeli öğrenme modellerinde, “ödül” sayısaldir ve sistemin toplamaya çalıştığı bir şey olarak algoritmaya programlanır. Birçok yönden, bu model birine satranç oynamayı öğretmeye benzer. Elbette, onlara her olası hareketi göstermeye çalışmak imkansız olurdu. Bunun yerine, kuralları açıklarsınız ve pratik yaparak becerilerini geliştirirler. Ödüller sadece oyunu kazanmak değil, aynı zamanda rakibin taşlarını da almak şeklinde gelir. Pekiştirmeli öğrenme uygulamaları, çevrimiçi reklam, bilgisayar oyunu geliştirme ve yüksek bahisli borsa ticareti alıcıları için otomatik fiyat teklifini içerir.

1.1.6. Makine Öğrenmesi Nasıl Çalışır?

Makine öğrenmesi, matematiksel ve istatistiksel birtakım yöntemler kullanarak eldeki verilerden bir hipoteze ait çıkarımda bulunan ve bu çıkarımları bilinmeyen durumu tahmin etmede kullanan bilgisayar bazlı tahmin yöntemi ya da bir başka deyişle tahmin algoritmasıdır. Matematik ve bilgisayar bilimi arasındaki bu ilişki sayesinde, milyarlarca veriyi içeren büyük veri kümelerinden istatistiksel modellerin oluşturulması ve hesaplanması konusundaki zorluklar aşılmaktadır (Deo, 2015) (Şekil 3).



Şekil 3: Makine öğrenimi süreci nasıl çalışır?

Makine öğrenmesi, insan zekası gibi örneklerden anlamlı örüntüler çıkarması nedeni ile yapay zekanın bir dalı olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda, makinelerin çok karmaşık olduğu düşünülen görevleri öğrendiği görülmüş, makine öğrenmesi algoritmalarının bilgisayar destekli tanı ve karar destek sistemlerinin son derece yararlı olduğu gösterilmiştir. Makine öğrenmesinin, verilerin analizini ve yorumlanmasını önemli ölçüde hızlandırdığı ve biyomekanik araştırmalarda tarihsel olarak benimsenen geleneksel istatistiksel araçlara göre önemli avantajlar sağladığı görülmüştür

(Mouloodi et al., 2021). Bu keşif ile birlikte özellikle tıp alanında makine öğrenmesinin uygulama alanına nasıl gireceği sorusu akla gelmiştir. Bugüne kadar, geleneksel istatistiksel modelleme ve analiz metotları kullanılarak birçok biyolojik mekanizmanın ortaya çıkarılması sağlanmıştır (Chen, Huang, Lu, Lu, & Li, 2015; Ji, Meng, Huang, Yue, & Wang, 2015; Sun et al., 2015; Wang, Yuan, Kong, Hu, & Cai, 2015; F. Yuan et al., 2015; Yuan, Tang, Zhang, & Ding, 2015; Zhan et al., 2015). Ancak son yıllarda yüksek verimli teknolojilerin hızla gelişmesiyle birlikte biyoloji ve tıp alanında üretilen biyolojik ve tıbbi veriler giderek daha heterojen ve karmaşık hal almış ve bu verilerin bilindik istatistiksel analizler ile değerlendirilmesi son derece zorlaşmıştır. Biyoloji ve tıp alanındaki bu hızlı gelişme ve verilerin büyüklüğünün giderek artması göz önünde bulundurulduğunda gelişmiş makine öğrenmesi algoritmaları gibi daha farklı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, bu tür büyük verileri analiz etmek için gelişmiş makine öğrenmesi algoritmaları ve ağ tabanlı analizler gibi daha etkili ve verimli yaklaşımlar geliştirmek gerekmektedir. Literatür çalışmaları incelendiğinde makine öğrenmesinin sınıflandırma, regression ve kümeleme gibi birçok problemin çözümünde çok çeşitli alanlarda başarılı bir şekilde uygulandığı gözlemlenmiştir (Aksu, Abdulwakil, & Aydin, 2017; Aksu, Ustebay, Aydin, & Atmaca, 2018).

1.1.7. Makine Öğrenmesinin Tıpta Kullanımı

Makine öğrenmesi algoritmalarının tıp alanında kullanımına yönelik çalışmalar özellikle tıbbi görüntüleme sistemleri ile ilişkili değerlendirmeler üzerine kurulmuştur (Erickson, Korfiatis, Akkus, & Kline, 2017; Schoepf & Costello, 2004). Bu algoritmalar, bilgisayarlı tomografi (BT) ile anjiyografi yaparak pulmoner emboli segmentasyonu (Dundar, Fung, Krishnapuram, & Rao, 2008; Schoepf et al., 2007), kolon kanserinde sanal kolonoskopi veya BT ile polip saptanması (Summers, 2010; Yoshida & Nappi, 2007), mamografi ile meme kanser tanısının tespiti (Chan, Lo, Sahiner, Lam, & Helvie, 1995), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile beyin tümör segmentasyonu (Bauer, Wiest, Nolte, & Reyes, 2013) ve fonksiyonel MR görüntüleme ile beynin bilişsel durumunun tespiti (eg. Alzheimer disease) (Davatzikos, Fan, Wu, Shen, & Resnick, 2008; Kim et al., 2008; Mitchell et al., 2008) gibi çeşitli zorlu görevler için kullanılmaktadır.

Yapay zeka, makine öğrenimi algoritmaları ve bilgi yönetimi sağlayarak genetik ve moleküler tıp alanındaki keşifleri de artırdı ve artırmaya da devam ediyor. Tıptaki başarıların bir örneği, yeni terapötik hedef keşiflerine yol açan denetimsiz protein-protein etkileşimi algoritmalarıdır (Theofilatos et al., 2015). Metodolojik olarak yapay zeka, "evrimsel geliştirilmiş Markov kümelemesi" olarak adlandırılan uyarlanabilir evrimsel algoritmalar ve son teknoloji kümeleme yöntemlerinin bir kombinasyonunu kullandı. Bu yolla %70'den fazlası en az bir gen ontoloji fonksiyon terimi ile zenginleştirilmiş

5000'den fazla protein kompleksinin tahminine izin verdi (Theofilatos et al., 2015). Ayrıca genetik alanında yapay zeka kullanılarak tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) gibi DNA varyantlarını hastalıkların veya özelliklerin öngörücüleri olarak tanımlamak için, yeni bir hesaplama metodolojisi de geliştirilmektedir (Rapakoulia et al., 2014).

Yapay zekanın tıpta teşhis ve tedavide kullanımının yanında bireylerin "gerçek zamanlı olarak en uygun kararları" almak için toplu bilgilerini yakalamalarını, paylaşmalarını ve uygulamalarını sağlayarak kurumsal performansı iyileştirmek için de kullanılır. Sonuç olarak, elektronik tıbbi kayıtlar ve sağlık bakım süreci yönetimi, istenen kaliteye ulaşmak için çok önemlidir. Mevcut hastaların değişken kalitede kayıt tutmalarından elde edilen bilgilerin, epidemiyolojik araştırma ve planlama için toplu formların yanı sıra bireysel veriler olarak erişilebilen dijital bir formatta yakalanması gerekir. Bu noktada istenen etkinliği elde etmek ve maliyeti en aza indirmek için akademik çevrenin ve bilgi teknolojisi endüstrisinin büyük çaba göstermesi gerekmektedir.

Günümüzde tıbbi kayıtlar, çoğunlukla sağlık sistemi ve klinik bilgi açısından aktarılamaz ve israf edilmiş bilgi depoları şeklindedir. Elektronik sağlık kayıtlarının klinikte ulaşımını hızlandırmak için laboratuvarlar ve klinikler işbirliği yapmalıdır (Castaneda et al., 2015). Verilerin gerçek zamanlı olarak kayıt edilmesi ve kurumların bu verileri anlaşılır bir biçimde işleyebilmesi gereklidir. Yeni bilimsel ve klinik bulgular açık kaynak yoluyla paylaşılmalı ve toplu veriler doktorlar ve bilim adamları tarafından açık erişim olarak görülmeli ve otomatik olarak klinik bilgi olarak sunulmalıdır. Veri setlerinin basitleştirilmesi, okunabilirliği ve klinik faydası belirgin hale getirilmeli ve her sonuç klinik uygulanabilirliği açısından sorgulanmalıdır. Elektronik tıbbi kayıtlar veya sağlık kayıtları, kişiselleştirilmiş tıp, erken teşhis ve hedefe yönelik tedavi için yapay zeka algoritmalarının kullanımı ile klinik değerlerin artırılması ve sağlık maliyetlerinin azaltılmasına olanak tanınacaktır (Hellwege et al., 2014).

Yapay zekanın tıpta ikinci uygulama biçimi, fiziksel nesnelere, tıbbi cihazları ve daha karmaşık robot sistemlerini (carebotlar) içerir (Cornet, 2013). Bu alanda belki de en umut verici yaklaşım, bilişsel gerilik yaşayan veya sınırlı hareket kabiliyeti olan yaşlanan nüfus için bir robot arkadaşın yardımcı olarak kullanılmasıdır. Japon carebotları bu teknolojinin en gelişmiş biçimleridir. Robotlar cerrahide asistan-cerrah olarak ve hatta solo sanatçılar olarak kullanılmaktadır (Larson, Johnson, & Bhayani, 2014). Robotların kullanımının en etkileyici örneklerinden biri, otistik çocuklarla iletişim kurma ve öğretme yetenekleridir. Burada ve robotik müdahaleden yararlanabilecek diğer birçok durumda, günümüzün tıbbi ortamında yapay zeka robotlarının rutin olarak kullanılması mümkün hale gelmeden önce önemli etik hususların çözülmesi gerekecektir. Etik konuların yanı sıra, tıbbi

bakımın bu yeni boyutundaki önemli bir zorluk, robotik sistemlerin sağlık göstergeleri üzerindeki etkisinin standartlaştırılmış, karşılaştırmalı değerlendirmesine ve psikolojik ve fiziksel durumdaki değişikliklerin, yan etkilerin ve sonuçların ölçülmesine yönelik ihtiyaçtır (Knight, Potretzke, Larson, & Bhayani, 2015).

Yapay zekanın fiziksel açıdan tıpta kullanımının en büyük örneklerinden biri Amerikan şirketi Intuitive Surgical tarafından yapılan ve ilham verici etkisi nedeniyle Da Vinci olarak adlandırılan bir cerrahi sistemdir. 2000 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır ve şu anda dünya çapında faaliyette olan ünite sayısı 5000'in üzerindedir. Da Vinci cerrahi sistemleri, minimal invaziv bir yaklaşım kullanarak karmaşık cerrahiyi kolaylaştırır ve bir cerrah tarafından tek bir konsolla kontrol edilebilmesini sağlar. Sistem yaygın olarak prostatektomiler ve jinekolojik cerrahi prosedürler için kullanılmaktadır. Ayrıca günümüzde kalp kapak tamiri için de kullanılmaya başlanmıştır (Hamet & Tremblay, 2017).

Robotlar, rehabilitasyon gibi durumlarda insan performansındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde de faydalı olabilir (Simonov & Delconte, 2015). Yapay zekanın tıpta yararlı bir şekilde kullanılabileceği başka bir alan, ilaçların hedef organlara, dokulara veya tümörlere yönlendirilmiş teslimatını izlemek olabilir. Örneğin, terapötik ajanın ilgilenilen bir alana difüzyonunun zorluğuyla karşılaşıldığında ortaya çıkan dağıtım problemlerinin üstesinden gelmek için tasarlanmış nanorobotların son dönemdeki gelişimi umut vericidir (Felfoul et al., 2016).

Yapay zeka tıp alanında kişisel tedavi ve bakım hizmetleri sunmaya devam edeceğinden uzun yıllar bizimle kalacaktır. Bu nedenle, yapay zekanın sağlık bakım sistemlerimizin gelişimine nasıl hizmet edeceğini düşünmek önemlidir. Doğal dil işleme ve sosyal farkındalık algoritmalarındaki gelişmelerle birlikte mevcut eşi benzeri görülmemiş miktarda veri ile yapay zeka uygulamaları tıp alanında giderek daha kullanışlı hale gelecektir. Bu, özellikle hasta tıbbi kayıtlarının işlenilmesinde ve son zamanlarda geliştirilmiş giyilebilir sağlık sensörleri tarafından elde edilen bilgilerden kullanılacak birçok verinin olduğu tıp ve sağlık hizmetlerinde geçerlidir. Bu devasa veri hacmi, sadece yaşam tarzı hakkında öneriler isteyen hastalara sunmak için değil, aynı zamanda hastaların ihtiyaç ve alışkanlıklarına dayalı olarak sağlık hizmeti tasarımı iyileştirmeye yönelik bilgiler üretmek için ayrıntılı olarak analiz edilmelidir. Yapay zeka ile ilgili önyargıları ve korkuları yıkmak ve bunun nasıl tıp alanında faydalı olabileceğini ve algılanan veya gerçek dezavantajları ile nasıl başa çıkabileceğimizi anlamak önemlidir.

2. Referanslar

- Aksu, D., Abdulwakil, A., & Aydin, M. A. (2017). *Detecting phishing websites using support vector machine algorithm* (Vol. 5).
- Aksu, D., Ustebay, S., Aydin, M. A., & Atmaca, T. (2018). Intrusion Detection with Comparative Analysis of Supervised Learning Techniques and Fisher Score Feature Selection Algorithm. In (pp. 141-149).
- Bauer, S., Wiest, R., Nolte, L. P., & Reyes, M. (2013). A survey of MRI-based medical image analysis for brain tumor studies. *Phys Med Biol*, 58(13), R97-129. doi:10.1088/0031-9155/58/13/R97
- Castaneda, C., Nalley, K., Mannion, C., Bhattacharyya, P., Blake, P., Pecora, A., Suh, K. S. (2015). Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. *J Clin Bioinforma*, 5, 4. doi:10.1186/s13336-015-0019-3
- Chan, H. P., Lo, S. C., Sahiner, B., Lam, K. L., & Helvie, M. A. (1995). Computer-aided detection of mammographic microcalcifications: pattern recognition with an artificial neural network. *Med Phys*, 22(10), 1555-1567. doi:10.1118/1.597428
- Chen, L., Huang, T., Lu, C., Lu, L., & Li, D. (2015). Machine Learning and Network Methods for Biology and Medicine. *Comput Math Methods Med*, 2015, 915124. doi:10.1155/2015/915124
- Cornet, G. (2013). Robot companions and ethics a pragmatic approach of ethical design. *J Int Bioethique*, 24(4), 49-58, 179-180. doi:10.3917/jib.243.0049
- Davatzikos, C., Fan, Y., Wu, X., Shen, D., & Resnick, S. M. (2008). Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*, 29(4), 514-523. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.010
- Deo, R. C. (2015). Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 132(20), 1920-1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
- Dundar, M. M., Fung, G., Krishnapuram, B., & Rao, R. B. (2008). Multiple-instance learning algorithms for computer-aided detection. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55(3), 1015-1021. doi:10.1109/TBME.2007.909544
- Erickson, B. J., Korfiatis, P., Akkus, Z., & Kline, T. L. (2017). Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics*, 37(2), 505-515. doi:10.1148/rg.2017160130

- Felfoul, O., Mohammadi, M., Taherkhani, S., de Lanauze, D., Zhong Xu, Y., Loghin, D., Martel, S. (2016). Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nat Nanotechnol*, 11(11), 941-947. doi:10.1038/nnano.2016.137
- Hamet, P., & Tremblay, J. (2017). Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*, 69S, S36-S40. doi:10.1016/j.metabol.2017.01.011
- Hellwege, J. N., Palmer, N. D., Raffield, L. M., Ng, M. C., Hawkins, G. A., Long, J., Bowden, D. W. (2014). Genome-wide family-based linkage analysis of exome chip variants and cardiometabolic risk. *Genet Epidemiol*, 38(4), 345-352. doi:10.1002/gepi.21801
- Ji, Z., Meng, G., Huang, D., Yue, X., & Wang, B. (2015). NMFBS: A NMF-Based Feature Selection Method in Identifying Pivotal Clinical Symptoms of Hepatocellular Carcinoma. *Comput Math Methods Med*, 2015, 846942. doi:10.1155/2015/846942
- Kim, D., Burge, J., Lane, T., Pearlson, G. D., Kiehl, K. A., & Calhoun, V. D. (2008). Hybrid ICA-Bayesian network approach reveals distinct effective connectivity differences in schizophrenia. *Neuroimage*, 42(4), 1560-1568. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.065
- Knight, B. A., Potretzke, A. M., Larson, J. A., & Bhayani, S. B. (2015). Comparing Expert Reported Outcomes to National Surgical Quality Improvement Program Risk Calculator-Predicted Outcomes: Do Reporting Standards Differ? *J Endourol*, 29(9), 1091-1099. doi:10.1089/end.2015.0178
- Larson, J. A., Johnson, M. H., & Bhayani, S. B. (2014). Application of surgical safety standards to robotic surgery: five principles of ethics for nonmaleficence. *J Am Coll Surg*, 218(2), 290-293. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.006
- Mitchell, T. M., Shinkareva, S. V., Carlson, A., Chang, K. M., Malave, V. L., Mason, R. A., & Just, M. A. (2008). Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. *Science*, 320(5880), 1191-1195. doi:10.1126/science.1152876
- Mouloodi, S., Rahmanpanah, H., Gohari, S., Burvill, C., Tse, K. M., & Davies, H. M. S. (2021). What can artificial intelligence and machine learning tell us? A review of applications to equine biomechanical research. *J Mech Behav Biomed Mater*, 123, 104728. doi:10.1016/j.jmbbm.2021.104728

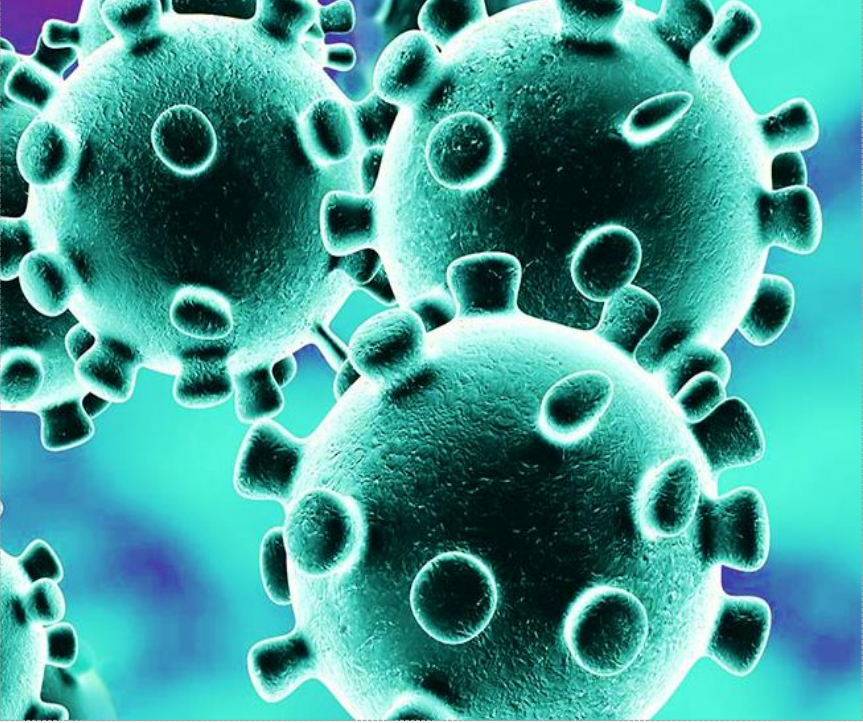
- Rapakoulia, T., Theofilatos, K., Kleftogiannis, D., Likothanasis, S., Tsakalidis, A., & Mavroudi, S. (2014). EnsembleGASVR: a novel ensemble method for classifying missense single nucleotide polymorphisms. *Bioinformatics*, 30(16), 2324-2333. doi:10.1093/bioinformatics/btu297
- Schoepf, U. J., & Costello, P. (2004). CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology*, 230(2), 329-337. doi:10.1148/radiol.2302021489
- Schoepf, U. J., Schneider, A. C., Das, M., Wood, S. A., Cheema, J. I., & Costello, P. (2007). Pulmonary embolism: computer-aided detection at multidetector row spiral computed tomography. *J Thorac Imaging*, 22(4), 319-323. doi:10.1097/RTI.0b013e31815842a9
- Simonov, M., & Delconte, G. (2015). Humanoid assessing rehabilitative exercises. *Methods Inf Med*, 54(2), 114-121. doi:10.3414/ME13-02-0054
- Summers, R. M. (2010). Improving the accuracy of CTC interpretation: computer-aided detection. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 20(2), 245-257. doi:10.1016/j.giec.2010.02.004
- Sun, B., Zhang, M., Cui, P., Li, H., Jia, J., Li, Y., & Xie, L. (2015). Nonsynonymous Single-Nucleotide Variations on Some Posttranslational Modifications of Human Proteins and the Association with Diseases. *Comput Math Methods Med*, 2015, 124630. doi:10.1155/2015/124630
- Theofilatos, K., Pavlopoulou, N., Papasavvas, C., Likothanasis, S., Dimitrakopoulos, C., Georgopoulos, E., Mavroudi, S. (2015). Predicting protein complexes from weighted protein-protein interaction graphs with a novel unsupervised methodology: Evolutionary enhanced Markov clustering. *Artif Intell Med*, 63(3), 181-189. doi:10.1016/j.artmed.2014.12.012
- Wang, B., Yuan, F., Kong, X., Hu, L. D., & Cai, Y. D. (2015). Identifying Novel Candidate Genes Related to Apoptosis from a Protein-Protein Interaction Network. *Comput Math Methods Med*, 2015, 715639. doi:10.1155/2015/715639
- Yoshida, H., & Nappi, J. (2007). CAD in CT colonography without and with oral contrast agents: progress and challenges. *Comput Med Imaging Graph*, 31(4-5), 267-284. doi:10.1016/j.compmedimag.2007.02.011

- Yuan, F., Zhou, Y., Wang, M., Yang, J., Wu, K., Lu, C., Cai, Y. D. (2015). Identifying New Candidate Genes and Chemicals Related to Prostate Cancer Using a Hybrid Network and Shortest Path Approach. *Comput Math Methods Med*, 2015, 462363. doi:10.1155/2015/462363
- Yuan, L., Tang, X., Zhang, B., & Ding, G. (2015). Cell Pluripotency Levels Associated with Imprinted Genes in Human. *Comput Math Methods Med*, 2015, 471076. doi:10.1155/2015/471076
- Zhan, Y., Guo, W., Zhang, Y., Wang, Q., Xu, X. J., & Zhu, L. (2015). A Five-Gene Signature Predicts Prognosis in Patients with Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Comput Math Methods Med*, 2015, 842784. doi:10.1155/2015/842784

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 03



Covid-19 Tanısında Radyolojinin Rolü
(Aylin Altan Kuş)

Covid-19 Tanısında Radyolojinin Rolü

Aylin Altan Kuş

*Acıbadem Atakent Hastanesi
aylinaltan@gmail.com*

1. Giriş

Yeni koronavirüs 2019 (Covid-19) hastalığı; ciddi akut solunum sendromu-koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı pnömoni şeklinde Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde bildirildi. Hızlı yayılma potansiyeli ve yüksek virülansı nedeniyle Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*) tarafından pandemi olarak kabul edildi (i).

Hastalar genellikle yüksek ateş ve kuru öksürük şikayetleri ile sağlık kuruluşlarına başvurdular. Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi Covid-19 hastalığının sadece akciğerle sınırlı kalmayıp akut renal yetmezlik, miyokardit, hiperkoagülasyon sendromu, ensefalit ve mezenterik lenfadenite de yol açtığı gösterildi (ii). Sars CoV-2'nin standart tanı testi, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Nazofarengeal ya da respiratuvar sekresyonlarda bakılır. Yüksek spesifiteye sahip olsa da literatürde sensitivitesi, %60-70 ile %95-97 aralığında bildirilmiştir (iii,iv). Ayrıca hastalığın erken döneminde yanlış negatif sonuç klinik açıdan önemli bir problemdir.

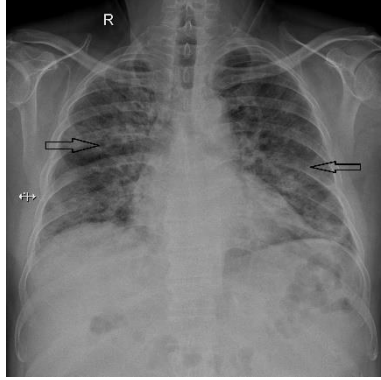
2. Covid-19 Pnömonisinde Görüntüleme Bulguları

Radyolojik testler tanı testleri değildir. Ancak, tanıya ve ayırıcı tanıya yardımcı olurlar. Görüntüleme yöntemlerinden Akciğer Grafisi ilk tercih edilecek yöntemdir. Covid-19 şüpheli olgularda, akciğer görüntülemesinin kullanılması, RT-PCR ile viral RNA tespiti ve SARS CoV-2 antikorlarının serolojik tespiti gibi testlerin yerini alamaz. Amerikan Radyoloji Koleji (*American College of Radiology*), Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (*Radiological Society of North America*), Fleischner Derneği gibi pek çok kuruluş görüntülemenin hastalığın taramasında kullanılan bir metot olmasını önermemektedir (v,vi,vii).

2.1 Akciğer Grafisi Bulguları

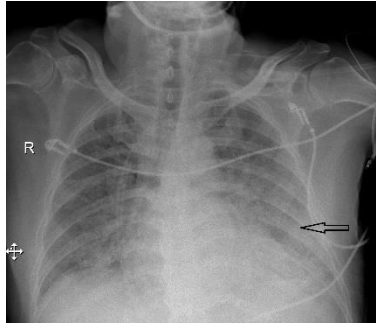
Rutin uygulama şekli ayakta duran hastalarda PA-Akciğer grafisi, ayakta duramayan ya da yatan olgularda ise AP-Akciğer grafisi çekilir. Literatürde, akciğer grafisinin tanı değeri, %30-60 aralığında bildirilmiştir (viii). Akciğer

grafisinin normal olması, Covid-19 pnömonisini dışlamaz. Fakat düşük radyasyon dozu, taşınabilirliği, cihazın kolay temizlenebilirliği özellikleri nedeniyle Akciğer grafisi, özellikle hastanede yatan olgularda rahatlıkla kullanılabilir. Ayrıca yatan hastalarda hastalığın progresyon takibinde kullanılabilir. Diğer pnömonilerde de olduğu gibi akciğerlerde opasifikasyon artışı olur. Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, normalde olması gereken akciğer işaretlerini gizleyen akciğerlerde beyazlık artışı şeklinde görülür. Akciğer işaretleri bu opasifikasyon ile kısmen kapatıldığında, buzlu cam görünümü ortaya çıkar. Lineer opasiteler olarak tanımlanan periferik, yatay, beyaz çizgiler veya retiküler değişiklikler de buzlu cam opasifikasyonuna eşlik edebilir (Resim 1).



Resim 1. 67 yaşında erkek hasta; Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye başvurduğundaki PA-Akciğer grafisinde her iki akciğerde buzlu cam dansitesine eşlik eden retiküler değişiklikleri (siyah oklar) görmekteyiz.

Akciğer işaretlerinin tamamen kaybolduğu duruma konsolidasyon adı verilir (Resim 2). Bulgular, ağırlıklı olarak bilateral periferik yerleşimli ve en sık alt loblarda izlenir. Ayırıcı tanıda; organize pnömoni, ilaç intoksikasyonu ve akciğer hasarına yol açan diğer nedenler gelir. Semptomların başlamasından 1-3 hafta aralığında; ilk dönemde görülen buzlu cam, retiküler değişiklikler ya da fokal konsolidasyonların yerini difüz akciğer tutulumu alır.



Resim 2. 65 yaşında yoğun bakımda takipteki erkek olguda; AP-Akciğer grafisinde, buzlu cam dansitesinin yerini alan özellikle sol akciğerde daha belirgin konsolidasyon alanlarını (siyah ok) görmekteyiz. Sağ akciğerde de buzlu cam ve retiküler değişiklikler eşlik etmekte beraber sağın daha iyi havalandığını görmekteyiz.

2.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

Covid-19 pnömonisinin BT bulguları nonspesifik olmakla beraber; bazı karakteristik görüntüleme bulguları, radyologların tanıyı koymasına yardımcı olur. Bu görüntüleme bulguları diğer viral pnömonilere benzese de alt loblarda ve periferik alanlarda yerleşmeleri bu hastalık için tipiktir. Fakat Toraks BT'nin normal olması hastalığı dışlamaz. Semptomların başlamasından sonraki ilk 5 gün (0-5) erken dönemdir ve BT incelemenin ilk 5 günden sonra yapılması duyarlılığı arttırmaktadır. BT incelemede görülebilecek akciğer ve akciğer dışı toraks bulgularını şöyle sıralayabiliriz:

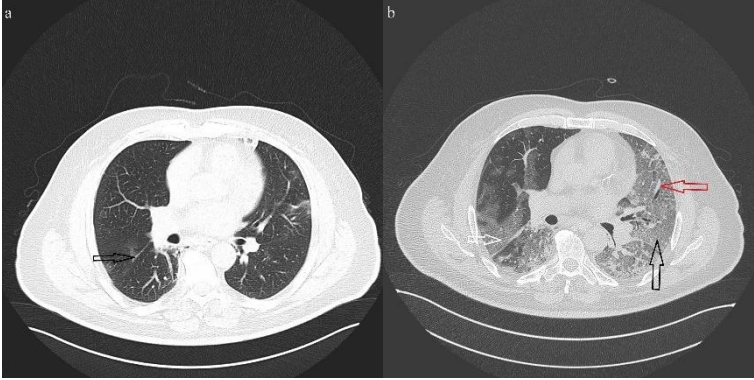
2.2.1 Buzlu Cam Dansitesi

En sık ve en erken görüntüleme bulgusu başlangıçta unifokal olsa da genellikle multifokal, özellikle alt loblarda ve periferik dağılım gösteren buzlu cam dansiteleridir (Resim 3a). Buzlu cam dansitesi akciğerde bronş duvarlarını ve vasküler yapıları kapatmadan, interstisyel kalınlaşmaya bağlı havanın parsiyel yer değiştirmesi sonucu oluşan sisli ya da puslu akciğer görünümünü ifade eder (ix). İnterlobuler septal kalınlaşma ya da konsolidasyon buzlu cam dansitesine sıklıkla eşlik eder (x). Bu buzlu cam dansitelerine traksiyon bronşektazileri ve vasküler yapılar genişleme eşlik eder (Resim 3b), (xi). BT, ilk semptomların başlamasından birkaç gün sonra (0-4 gün) erken fazda pozitif olabilir.

2.2.2 Kaldırım Taşı Görünümü

İlerleyen dönemde (5-8 gün), etkilenen akciğer parankim alanları büyür ve bazen buzlu cam dansiteleri içinde interlobuler ve intralobuler çizgiler ortaya çıkar. Bu paterne kaldırım taşı denir (Resim 3b). Diğer viral pnömoniler için karakteristik değildir ve ayırıcı tanıda yardımcı olur (xii).

Kaldırım taşı görünümü hastalığın progresyonuna ya da pik dönemine işaret eder. Hastalığın pik dönemi (9-13 gün) ortalama 10. gündür. Bu dönemde konsolidasyon buzlu cam ile beraber ya da buzlu camdan sonra tek başına görülebilir. Kaldırım taşı bulgusu buzlu cam dansitesi ile beraber kalınlaşmış alveoler ödem ve interstisyel inflamasyonu temsil eder (xiii). Difüz buzlu cam dansitesi ve konsolidasyona eşlik eden kaldırım taşı hastalığın progresyonuna veya pik dönemine eşlik eder.



Resim 3. 63 yaşında erkek hasta; a) semptomların başlamasından sonraki 4. günde çekilen BT incelemede her iki akciğerde izlenen dağınık fokal buzlu cam dansiteleri görülmektedir (siyah ok). Takiplerinde çekilen 11. Gündeki BT incelemede; b) buzlu cam dansitelerinin yerini alan kaldırım taşı (beyaz ve siyah oklar) ve vasküler genişlemeleri görmekteyiz (kırmızı ok).

2.2.3 Hava Bronkogramı

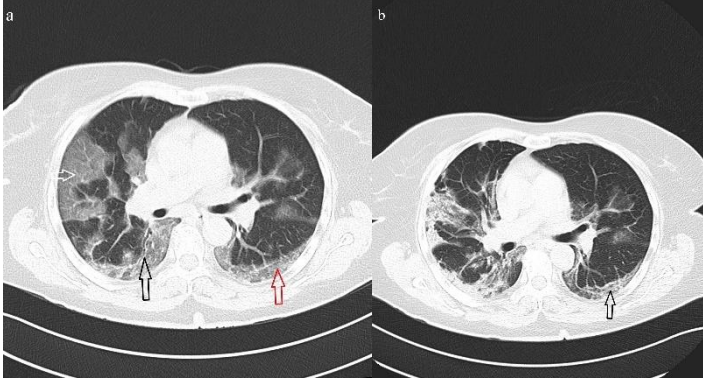
Hava bronkogramı; havalanan bronşa eşlik eden akciğerin, yumuşak doku ile dolması sonucu bronşların siyah olarak daha net seçilebilmesine denir (8). Covid-19 pnömonili olgularda yapılan biyopsilerde bronşlarda jelatinöz mukus saptanmış olup BT’de izlenen düşük atenuasyonun hava yerine bu mukusa bağlı olabileceği bildirilmiştir (8). Bu jelatinöz mukus; bronşda dilatasyon görünümünü oluşturan etkindir (Resim 4a).

2.2.4 Halo İşareti, Ters Halo İşareti ve Fibröz Septalar

Halo işareti bir kitle ya da nodülü çevreleyen buzlu cam dansitesini ifade eder. Atol işareti olarak da bilinen ters halo işareti buzlu cam dansitesini halkasal saran konsolidasyonu ifade eder. Başlangıçta kriptojenik organize pnömoniye spesifik olduğu kabul edilse de son zamanlardaki çalışmalarda ilerleyen Covid-19 pnömonili olgularda da bildirilmiştir. Bir sonraki süreç olan absorpsiyon fazında, organize pnömoni görülebilir ve ters halo işaretinin ve parankimal distorsiyonun eşlik ettiği fibröz septalar görülebilir (xiv).

2.2.5 Vasküler Genişlemeler, Subplevral Bantlar ve Plevral Değişiklikler

Vasküler genişleme, BT görüntülemesinde lezyonların içindeki ya da etrafındaki vasküler yapıların dilatasyonunu ifade eder. Proinflamatuvar faktörlerin neden olduğu kapiller hasara sekonder oluşur. Subplevral bantlar ise plevraya paralel konumda 1-3 mm kalınlıkta ince körvilineer opasitelerdir (Resim 4b). Pulmoner ödem ya da fibrozisi işaret ederler (xv). Plevral efüzyon kötü prognoza işaret eder.



Resim 4. 45 yaşında kadın hasta; a) Semptomların başlamasından sonraki 13. Günde çekilen BT incelemede periferik yerleşimli buzlu cam dansiteleri (beyaz ok) ve kaldırım taşı bulgusu (kırmızı ok) görülmektedir. Beraberinde sağ akciğerde posteriorda dilate bronş izlenmektedir (siyah ok). Hastanın çekilen kontrol BT inceleminde b) buzlu cam dansitelerinin yerini alan subplevral bantlar ve plevral çekintiler görülmektedir (beyaz ok).

2.2.6 Fibrozis

Fibroz lezyonlar, pulmoner kronik enflamasyonun veya proliferatif hastalıkların iyileşmesi sırasında hücresel bileşenlerin yerini skar dokusunun almasıyla oluşur. Literatürde fibrozis ile hastaların prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar fibrozis Covid-19'da stabilizan hastalığı temsil ettiklerine inanmaktadırlar (xvi). Diğerleri ise kötü prognoza işaret ettiğini, hastalığın pik dönemine ilerleyebileceğini ya da pulmoner interstisyel fibrozis gelişebileceğine işaret ettiğini öne sürdüler (xvii).

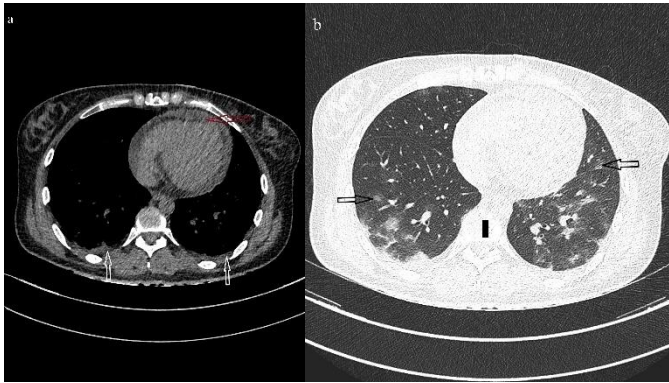
2.2.7 Retiküler Patern

Retiküler patern, BT görüntülemesinde, sayısız küçük lineer opasiteler topluluğu olarak kendini gösteren interlobüler septa ve çizgiler gibi kalınlaşmış pulmoner interstisyel yapılar olarak tanımlanmıştır (9). Hastalığın seyri uzadıkça olgularda retiküler patern prevalansı artar (xviii). İnterstisyel lenfosit infiltrasyonun sonucu oluşan interlobular septal kalınlaşma ile ilişkili olabilir (xix).

2.2.8 Diğer Bulgular

Plevral efüzyon, santral ya da üst loblarda yerleşimli peribronkovasküler yeşimli yamasal buzlu cam dansiteleri Covid-19 pnömonisinin az rastlanılan bulgularıdır. Kavitasyon, lobar pnömoni, miliyer akciğer tutulumu, akciğer nodülleri, tomurcuklanan ağaç manzarası, fokal konsolidasyon ise Covid-19 pnömonisinin nadir ya da atipik radyolojik bulgularıdır. Ayırıcı tanıda diğer patojenler ve etkenler de düşünülmelidir.

Sars CoV-2 ile enfekte çoğu olgu hafif semptomlara sahiptir ve prognozları iyidir. Fakat bazen pulmoner ödem, ARDS, çoklu organ yetmezliği gelişerek ölüme sebep olabilir. Olgularda klinik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulgularının beraber değerlendirilerek efektif tedavi stratejileri belirlenip komplikasyonlar ve mortalite azaltılabilir (xx). Hastalığın klinik şiddeti ile en sık ilişkili görüntüleme bulgusu akciğer tutulumunun derecesidir (xxi). Ayrıca difüz infiltratif dansiteler, parankimde santral bölgelerin tutulumu, konsolidasyon, kaldırım taşı görünümü, interlobuler septal kalınlaşmalar, bronşiyal duvar kalınlaşmaları, hava bronkogramları, traksiyon bronsektazileri ve atelektaziler şiddetli olgularda görülen radyolojik bulgulardır (13,14,xxii,xxiii). Lenfadenomegali, plevral ve perikardiyal efüzyon şiddetli olgularsa görülen akciğer dışı lezyonlardır (Resim 5), (12,15). Difüz buzlu cam dansitesi ve konsolidasyona eşlik eden kaldırım taşı hastalığın progresyonuna veya pik dönemine eşlik eder. En şiddetli klinik durum, radyolojik olarak yaygın alveoler hasara eş akut solunum sıkıntısı sendromudur (ARDS).



Resim 5. 37 yaşında kadın olgu, Covid-19 pnömonisi sonrası tetraparezi ve miyokardit komplikasyonları sonucu hospitalize edildi. Kontrol BT incelemede; a) mediasten penceresinde miyokardite bağlı perikardiyal efüzyon (kırmızı ok) ve beraberinde her iki plevral yüzde çekintiler ve minimal plevral efüzyon izlenmektedir (beyaz oklar). b) parankim penceresinde bilateral akciğerlerde izlenen fokal dağınık yerleşimli buzlu cam dansiteleri görülmektedir (siyah oklar).

2.3 Toraks Ultrasonografi (US) Bulguları

Toraks US inceleme; kolay erişilebilir, tek operatör kullanımı, hasta başı uygulanabilir olması, çocuk ve gebelerde güvenli kullanımı nedeniyle tercih edilebilecek görüntüleme metodudur. İncelemede kalın düzensiz plevra, plevral nodüller, normal havalandan akciğer dokusu ile beraber konsolidasyon, B çizgileri ve plevral efüzyon değerlendirilebilir (xxiv).

US incelemede; A çizgileri plevraya horizontal, düzgün çizgileri ifade eder ve normal plevranın reverberasyon artefaktı olarak kabul edilir. B çizgileri ise; plevral çekintilerden kaynaklan vertikal lineer artefaktlara verilen isimdir. Sayıları, azalan akciğer havalandanması ve artan yoğunluk ile beraber artar. ARDS'de homojen olmayan, çok sayıda ve birleşme eğiliminde olan iki taraflı B çizgileri izlenir (xxv). Volpicelli ve ark. US incelemede buzlu camın erken dönemine karşılık gelen, lüsen, bant şeklinde dikey artefaktı, ışık hüzmeye benzettiler.

3. Sonuç

Covid-19 pnömonisinde erken tanı ve izolasyon hastalığın yayılmasını önler. RT-PCR negatif olgularda tanı için görüntülemeye başvurulsa da bulgular spesifik değildir. Klinik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulguları beraber kullanılarak tanı alan olgularda tedavi izlemi ve hastalığın akciğer tutulumunun takibi yapılabilir. Akciğer tutulumunun gösterilebilmesi açısından radyolojinin önemi büyüktür. Fakat kontaminasyonun önlenmesi, maliyetin düşürülmesi ve olguların radyasyondan korunması amaçlanarak; görüntüleme uygun yöntemler seçilerek yapılmalıdır.

4. Referanslar

- i. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> adresinden 25 Mart 2021 tarihinde erişildi.
- ii. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201187
- iii. J.P. Kanne, B.P. Little, J.H. Chung, B.M. Elicker, L.H. Ketai. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology*, (2020), pp. 200527

-
- iv. M. Mossa-Basha, C.C. Meltzer, D.C. Kim, M.J. Tuite, K.P. Kolli, B.S. Tan. Radiology department preparedness for COVID-19: radiology scientific expert panel. *Radiology*, 296 (2020), pp. E106-E112. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200988>
 - v. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. 2020. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> adresinden 15 Ağustos 2021 tarihinde erişildi.
 - vi. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020 doi: 10.1097/ RTI.000000000000524.
 - vii. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.003.
 - viii. Ye Z, Zhang Y et al. CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology*. 2020;10.
 - ix. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712
 - x. Song Fengxiang, Shi Nannan, Shan Fei, Zhang Zhiyong, Shen Jie, Lu Hongzhou, Ling Yun, Jiang Yebin, Shi Yuxin. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):210–217. doi: 10.1148/radiol.2020200274.
 - xi. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH (2020) Essentials for radiologists on COVID-19: an update. *Radiology* 296 (2):E113–E114
 - xii. Pan F, Ye T, Sun P et al (2020) Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 295(3):715–721
 - xiii. Wu J, Wu X, Zeng W et al (2020) Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol*. 10.1097/RLI.0000000000000670

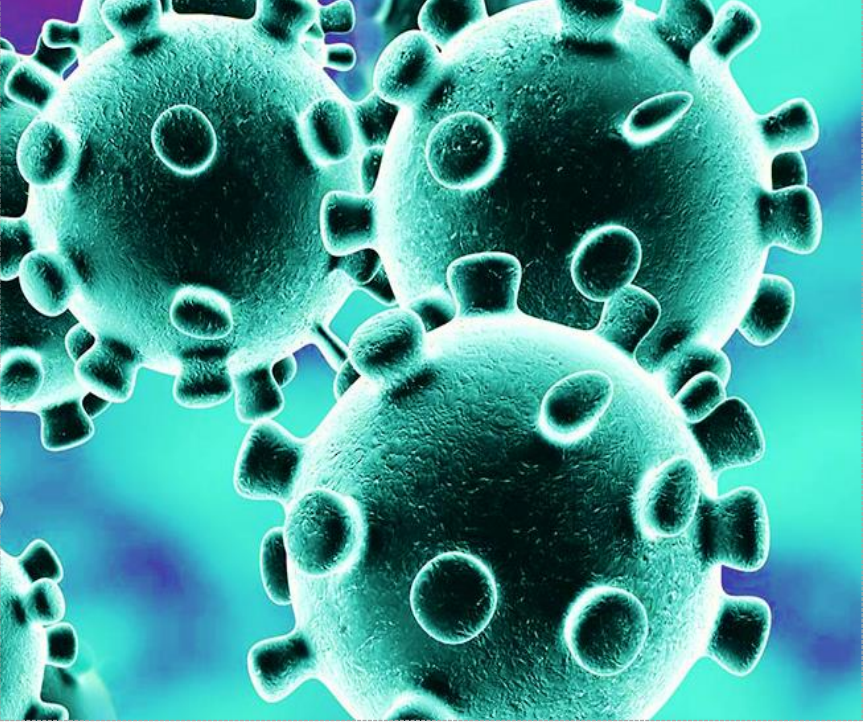
-
- xiv. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- xv. Kunhua Li JW, Wu F, Guo D, Chen L, Zheng F, Li C (2020) The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol.* 10.1097/ RLI. 00000 0000 0000672.
- xvi. Pan Y, Guan H, Zhou S et al (2020) Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 10.1007/s00330-020-06731-x.
- xvii. Pan F, Ye T, Sun P et al (2020) Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology.* 10.1148/radiol.2020200370.
- xviii. H. Shi, X. Han, N. Jiang, Y. Cao, O. Alwalid, J. Gu, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 20 (2020), pp. 425-434. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
- xix. Xu Z, Shi L, Wang Y et al (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- xx. K. Li, J. Wu, F. Wu, D. Guo, L. Chen, Z. Fang, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*, 55 (2020), pp. 327-331, <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>.
- xxi. Y. Pan, H. Guan, S. Zhou, Y. Wang, Q. Li, T. Zhu, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*, 30 (2020), pp. 3306-3309. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>.
- xxii. W. Zhao, Z. Zhong, X. Xie, Q. Yu, J. Liu. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*, 214 (2020), pp. 1072-1077, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.22976>.
- xxiii. M. Yuan, W. Yin, Z. Tao, W. Tan, Y. Hu. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*, 15 (2020), pp. e0230548.

- xxiv. Volpicelli G., Elbarbary M., Blavais M., Lichtenstein D.A., Mathis G., Kirkpatrick A.W., Melniker L., Gargani L., Noble V.E., Via G., Dean A., Tsung J.W., Soldati G., Copetti R., Bouhemad B., Reissig A., Agricola E., Rouby J.J., Arbelot C., Liteplo A., Sargsyan A., Silva F., Hoppmann R., Breikreutz R., Seibel A., Neri L., Storti E., Petrovic T. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38:577–591.
- xxv. Soldati G., Demi M. The use of lung ultrasound images for the differential diagnosis of pulmonary and cardiac interstitial pathology. *J Ultrasound.* 2017; 7(20):91–96.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 04



**İnternal Rezorpsiyonlara Güncel Bir Bakış
(Burcu Duman)**

İnternal Rezorpsiyonlara Güncel Bir Bakış

Burcu Duman

(Uzm.Dt.) Özel Muayenehane, Çorum;Türkiye

E-mail: dt.burcuduman91@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1298-8509

1. Giriş

Rezorpsiyon, dentin, sement veya kemik kaybına neden olan fizyolojik veya patolojik bir durumdur (1). Kök rezorpsiyonları (KR), osteoklastik hücre aktivitesinden dolayı sement ve dentin kaybıyla karakterizedir (1). Süt dişlerinin eksfoliasyonu ile sonuçlanan kök rezorpsiyonu fizyolojik bir durum olarak kabul edilirken, daimi dişlerde görülen kök rezorpsiyonları patolojik bir rezorpsiyondur (1).

1830 yılında Bell tarafından tanımlanan KR karmaşık endodontik bir sorun olarak kabul edilmektedir (1). Nedenleri arasında kök yüzeyinden salgılanan kimyasal mediatörler ya da bakteri varlığı öne sürülmektedir (2). Rezorpsiyona neden olan hücreler osteoklastlar, odontoklastlar ve dentinoklastlardır (3, 4).

Klinik olarak internal kök rezorpsiyonu genellikle asemptomatiktir ve rutin radyografilerle tesadüfen saptanır. Eğer granülasyon dokusu oral sıvılara maruz kalır ise, ağrı veya rahatsızlık şikayeti görülebilir. Koronal dentin yıkımının şiddetli olduğu durumlarda granülasyon dokusu “pembe nokta” görünümünde klinik bulgu vermektedir (5). Böyle bir durumda kök perforasyonunu önlemek için en kısa sürede kök kanal tedavisine başlanmalıdır (5).

İnternal kök rezorpsiyonları (İKR), internal inflamatuvar rezorpsiyon (İİR) ve internal replasman rezorpsiyon (metaplastik resorpsiyon) (İRR) olmak üzere ikiye ayrılır (6). İİR’de, rezorpsiyon intradiküler dentinin rezorpsiyonu esnasında resorptif alanlara sert doku birikimi olmadan ilerler. Bu durum rezorptif bölgedeki granülasyon dokularının varlığı ile ilişkilidir ve kök kanalında ortalanmış lusens alan net olarak rutin radyografilerde görülmektedir (6). İRR’de, rezorptif aktivite kök kanalına temas eden dentinde kusurlara neden olur ve kusurun bazı bölgelerinde kemik benzeri dokunun birikimi görülür. Bu durum rezorpsiyon bölgesinde düzensiz genişlemeye yol açar.

2. Prevalans

İKR enflamatuvar duruma bağlı olarak %0,01 ile % 55 arasında görüldüğü tahmin edilmektedir (6). Ancak histolojik çalışmalar, radyografik değerlendirmelere göre daha yüksek oranlar göstermektedir. Çünkü pulpit ve pulpa nekrozundan etkilenen dişlerde genellikle internal rezorpsiyon görüldüğü bildirilmiştir. Ancak klinikte küçük boyutlardaki lezyonlar geleneksel klinik veya radyografik yöntemlerle anlaşılamamaktadır (8). Bununla beraber total pulpa nekrozunun gelişimi rezorpsiyonun büyümesini durdurmaktadır (8). Rezorpsiyonlara genellikle ön dişlerde ve nadiren azı dişlerinde rastlanılmaktadır (3). Kök kanalında ise internal rezorpsiyonlara kanalın her bölgesinde rastlanılmakla beraber en sık kök orta üçlüsünde görülmektedir (9).

3. Etyoloji

Travma, ürük, Herpes zoster virüs, internal bleaching ve kavite preparasyonu sırasında aşırı ısınma internal rezorpsiyonun sebepleri arasında sayılabilir (10). Travma internal rezorpsiyonda (%43) en sık görülen etyolojik faktördür, bunu %25 ile çürük lezyonları takip etmektedir (11). Süt dişlenmede rezorpsiyonun daha hızlı ilerlediği belirtilmektedir (12).

4. Tanı

Internal rezorpsiyon, klinik muayene sırasında ile krondaki renk değişimi görülmesi ya da radyografik muayene sırasında lezyonun görülmesi (13) ile teşhis edilebilir. Radyografide, İKR düzgün, sınırlanmış kenar boşlukları ile kök kanal ana hattının açık bir şekilde genişlemesi şeklinde balon gibi olarak görülür (14, 15). Ayrıca, kök kanalı ana hattı rezorptif defekt ile devam eder (15). İKR'nin diğer tipinde ise, pulpanın lezyonda kayboluyormuş şeklinde görülür, lezyonun şekli boyunca uzanmaz (14). Rutin radyografilerile elde edilen iki boyutlu bir görüntü, üç boyutlu yapılara ilişkin sadece sınırlı klinik bilgi sağlamaktadır. Çünkü, rezorptif bir defektin yeri ve doğası veya kalan kök kanal dentininin kalınlığını ortaya koyamaz. Çeşitli anatomik yapıların süperpozisyonu ve distorsiyonlar, geleneksel radyografik teknikler ile sınırlı tanısal verim almaya neden olur (1, 16). alışmalar rutin radyografilerin lezyonların gerek gerçek boyutu olsun gerekse anatomik yapılarla olan ilişkisini her zaman güvenilir bir şekilde ortaya koyamadığını göstermiştir (17, 18). İnternal rezorpsiyonun tanısı koymak için en net yöntem konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT)' dir (19, 20).

5. Histoloji

Dişte kök rezorpsiyonunu engelleyebilen en dışta presegment ve en içte predentin tabakaları bulunmakadır. Bu tabakaların ortak özelliği mineralize olmamış olmalarıdır (21). Mineralsiz predentin ve presegmentin herhangi bir hasarı, mineralize sement ve dentinin zararlı etkenlerle temas etmesine sebep olur (22). Böylece osteoklast hücreleri açıkta kalan yüzeyde kolonize olabilir ve rezorpsiyon başlar. Osteoprotegrin (OPG) / NF-κb ligandı (RANKL) / RANK sistemi, klastik hücrelerin öncüllerinden ayrılmasını sağlayarak kök rezorpsiyonu sırasında odontoklastların farklılaşmasında aktif olarak rol oynayan sistemdir (23). Diş rezorpsiyonunda rol oynayan anahtar hücreler odontoklastlardır. Odontoklastlar, rezorpsiyon lakunaları üreten çok çekirdekli hücrelerdir ve osteoklastlara çok benzeyen enzim ve morfolojiye sahiptirler. Doku yüzeyine bitişik odontoklastın hücre zarı, parmaksı çıkıntılara sahiptir. Odontoklastın parmaksı çıkıntıları ile emilimin gerçekleştiği sert doku arasında bir mikro ortam yaratılmış olur. Rezorpsiyon işlemi, enfeksiyon veya basınç gibi indükleyici faktörlerin varlığında devam etmektedir (5, 10, 24).

6. Klinik

İKR genellikle asemptomatiktir ve vakaların sadece yaklaşık %2'sinde klinik bulgu verdiği bildirilmiştir (25). İKR'li bir dişte pulpa içerisinde parsiyel ya da total nekroz gösterebilmektedir. Aktif olarak ilerlemekte olan bir lezyonda ise diş parsiyel olarak vital kalabilmekte bu durumda pulpitisin tipik semptomlarını gösterebilmektedir. Tamamen kron perforasyonu oluşur ve granülasyon dokusu oral kaviteye ulaşır ağız sıvıları ile temasa geçerse ağrı semptomu görülür (6). Ayrıca internal inflamatuvar rezorpsiyonda rezorpsiyon kaynaklı renk değişimi tipik olarak dişin ortasında ve mesiodistal olarak görülmektedir (çok köklü dişler hariç) (6). İnternal rezorpsiyonlara erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanılmaktadır (26).

7. Tedavi

Giriş kavitesi, diş yapısını korumak ve dişin daha fazla zayıflamasını önlemek için mümkün olduğunca konservatif olmalıdır (21). Aşırı kanama, apikal pulpa dokusu uzaklaştırılana kadar görüş alanını kapatabilir (21). Kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit kullanımı, kanamayı kontrol etmeye yardımcı olur ve artık pulpa dokusunu nekrotize eder (7). Defektin bulunduğu alana genellikle doğrudan mekanik enstrümantasyona erişilmek zor olacaktır (21). Nekrotik pulpa dokusunun sodyum hipoklorit ile kimyasal çözünmesine büyük önem verilmelidir. Diğer yandan irrigasyonda ultrasonik cihazların kullanımı mekanik enstrümantasyonla ulaşılamayan yerlere ulaşımı kolaylaştıracaktır (6, 7). İnternal lezyonların sebep olduğu konkaviteelerin sodyum hipoklorit ile irriga edilmelidir (8)

İKR'li dişlerde tedavi başarısı rezorpsiyonun şiddetine bağlıdır (27). İnternal rezorpsiyonun oluşması ve ilerlemesi için vital pulpa dokusu gerekmektedir. Bu nedenle internal rezorpsiyon teşhis edilir edilmez rezortif süreci durdurmak için derhal kök kanal tedavisine başlanmalıdır. Eğer lezyon tedavi edilmeyip bırakılırsa kök yüzeyinin perforasyona neden olacaktır (8, 28). Kanal içerisindeki rezortif defektlere ulaşmanın teknik olarak zor olduklarından dolayı (29), İKR'li dişlerde başarıya ulaşabilmenin yolu kök kanal boşluğunun hermetik şekilde doldurulmasıdır (30).

Perforasyonun mevcut olmadığı durumlarda tek başına yapılacak olan kök kanal tedavisi ile sonuç alınabilir (11) ancak rezorpsiyonun perforasyona neden olduğu ve pulpa dokusunun ağız ortamı ya da periradiküler dokularda ilişkili olduğu durumlarda kanal tedavisi endodontik cerrahi ile desteklenmelidir (15). İnternal rezorpsiyon alanına kanaldan erişim mümkün olmadığına cerrahi yaklaşım gereklidir. Bu durumlarda, cerrahi yaklaşım lezyona doğrudan erişim ve rezorbe defektin mekanik olarak temizlenmesini sağlar(7). Prognozun iyi olabilmesi için rezorbe olmuş alanın tamamen doldurabilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu alanlarda sıcak guta perka gibi akışkan dolgu malzemesi ile sıcak vertikal kompaksiyon kullanılmalıdır (29, 31, 32). Endodontik cerrahininin kullanıldığı durumlarda cerrahi bölgenin doku uyumu yüksek, ödem durumunda koptyğunda dokuya zarar vermeyen rezorbe olmayan propilen süturlar tercih edilmelidir. Dokudan geçerken hasar oluşturmaması nedeniyle ince bir suture olan 6-0 suture materyalinin kullanımı önerilmektedir (33).

Kavitha ve ark. (34) yaptıkları çalışmalarında santral dişlerde görülen perforasyonlu internal rezorpsiyonun tedavisinde iki vakanın birinde ilk seans $Ca(OH)_2$ pansumanı yapıp 10 gün beklemişler ikinci seans rutin kanal tedavisi sonrası periapikal cerrahi yapmışlar ve retrograd dolgu MTA kullanmışlardır. Diğer vakalarında eski başarısız bir kanal tedavisi bulunan santral dişin eski dolumu uzaklaştırılmış, cerrahi olarak ilgili bölge açılıp kökün servikal üçlüsünde bulunan perforasyon alanı kürete edilip Biodentin® ile kapatılmıştır. Koronal bölgede bulunan perforasyon alanı ve kanal dolumu için termoplastize guta perkadan faydalanılmıştır. Her iki vakada takip randevularında bir sorunla karşılaşılmaştır. Kök perforasyonu olan vakalarda cerrahi yaklaşım olup olamayacağını belirleyen şeyin perforasyon alanının görünebilirliği, ulaşılabilirliğine periodontal sağlık olacağını belirtmişlerdir. Perforasyon alanının estetik olarak daha görülür bölgede yer aldığı durumlarda istenmeyen renklemelerin önüne geçmek için MTA yerine Biodentin® tercih edilebilir (34)

Singh ve ark. (35) yapmış oldukları vakada internal rezorpsiyonlu maksiller lateral dişin cerrahi olmayan endodontik tedavi ile tedavisi yapılmıştır. Ultrasonik cihaz ile %3 sodyum hipoklorit irrigasyon için kullanılmıştır. İrrigasyon sonrası ilk seans $Ca(OH)_2$ yapılmış; iki hafta sonra

ikinci seansta MTA ve termoplastik hale getirilmiş gütaperka ile obturasyon sonucu takiplerinde başarılı sonuç almışlardır. Yüksek alkaliniteye sahip olan bu nedenle rezorbsiyona neden olan klastik aktiviteyi baskılayan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ gibi kanalı medikamentlerin yerleştirilmesinden sonra genellikle 1-2 hafta boyunca kanal içerisinde durması önerilmektedir (6). Diğer yandan rezorpsiyon bulunan vakalarda sodyum hipoklorit ve kalsiyum hidroksitin birlikte kullanımının çok etkili olduğu ve birbirlerinin sinerjistik etkilerini arttırdıkları bildirilmektedir (36, 37).

Rezorpsiyon alanının termoplastize guta perka ile mi MTA ile mi kapatılması gerektiği hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde antimikrobiyal özellikleri ve daha iyi sızdırmazlığı olması nedeniyle gutaperka yerine obturasyon için MTA kullanılması gerektiğini söyleyen vaka raporları bulunmaktadır. Çalışmalarda rezorsiyonun perforasyona neden olduğu durumlarda MTA kullanımı önerilmiştir (6, 38, 39). Bu durumlarda biyoaktif materyaller daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (40). Günümüzde en çok tercih edilen biyoaktif materyallerin başında MTA gelmektedir (21). MTA, dental kullanım için geliştirilen ilk kalsiyum silikat biyoseramiktir. Kök ucu doldurma, pulpal kapatma, pulpotomi, apeksogenez, açık apeksli dişlerde apikal bariyer oluşumu, açık apekslerin tıkaçlanması, rezorptif lezyonların tedavisi, revaskülarizasyon ve kök kanal dolgu malzemesi olarak kullanılmıştır (21).

MTA'nın yüksek başarı oranına rağmen, dişte renklenme, yüksek maliyet ve zor manipülasyon gibi dezavantajları nedeniyle (41) başka materyal arayışına girilmiştir. Bu amaçla silikat baz biyoseramikler tanıtılmış ve bu biyomateriyallerden, kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım (CEM) simanı mevcut kanıtlarla en çok desteklenen simandır ve renk değişikliği olmadan daha kolay bir kullanıma sahiptir (42). CEM farklı kalsiyum bileşiklerinden oluşan yeni bir simandır ve 2006 yılında endodontik dolgu malzemesi olarak tanıtılmıştır. Tozun ana bileşenleri ağırlıkça %51,75 CaO, %9,53 SO₃, %8,49 P₂O₅, %6,32 SiO₂'dir. CEM simanı; kalsiyum ve fosfat iyonları aracılığıyla hidroksiapatit oluşturarak dentin köprüsü yapımını indükleyen bir yapıya sahiptir (43). Hesam Mirmohammadi ve ark. (44) yayınlamış oldukları vaka raporunda ise kısa kök kanalı dolumuna balı olarak rezorpsiyon görülen santral dişin kök kısmını kemomekanik preparasyonunda sonra CEM doldurulmuşlardır. Bir yıllık takibinde herhangi bir sorunla karşılaşmamıştır. CEM, iç fosfat rezervuarı nedeniyle MTA'dan farklı olan ve biyoaktivitenin MTA'dan daha fazla olduğu gösterilen yeni bir kalsiyum silikat esaslı simandır (45). Çalışmalar, CEM'in bir perforasyon onarım malzemesi olarak (46), kanal dolum maddesi olarak (47), ve eksternal ve internal rezorbsiyonda kullanılabileceği bildirilmiştir (44).

Nihai sonuç olarak rezorbsiyon alanının termoplastize guta perka ile mi biyoseramik patlarla mı kapatılması gerektiğinin belirleyen durum dişte

perforasyon olup olmadığıdır. Kök kanalında perforasyon olmayan İKR için termoplastize guta perka tercih edilebilir. Bu durumda tedavi iki seansta gerçekleştirilir. İlk seansta manual instrmnasyonla kök kanal şekillendirmesi yapılır. Rezorpsiyon konkavitelerine ulaşabilmek için ultrasonik aletlerle sodtm hipoklorit irrigasyonu yapılır. Kök kanal medikamenti olarak Ca(OH)₂ uygulanır ve cam iyonomer siman ile kavite kapatılır. İkinci seansta Ca(OH)₂ uzaklaştırılıp ultrasonikler ile sodyum hipoklorit irrigasyonu yapılır. Kök kanal boyuna uygun olarak konkaviteleri içine alacak şekilde termoplastize guta perka ile kanal dolumu gerçekleştirilir (7). Kök kanalında perforasyon olan İRR durumunda biyoaktif simanlar tercih edilebilir. Tedavi yine iki seansta gerçekleştirilir. İlk seans perforasyon alanının kanamasını kontrol altına almak için Ca(OH)₂ uygulanır. İkinci seans ultrasonik cihazlar yardımıyla sodyum hipoklorit irrigasyonu ile beraber kök kanal şekillendirmesi yapılır. Açık apeks veya rezortif konkaviteler biyoseramik siman ile doldurulur. Giriş kavitesi nemli pelet ve cam iyonomer ile kapatılır. Rezorpsiyonun yeri ve kökün boyu göz önüne alındığında, kanal tamamen biyoseramik siman ile doldurulabilir. Diğer durumda, kanalın sağlıklı kısmı guta perka ile doldurulmalıdır (7).

8. Sonuç

İKR, dişlerin klinik ve radyografik muayenesi ile teşhis edilebilen özel bir pulpa hastalığıdır. Dişin erken teşhisi ve tedavisi, rezorpsiyonun ilerlemesini ve dişin daha fazla hasar görmesini önleyecektir. Modern tekniklerin ve malzemelerin ortaya çıkmasıyla, perforasyonlu vakalar bile oldukça iyi bir prognozla tedavi edilebilmektedir.

9. Referanslar

1. Patel S, Ford TP. Is the resorption external or internal? Dental Update. 2007;34(4):218-29.
2. Lyroudia KM, Dourou VI, Pantelidou OC, Labrianidis T, Pitas IK. Internal root resorption studied by radiography, stereomicroscope, scanning electron microscope and computerized 3D reconstructive method. Dental Traumatology. 2002;18(3):148-52.
3. Thara Raveendran D, Radhakrishnan Nair K, Praveena G, Soman D. Tackling Odontoclastic Activity in the Root Canal of a Molar Tooth: A Case Report.
4. Sigurdsson A, Trope M, Civian N. The role of endodontics after dental traumatic injuries. Pathways of the Pulp: Mosby; 2011. p. 620-49.

5. Gunraj MN. Dental root resorption. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;88(6):647-53.
6. Haapasalo M, Endal U. Internal inflammatory root resorption: the unknown resorption of the tooth. *Endodontic topics*. 2006;14(1):60-79.
7. Nilsson E, Bonte E, Bayet F, Lasfargues J-J. Management of internal root resorption on permanent teeth. *International journal of dentistry*. 2013;2013.
8. Gabor C, Tam E, Shen Y, Haapasalo M. Prevalence of internal inflammatory root resorption. *Journal of endodontics*. 2012;38(1):24-7.
9. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *QUINTESSENCE INTERNATIONAL-ENGLISH EDITION*. 1999;30:9-26.
10. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption—diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dental Traumatology*. 2003;19(4):175-82.
11. Calışkan M, Türkün M. Prognosis of permanent teeth with internal resorption: a clinical review. *Dental Traumatology*. 1997;13(2):75-81.
12. Wedenberg C, Zetterqvist L. Internal resorption in human teeth—a histological, scanning electron microscopic, and enzyme histochemical study. *Journal of endodontics*. 1987;13(6):255-9.
13. Patel S, Dawood A, Wilson R, Horner K, Mannocci F. The detection and management of root resorption lesions using intraoral radiography and cone beam computed tomography—an in vivo investigation. *International endodontic journal*. 2009;42(9):831-8.
14. Gartner AH, Mack T, Somerlott RG, Walsh LC. Differential diagnosis of internal and external root resorption. *Journal of endodontics*. 1976;2(11):329-34.
15. Bhuvu B, Barnes J, Patel S. The use of limited cone beam computed tomography in the diagnosis and management of a case of perforating internal root resorption. *International endodontic journal*. 2011;44(8):777-86.
16. de Paula-Silva FWG, Wu M-K, Leonardo MR, da Silva LAB, Wesselink PR. Accuracy of periapical radiography and cone-beam computed tomography scans in diagnosing apical periodontitis using histopathological findings as a gold standard. *Journal of endodontics*. 2009;35(7):1009-12.

17. Barbat J, Messer HH. Detectability of artificial periapical lesions using direct digital and conventional radiography. *Journal of endodontics*. 1998;24(12):837-42.
18. Gao Y, Haapasalo M, Shen Y, Wu H, Jiang H, Zhou X. Development of virtual simulation platform for investigation of the radiographic features of periapical bone lesion. *Journal of endodontics*. 2010;36(8):1404-9.
19. Ayoub AA, Cheung GS-P. Internal Root Resorption—A Case Report for Hopeless Tooth. *Medicine*. 2018;4(1):9-12.
20. Brito-Júnior M, Quintino AFC, Camilo CC, Normanha JA, Faria-e-Silva AL. Nonsurgical endodontic management using MTA for perforative defect of internal root resorption: report of a long term follow-up. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;110(6):784-8.
21. Patel S, Ricucci D, Durak C, Tay F. Internal root resorption: a review. *Journal of endodontics*. 2010;36(7):1107-21.
22. Wedenberg C, Lindskog S. Experimental internal resorption in monkey teeth. *Dental Traumatology*. 1985;1(6):221-7.
23. Wada N, Maeda H, Tanabe K, Tsuda E, Yano K, Nakamuta H, et al. Periodontal ligament cells secrete the factor that inhibits osteoclastic differentiation and function: the factor is osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor. *Journal of periodontal research*. 2001;36(1):56-63.
24. Tronstad L. Root resorption—etiology, terminology and clinical manifestations. *Dental Traumatology*. 1988;4(6):241-52.
25. Andreasen J. Luxation of permanent teeth due to trauma A clinical and radiographic follow-up study of 189 injured teeth. *European Journal of Oral Sciences*. 1970;78(1-4):273-86.
26. Goultschin J, Nitzan D, Azaz B. Root resorption: review and discussion. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1982;54(5):586-90.
27. Alhadainy HA. Root perforations: a review of literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1994;78(3):368-74.
28. Keinan D, Heling I, Stabholtz A, Moshonov J. Rapidly progressive internal root resorption: a case report. *Dental Traumatology*. 2008;24(5):546-9.

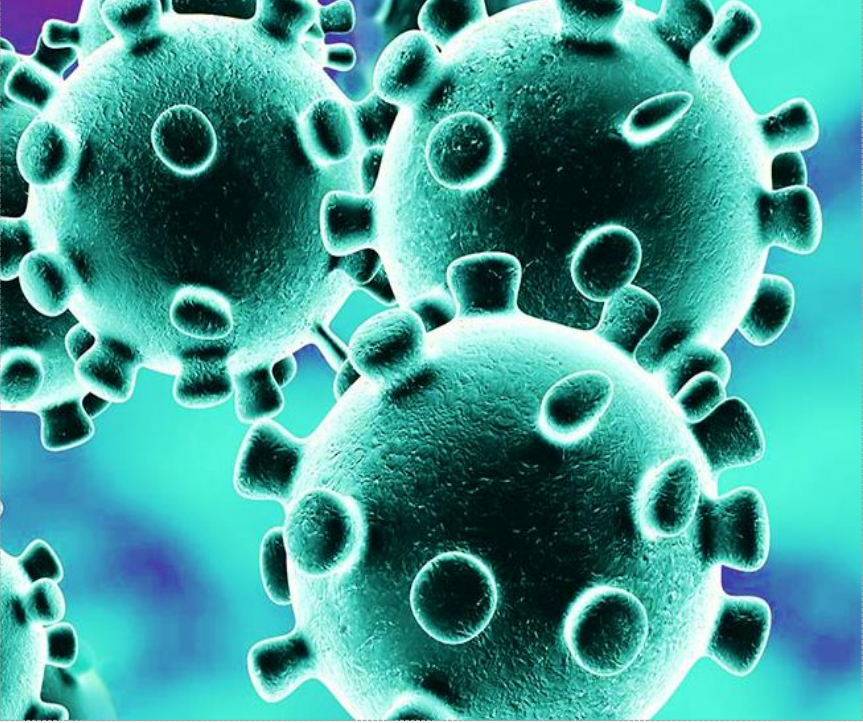
29. Goldberg F, Massone E, Esmoris M, Alfie D. Comparison of different techniques for obturating experimental internal resorptive cavities. *Dental Traumatology*. 2000;16(3):116-21.
30. Frank AL, Weine FS. Nonsurgical therapy for the perforative defect of internal resorption. *The Journal of the American Dental Association*. 1973;87(4):863-8.
31. Gencoglu N, Yildirim T, Garip Y, Karagenc B, Yilmaz H. Effectiveness of different gutta-percha techniques when filling experimental internal resorptive cavities. *International endodontic journal*. 2008;41(10):836-42.
32. Gök T, Çapar İD. İnternal kök rezorpsiyonunun MTA ile tedavisi: Olgu bildirimi. *Selcuk Dental Journal*.1(2):66-70.
33. Burkhardt R, Lang NP. Coverage of localized gingival recessions: comparison of micro-and macrosurgical techniques. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(3):287-93.
34. Kavitha M. Management of Internal Resorption with Perforation. *Journal of Operative Dentistry and Endodontics*. 2018;3(1):38-42.
35. Singh TV, Jain A, Ghatole K, Jyotsna SV, Gujjarlapudi SK. Management of Internal root resorption in maxillary lateral incisor with Thermoplasticized gutta-percha technique: A case report. *Journal Of Applied Dental and Medical Sciences*. 2016;2:1.
36. Türkün M, Cengiz T. The effects of sodium hypochlorite and calcium hydroxide on tissue dissolution and root canal cleanliness. *International endodontic journal*. 1997;30(5):335-42.
37. Wadachi R, Araki K, Suda H. Effect of calcium hydroxide on the dissolution of soft tissue on the root canal wall. *Journal of Endodontics*. 1998;24(5):326-30.
38. Jacobovitz M, De Lima R. Treatment of inflammatory internal root resorption with mineral trioxide aggregate: a case report. *International endodontic journal*. 2008;41(10):905-12.
39. Thomas P, Krishna Pillai R, Pushparajan Ramakrishnan B, Palani J. An insight into internal resorption. *ISRN dentistry*. 2014;2014.
40. Patel N, Best S, Bonfield W, Gibson IR, Hing K, Damien E, et al. A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and silicon substituted hydroxyapatite granules. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2002;13(12):1199-206.

41. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part III: clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *Journal of endodontics*. 2010;36(3):400-13.
42. Utneja S, Nawal RR, Talwar S, Verma M. Current perspectives of bio-ceramic technology in endodontics: calcium enriched mixture cement-review of its composition, properties and applications. *Restorative dentistry & endodontics*. 2015;40(1):1-13.
43. Bahadır HS, Bayraktar Y. Kalsiyumdan Zenginleştirilmiş Karışım. *Türkiye Klinikleri Dishekimliği Bilimleri Dergisi*. 2019;25(2):182-92.
44. Mirmohammadi H, Asgary S. Management of merged external/internal root resorption using CEM cement: a case report. *Journal of Oral Research*. 2018;7(8):318-22.
45. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M, Ghoddusi J. Effect of two storage solutions on surface topography of two root-end fillings. *Australian Endodontic Journal*. 2009;35(3):147-52.
46. Agamy HA, Bakry NS, Mounir MM, Avery DR. Comparison of mineral trioxide aggregate and formocresol as pulp-capping agents in pulpotomized primary teeth. *Pediatric Dentistry*. 2004;26(4):302-9.
47. Asgary S, Eghbal MJ, Ehsani S. Periradicular regeneration after endodontic surgery with calcium-enriched mixture cement in dogs. *Journal of Endodontics*. 2010;36(5):837-41.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 05



**Yabancı Cisim Aspirasyonları
(Ahmet Dumanlı)**

Yabancı Cisim Aspirasyonları

Ahmet Dumanlı

*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi AD, Türkiye,
E-mail: ahmet_dumanli@hotmail.com*

1. Giriş

YCA (yabancı cisim aspirasyonu) solunum yolu ve akciğerlere katı veya sıvı maddelerin yanlışlıkla kaçırılması olayıdır (1). Kimsenin karşılaşılacak istemediği ve sonucu oldukça kötü olabilen bir durumdur (2). Böyle bir durumla karşılaşan kişiler genellikle ne yapacağını bilmemektedir ve panik yaşamaktadır ve böylece dakikaların hayati öneme sahip olduğu bu sürenin gereksizce harcanmasına neden olabilmektedir (2,3). YCA daha çok pediatrik yaş grubunda görülmektedir ve ciddi bir sorundur (2). Çocuklarda aspire edilen yabancı cisimler sıklıkla fıstık, çekirdek içi, gıda ve oyuncak parçalarından oluşmaktadır (4). Klinik tablo tıkanmanın derecesine, aspire edilen yabancı cismin şekline, boyutuna ve sertliğine göre değişiklik gösterir (1). Ani başlayan öksürük, boğulma hissi ve siyanoz en sık görülen semptomlardır (2,5). YCA akut olarak solunum yolu obstrüksiyonu sonucu hayatı tehdit edebilen acil bir durumdur (1). Büyük, sert ve yuvarlak cisimler tam tıkanmaya neden olarak daha kötü sonuçlar doğurmaktadır (1). Tanı ve müdahalede gecikme olması durumunda hayatı tehdit eden ve ölümlü sonuçlanan bir duruma neden olabilmektedir (2). Erken tanı ve hızlı tedavi, YCA ile ilişkili komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmanın en önemli yoludur (2).

2. Epidemiyoloji

YCA çocuklarda acil durumlara bağlı ölümlerin en yaygın nedenleri arasındadır ve vakaların %80 i okul öncesi çocuklarda görülür (1). Özellikle 3 yaş altı çocuklarda görülür fakat yetişkinlerde de görülebilmektedir (2,6,7). Bir çalışmada YCA'nın %84'ünün 5 yaş altı, bunlarında %73'ünün 3 yaş altı çocuklarda görüldüğünü ve erkek çocuklarda kızlara oranla iki kat fazla olduğu belirtilmiştir (8). Bir yaştan küçük çocuklarda eline aldıkları maddeleri ağzına götürme için motor fonksiyonlar gelişmiş durumdadır (1). Ancak yeterince çiğneyebilme kabiliyeti ve yutma becerisine sahip değildirler (1). Küçük çocukların trakeabronşial sistemi küçük olduğundan dolayı YCA ya hassastırlar (1). Çevreye karşı artan ilgi, nöromuskuler mekanizmaların yeterince gelişmemiş olması, zayıf çiğneme kabiliyeti, molar

dişlerinin olmaması, çiğneme işleminin efektif yapılamaması, ağlarken yemek yeme gibi etkenler özellikle 3 yaş altı çocuklarda YCA yüksek olmasının başlıca nedenleridir (9). Ayrıca çocuklar çok hareketli oldukları için ebeveynlerin gözetiminden kolaylıkla kaçabilmektedirler (10). Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ise yemek yerken gülme, madde kullanımı, nörolojik bozukluklar, cisimleri ağızda tutma alışkanlığı ve bilinç azalması gibi durumlarda YCA ya yatkınlığı artırmaktadır (1,6,11-13). Yabancı cismin hava yollarındaki yerleşimi, trakeobronşiyal ağacın yapısı ve aspirasyon sırasında kişinin postürü ile ilişkilidir (14,15). Sağ taraf ana ve distal bronşlar en sık yerleşim yeri olarak görülmektedir (16). Bu durum sağ ana bronşun sola göre daha vertikal pozisyonda ve çapının daha geniş olması ile açıklanmaktadır (17).

Aspirasyon edilen yabancı cisimlerin cinsi ve büyüklüğü; yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, meslek, diyet, toplum kültürü ile ilgili olmak üzere ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde yeterli eğitim düzeyi olmadığı için ve ihmal gibi faktörler nedeniyle YCA daha fazla görülmektedir (18). Az gelişmiş olan ülkelerde yabancı cisimlerin çoğunluğunu ayçekirdeği, fındık, fıstık gibi kuruyemişler oluşturmaktadır (4). Gelişmiş olan ülkelerde ise plastik maddelerin aspirasyon oranının son yıllarda giderek arttığı saptanmıştır (19). Avrupa ve Amerika'daki yapılmış olan çalışmalarda, aspire edilen yabancı cisimlerin en sık olarak erişkinlerde dental protez ve gıda artıkları, çocuklarda fıstık ve diğer gıda maddeleri olduğu belirtilmiştir (20). Ortadoğu'da en sık aspire edilen yabancı cisim ise karpuz çekirdeğidir (21). Fasulye, nohut gibi şişme potansiyeline sahip cisimlerde başvuru esnasında ciddi semptom bulunmasa bile zamanla organik cismin şişerek total tıkanıklığa neden olabileceği unutulmamalıdır (2). Yaklaşık %25 mortaliteye sahip olan YCA da ölüm, bronkoskopinin geliştirilmesinden sonra dramatik şekilde azalmıştır (1).

3. Klinik - Fizik Muayene - Tanı

Klinik olarak YCA dan şüphelenmek en önemli tablodur (1). Klinik tablo tıkanmanın derecesine, aspire edilen yabancı cismin şekline, boyutuna ve sertliğine göre değişkenlik gösterir (1). Öksürük ilk olarak karşımıza çıkan ve en sık rastlanan bulgudur (2,8,22). Özellikle yemek sırasında başlayan öksürükle birlikte ses çıkartılamaması, nefes almada zorluk ve morarma bize YCA olabileceğini düşündürmelidir (2). Boğulma hissi ve siyanoz diğer sık rastlanan bulgulardandır (2,5). Taşipne ve stridor bu semptomlarla beraber ya da ayrı olarak karşımıza çıkabilir (8). Başlarda nöbetler halinde gelen, spazmodik, kuru, irritatif olan öksürük, yabancı cisim bronşa yerleştikten sonra şiddetini ve özelliğini kaybeder (23,24) . Trakeadaki YC tıkanıklığın derecesine göre, öksürük, hırıltılı solunum, stridor, dispne ye neden olabilirler (2). Ne yazık ki epiglot bölgesindeki tam tıkanıklıklar ölümler

sonuçlanabilmektedir (2). Daha distale ilerleyerek yerleşen yabancı cisimler hiçbir bulgu vermeyebilir (2). Bazı olgularda nonspesifik ve kronik yakınmalara da yol açabilir (1,11,25). Anamnezin dışındaki diğer bulgular bize YCA tanısına yönlendirmeyebilir ve kesin tanı koymak zorlaşabilmektedir (2).

Fizik muayenede öksürük ilk olarak karşımıza çıkabilen ve en sık rastlanan bulgudur (2,22). Taşipne ve stridor görülebilir (8). İlave olarak, ateş, wheezing, stridor, retraksiyonlar ve tek veya çift taraflı olarak azalmış solunum sesleri karşımıza çıkabilir (26). Oskültasyonda tespit edilen anormal solunum seslerinin varlığı YCA'nun en yaygın işareti olup, öksürük, ateş, dispne ve boğulmanın olabileceği belirtmektedir (27). Değerlendirme esnasında genellikle hastadaki semptomlar kendini sınırlar ve semptomsuz bir dönem oluşabilir (1).

Tanıda YCA için hikaye, klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir (1). Anamnez bize yardımcı olan en önemli etkenlerdendir(2). Yabancı cisimler en sık %60 sağ ana bronş, %22 sol ana bronş, %15 trakea ve en az %3 epiglot seviyesinde gözlenir (1). YCA'dan şüphelenilen hastalarda radyolojik incelemeler mutlaka yapılmalıdır (2). Radyopak olan cisimlerin tespiti yapılabilir, ancak aspire edilen yabancı cisimlerin %90 ı radyopak olmadığı için tespit edilemeyebilir (28,29). Normal bir göğüs radyografisi YCA tanısını ekarte ettirmez (2).Unutulmamalıdırki klinik ve radyolojik bulguların normal olması YCA tanısını ekarte ettirmez (2,30). Hava giriş çıkışına izin veren YC'lerin normal havalanma şeklinde görüntü verebileceği unutulmamalıdır (2). Eğer yabancı cisim ana hava yollarının ya da akciğer parankiminin bütünlüğünü bozmuşsa pnömomediastinum ya da pnömotoraksla karşımıza çıkabilir (8). Radyolojik olarak atelektazi, postobstriktif değişiklikler, mediastinal şift ya da pnömomediastinum görülebilir (8). Yabancı cisim check-valve mekanizması oluşturduğundan inspirasyon filmi normaldir, expiriyum filminde etkilenen tarafta havalanma fazlalığı, amfizem, görülür, karşı tarafa mediastinal shift görülebilir (8,9). Zamanla hapsolmuş havanın absorbe olmasıyla radyolojik olarak atelektazi bulgusu ile karşılaşılabilir (9). Bazı yayınlarda bilgisayarlı toraks tomografisi, PA-AC grafisine göre YCA'ler için tanıda daha iyi bir duyarlılık ve özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (31).

4. Tedavi

YCA tanısı konulan hastada yabancı cismin çıkartılması acil bir durumdur (1,22). Çok acil durumlarda hava yolunu güvence altına almak önemlidir (1). Böyle bir durumda acil trakeostomi açılabilir (1). Yapılmaması gereken, ancak refleks olarak ilk başvuru olan yanlış yöntem, çocuğun ağzına parmak sokarak YC çıkartılmaya çalışılmasıdır (2). YCA da tam veya kısmi havayolu tıkanıklığı olan bebeklerde sırtta vurulan darbelerle, yetişkinlerde ise

Haimlich manevrası ile aspire edilen madde çıkartılmaya çalışılmalıdır (1). Tam ya da tama yakın tıkanıklığı olan hastalarda,ambu maskesi ventilasyonu bu vakalarda faydalı olabilir (2). YC distal hava yollarına itebilmesi açısından her ne kadar bir risk varsa da, daha kesin tedaviler denenene kadar hipokseminin ilerlemesini yavaşlatabilir (32). YCA tedavisinde rijit yada flexibl bronkoskopi yapılmalıdır (1,22). YCA da yabancı cisim, klinik ve radyolojik olarak ispatlanmasa bile, kesin tanı için yabancı cismin ekarte edilmesi amacıyla özellikle rijit bronkoskopi gereklidir (8). Şüpheli olgularda bronkoskopi ile kontrolün yapılması gerekmektedir (23,24). Bronkoskopik yöntemlerle çıkartılamayan yabancı cisimler açık ameliyatla çıkartılmalıdır (8).

5. Komplikasyonlar

Genel olarak bu komplikasyonların görülme oranı %22-23' dür (8). Pnömoni literatürde en sık görülen komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (33). Başlıca karşılaşılabilecek komplikasyonları; bronkospazm, laringospazm, subglottik ödem, laringeal ödem, pnömotoraks, pnömomediastinum, hipoksi, larinks ve trakeabronşial yaralanma, mide içeriğinin aspire edilesi ve arrest olarak sayılabilir (23). Ayrıca genel anestezinin ve anesteziye bağlı ilaçların komplikasyonunda bulunmaktadır. Anestezi ve bronkoskopideki artan tecrübeyle birlikte morbidite ve mortalite oranlarının %1'in altına düştüğünün yayınlarda bildirilmesi sevindiricidir (23). YC'nin uzun süre kalması, solunum mukozasında erozyona ve hemoptiziye neden olabilir (2). Olay daha da uzarsa bronşların kronik obstrüksiyonu tekrarlayan pnömoni ve bronşektaziye neden olabilir. Erken müdahale edilebilen vakalarda, YCA'nın neden olabileceği hava yolu inflamasyonu, hemoptizi, bronşektazi, pulmoner atelektazi, asfiksi ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar engellenebilmektedir (31). 3 yaş altıgruptaki çocuklarda kaza ile olan ölümlerin en sık dördüncü nedenidir (34).

Sonuç olarak; YCA da erken tanı ve tedavi ileride karşılaşılabilecek birçok sorundan hastayı kurtaracaktır. Öncelikle çocukların çevresinde aspire edebilecekleri nitelikte cisimler, kuruyemiş, bakliyat taneleri bırakılmamalıdır. Aspirasyon şüphesinde cisim radyolojik yöntemlerle gösterilemese bile, yabancı cismin yokluğunu ispatlamak ve komplikasyonlardan korunmak için bronkoskopi ile kontrol edilmelidir. En önemlisi ise ailelere YCA konusunda sürekli eğitim verilerek bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

6. Referanslar

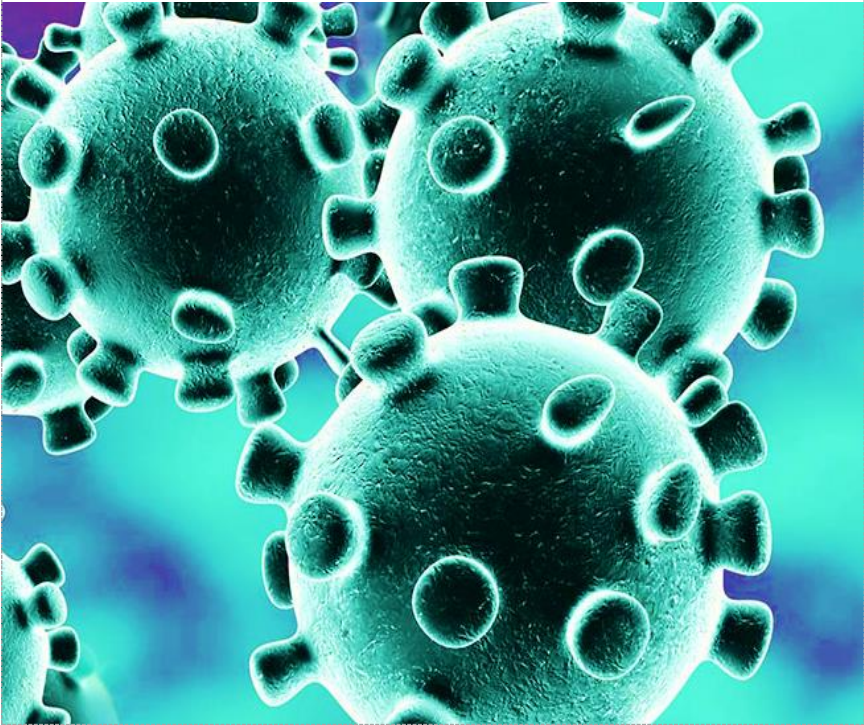
1. Şahin A. Trakeobronşial Yabancı Cisimlere Yaklaşım. In: Eren TŞ, Esme H, Şehitoğulları A, Şahin A, Meteroğlu F (eds). Torasik Cerrahi. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2019: 226-31.

2. Apilioğulları B, Koşal G, Ceran S, Dumanlı A. Çocuklarda Trakeabronşial Yabancı Cisim Aspirasyonları. *Selçuk Med J* 2020;36(3): 238-243. DOI: 10.30733/std.2020.01232.
3. Doğan M, Esen F, Doğan Y, Öztürk S, Demir ÖF, Öztürk MA. Çocukluk Çağındaki Trakeobronşiyal Yabancı Cisim Aspirasyonları. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2019;15:126-30. DOI: 10. 4274/ BTDMJB.galenos.2018.20180216114524.
4. Baram A, Sherzad H, Saeed S, et al. Tracheobronchial foreign bodies in children: The role of emergency rigid bronchoscopy. *Global Pediatric Health* 2017.(4):p 1-6.
5. Mapelli E, Sabhaney V. Stridor and drooling in infants and children. In: Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma O, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015:chap 123.
6. Boufersaoui A, Smati L, Benhalla KN, et al. Foreign body aspiration in children: Experience from 2624 patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2013;77:1683-8.
7. Çelik P, Kaya E, Şakar A, Yorgancıoğlu A. Nadir görülen bir yabancı cisim aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(3): 288-291.
8. Erol MM, Çiftçi H, Döngel İ. Trakea Bronşiyal Yabancı Cisim Aspirasyonlarına Güncel Yaklaşım. *Selçuk Tıp Derg* 2012;28(3): 201-204.
9. Akgül AG. Trakeobronşiyal yabancı cisimler. Yüksel M, Eraslan BA, ed. *Göğüs Cerrahisi*. Nobel Tıp Kitapevi Yayınları, İstanbul, 2015:1085-92.
10. Black RE, Choi KJ, Syme WC, Johnson DG, Matlak ME. Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children. *Am J Surg* 1984;148:778-81.
11. Singh H, Parakh A. Tracheobronchiolforeign body aspiration in children. *Clin Pediatr* 2014;53(5):415-419.
12. Mortellaro VE, Iqbal C, Fu R, Curtis H, Fike FB, St Peter SD. Predictors of Radiolucent Foreign Body Aspiration. *J Pediatr Surg* 2013;48(9):1867-70.
13. Farhad B, Francis V, Charles F, et al. Tracheobronchial foreign bodies: Presentation and management in children and adults. *Chest* 1999;115(5):1357-62.

14. Sünnetçioğlu A, Karadaş S, Ebinç S. Keskin Bir Yabancı Cisim Aspirasyonu: Olgu Sunumu. Van Tıp Dergisi: 20(3): 183-185, 2013.
15. Rafanan AL, Mehta AC. Adult airway foreign body removal. What's new? Clin Chest Med 2001; 22(2):319-330.
16. Dikensoy O, Usalan C, Filiz A. Foreign body aspiration: clinical utility of flexible bronchoscopy. Postgrad Med J 2002; 78(921):399-403.
17. Çelik P, Yorgancıoğlu A, Çelik O. Laringotrakeobronşial yabancı cisim aspirasyonu. KBB Klinikleri 2000; 2:50-56.
18. Smitheringale A. Management of foreignbodies of the tracheobronchial tree. In: Pearson editor. Thoracic surgery. Philadelphia: Churchil Livingstone; 1995. p. 1591-9.
19. Büyükyavuz İ. Çocukluk Çağında Yabancı Cisim Aspirasyonu. Klinik Pediatri 2003;2:47-51.
20. Swanson KL, PrakashUBS, Midthun DE. Flexible bronchoscopic management of airway foreign bodies in children. Chest 2002;121:1695-700.
21. Nakhosteen JA. Tracheobronchial foreign bodies. EurRespir J 1994;7:429-30.
22. Apillioğulları B, Düzgün N, Esmel H, Yavsan M. Headscarf Pin Localized in the Right Main Bronchus and Two Pins in the Abdomen. Eur J Gen Med 2015; 12(1):82-85. DOI : 10.15197/sabad.1.12.16.
23. Gürsu S, Sırmalı M, Gezer S, et al. Tracheobronchial foreign body aspirations in adults. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2006;14(1):38-41.
24. Erikci V, Karacay S, Arıkan A. Foreign body aspiration: A fouryears experience. Ulus Travma Derg 2003;9:45-9.
25. Chapin MM, Rochette LM, Annest JL, Haileyesus T, Corner KA, Smith GA. Non fatal choking food among children 14 years or younger in the United States, 2001-2009. Pediatrics 2013;132(2):275-81.
26. Tomaske M, Gerber AC, Stocker S, et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in children - diagnostic value of symptoms and signs. Swiss Med Wkly 2006;136(33-34):533-8.

27. Foltran F, Ballali S, Passali FM, et al. Foreign bodies in the airways: A meta-analysis of published papers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76 Suppl (1):S12-9.
28. İlçe Z. Tracheobronchial foreign body aspiration in children. *Medical Journal of Kocaeli* 2012;2:47-54.
29. Vane DW, Pritchard J, Colville CW, West KW, Eigen H, Grosfeld JL. Bronchoscopy for aspirated foreign bodies in children. Experience in 131 cases. *Arch Surg* 1988; 123: 885-8.
30. Ikeda M, Himi K, Yamauchi, et al. Use of digital subtraction fluoroscopy do diagnose radiolucent aspirated foreign bodies in infants and children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngo* 2001;61: 233-42.
31. Sahin A, Meteroglu F, Eren S, et al. Inhalation of foreign bodies in children: Experience of 22 years. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:658-63.
32. Lowe DA, Vasquez R, Maniaci V. Foreign body aspiration in children. *Elsevier* 2015;6(3):140-8.
33. McGuirt WF, Holmes KD, Feehs R, Browne JD. Tracheobronchial foreign bodies. *Laryngoscope* 1988; 98: 615-8.
34. Rodríguez H, Passali GC, Gregori D, et al. Management of foreign bodies in the airway and oesophagus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:S84-91.

CHAPTER 06



**Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) And Its Clinical
Outcomes
(Esra Duğral)**

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) And Its Clinical Outcomes

Esra Duğral

*Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences
Physiology Specialist / Chest Diseases Specialist
E-mail: esra.dugral@deu.edu.tr*

Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by the fact that breathing stops or becomes close to stopping during sleep at night, the patient tries to overcome this situation with respiratory effort and is awake (arousal), often accompanied by snoring and daytime sleepiness. The reason why this condition is accepted as a syndrome is that it causes serious side effects on other organ systems in addition to the features listed above. OSAS causes complications in almost all systems, especially the cardiovascular system, through mechanisms of action such as recurrent hypoxia, oxidative stress, systemic inflammation, autonomic nervous system activation. In this article, although OSAS and the most important clinical consequences it causes are included, the main aim is not to miss the diagnosis of OSAS based on the systemic effects in patients who apply for treatment for another reason.

1. OSAS Definition and Epidemiology

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a clinical condition characterized by decreased airflow due to recurrent total obstruction of the upper airways (apnea) or partial obstruction (hypopnea), increased negative intrathoracic pressure, sleep fragmentation, and intermittent hypoxia during sleep. (Drager LF, 2013; AASM, 2014). When occlusions occur during sleep, the airflow stops despite the respiratory effort. Systemic responses that begin with a decrease in oxygen concentration in the blood as a result of respiratory arrest and follow each other cause complications that increase mortality and morbidity. Epidemiological studies on prevalence yield different results from each other. In a review of studies conducted in recent years, the prevalence of OSA in adults was determined as 9%-38%. When examined on the basis of genders, this rate was found to be 6% - 19% for women and 13% - 33% for men (Senaratna C.V, 2017). While symptoms such as fatigue, attention deficit, accidents, depression and anxiety occur in the early period in untreated OSAS patients, serious complications such as hypertension (HT),

heart failure, cardiac arrhythmias, coronary artery disease, stroke, obesity, metabolic and endocrinological problems occur in the late period. OSAS should be considered as a public health problem, the incidence of which increases with age and causes serious complications (Fiedorczuk P, 2020).

2. OSAS Pathophysiology

Repetitive obstructions during sleep lead to the development of resistance in the upper airway and accompanying increased respiratory effort. During apnea and hypopnea, a decrease in oxygen saturation occurs as a result of cessation or reduction of airflow. The resulting hypoxia stimulates the chemoreceptors in the carotid body and an increase in respiratory effort begins. However, due to the obstruction in the upper airway, this effort turns into a difficult effort and causes an increase in negative pressure in the thorax. Venous blood return (preload) from the periphery to the heart increases. Enlargement occurs in the right atrium due to increased volume. After the right atrium, enlargement begins in the right ventricle and the interventricular septum is pushed towards the left ventricle due to increased volume and pressure. (Shiomi T, 1991) Left ventricular volume decreases and cardiac output decreases (Shamsuzzaman 2003). In the chronic period, left heart functions deteriorate as a result of difficulties in both filling and relaxation of the left ventricle. Peripheral vasoconstriction occurs due to decreased circulation and this causes an increase in afterload. Negative intrathoracic pressure due to recurrent upper airway obstructions causes an increase in the workload of the heart and ventricular hypertrophy in the chronic period. The incidence of myocardial ischemia, heart failure, and cardiac arrhythmia increases due to decreased coronary artery blood circulation and hypertrophied heart muscle (Parker JD, 1999). Due to the pressure and volume changes, hypertrophy of cardiac muscle fibers as well as fibrosis and remodeling occur in the atria and ventricles (Dematteis M, 2008). The increased respiratory effort caused by recurrent apneas and hypopneas causes activation of the sympathetic nervous system and increased peripheral vasoconstriction. As a result of hypoxia attacks that occur during the night, oxygen radicals are formed, oxidative stress occurs and causes the onset of systemic inflammation (Ryan S, 2009). Inflammatory mediators released cause endothelial disruptions and widespread metabolic dysfunction (Kanbay A. 2020).

OSAS causes serious complications in many systems, especially in the cardiovascular system, as a result of recurrent episodes of hypoxia, increased cardiac load, systemic inflammation and activation of the sympathetic system. Studies have shown that OSAS is an independent risk factor for cardiovascular diseases (McNicholas WT,2007).

3. OSAS and the Cardiovascular System (CVS)

Although hypoxia and sympathetic system activation caused by OSAS affect all systems, the most severe complications are seen in the cardiovascular system. When the predisposing factors of both sleep apnea syndrome and CVS diseases are examined, factors such as advanced age, obesity, metabolic syndrome are valid for both diseases. It is difficult to investigate the effects of OSAS as an independent factor on CVS due to common predisposing factors. For this reason, in some studies to detect OSAS-related CVS diseases, the recovery rates of existing cardiac diseases in OSAS patients who received positive airway pressure (PAP: positive airway pressure) therapy were studied (Collen J, 2020). Preload-afterload increase and peripheral vasoconstriction caused by sleep apnea syndrome cause remodeling in cardiac muscles due to mechanical stress. Atrial enlargement and fibrosis may be seen, especially in those with concomitant heart disease. CVS diseases are one of the main causes of mortality worldwide and represent 30% of all global deaths. Therefore, the increased risk of cardiovascular diseases in OSA patients is an important condition that should be closely monitored (Gonzaga C, 2015).

3.1. Hypertension (HT)

Hypoxia attacks and increased sympathetic activity increase peripheral vasoconstriction, inflammation due to oxidative stress, and endothelial damage caused by released inflammatory mediators cause a predisposition to atherosclerosis in the vascular structure. As a result of these changes in the vascular bed, it is usual to increase the incidence of hypertension in sleep apnea patients. Studies show that the risk of developing HT increases within 4 years in moderate and severe OSA patients (Peppard PE, 2000). It is known that approximately 50-60% of sleep apnea patients have HT and 30% of HT patients have OSAS (J. Hedner, 2006). The incidence of OSA is increasing in patients with treatment-resistant HT (Gonzaga CC, 2010). The condition known as the “Dipping phenomenon”, where the blood pressure normally decreases by 10% at night compared to the value measured during the daytime, disappeared in OSA patients (Non-Dipping Phenomenon) (Nagata K, 2008).

3.2. Cardiac Arrhythmias

Cardiac preload and afterload increase as a result of repetitive occlusions and increased respiratory effort during the night. As the heart is exposed to an increase in volume and pressure, tension and hypertrophy develop in the heart muscle. Mechanical changes in the atria can disrupt electrical conduction and facilitate the development of atrial fibrillation (Digby GC, 2012). Studies have shown that the incidence of atrial fibrillation in patients

with OSA is 4.8%, while this rate is 0.9% in normal people (Collen J, 2020). Cardiac arrhythmias are seen in approximately 30-60% of patients with OSAS. Common arrhythmias include bradycardia, tachyarrhythmia, ventricular extrasystoles, atrial fibrillation, atrio-ventricular block. During apnea-hypopnea attacks, increased intrathoracic pressure causes tension in the heart muscle wall and intrathoracic vascular structures, while hypoxia acts on chemoreceptors, causing tachyarrhythmic rhythm disorders with sympathetic activity that develops as a reflex response first (Yıldız O, 2020).

3.3. Heart Failure and Pulmonary Hypertension

In OSA patients, increased negative intrathoracic pressure causes the blood in the peripheral and pulmonary vascular bed to return to the right heart and increase the workload of the heart. Due to the increase in volume and pressure, the right side of the heart enlarges and decreases the volume and output of the left heart through the interventricular septum. Sympathetic system activation occurs with hypoxia attacks and vasoconstriction occurs as a reflex response. Pulmonary hypertension begins to develop due to vasoconstriction and hypoxia in the pulmonary vascular bed (Sajkov D, 1999). The risk of developing pulmonary hypertension was found to be 17%-52% in studies (Kanbay A. 2020). With the continuation of recurrent hypoxia and sympathetic system activation in the chronic period, remodeling develops in the heart muscle, whose workload gradually increases. As a result of insufficient nutrition of the stretched and enlarged muscles, deterioration in both systolic and diastolic functions occurs and heart failure becomes evident. Sympathetic system activation also causes the Renin-Angiotensin system to work in the kidneys. As a result, aldosterone production increases (Kasai T, 2012). Heart failure worsens as a result of increased water and salt intake from the kidneys (Abbasi A, 2021).

3.4. OSAS and Coronary Artery Disease

Recurrent episodes of hypoxia during the night reduce oxygen transport to the tissues and cause the formation of oxygen radicals. Increasing radicals increase oxidative stress and cause oxidative damage to proteins and lipids. After the damage, systemic inflammation occurs due to loss of endothelial function and release of inflammatory mediators. Inflammation, recurrent hypoxia, systemic HT, and increased sympathetic activity facilitate the formation of atherosclerosis in the vascular bed (Fiedorczuk P, 2020). Studies show that OSAS is an independent risk factor for coronary artery disease (Berger S, 2013). Increased cardiac complications as a result of oxidative stress-related atherosclerosis OSA It is one of the most important causes of increased morbidity and mortality (Lavie L, 2002).

4. OSAS and the Endocrine System

It is thought that hypoxia and sympathetic system activation in sleep-disordered respiratory diseases contribute to the formation of diabetes by increasing insulin resistance and glucose intolerance (Kim NH, 2012). In animal experiments, it has been shown that one of the causes of fatty liver is recurrent hypoxia attacks (Drager L.F., 2011). Improper glucose control in patients with OSA indicates that this disease is an independent factor in the development of diabetes (Punjabi NM, 2004; Priou P 2012). Visceral adiposity and insulin resistance increase due to recurrent hypoxia, oxidative stress, systemic inflammation, and sympathetic system activation so that obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome formation are facilitated (Vgontzas AN, 2005). In addition, it has been shown that OSAS is seen more frequently in patients with DM and the risk of DM increases 2-7 times in patients with OSAS (W.K. Al-Delaimy, 2002). OSAS incidence is around 50-60% in obese patients with metabolic syndrome (Drager L.F, 2010).

In the case of upper airway narrowing while awake, this situation is prevented by conscious contraction of the muscles that keep the airway open (Schwab R.J., 2003). However, this control mechanism on the upper airway is lifted due to the relaxation of the muscles during sleep. In the presence of obesity, the risk of airway obstruction increases as there will be expansion in volume in the soft tissues. Because with the increase of visceral adipose tissue, inflammatory mediators released from this tissue increase. These mediators cause the development of insulin resistance and subsequently an increase in the concentration of insulin in the circulation. As a result of the growth hormone-like effect of insulin, the formation of stenosis in the upper airways becomes inevitable (Vgontzas AN, 2005). In addition, visceral fat accumulated in the abdomen causes a decrease in lung volumes by compressing the diaphragm in the lying position (Isono S, 2012).

5. OSAS and Neuro-psychiatric System

Frequent awakenings occur in OSA patients due to nocturnal apnea and hypopnea attacks. Some of these awakenings may be remembered by the patient, but some of them may not be noticed because there are arousal-sized awakenings followed at the EEG level. As a result of frequent sleep interruptions, waking up tired with morning headache, tendency to sleep during the day, weakness and reluctance, forgetfulness, poor concentration, uncontrolled anger, anxiety, depression are observed (Aloia MS, 2005). All these findings not only reduce the quality of life, but also increase the risk of accidents at home, on the road or at work.

The nervous system is one of the areas most susceptible to hypoxia. Recurrent hypoxia in OSA causes nervous system cells to receive insufficient

oxygen, and decreased circulation as a result of increased vasoconstriction causes insufficient glucose uptake. In patients with OSA, complications such as heart failure, arrhythmias, coronary artery disease, and high blood pressure may occur simultaneously. In this situation, an increase in cerebrovascular events (bleeding or occlusion) is usual. Studies have shown that there is a 2-fold increase in cerebrovascular events in OSA patients (Kanbay A. 2020).

6. OSAS and Pulmonary System

Overlap Syndrome is the condition in which OSAS is seen together with chronic lung diseases such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), asthma, and interstitial lung diseases. OSAS / COPD coexistence is the most common among these diseases. It is accepted that bronchial narrowing, increased secretion, inflamed airways and edema in the upper respiratory tract in chronic lung diseases contribute to OSAS. It is thought that mortality and morbidity may increase especially in the case of right cardiac overload caused by COPD and cardiac complications of OSAS (Ioachimescu OC, 2013; Kanbay A. 2020).

7. References:

- AASM (2014), American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2014.
- Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, Meghrajani V, Sharma S, Kamholz S, Kupfer Y., (2021) A comprehensive review of obstructive sleep apnea., *Sleep Sci.* 2021 Apr-Jun;14(2):142-154. doi: 10.5935/1984-0063.20200056.
- Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP (2005) Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2005; 6: 1115- 21.
- Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. (2013) Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 90-8.
- Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A., (2020) Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders!, *Sleep Breath.* 2020 Dec;24(4):1299-1313. doi: 10.1007/s11325-019- 01945-w.
- Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, et al. (2008) Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-35.

- Digby GC, Baranchuk A (2012) Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 8(4):265–272.
- Drager L.F, H.F. Lopes, C. Maki-Nunes, et al., (2010). The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome, *PLoS One*, 5 (2010), p. e12065.
- Drager L.F, J. Li, C. Reinke, S. Bevans-Fonti, J.C. Jun, V.Y. Polotsky, (2011) Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity, *Obesity (Silver Spring)*, 19 (2011), pp. 2167-2174.
- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G (2013), Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome., *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045.
- Fiedorczuk P, Stróżyński A, Olszewska E.,(2020) Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated with Cardiovascular Complications?—Systematic Review *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3734; doi:10.3390/jcm9113734.
- Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, (2010) Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 : 363-368.
- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D., (2015) Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases., *J Hum Hypertens*. 2015 Dec;29(12):705-12. doi: 10.1038/jhh.2015.15.
- Ioachimescu OC, Teodorescu M.(2013) Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology* 2013; 18: 421-31.
- Isono S, (2012), Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway, *Respirology*, 17, pp. 32-42.
- J. Hedner, K. Bengtsson-Boström, Y. Peker, L. Grote, L. Råstam, U. Lindblad.,(2006) Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case–control, *European Respiratory Journal* study 2006 27: 564-570; DOI: 10.1183/ 09031936.06.00042105.
- Kanbay A. (2020) Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları. In:A Mirici, E Babaoğlu, P Mutlu, O Köktürk. editors. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. İstanbul: Kare Yayıncılık; 2020. p.155-170.

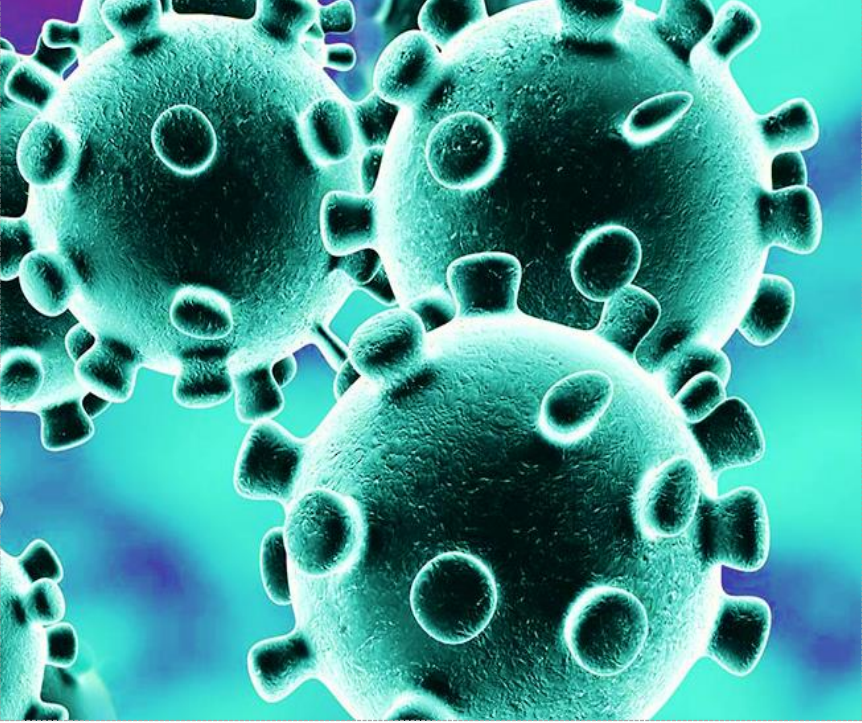
- Kasai T, Floras JS, Bradley TD. (2012) Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-10.
- Kim NH (2012). Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 268–272.
- Lavie L, (2002) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Oxidative Stress Disorders, *Sleep Medicine Reviews*, 2002 p:1-17.
- McNicholas WT, Bonsignore MR.(2007) Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29:156-78.
- Nagata K, Osada N, Shimazaki M, et al. (2008) Diurnal blood pressure variation in patients with sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2008; 31: 185-91.
- Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, et al.(1999) Acute and chronic effects of airway obstruction on left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1888-96.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342(19) :1378–1384
- Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau MP et al. (2012), Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1902–1906.)
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE et al. (2004) Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521–530.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT.(2009) Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64: 631-36.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy R. (1999), Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1518-26.
- Schwab R.J., M. Pasirstein, R. Pierson, et al.,(2003), Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging, *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (2003), pp. 522-530.

- Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J., Lowe A.J., Campbell B.E., Matheson M.C., Hamilton G.S., Dharmage S.C. (2017), Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* 2017; 34:70–81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. (2003) Obstructive sleep apnea: implications for cardiovascular disease. *JAMA* 2003; 107: 1671-78
- Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. (1991) Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-02
- Vgontzas AN, Bixler EO, (2005), Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.
- W.K. Al-Delaimy, J.E. Manson, W.C. Willett, M.J. Stampfer, F.B. Hu (2002), Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study *Am J Epidemiol*, 155 (2002), pp. 387-393
- Yıldız O, Şenel GB, Karadeniz D, (2020) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Rhythm Disorders, *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2020;Suppl:80-86, DOI: 10.4274/jtstm.galenos.2020.57441

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 07



**Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması
(Çiğdem Aytekin)**

Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması

Çiğdem Aytekin

*Hacettepe Üniversitesi,
E-mail: cgdmc@hacettepe.edu.tr*

1. Giriş

Hastaneye yatış durumu çocuk için evinden, kendisine bakım verenlerinden, kardeşlerinden ayrı kalması ve günlük rutinleri ile aktivitelerinin kesintiye uğraması anlamını taşımaktadır (Delvecchio, Salcuni, Lis, Germani & Di Riso, 2019; Godino-Ianez, Martos-Cabrera, Suleiman-Martos, Gomez-Urquiza, Vargas-Roman, Membrive-Jimenez & Albendin-Garcia, 2020; Lulğjuraj & Maneval, 2021). Her ne kadar çocuklar eski sağlıklarına kavuşmak için hastaneye yatıyor olsa da, hastane yatışı hem çocuk hem de aile için genellikle psikolojik ve duygusal olarak üzüntü verici bir durumdur (Basak, Momaya, Guo & Rathi, 2019; Clemens, 2020; Coyne, 2006; Gillard, 2019; Lulğjuraj & Maneval, 2021; Kundu, Dolan-Oves, Dimmers, Towle & Doorenbos, 2013; Lookabaugh & Ballard, 2018). Bir anlamda, çocuk için hastane “geleneklerine, diline, programlarına uyum sağlamayı öğrenmeleri gereken yabancı bir ülke” gibidir (Rokach, 2016). Bunla birlikte, hastanede kaldığı ortam ise çocuk için “soğuk ve tıbbi” bir ortamda kalma; tıbbi incelemeler, ağrı ve bilinmezlik korkularıyla yüzleşme, kontrol ve güvenlik kaybı ile ilişkilendirilebilmektedir. Alan yazın, hastane yaşantısı olan çocuklarda aşırı stresin/sıkıntılı durumların, kısa süreçte tıbbi işlemlerin tamamlanmasını nasıl riske attığını; uzun süreçte ise gelecekte yapılması gereken tıbbi tedavilerin kabul edilmesinde zorluklara neden olabileceğinin altını çizmektedir. Diğer taraftan, hastaneye yatış gibi kaygı uyandıran deneyimler çocukların fiziksel büyüme, kişilik ve duygusal gelişimini de etkileyebilmektedir (Delvecchio, Salcuni, Lis, Germani & Di Riso, 2019; Kaminski, Pellino & Wish, 2002; Longhi & Pickett, 2008; Said, Salleh, Bakar & Mohamad, 2005; Silva, Santos, Floriano, Damiao, Campos & Rossato, 2017). Hastanede yatan çocukların bu süreçteki duygusal ve davranışsal tepkilerine ilişkin bildirilen en eski gözlemler de oldukça endişe vericidir. Buna ilişkin uygulamacıların aktarıma göre çocukların hastanede yatış sürecinde verdikleri tepkiler öfke, asabilik, saldırganlık, panikleme, kayıtsız kalma, çığlık atma, ağlama, karşı gelme eğilimi, duygusuzluk şeklinde belirtilmiştir (Peterson, Farmer, Harbeck & Chaney, 1990). Bu noktada, çocukların bu süreçte yaş grupları ve gelişim özellikleri dikkate alınarak psikososyal ve gelişimsel açıdan desteklenmesinin ne derecede

önemli olduğu açığa çıkmaktadır. Cohen'e göre (2007; akt. Beickert & Mora, 2017) çocuklar bu sürece etkili şekilde hazırlandığında ve duygusal olarak desteklenmiş hissettiklerinde daha çok işbirliği içinde olacaklardır, bu durum da tıbbi işlemlerin başarılı şekilde tamamlanmasına ve uzun süreli tedaviye uyum sağlanmasına katkıda bulunmuş olacaktır.

Alan yazına bakıldığında, özellikle United State ve Kanada'da, genellikle çocuk ve ailelerinin hastane yaşantısına hazırlanması ve desteklenmesi sürecinin Çocuk Yaşam Hizmetleri (Child Life Services), Çocuk Yaşam Müdahaleleri (Child Life Interventions) ve Çocuk Yaşam Programları (Child Life Programs) terimleriyle daha çok ele alındığı; bu konudaki çalışmaları yürüten personellerin ise Çocuk Yaşam Uzmanları (Child Life Specialists/Professionals) olarak isimlendirildiği görülebilmektedir (Association of Child Life Professionals, 2021a; Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006).

Çocuğun tıbbi durumuna nasıl tepki vereceği ve bundan nasıl etkileneceği yaş, başa çıkma stili ve mizaç gibi çocuğun karakteristik özellikleri, prosedürel değişkenler ile ebeveyn kaygısı ve kaygı yönetimi gibi ebeveyne ait değişkenler olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Çocuk yaşam uzmanları da bu faktörleri ayırt etmek ve bunlara bağlı olarak hastalara özgü müdahaleleri oluşturmak üzere eğitim almaktadırlar (Diener, Lofgren, Isabella, Chansong Choi & Gourley, 2019). *American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care* ve *Child Life Council* çocuk yaşam uzmanlarını, hastalara ve ailelerine yüksek kalitede pediatrik sağlık bakımı sağlanmasında temel bileşen olarak beyan etmiştir (Hagiwara, 2015; Romito, Jewell, Jackson, AAP Committee on Hospital Care & Association of Child Life Professionals, 2021). Aynı şekilde çocuk yaşam hizmetleri de çoğu çocuk hastanelerinde standartlaşmıştır (Child Life Council, 2008). Ayrıca, hastaların ve ebeveynlerin deneyimlerinin yanı sıra, araştırmalar da çocuk yaşam hizmetlerinin pediatrik bakımın kalite ve çıktılarını geliştirdiğini ileri sürmektedir (Weinberger, Butler, McGee, Schumacher & Brown, 2017).

Çocuk yaşam hizmetlerinin kapsamı ve çocuk yaşam uzmanlarının görev tanımlarına bakıldığında, Ülkemizde Çocuk Gelişimci mesleğine eşdeğer olarak değerlendirilebilir. Türkiye'de çocuk gelişimi alanında lisans eğitimi vermek üzere açılan ilk bölüm/program *Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gelişimi Bölümü*'dür. Çocuk gelişimcilerin ilk olarak, 1968 yılında Hacettepe Üniversitesi bünyesinde kurulmuş olan çocuk gelişimi bölümünden lisans derecesiyle mezun olup, 1972 yılında bu mesleği icra etmeye başladıkları söylenebilir. Çocuk gelişimcilerin mesleki sorumlulukları; 0-18 yaş grubundaki normal gelişim gösteren, özel gereksinimli, hastanede yatan ve korunmaya muhtaç çocukların gelişimlerini değerlendirerek destekleyici programlar geliştirmek; çocukların gelişimsel tanılamalarını yaparak eklettik bir bakış açısıyla gelişimi destekleyici uygun programlar planlama, ailelere

yönelik çocuk odaklı danışmanlık verme, gelişimsel sapma gösterdiği belirlenen çocuklara yönelik gelişimi destekleyici uygun önlemleri çocuk, aile ve eğitimci çerçevesinde ele alma gibi hizmetleri yerine getirmek olarak belirtilmektedir. Ayrıca, özel eğitim alanında da çocuk ve aile için gerekli önlemleri gelişimsel bakış açısıyla ele alarak ilgili diğer profesyonellerle multidisipliner/transdisipliner yaklaşım çerçevesinde çalışarak hizmetlerini gerçekleştirmektedirler (Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, 2021).

Özellikle sağlık kuruluşlarında görev yapan çocuk gelişimcilerin 22.05.2014 tarihinde yayımlanan 29007 sayılı “Sağlık Meslek Mensupları ile Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik”te (T.C. Resmi Gazete, t.y.) yer alan görev tanımlarının da, çocuk yaşam uzmanlarının görevleri ile paralel olduğu söylenebilir. Bu yönetmeliğe göre, sağlık hizmetlerinde çalışan çocuk gelişimcilerin görev tanımları aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- Çocukların zihinsel, dil, motor, öz bakım, sosyal ve duygusal gelişimlerini değerlendirerek çocuğun ihtiyacına yönelik gelişim destek programlarını hazırlar ve uygular.
- Sağlık kurumlarında çocuğun uyum ve gelişimine uygun ortamın hazırlanmasında görev alır.
- Riskli bebek ve çocuk izlemlerinde ilgili uzman gözetiminde görev alır ve gelişimi destekleyici çalışmaları yürütür.
- Çocuk gelişimi ile ilgili materyallerin tasarımını planlar ve yapar.
- Aileye çocuk gelişimine yönelik eğitim verir.

Tüm bu bilgiler çerçevesinde, bu derleme çalışmasında çocukların hastane yaşantısına hazırlanması sürecinde, çocuk yaşam hizmetleri/müdahaleleri temelinde bu alanda çalışan uzmanların nasıl çalışmalar yürüttüğüne genel olarak değinilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, çocuk yaşam hizmetleri/müdahalelerinin kısa tarihçesi ile yurt dışında çocuk yaşam uzmanlarının nasıl tanımlandığı hakkında genel bilgilere yer verilmiş olup çocuk yaşam uzmanlarıyla bağdaştırılarak çocuk gelişimciler tarafından da sağlık kuruluşlarında çocukları hastane yaşantısına hazırlama sürecinde yürütülen/yürütülebilecek çalışmalarla ilgili genel bilgiler ele alınmıştır.

1.1. Çocuk Yaşam Hizmetlerinin/Müdahalelerinin Tarihçesi

Çocuk yaşam programlarının hikâyesinin 1920’lerde, o zamanlarda “play ladies” olarak isimlendirilen ilk çocuk yaşam uzmanlarının oyunu *tıbbi işlemler ve tedavilerle ilişkili kaygı ve korkuları hafifletmek, hastane yatışı süresince optimal gelişimi teşvik etmek için bir araç* olarak tanımlamasıyla

başladığı belirtilmektedir. Michigan'daki *Mott's Children's Hospital* ve *Babies and Children's Hospital of New York* gibi kuruluşlar, oyun programlarını oluşturan ilk sağlık bakım kuruluşları arasında gösterilmektedir (1922 ve 1929 yıllarında). Gelişimsel olarak uygun eğitim ve işlemlere yönelik hazırlık kapsamındaki bu oyun programları aracılığıyla pediatrik sağlık bakım deneyimleri dönüşüme uğramıştır (Beickert & Mora, 2017). Emma Plank'ın ise 1955 yılında en eski çocuk yaşam programını *Cleveland City Hospital*'da oluşturduğu belirtilmektedir (Vilas, 2009). Sağlık bakımı alanındaki bu ilk oyun uzmanları 1965 yılında kendi deneyimlerini ve yaşadıkları zorlukları alandaki diğer uzmanlarla paylaşmışlar; süreç içerisinde çeşitli disiplinleri kapsayan, daha çocuk dostu pediatrik çevreler oluşturmak için bir girişim yaparak profesyonel bir organizasyonun geliştirilmesine gereksinim olduğunu kabul etmişlerdir (Beickert & Mora, 2017). Bunun sonucu olarak, bu öncü kadınlar *The Association for the Well Being of Hospitalized Children and Their Families* ismi verilen kuruluşu oluşturmuşlardır. Bu kuruluş daha sonrasında resmi olarak 1967 yılında *Association for the Care of Children in Hospitals (ACCH)* olarak isimlendirilmiş, 1979 yılında ise yeniden isimlendirilerek *Association for the Care of Children's Health* adını almıştır. Bu kuruluşun üyeleri doktorlar, hemşireler, çocuk yaşam uzmanları, ebeveynler ile çocuk ve ailelerle çalışan diğer sağlık uzmanlarını kapsamıştır. Çocuk yaşam uzmanları 1970'li yıllarda çocuklarla yaptıkları çalışmaların teorik temellerini, profesyonel uygulamaların esas öğelerini ve öğrencileri uzmanlığa hazırlayan eğitim programlarının gerekliliklerini tanımlamak için işbirliği içinde çalışmışlardır. Böylece, çocuk yaşam programlarının sayısı hızla artmış ve üniversiteler hastanede yatan çocuklarla çalışmak üzere öğrencileri hazırlamak için hastane stajlarını içeren akademik müfredatlar geliştirmiştir (Association of Child Life Professionals, 2021a). 1970'ler süresince de yaygınlığı devam eden çocuk yaşam programlarının gelişimi 1982 yılında akreditasyon kuruluşu olan *Child Life Council*'in (Çocuk Yaşam Konseyi) kurulmasıyla sonuçlanmıştır. "Çocuk yaşam" programları isminin kullanılmasıyla, bu alandaki uzmanlar yaşamın çeşitli zorluklarıyla karşı karşıya kalan çocukların duygusal ve psikososyal bakımını sağlayacak çok sayıda ortamda/alanda çalışmışlardır. Neredeyse 50 yıl sonra, çocuk yaşam uzmanları sadece genel pediatrik tesislerde değil ayrıca doğal afetler sürecinde, mahkeme salonlarında, kamplarda ve özel uygulamalarda çocuklara yardım eden uzmanlar olarak dünya çapında tanınır hale gelmişlerdir. *Child Life Council*, 2015 yılında kuruluşun konumunun ve üyelerinin başarılarının devam etmesini sağlamak için yeniden markalaşma sürecini üstlenmiştir. Yeniden markalaşma çabaları sonucunda, 2016 yılında kuruluşun adı resmi olarak *Association of Child Life Professionals* olarak değişmiştir (Beickert & Mora, 2017). Çocuk yaşam konseyinin kurulmasıyla birlikte, çocuk yaşam uzmanlarına yönelik uygulama standardı sağlamak için mesleki

sertifikalandırma yöntemi benimsenmiş ve 1998 yılına kadar standartlaştırılmış *Çocuk Yaşam Uzmanı Sertifika Sınavı* uygulanmıştır. 1980'lerin sonunda ise kapsamlı kriterler ve destekleyici dokümanlar ortaya konmuştur: program değerlendirme araçları, mesleki yeterlilik gereksinimleri, bir çocuk yaşam programının nasıl başlatılacağına ana hatları, klinik uygulama standartları, eğitime hazırlık standartları (Association of Child Life Professionals, 2021a). Tüm bu sürece bakıldığında, *Child Life Council*'in, United States, Kanada ve farklı ülkelerdeki (İngiltere, Romanya, İsrail, ve Japonya gibi) hastanelerde 500'den fazla programı olduğu belirtilmektedir (Vilas, 2009).

1.2. Çocuk Yaşam Uzmanı Kimdir?

Çocuk Yaşam Konseyi (Child Life Council, 2008) çocuk yaşam uzmanlarını oyun, hazırlık-egitim ve kendini ifade etme aktiviteleri aracılığıyla çocuğun yaşadığı zorluklarla etkili şekilde başa çıkmasını destekleyen, çocuk gelişimi ile ilgili alanlarda en az lisans derecesine sahip uzmanlar olarak tanımlamaktadır. Çocuk yaşam uzmanları, stres altındaki çocuklara ve ailelerine gelişimsel, eğitimsel ve terapötik müdahaleler sağlama konusunda yeterliliğe sahiplerdir (Vilas, 2009; Weinberger, Butler, McGee, Schumacher & Brown, 2017; Lowenstein, Cervenka, Mitchell, Stewart, Kossoff & Kelley, 2018; Hall, Patel, Thomas, Richards, Rogers & Pruitt, 2018). Dolayısıyla, ailelere duygusal açıdan destek sağlamakta, özellikle sağlık bakımı ve hastane yatışı gibi geniş bir yelpazede zorlayıcı deneyimlerle karşı karşıya kalan çocukların optimal düzeyde gelişimlerini desteklemektedirler. Çocukların iyi oluşunun ailenin desteklenmesiyle ilişkili olduğunu bilerek, bu uzmanlar ailelere, kardeşlere ve ailenin diğer üyelerine de bilgi vermekte, destek sağlamakta ve rehberlik etmektedirler. Ayrıca, çocuk yaşam uzmanları, stres altındaki çocuğun gereksinimleri konusunda bakım verenlerin, yöneticilerin ve kamuoyunun eğitiminde oldukça önemli bir rol oynamaktadırlar. Pediatrik sağlık bakımının önemli bir bileşeni olan bu uzmanlar; doktorlar, hemşireler, sosyal çalışmacılar, terapistler, danışmanlar, öğretmenler, ebeveynler ve diğer üyeleri de içeren interdisipliner bir takımın üyeleri gibi çalışmaktadırlar (Child Life Council, 2008). Çocuk yaşam uzmanları; çocuk yaşamı, çocuk gelişimi veya ilişkili diğer alanlarda lisans derecesine sahip olmak kaydı ile resmi bir sertifika programına katılarak, çocuk gelişimi alanında ileri düzeyde bilgiye sahip olup *Sertifikalı Çocuk Yaşam Uzmanı* olarak sağlık bakımı ekibiyle çalışmalarını sürdürebilmektedirler (Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020; Children's Hospital of Michigan, t.y.; LeBlanc, Naugler, Morrison, Parker & Chambers 2014).

Günümüze bakıldığında çocuk yaşam uzmanlarının rolü, sadece oyun ve gelişimsel gereksinimlerle sınırlı kalmayıp ayrıca oyunu diğer tıbbi

uzmanlarla birlikte, acıyı azaltmak ve işbirliğini arttırmak için kullanmaya odaklanmak üzere evrilmiştir (Beickert & Mora, 2017). Dünya Sağlık Örgütü (2018; akt. Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020), kronik hastalığa sahip çocukların yeteneklerini teşvik etmek ve güçlendirmek için pediatrik sağlık bakımı ortamlarına oyun ve eğlencenin dahil edilmesini önermektedir. Potansiyel olarak korkutucu olayları anlamlandırmak ve hastalık veya hastalığın yönetilmesiyle ilgili yanlış anlamaların düzeltilmesini sağlamak için bu tür oyun temelli çabalar, çocuğun tıbbi durumları ve çocukla ilgili tedavi protokollerini öğrenmesini teşvik edebilir. Bu bağlamda da çocuk yaşam uzmanları, çocuklarla yürüttükleri çalışmalarda oyun temelli stratejileri kullanmaktadırlar (Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020). Çocuk yaşam uzmanları, çocuk gelişimi alanındaki eğitimlerini çocukların içinde buldukları sıkıntılı durumları azaltmak ve çocuğun düşünceleri hakkında bir öngörü sağlamak için kullanırlar. Genel olarak amaçları, aile merkezli bakım modelini uygularken gelişimsel uygunluk çerçevesinde duygusal ve manevi destek sağlamak, eğitim vermek ve gelişimi desteklemektir. Çocuk yaşam uzmanları, çocukla ilgili bilgileri nazikçe alır ve bu bilgileri çocuğun yaşını, bireysel gelişimini, başa çıkma stratejilerini, müdahale türlerini ve öngörülen diğer hastaneye bağlı stres faktörlerini dikkate alan bireyselleştirilmiş aile merkezli bakım planına uygularlar (Basak, Momaya, Guo & Rathi, 2019).

Çocuk Yaşam Konseyi, çocuk yaşam uzmanlarının rollerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır (Child Life Council, 2008; Hagiwara, 2015):

- Oyunu ve çeşitli tedavi edici/terapötik teknikleri kullanarak çocukların ve ailelerinin hastane sürecine alışmasını desteklemek, çocukların endişe ve korkularını hafifletmek,
- Kaygı ve stresi hafifletici bir yaklaşım ile çocukların yaşına uygun dil kullanarak, çocukları bilişsel ve duygusal olarak tıbbi işlemlere hazırlamak,
- Aile merkezli bakımı benimsemek,
- Sağlık bakımı deneyimlerine karşı negatif tepkileri azaltmak için çocuklara bunlarla başa çıkma becerilerini öğretmek,
- Bilhassa hastane yatışı ve kronik hastalık gibi gelişiminin sekteye uğrama riski bulunan çocukların gelişimsel becerilerini değerlendirmek, gözlemek ve desteklemek,
- Çocuğun hastalığı veya travmasından etkilenebilecek diğer çocukların veya kardeşlerin gereksinimlerini gözetmek,
- Kabul öncesi hastane turlarını, kaynakları ve ayakta tedavi gören ailelerle konsültasyonları yönetmek,

- Ailelere yas ve yakınının ölümü konularında yüzleşebilmeleri konusunda destek sağlamak,
- Özel etkinlikler, eğlenceler ve aktiviteler düzenleyerek çocukları ve aileleri dahil etmek, onlara enerji/destek vermek,
- İnterdisipliner takım üyelerine ve ebeveynlere yönelik eğitim ve kaynaklar sunmak.

Pediatri uzmanları ve hemşireler ile yardımcı destek ekibin çok değerli çalışmalarına ek olarak, çocuk yaşam uzmanları hastanedeki personellere bazı konularda verebilecekleri eğitimlerle çocuklar ve personeller için gereksiz endişeleri de sınırlandırabilirler. Çocuk yaşam uzmanları bu anlamda şu konular hakkında eğitimler verebilir: (1)yabancılara, yeni/ilginç tıbbi ekipmanlara ve hastane yatışına karşı çocukların gelişimlerine özgü tepkileri, (2)daha az tehditkâr ve dürüst bir dil kullanarak tüm yaş grubundaki çocuklara olayları açıklarken kullanılacak iletişim becerileri, (3)çocukların gelişimsel dönemlerine göre belirli bireysel kaygıları (Beickert & Mora, 2017).

Bununla birlikte, yine Çocuk Yaşam Konseyi (2006) çocuk yaşam uzmanları tarafından uygulanan yaygın çocuk yaşam hizmetlerini/müdahaleleri şu şekilde tanımlamıştır (akt. Hagiwara, 2015; LeBlanc, Naugler, Morrison, Parker & Chambers, 2014): çocuğu psikolojik olarak hazırlama, normleştirme, prosedürlerle ilgili destek, gelişimsel destek, tıbbi oyun, ifade edici oyun, ebeveyn desteği, kardeş desteği, acıya yönelik destek, diğer oyun programları. Çocuk yaşam uzmanları bu müdahaleleri bireysel veya grup çalışmaları olarak uygulamaktadırlar. Ayrıca, bu uzmanların kullandıkları değerlendirme değişkenleri ve müdahaleler, Çocuk Yaşam Konseyi Klinik Uygulama Standartlarına (Child Life Council Standads of Clinical Practice) dayanmaktadır (LeBlanc, Naugler, Morrison, Parker & Chambers 2014). Bu uygulama standartları; bebekler, çocuklar, gençler, kardeşler ve aileler ile yürütülecek çocuk yaşam hizmetlerinin kriterlerini belirlemektedir. Bu amaca yönelik klinik uygulama standartları ise şu şekilde belirtilmiştir: (1)psikososyal bakımı en üst düzeyde profesyonellikle sağlamak, (2)psikososyal bakımın sağlanmasında çocuk yaşam hizmetlerinin işlevlerini tanımlamak, (3)çocuk yaşam hizmetlerinin yönetilmesi ve uygulanması için profesyonel beklentiler oluşturmak, (4)çocuk yaşam programları ve hizmetlerinin geliştirilmesi için kuruluşlara ve bireylere rehberlik hizmeti sunmak. İlgili dokümanda; çocuk yaşam hizmetlerine yönelik planlama, çocuk yaşam yönetimi, çocuk yaşam hizmetleri, çocuk yaşam öğrencilerinin eğitimi, personel, profesyonel hazırlık ve geliştirme, hizmetlere yönelik işbirlikçi yaklaşım, dokümantasyon, finansman ve imkânlar, araştırma olmak üzere toplam on başlık altında, her bir alana yönelik standartlar ve açıklamalarına yer verilmiştir (Association of

Child Life Professionals, 2021b). Ayrıca, LeBlanc ve arkadaşlarının aktarımına göre, bazı alanlarda çalışan çocuk yaşam uzmanları çalışmalarında Skinner ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Child Life Assessment Intervention Plan'ı (CLAIP – Çocuk Yaşamı Müdahale Değerlendirme Planı) kullanmaktadır. Buna göre, çocuk yaşam önceliği olarak belirlenen hastalar bazı durumları gösterip göstermediğine göre değerlendirilmektedir: (1)sağlık bakımına karşı negatif tepki var veya yok, (2)gelişimsel olarak hassas yani bir gelişimsel geriliği var veya sağlık hizmeti deneyimleri mevcut gelişimleri için risk oluşturuyor. Bu değerlendirme yapıldıktan sonra çocuk yaşam bakım planı bu bireyler için uygulanmaktadır (akt. LeBlanc, Naugler, Morrison, Parker & Chambers 2014).

Çocuk yaşam uzmanları, hem sağlık bakım ortamlarında hem de toplumsal ortamlarda çalışmakta ve çocuğa verilen bakımı etkilemektedirler. Sertifikalı çocuk yaşam uzmanları yoğun bakım üniteleri dahil pediatrik yatan hasta ünitelerinde; acil servis, radyoloji ve görüntüleme, özel bakım klinikleri, davranış ve rehabilitasyon tesislerini içeren ayakta tedavi alanlarında görev yapmaktadırlar. Ayrıca, toplumsal sosyal yardım programları, özel uygulamalar, darülaceze hizmetleri, ev sağlığı, sağlık bakımı ihtiyacı olan çocuklar için kamplar, özel tıbbi ve dış muayeneleri, yetişkin hastaların çocuklarına hizmetler gibi diğer ortamlarda/alanlarda da çalışmaktadırlar (Association of Child Life Professionals, 2021a).

1.3. Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması Sürecinde Genel Yaklaşımlar

Çocuğun bu sürece hazırlanmasındaki temel amaç, tıbbi işlemlerden geçecek olan çocuğun korku ve endişelerini azaltmak, gelecekteki sağlık bakımı ile ilgili zorluklara karşı uzun süreli başa çıkma ve uyum sağlama becerilerini desteklemektir (Koller, 2008; Dolidze, Smith & Tchanturia, 2013). Etkisiz bir hazırlık süreci de dahil olmak üzere, uzun süreli olumsuz tıbbi deneyimlere maruz kalmak post-travmatik stres, korkularda artış ve işbirliği davranışlarının azalması gibi şiddetli etkiler bırakabilir. Hastane yaşantısına hazırlayıcı programlara katılımın, hem işlemlerden hemen önce hem de işlem sonrası ve hatta bir ay sonrasında çocukların yaşadığı negatif psikolojik sekel oluşumunu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (Koller, 2008). Çocuğun hazırlanacağı tıbbi işlemin ne olduğu gözetilmeksizin, yaygın olarak bilinen çalışma bulguları çocuğu hastane yaşantısına etkili şekilde hazırlamanın anahtar öğelerini şu şekilde vurgulamaktadır: (1)çocuğun gelişimine uygun bilgi sağlamak, (2)verilen bilgiler veya olaylarla ilgili duygularını ifade etmeyi ve soru sormayı teşvik etmek, (3)sağlık bakım uzmanlarıyla güvene dayalı bir ilişki kurmak ve (4)ebeveynlerin veya diğer önemli aile üyelerinin katılımını sağlamak

(Koller, 2008; Boles, 2016; Romito, Jewell, Jackson, AAP Committee on Hospital Care & Association of Child Life Professionals, 2021).

Çocuğun gelişimine uygun olarak gerekli bilgileri paylaşmanın en önemli özelliği, açık ve doğru mesaj vermeyi içerir. Tıbbi işlemlerle ilgili verilecek bilgi, tıbbi işlemin neden yapılacağını yanı sıra yapılacak tıbbi işlem süresince neler olacağını da mümkün olduğunca kapsmalıdır. Buna ek olarak, açıklamalar çocuğun görme, işitme, koklama ve hissetme gibi deneyimlemeyi bekleyebileceği duyuları kapsayacak şekilde olmalıdır. Bilgi paylaşmanın bir parçası olarak, korku ve kaygıyı iyileştirmeyi amaçlayan başa çıkma teknikleri de sunulmalıdır. Çocuğa tanıtılacak başa çıkma tekniği; yapılacak tıbbi işleme, çocuğun gelişimsel düzeyine ve öncelikli başa çıkma tarzına bağlı olarak değişmelidir. Etkili başa çıkma tekniklerinin; görsel ve işitsel olarak dikkati başka yöne çekme, dokunsal uyarım, sayma ve şarkı söyleme ile sözel etkileşim kurma gibi teknikleri içerdiği belirtilmektedir (Koller, 2008; Dolidze, Smith & Tchanturia, 2013). Derin nefes alma, gelişimsel olarak uygun oyuncaklar, elektronik cihazlar ve yönlendirmeli hayal kurma da özellikle ağrı yönetiminde kullanılan dikkati başka yöne çekme teknikleri olarak çocuk yaşam uzmanları tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (Beickert & Mora, 2017).

Hastane yaşantısına hazırlama sürecinde, potansiyel stres etkenlerinin ön görülmesi, yanlış anlamlandırmaların ve korkuların belirlenmesi gerekir. Bu durum sağlık bakım uzmanlarının, çocuğun gelişimsel düzeyine göre yüz ifadeleri ve diğer sözel olmayan iletişim şekilleri gibi çeşitli ipuçlarına da dikkat etmelerini gerektirmektedir (Koller, 2008; Dolidze, Smith & Tchanturia, 2013). Ayrıca, çocukların ve ailelerin sağlıkla ilgili önceki deneyimlerinin bu sürece verecekleri tepkileri etkileyeceği, uzmanlar tarafından unutulmaması gereken bir diğer unsurdur. Çocuğun ağırlı işlemler ve ağrı kontrolü yaklaşımlarına ilişkin geçmiş deneyimleri hakkında bilgi edinmek tıbbi veri toplama sürecinin önemli bir parçasıdır. Bu geçmiş deneyimlere ilişkin bilgileri edinerek uzmanlar gerekli durumlarda çocuğun başa çıkma becerilerini destekleyici ek müdahaleleri de belirleyebilirler (Stephens, Barkey & Hall, 1999).

Hazırlayıcı programlar, çocuğun kendi sağlık bakım ekibiyle güvene dayalı bir ilişki geliştirebileceği bağlamı/şartları sunabilmelidir. Çocuğa doğru bilgilerin sağlanması, başa çıkma tekniklerinin öğretilmesi ve çocuğun duygusal olarak ifade etmeye teşvik edilmesi yoluyla, çocuk yaşam uzmanları/çocuk gelişimciler çocukla destekleyici ve güvene dayalı ilişkiler kurmaya hazır olacaklardır (Koller, 2008).

Hastaneye hazırlayıcı müdahaleler/hizmetler kapsamında kullanılan dilin, tekniklerin ve materyallerin çocuğun gelişimsel düzeyine, kişiliğine ve her bir çocuk ile ailesine özgü olan deneyimlere göre adapte edilmesi

gerekmektedir. Sadece sözel açıklamalar yerine öğrenme, uygulamalı yöntemlerle sağlanmalıdır. Fotoğraflar, diyagramlar, operasyon veya tedavi alanlarına yönelik geziler, gerçek ve taklit tıbbi ekipmanlar, çeşitli modeller (oyuncak bebekler, kuklalar) bu süreçte öğrenmeyi pekiştirmek ve çocuğu aktif şekilde dahil etmek için kullanılmaktadır (Romito, Jewell, Jackson, AAP Committee on Hospital Care & Association of Child Life Professionals, 2021).

Çocukların hastane yaşantısına hazırlanmasında, hastaneye yatış öncesinde ve yatış süresince oyun, psikolojik olarak hazırlama, tıbbi işlemlere hazırlama, aile desteği sunma gibi kanıt temelli ve gelişime uygun müdahaleler ile eğitimsel hizmetler ön plana çıkmaktadır (Lookabaugh & Ballard, 2018). Literatürde yer alan bilimsel çalışmalar da göstermektedir ki, bu tür müdahaleler daha az duygusal sıkıntılar yaşanması, hastanede yatış süreciyle daha iyi başa çıkabilme, yapılacak işlemlerin daha net olarak anlaşılması, ağrı kesicilerin daha az kullanılması, hastanede kalış süresinin azalması, çocuklarda korku oluşumunun azalması ve ailelerin memnuniyet durumlarının artması ile sonuçlanmaktadır (Lookabaugh & Ballard, 2018; Vilas, 2009; Diener, Lofgren, Isabella, Chansong Choi & Gourley, 2019). Brower ve arkadaşlarının (akt. Diener, Lofgren, Isabella, Chansong Choi & Gourley, 2019) 2006 yılında 5-11 yaş arasındaki 142 çocukla yürüttükleri çalışmada, günü birlik yapılacak cerrahi müdahaleye yönelik tıbbi işlemlere hazırlık müdahalesini incelemişlerdir. Çalışma kapsamında hem cerrah hem de hastalar körleme yöntemi ile müdahale gruplarına dahil edilmiştir. Sonuç olarak ise, müdahale edilmeyen gruptaki hastalara göre tıbbi işlemlere hazırlık çalışması yapılan gruptaki çocukların önemli derecede kaygılarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada ise, yine hastane yaşantısına hazırlanmaya yönelik herhangi bir müdahale yapılmayan çocuklarla karşılaştırıldığında; tıbbi işlemlere hazırlık ve dikkati başka yöne çekmeye ilişkin çocuk yaşam müdahalesi uygulamasının, 3-13 yaş grubundaki çocukların acil serviste travmatik yaralanmaya ilişkin aldıkları tedavileri sırasında yaşadıkları zorlukları hem gözlenen durumlarına hem de ebeveyn bildirimlerine göre azalttığı görülmüştür (Diener, Lofgren, Isabella, Chansong Choi & Gourley, 2019). Sistematik gözden geçirmeye yönelik yürütülen bir çalışmanın sonucu da ameliyata psikolojik olarak hazırlanan çocuklarda formal bir hazırlık yapılmayan çocuklara göre daha az negatif semptom görüldüğünü ortaya koymuştur (Romito, Jewell, Jackson, AAP Committee on Hospital Care & Association of Child Life Professionals, 2021). Bu sonuçlar, çocuğun hastane yaşantısına hazırlanmasının önemini ve çocuk üzerindeki pozitif etkisini kanıtı dayalı olarak da göstermektedir.

Çocukların hastane yaşantısına hazırlanmasında kapsayıcı amaç çocuk olsa da, ailenin de bu sürece dahil edilmesi ve desteklenmesi önemli bir gerekliliktir. Özellikle de ebeveynlerin kaygı durumunun çocuğun kaygı

durumuyla pozitif yönde ilişkili olduğu dikkate alındığında, ailenin kaygısı da önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (Lookabaugh & Ballard, 2018). Bu noktada da hastalar, aileleri ve sağlık bakım uzmanları arasındaki işbirliğine dayanan *Hasta ve Aile Merkezli Bakım* önem kazanmaktadır. American Academy of Pediatrics (APA), çocukların hastane yaşantısına hazırlanmasında önemli bir rol üstlenen çocuk yaşam uzmanlarını bu açıdan, “her bir çocuğun bakımında aile katılımının desteklenmesi için hastalar, kardeşleri ve ebeveynler ile terapötik ilişkilerin kurulmasında” da anahtar öge olarak kabul etmiştir (Lookabaugh & Ballard, 2018; Dadlez, Bisono, Williams, Rosenthal & Hametz, 2018). Ailelerin bu sürece dahil edilerek çocuk-aile-uzman işbirliğini sağlamada ve ailelerin yaşadıkları stres durumlarıyla ilgili destek olmada önemli olan hasta ve aile merkezli bakımın prensipleri ise şu şekilde sıralanmaktadır: (1)her bir çocuğu ve aile üyelerini dinlemek ve saygı göstermek, (2)çocuğun ve ailenin bireysel gereksinimlerine göre uyarlanmış esnek kurumsal politikaları ve bunları sağlayıcı uygulamaları garanti etmek, (3)dürüst ve tarafsız bilgi paylaşımı, (4)formal ve informal destek sağlamak, (5)sağlık bakımının her düzeyinde hastalar ve ailelerle işbirliği yapmak ve (6)çocukların ve ailelerin bireysel güçlü yanlarını tanımak ve geliştirmek. Çocukların hastane yaşantısına hazırlanması sürecinde bu prensipler dikkate alınarak verilen hizmetler aracılığıyla ailelerin de kaygıları azaltılabilecek, dolaylı olarak bu durum çocukları da pozitif yönde etkileyebilecektir (Lookabaugh & Ballard, 2018; Everhart, Haskell & Khan, 2019).

Tüm bu süreç düşünüldüğünde, uygun olduğunda ebeveynlerin hastaneye yatış sürecine dahil olmasının teşvik edilmesi, yine uygun olduğunda çocuğun tıbbi bakımından sorumlu ekip üyelerinin çocuğun sahip olduğu bağlanma nesnelere (sevdiği oyuncak gibi) yanında bulundurmasına izin vermesi için teşvik edilmesi ve çocuk için rahat bir konumlandırmanın sağlanması çocukla ilgili çıktılar üzerinde olumlu bir etki bırakabilecektir (Lookabaugh & Ballard, 2018).

1.4. Çocukların Hastane Yaşantısına Hazırlanması Sürecinde Genel Olarak Kullanılan Müdahaleler (Çocuk Yaşam Hizmetleri/ Müdahaleleri)

Gelişimsel Olarak Uygun Oyun

Oyun, çocuk için hem bilindik hem de güven verici olduğundan çocuk yaşam hizmetlerinin birincil yöntemidir (Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006). Örneğin bir çalışmada, hastanede yatmayan çocuklara göre, hastanede yatan çocuklar stresli deneyimlerle başa çıkmada oyunu daha sıklıkla kullandıklarını belirtmişlerdir (Delvecchio, Salcuni, Lis, Germani & Di Riso, 2019). Oyun çocukların öğrenmesini ve gelişimini destekleyen;

sağlıklı olma ve değişen ortamlara uyum sağlamanın temelini oluşturan, strese başa çıkmada psikolojik bir mekanizma sunan ve sonraki yaşamda başarının temelini oluşturan sosyal becerileri de destekleyen önemli bir aktivitedir (Gillard, 2019; Williams, Brik, Petkus & Clark, 2021). Oyun sağlık bakımı ile ilgili deneyimlerin daha az göz korkutucu olmasına ve daha rahat geçirilmesine; ayrıca çocuğun bilinmeyen durumlarla yüzleşmesine, duygularını ve endişelerini ifade etmesine, daha rahat ve güvende hissetmesine, tıbbi yöntemlere aşına olmasına ve karar vermesine yardımcı olabilir (Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006; Godino-Ianez, Martos-Cabrera, Suleiman-Martos, Gomez-Urquiza, Vargas-Roman, Membrive-Jimenez & Albendin-Garcia, 2020). Çocuk yaşam programları; yataklı tıbbi ve cerrahi alanlarda, yoğun bakım servislerinde, polikliniklerde, acil servislerde, ameliyat öncesi bekleme alanlarında, radyoloji bölümlerinde, laboratuvar bekleme odalarında ve kardeş bakım merkezlerinde oyun oynama fırsatları sunmaktadır. Oyun, pediatriye yatan birçok yaş grubuna göre adapte edilebilmektedir. Küçük yaş grubu çocuklara hayali oyun fırsatı verilirken, okul dönemi çocuklar kurallı oyunlar oynayabilirler. Ergenler ise, akranlarıyla olan ilişkilerini internet erişimi aracılığıyla hastane dışında devam ettirmek isteyeceklerdir; onlar için hastane içinde yeni arkadaşlıklar kurmaları için fırsatlar sunulması önemli olacaktır. Gelişimsel olarak uygun oyunlarla bağlantılı olarak, yaratıcı veya dışavurumcu sanat (müzik terapi, sanat terapisi, drama, video çalışmaları, yaratıcı yazarlık gibi) ve okuma etkinlikleri, çocukların kaygılarını hafifletmede ve normal gelişimlerini bozacak sağlık bakımıyla ilgili olasılıkları azaltmada yardımcı diğer yöntemlerdir. Ayrıca, hastanede yatan çocuklar için hayvan destekli terapi, terapötik palyaçoluk veya elektronik ağlar gibi yardımcı programlar, çocuk yaşam hizmetleriyle birlikte kullanıldığında her yaşta çocuk hasta için ek destekleyici etkinlikler sağlamaktadır (Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006). Hayvan destekli terapilerin, hastalara motivasyonel, eğitimsel, terapötik ve eğlenceli faydalar sağlaması bakımından sağlık bakım uzmanları tarafından uygun maliyetli bir müdahale olarak sağlık bakım ortamlarında desteklendiği de belirtilmektedir (Branson, Boss, Padhye, Trötscher & Ward, 2019).

Tıbbi Oyun

Çocukların duygularıyla başa çıkması için, çocuk yaşam uzmanları sıklıkla tıbbi oyunu kullanmaktadır. Bu çocuk-yönlendirmeli oyun, çocuğun aktif olmasına ve kendi deneyimleri üzerinde kontrolü sağlamasına izin verir, yani çocuğun kendi tıbbi bakımıyla ilgili süreci deneyimleyerek keşfetmesini sağlayabilir (Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006; Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020). Tıbbi oyun, oyuncaklar veya tıbbi malzemelerin eğlenceli, keşfedici ve öğretici bir yolla kullanımını içeren bir çocuk yaşam müdahalesi/hizmetidir (Ortiz La Banca, Butler, Volkening

& Laffel, 2020). Bu tür tıbbi oyun deneyimleri, çocukların endişeleri ve sağlık hizmetiyle ilgili algıları hakkında bir fikir verebilir. Çocuk yönlendirmeli tıbbi oyuna; tıbbi gereçlerin keşfedilmesi, dramatik oyun, tıbbi konuları tasvir eden oyunlar veya bulmacalar, bandaj bantları-dil çubukları veya şırıngalar gibi tıbbi malzemelerin kullanıldığı yaratıcı sanat çalışmaları örnek verilebilir (Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006). Kullanılmayan iğnesiz bir şırınga ile boyama yapma veya plastik bir kan tüpünden parıltılı bir sihirli değnek yapma, şeker hastası bir çocuğun bir oyuncak bebeğe insülin pompası takması veya dolgu bir hayvan oyuncağın kan şekeri seviyesini ölçüyormuş gibi yapması yine tıbbi oyuna örnektir (Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020). Bu tür faaliyetler, her yaşta çocuk hastanın tehdit edici bir duruma daha fazla aşinalık ile yaklaşmasını ve gelecekteki zorlu deneyimler için bir temel oluşturmaya yardımcı olacak hakimiyet duygusunu kazanmasını sağlayacaktır (Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006).

Terapötik Oyun

Terapötik oyun, başa çıkma ile ilgili problemlerin düzeltilmesinde hastane temelli bir müdahale yöntemi olarak tanımlanabilir. Hastane bağlamında terapötik oyun, çocukların kontrolü yeniden kazanması, kaygılarıyla ilgili duygularını ifade etmesi, hastanedeki işlemlerle ilgili bilgi edinmesi, tıbbi işlemlere hazırlanması, onların pasif acı çeken kişilerden kendi bakımlarında aktif olan ajanlara dönüştürülmesi amacıyla kullanılmaktadır (Rae, Worchel, Upchurc, Sanner & Daniel, 1989). Terapötik oyun, yapılandırılmış bir oyun türü olup eğitimi almış bir uzman tarafından uygulanmaktadır. Terapötik oyun uzmanının amacı, çocuğun yaşına aşına olmayan durumlarla ilgili deneyimler sonucu oluşan gerginlik ve kaygıları açığa çıkarmak; böylece hastane yatışı süresince hastalık ve hastaneye yatıştan kaynaklı strese karşı fiziksel iyi oluş durumunu ve duygusal rahatlamayı desteklemektir (Silva, Santos, Floriano, Damiao, Campos, Rossato, 2017). Terapötik oyunda uzmanlar yine sanat, müzik, oyuncak bebekle oynama, hikaye anlatımı, kukla gösterisi gibi yöntemleri kullanarak çocukların psikolojik olarak uyumunu desteklemektedirler; yapılan çalışmalar da hastanede yatan çocuklar üzerinde bu oyunların pozitif etkiler yarattığını göstermiştir. Terapötik oyunun etkililiği için, uzmanların çocuğun koşulsuz kabul edildiğini hissedebileceği bir ortam hazırlaması gerekmektedir; uzman çocuğa karşı sıcaklık duygularını iletğinde ve çocuğun hem negatif hem pozitif duygularını kabul ettiğinde bu çevre oluşmuş olacaktır (Williams, Brik, Petkus & Clark, 2021). Terapötik oyun üç şekilde sınıflandırılabilir: çocuğu yapılacak işlemin nasıl olacağına dair eğitmek yoluyla onu işlemlere yönelik hazırlamayı amaçlayan *Eğitimsel/Yaratıcı Terapötik Oyun*; çocuğun kendi kapasitesi doğrultusunda psikolojik işlevlerin kullanımına yönelik çocuğun potansiyelini geliştirmeyi ve güçlendirmeyi amaçlayan *Yetkilendirici (Capacitating) Terapötik Oyun* ve

Dramatik Terapötik Oyun (Silva, Santos, Floriano, Damiao, Campos, Rossato, 2017). Özellikle dramatik terapötik oyun, sözel olmayan deneyimlerin yanı sıra, duyguların dışı vurulmasını, gerginliklerin hafiflemesini ve stresli durumların altını çizerek korkuların ifade edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu oyun türü tekniği, çocuğun hastaneye yatış sürecinde deneyimlediği durumları dramatize etmesine fırsat vermeyi ve sağlık uzmanlarından birinin veya bir aile üyesinin rolünü üstlendiğini farz etmeyi içermektedir. Bu şekilde çocuk oyun süresince çeşitli rolleri oynayarak kendisini üzen problemlere çözümler bulabilir. Rol oyununda, aile ve hastane personelini temsil eden oyuncak bebekler, gerçek olmayan hastane ekipmanları veya gerçek ekipmanlar ve günlük yaşamlarında karşılaştıkları nesnelere kullanılabilir (Silva, Santos, Floriano, Damiao, Campos, Rossato, 2017)

Tıbbi İşlemlere Yönelik Destek

Çocuk yaşam uzmanları, çocukların kan alımı, röntgen çekimi, ilaç alımı, enjeksiyon gibi tıbbi işlemlere yönelik başa çıkma becerilerini destekleyici aktiviteler yürütmektedirler. Bu konuda, çocukları yaklaşan tıbbi işlemler için hazırlayarak ve tıbbi işlemler esnasında onları cesaretlendirip dikkatlerini dağıtarak desteklemektedirler. Tıbbi işlemlere hazırlık sürecinde, uzmanlar işlemin tüm basamaklarını aktararak, çocuğun yapılacak işlemle ilgili hakimiyet duygusunun gelişmesini ve böylece kaygısının azaltılmasını sağlamaktadırlar. Bu süreçte de yine oyuncak bebekler, dolgu hayvan oyuncaklar ve tıbbi ekipmanlar kullanılarak işlemlerin nasıl olacağı oyun temelli bir yolla sunulmakta; resimli kitaplar, baloncuklar, sihirli değnekler, tablet bilgisayarlar gibi materyaller kullanılarak çocukların ilgisi çekilmekte ve dikkatleri dağıtılabilmektedir (Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020).

Ameliyata Hazırlık

Ameliyat deneyimi; bilinmeyen rutinleri, kıyafetler, ekipmanlar, ışıklar, sesler, hastaneye özgü kokular ile birlikte, çocuklar ve aileleri için aşırı derecede stres verici olabilir (Justus, Wilson, Walther, Wyles, Rode & Lim-Sulit, 2006).

1980'lerin sonunda konuyla ilgili literatürde, ameliyat sürecine etkili bir hazırlık çalışmasında modelleme (örneğin, benzer süreci anlatan bir film gösterisi, benzer bir süreçten geçen başka hasta ile görüşme), tıbbi ekipmanların kullanıldığı oyun deneyimleri (tıbbi oyun) aracılığıyla başa çıkma becerilerinin öğretilmesi ve prosedür ile olaylar hakkında bilgi sağlanması gibi müdahalelerin sunulması gerektiği vurgulanmıştır. Stewart ve arkadaşları (1994; akt. Justus, Wilson, Walther, Wyles, Rode & Lim-Sulit, 2006), ameliyata hazırlık programlarını; film ve videoları, slayt gösterilerini,

boyama kitaplarını, fotoğraf albümlerini, kukla gösterilerini, ameliyathaneye yapılan gezi turlarını, bazı durumlarda ise taklidi oluşturulmuş bir ameliyathanede oyun terapisi uygulanmasını içerecek şekilde tanımlamışlardır. Ayrıca, Noble ve arkadaşları da (1997; akt. Justus, Wilson, Walther, Wyles, Rode & Lim-Sulit, 2006), çocuk doktorunun odasında destekleyici bir çevrede veya ebeveynlerin gözetiminde ev ortamında çocukların bu konudaki korkularını ortaya çıkarmalarının teşvik edilmesini tavsiye etmiştir. Ameliyat öncesi hazırlık programlarında, çocukları ameliyata hazırlamak için kullanılan yöntemler şu şekilde toparlanabilir: (a)ameliyat öncesi görecekleri yerlerin gezilmesi, (b)ameliyat veya anesteziyle ilgili filmler, (c)slayt gösterileri, (d)boyama kitapları (ticari olarak satılan kitaplar veya hastanelerin kendi tasarlamış oldukları kitaplar olabilir), (e)diğer çocukların deneyimlerini kronolojik olarak yansıtan fotoğraf albümleri veya resimli kitaplar, (f)kukla gösterileri, (g)gerçek tıbbi malzemelerden faydalanılan tıbbi oyun, (h)psikoëğitimsel materyaller, (i)hastaneyle ilgili popüler çocuk kitapları, (i)masa oyunları, (j)kolaj veya çizim içeren sanat terapisi teknikleri, (k)rahatlama ve başa çıkma egzersizleri (Justus, Wilson, Walther, Wyles, Rode & Lim-Sulit, 2006).

Sağlık Eğitimi

Çocuk yaşam uzmanları, genel sağlık konuları, sağlık personeli veya çocuğun sahip olduğu kronik hastalık konusunda yine oyun ve diğer teknikleri kullanarak çocuklara genel bilgiler sunabilmektedirler. Örneğin, diyabet hastası çocuklarla yürütölen bir çalışmada “tıbbi gizemli kutu” oyunu kullanılarak çocuğun içinde diyabet ile ilgili gereçler bulunan kutuya elini sokması ve eline gelen gerecin ne olduğunu tahmin etmesi istenmektedir (Ortiz La Banca, Butler, Volkening & Laffel, 2020). Bu şekilde çocuğa kendi tedavi sürecinde kullanılan yöntemler, ne işe yaradıkları, neden gerektiği gibi sağlığı ile ilgili bilgiler verilebilmektedir.

Aile Desteği

Ebeveynler çocukların hayatlarındaki ilk model aldıkları kişilerdir. Ebeveynler stres veya kaygıya ilişkin bir işaret verdiklerinde çocuklar bu duygusal ipuçlarını alarak benzer davranış veya tepkileri gösterebilmektedirler. Eğer ebeveynlere kendileri için yeterli bir bilgilendirme yapılabilir, kendi çocuklarının tıbbi işleme yönelik katıldığı eğitim programına dahil edilebilir, oyun temelli müdahale veya cerrahi geziler gibi diğer hazırlayıcı programlara aktif katılımcı olabilirlerse daha az stresli olabilirler. Ebeveynlere soru sormaları için birçok kez fırsat verilmeli, çocuklarının bakımı ile ilgili kararlara dahil edilmeli, kendileri ve çocukları için başa çıkma stratejileri hakkında düşündürölmelidirler. Ek olarak, ebeveynlere çocuklarıyla ilgili süreçte nerede nasıl duracakları, yaşayacakları

olayların sırası, çocuklarına nasıl yardımcı olabilecekleri konusunda da yönlendirme yapılabilir (Boles, 2016; Child Life Council & Committee on Hospital Care, 2006). Çocuk yaşam uzmanları bu süreçte ailelere psikososyal destek ve başa çıkma stratejilerini sağlayarak çocuklarının hastalık ve tedavi sürecine uyum sağlamalarını desteklemektedir. Bu bağlamda, ailelerin çocuklarının tedaviye tepkilerini anlamalarına yardımcı olabilmekte, tıbbi işlemler süresince çocuklarını rahatlatma veya yönlendirme konusunda stratejiler paylaşarak ve ebeveyn-çocuk oyun oturumları planlayarak ebeveynleri bakım rolleri ile ilgili destekleyebilmektedirler. Aynı zamanda, aile üyeleriyle interdisipliner bakım takımı arasındaki iletişimi güçlendirmenin yanında, çocuk yaşam uzmanları hasta bakım sürecine aile katılımını teşvik etme ve bunu kolaylaştırma sürecinde de çok önemli bir rol oynamaktadırlar. Ebeveynlerin yanı sıra, hasta çocuğun kardeşine yönelik destek de oldukça önemlidir. Kardeş desteği genel olarak, ilk hastane ziyaretine yönelik kardeşin/kardeşlerin hazırlanmasını ve hasta çocuğun hastanede kalış süresince devam eden duygusal destek sağlanmasını kapsamaktadır (Romito, Jewell, Jackson, AAP Committee on Hospital Care & Association of Child Life Professionals, 2021).

Tüm bu genel yaklaşımların yanı sıra alan yazında, alternatif yöntemlerle çocukların hastane yaşantısına uyumu ile ilgili çalışmalar yapıldığı da görülmektedir. Reiki, yoga, video konferans, sosyal robotlar bu yöntemlere örnek verilebilir (Kundu, Dolan-Oves, Dimmers, Towle & Doorenbos, 2013; Diorio, Ekstrand, Hesser, O'Sullivan, Lee, Schechter & Sung, 2016; Logan, Breazeal, Goodwin, Jeong, O'Connell, Smith-Freedman, Heathers & Weinstock, 2019).

2. Sonuç ve Öneriler

Hastane yaşantısının bir çocuk için olumsuz etkilerinin olduğu/olacağı birçok çalışmada belirtilmektedir. Bu noktada çocukların bu sürece hazırlanması ve birçok faktör göz önüne alınarak en uygun şekilde desteklenmesi önem arz etmektedir. Özellikle yurt dışında çocuk yaşam uzmanları, ülkemizde ise bu mesleğe eşdeğer sayılabilecek çocuk gelişimcilerin yürüttüğü veya yürüteceği müdahale çalışmaları son derece kritiktir. Bu kapsamda; çocukların hastane yaşantısına hazırlanması sürecinde yürütülen hizmetlerde/müdahalelerde oyunun temel araç olarak kullanılması, çocuklarla kurulacak iletişimin sıcaklığı ve güvene dayalı olması, kullanılan dil, gelişime uygun yaklaşımlar, ailelerin sürece katılması ve aile merkezli bakımın benimsenmesi, çocuğun gelişiminin hastane ortamında da desteklenmeye devam etmesi, çocuğun ve ailenin bireysel özellikleri ile önceki deneyimlerinin dikkate alınması, çocuğa ve aileye uygun yaklaşımlarla gerekli bilgilerin verilmesi gibi kriterlerin önemsendiği görülmektedir. Çocukların hastane yaşantısına hazırlanması sürecinde bu

kriterlerin kullanıldığı genel yaklaşımlar ise tıbbi oyun, gelişimsel oyun, terapötik oyun, tıbbi işlemlere yönelik destek, ameliyata hazırlık, sağlık eğitimi, aile desteği şeklinde sıralanabilmektedir. Tüm bu müdahale çalışmalarının çocukların ve ailelerin sürece hazırlanmasında pozitif yönde etkili olacağı aşikar olmakla birlikte literatürde de olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmaların mevcut olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; (a)tıbbi işlemlere hazırlanan çocuklar daha az kaygı ve korku yaşamakta ve uzun süreçte medikal zorluklara daha iyi uyum sağlayabilmektedir, (b)hastanede eğitilmiş bir uzmanla terapötik oyun müdahalesine katılan çocuklar duygusal zorlukları daha az göstermekte, işbirliği artmakta ve daha az negatif psikolojik tepki vermektedir, (c)çocuk yaşam müdahaleleri hastane deneyimlerini daha az göz korkutucu ve ürkütücü hale getirmekte, gelişimi desteklemekte, çocukların işbirliğini arttırabilmekte, prosedürel ve prosedür sonrası ağrılarının azaltılmasına yardımcı olabilmektedir, (d)ebeveynlerin veya bakım verenlerin davranış ve kaygı düzeyleri çocukların hastane yaşantısına nasıl tepki vereceği ile son derece ilişkilidir, dolayısıyla aile üyelerine destek sağlanması çocuk hastaların psikososyal çıktılarına geliştirmektedir (Association of Child Life Professionals, 2011; Lookabaugh & Ballard, 2018).

Hastane yaşantısı ve bu süreçte yaşanan deneyimlerin, çocukların gelişimini ve ilerleyen dönemlerde karşılaşılabilecekleri sağlık bakım hizmetlerine yönelik tepki ve algılarını etkileyeceği literatürde de vurgulanmaktadır. Bu açıdan, gelişimlerinin sekteye uğrama riski çocuklar için önemli bir risk faktörüdür, dolayısıyla çocukların bu süreçte gelişimlerinin desteklenmeye devam etmesi ve hastane yaşantısına uyum sağlamalarının desteklenmesi son derece kritik olacaktır. Bunun için, Ülkemizde de çocuk yaşam hizmetleri kapsamında standartlar geliştirilmesi, uygulamaya konulması ve her çocuğun bu destekten faydalanmasının sağlanmasının son derece önemli bir misyon olacağı düşünülmektedir. Bilimsel çalışmalar temelinde gerekli çalışmaların daha fazla yapılması, sonuçlarının yetkili birimlerle paylaşılarak uygulamaya dönük çözümler üretilmesi için gerekli çabaların ortaya konulması çocukların geleceği, gelişimi, sağlıklı nesillerin devamı açısından önemli olacaktır. Bu konuda, çocukların bu sürece hazırlanmasında görev alacak uzmanların doktorlar, hemşireler ve diğer tıbbi bakım uzmanları ile işbirliği içinde çalışmasına yönelik gerekli önlemlerin alınması ve çocuk yaşam müdahalesi planı çerçevesinde daha işlevsel protokollerin yapılması önerilebilir.

3. Kaynaklar

- Association of Child Life Professionals (2021a). History of the Association of Child Life Professionals (ACLP). 22 Ekim 2021 tarihinde <https://www.childlife.org/about-aclp/news/history-of-aclp> adresinden erişildi.
- Association of Child Life Professionals (2021b). Standards of Clinical Practice. 22 Ekim 2021 tarihinde https://www.childlife.org/docs/default-source/aclp-official-documents/4-standards-of-clinical-practice.pdf?sfvrsn=893e8c4d_2 adresinden erişildi.
- Association of Child Life Professionals (2011). Child Life: Empowering Children and Families. 18 Ekim 2021 tarihinde <https://www.childlife.org/docs/default-source/the-child-life-profession/flyer-childlife-2011.pdf> adresinden erişildi.
- Basak, R. B., Momaya, R., Guo, J. & Rathi, P. (2019). Role of Child Life Specialists in Pediatric Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 58(4), 735-737.
- Beickert, K. & Mora, K. (2017). Transforming the Pediatric Experience: The Story of Child Life. *Pediatric Annals*, 46(9), e345-e351. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170810-01>
- Boles, J. (2016). Preparing Children and Families for Procedures or Surgery. *Pediatric Nursing*, 42(3), 147-149.
- Branson, S. M., Boss, L., Padhye, N. S., Trötscher, T. & Ward, A. (2019). Effects of Animal-assisted Activities on Biobehavioral Stress Responses in Hospitalized Children: A Randomized Controlled Study. *Journal of Pediatric Nursing*, 36(2017), 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.05.00>
- Child Life Council (2008). Child Life: Empowering Children and Families to Cope With Life's Challenges. 22 Ekim 2021 tarihinde <http://www.childlife.org/files/AboutChildLife2008.pdf> adresinden erişildi.
- Child Life Council & Committee on Hospital Care, (2006). Child Life Services. *Pediatrics*, 118(4), 1757-1763. doi:10.1542/peds.2006-19412
- Children's Hospital of Michigan (t.y.). Child Life Profession Frequently Asked Questions. 26 Ekim 2021 tarihinde <https://www.childrensdmc.org/services/child-life-services/practicum/child-life-faqs> adresinden erişildi.
- Clemens, J. (2020). Fostering resilience in hospitalized children. *Pediatric Nursing*, 46(4), 204-206.

- Coyne, I. (2006). Children's Experiences of Hospitalization. *Journal of Child Health Care*, 10(4), 326-336. DOI: 10.1177/1367493506067884
- Dadlez, N. M., Bisono, G. M., Williams, C. Y., Rosenthal, S. L. & Hametz, P. A. (2018). Understanding Parental Preferences for Participants in Medical Decision-making for Their Hospitalized Children. *Hospital Pediatrics*, 8(4), 200-206. [https:// doi. org/10.1542/hpeds.2017-0008](https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0008)
- Delvecchio E., Salcuni S., Lis A., Germani A. & Di Riso, D. (2019) Hospitalized Children: Anxiety, Coping Strategies, and Pretend Play. *Front. Public Health*, 7(250). doi: 10.3389/fpubh.2019.00250
- Diener, M. L., Lofgren, A. O., Isabella, R. A., Chansong Choi, S. M. & Gourley, C. (2019). Children's distress during intravenous placement: The role of child life specialists. *Children's Health Care*, 48(1), 103-119. doi:10.1080/02739615.2018.1492410
- Diorio, C., Ekstrand, A. C., Hesser, T., O'Sullivan, C., Lee, M., Schechter, T. & Sung, L. (2016). Development of an Individualized Yoga Intervention to Address Fatigue in Hospitalized Children Undergoing Intensive Chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies*, 15(3), 279-284. DOI: 10.1177/1534735416630806
- Dolidze, K., Smith, E. & Tchanturia, K. (2013). A model of child life intervention to facilitate effective coping in a child hospitalized for heart surgery. *Clinical Practice*, 10(5), 567-578. <https://doi.org/10.2217/cpr.13.51>
- Everhart, J. L., Haskell, H. & Khan, A. (2019). Patient- and Family-Centered Care: Leveraging Best Practices to Improve the Care of Hospitalized Children. *Pediatric Clinics of North America*, 66(4), 775-789. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.03.005>
- Gillard, A. (2019). Outcomes of a hospital-based recreation program. *Children and Youth Services Review*, 96(2019), 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2018.11.037>
- Godino-Ianez, M. J., Martos-Cabrera, M. B., Suleiman-Martos, N., Gomez-Urquiza, J. L., Vargas-Roman, K., Membrive-Jimenez, M. J. & Albendin-Garcia, L. (2020). Play Therapy as an Intervention in Hospitalized Children: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 8(3), 239-251. doi: 10.3390/healthcare8030239.
- Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gelişimi Bölümü (2021). Çocuk Gelişimi Bölümünün Tarihçesi. 28 Ekim 2021 tarihinde <http://www.cge.hacettepe.edu.tr/tr/menu/tarihce-17> adresinden erişildi.

- Hagiwara, S. (2015). The role of child life specialist in supporting pediatric patients with leukemia: Cross-cultural comparison of child life programs between the United States and Japan (Unpublished master's thesis). Mills College, Oakland, CA.
- Hall, J. E., Patel, D. P., Thomas, J. W., Richards, C. A., Rogers, P. E. & Pruitt, C. M. (2018). Certified Child Life Specialists Lessen Emotional Distress of Children Undergoing Laceration Repair in the Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, 34(9), 603-606. doi: 10.1097/PEC.0000000000001559
- Justus, R., Wilson, J., Walther, V., Wyles, D., Rode, D. & Lim-Sulit, N. (2006). Preparing Children and Families for Surgery: Mount Sinai's Multidisciplinary. Perspective. *Pediatric Nursing*, 32(1), 35-43.
- Kaminski, M., Pellino, M. & Wish, J. (2002). Play and Pets: The Physical and Emotional Impact of Child-Life and Pet Therapy on Hospitalized Children. *Children's Health Care*, 31(4), 321-335. https://doi.org/10.1207/S15326888CHC3104_5
- Koller, D. (2008). Child Life Council Evidence-Based Practice Statement: Preparing Children and Adolescents for Medical Procedures. 20 Ekim 2021 tarihinde https://www.childlife.org/docs/default-source/research-ebp/ebp-statements.pdf?sfvrsn=6395bd4d_2 adresinden erişildi.
- Kundu, A., Dolan-Oves, R., Dimmers, M. A., Towle, C. B. & Doorenbos, A. Z. (2013). Reiki training for caregivers of hospitalized pediatric patients: A pilot program. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 19 (2013), 50-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.08.001>
- LeBlanc, C. K., Naugler, K., Morrison, K., Parker, J. A. & Chambers, C. T. (2014). Parent Perceptions and Satisfaction with Inpatient Child Life Specialist Interventions and the Role of Child Temperament. *Children's Health Care*, 43(3), 253-272. <https://doi.org/10.1080/02739615.2013.845732>
- Logan, D. E., Breazeal, C., Goodwin, M. S., Jeong, S., O'Connell, B., Smith-Freedman, D., Heathers, J. & Weinstock, P. (2019). Social Robots for Hospitalized Children. *Pediatrics*, 144(1), e20181511. DOI: 10.1542/peds.2018-1511
- Lookabaugh, S. & Ballard, S. M. (2018). The Scope and Future Direction of Child Life. *Journal of Child and Family Studies*, 2018(27), 1721-1731. <https://doi.org/10.1007/s10826-018-1031-6>

- Lowenstein, D. B., Cervenka, M. C., Mitchell, L., Stewart, N., Kossoff, E. H. & Kelley, S. A. (2018). Child Life Services in an Epilepsy Monitoring Unit. *Clinical Pediatrics*, 57(11), 1269-1274. <https://doi.org/10.1177/0009922818769469>
- Luljuraj, D. & Maneval, R. E. (2021). Unaccompanied Hospitalized Children: An Integrative Review. *Journal of Pediatric Nursing*, 56(2021), 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.10.015>
- Ortiz La Banca, R., Butler, D. A., Volkening, L. K. & Laffel, L. M. (2020). Play-Based Interventions Delivered by Child Life Specialists: Teachable Moments for Youth with Type 1 Diabetes. *J Pediatr Health Care*, (2020)34, 356-365. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.02.002>
- Peterson, L., Farmer, J., Harbeck, C. & Chaney, J. (1990). Preparing Children for Hospitalization and Threatening Medical Procedures. Gross, Alan M. & Drabman, Ronald S. (Ed.). *Handbook of Clinical Behavioral Pediatrics* içinde (sf. 349-364). Plenum Press.
- Rae, W. A., Worchel, F. F., Upchurc, J., Sanner, J. H. & Daniel, C. A. (1989). The Psychosocial Impact of Play on Hospitalized Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 14(4), 617-627.
- Rokach, A. (2016). Psychological, emotional and physical experiences of hospitalized children. *Clinical Case Reports and Reviews*, 2(4), 399-401. doi: 10.15761/CCRR.1000227
- Romito, B., Jewell, J., Jackson, M., AAP Committee on Hospital Care & Association of Child Life Professionals (2021). *Child Life Services. Pediatrics*, 147(1), 1-10. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-040261>
- Said, I., Salleh, S. Z., Bakar, M. S. A. & Mohamad, I. (2005). Caregivers' Evaluation on Hospitalized Children's Preferences Concerning Garden and Ward. *Journal of Asian Architecture and Building Engineering*, 4(2), 331-338.
- Silva, S. G. T., Santos, M. A., Floriano, C. M. F., Damião, E. B. C., Campos, F. V. & Rossato, L. M. (2017). Influence of Therapeutic Play on the Anxiety of Hospitalized School-Age Children: Clinical Trial. *Rev Bras Enferm [Internet]*, 70(6), 1244-1249. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0353>
- Stephens, B. K., Barkey, M. E. & Hall, H. R. (1999). Techniques to comfort children during stressful procedures. *Accident & Emergency Nursing*, 7(4), 226-236. doi: 10.1016/s0965-2302(99)80055-1
- Vilas, D. (2009). Child Life Practice in Hospitals. Webb, Nancy Boyd (Ed.). *Helping Children and Adolescents with Chronic and Serious Medical Conditions* içinde (sf. 73-88). John Wiley & Sons, Inc.

T.C. Resmi Gazete (t.y.). Sağlık Meslek Mensupları ile Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik. 18 Ekim 2021 tarihinde <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/05/20140522-14.htm> adresinden erişildi.

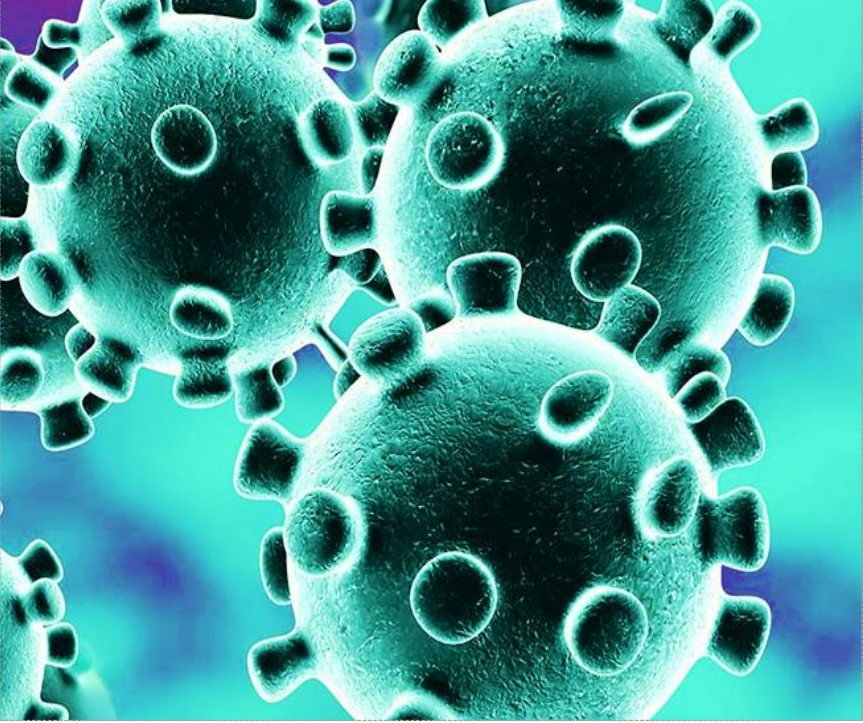
Weinberger, N., Butler, A. G., McGee, B., Schumacher, P. A. & Brown, R. L. (2017). Child Life Specialists' Evaluation of Hospital Playroom Design: A Mixed Method Inquiry. *Journal of Interior Design*, 42(2), 71-90. <https://doi.org/10.1111/joid.12097>

Williams, N. A., Brik, A. B., Petkus, J. M. & Clark, H. (2021). Importance of play for young children facing illness and hospitalization: rationale, opportunities, and a case study illustration. *Early Child Development and Care*, 191(1), 58-67. <https://doi.org/10.1080/03004430.2019.1601088>

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 08



**Şeffaf Plaklarla Ortodontik Tedavi
(Merve Gonca, Ayşegül İnan)**

Şeffaf Plaklarla Ortodontik Tedavi

Merve Gonca (Dr. Öğr. Üyesi)¹, Ayşegül İnan (Arş. Görevlisi)²

¹ *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize,
E-mail: mervegonca@gmail.com*

² *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize,
E-mail: ayseguls61@hotmail.com*

1. Giriş

Günümüzde bireylerin estetik beklentilerinin yüksek oluşu konvansiyonel sabit tedavi mekaniklerine alternatif konforlu ve estetik ortodonti tedavi yöntemi şeffaf plak tedavisine duyulan talebi arttırmıştır (1). Şeffaf plaklar günümüzde hastaların estetik beklentisini büyük ölçüde karşılar. Şeffaf plakta yaşanan gelişmeler sonucu daha karmaşık maloklüzyonlarda tedavi edilebilir olmuştur (2).

2. Şeffaf Plak Tarihi

Şeffaf plaklar hastalara özel olarak yapılan estetik şeffaf splintlerle dişleri düzelten telsiz ortodontik tedavidir. Şeffaf plaklar günümüz modern çağda yeni bir tedavi yöntemi gibi görünse de, ilk konsept 20.yüzyıl başlarına kadar uzanmaktadır.

Kesling, Remensnyder'in "Flex-O-Tite" apareyinden yola çıkarak 1945 yılında kauçuk bazlı diş pozisyoner apareyi tasarlamış, bu apareyleri tedavi boyunca seri şeklinde kullanacak şekilde bir konsept oluşturmuştur (3). Nahoum ilk şeffaf termoplastik diş hareketi yapabilen aparey geliştirmiştir (4). 1970lerde Ponitz, 1993 de Sheridan essix tutucuya benzer aparey geliştirmiştir(5).

1990 yıllardaki bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle birlikte şeffaf plak tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmeye başlanmıştır. Chisti ve Wirth üç boyutlu bilgisayar grafik görüntüleme tekniğini, ortodonti sahasında kullanarak Align teknolojisini ve İvisalign methodunu oluşturmuşlardır (6). İvisalign Kesling, Nahoum, Raintree prensiplerinden yola çıkar (4). Hasta ve hekimler arasında çok hızlı bir şekilde popüler konuma gelmesini sağlayan bilgisayar destekli dizayn ve bilgisayar destekli üretim (cad-cam) teknolojisine sahiptir (7).

İvisalign apareyleri, ilk olarak halkın kullanımına 2000 de sunulmuştur (8). Son 15 yılda Align Teknoloji, şeffaf plak tedavisine büyük yatırım

yaparak şeffaf plakların küresel olarak pazarlanmasına ve geliştirilen smart track, smart force, smart stage özelliklerle daha geniş maloklüzyonların tedavisine imkan sağlamıştır (9). Böylece önceden çok basit maloklüzyonların (minör çapraşıklık düzeltiminde ve ortodonti relaps vakaları) düzeltilmesinde kullanılan şeffaf plak günümüzde çok daha yaygın olarak sagittal, transversal, vertikal yönlerde maloklüzyon tedavisinde de kullanılabilir hale gelmiştir (10).

3. Şeffaf Plak Kullanımının Avantajları

*Ortodontik tedavi gerçekleştiren plaklar şeffaftır, estetikdir.

* Şeffaf plak apeareleri kullanılırken ince ve yumuşak elastik malzeme sayesinde fonasyonda yan etki oluşturmaz.

*Şeffaf plak tedavisinde plağın takılıp çıkarılabilir olması hastanın günlük ağız bakımını daha rahat yapabilmesi ve oral hijyeni daha rahat sağlaması açısından avantajlıdır.

*Sabit ortodonti tel tedavisinde karşılaşılan braket kopma durumu yoktur.

*Dişler sabit ortodonti tedavisine nazaran daha az çürüme riskiyle karşı karşıyadır.

*Hekim kontrol randevuları daha azdır.

*Hasta çıkarılabilen şeffaf apeareleri sayesinde yeme, içme konusunda daha özgürdür.

*Sabit ortodontideki tel tedavisindeki gibi alışma dönemindeki ağrı, sızuların ve yumuşak dokularda oluşabilecek yaraların oluşması oluşmaz.

*Tedavinin sonuç halini daha tedavi başlangıcında hastaya 3 boyutlu görsel simülasyon olarak sunabilir (4).

*Şeffaf plaklarla çoğu vakada tedavi süresi daha kısadır.

*Şeffaf plaklar, bir veya birkaç diş hareket ettiren segmental hareketle dişleri ayrı ayrı hizalayabilir. Bu kademeli, parçalı hareket, dişlerin proklinasyonunu en aza indirebilir. Bundan dolayı ince dişeti biyotipi olan hastalarda dişeti çekilmesi gelişme riskini sınırlamak için şeffaf plakların uygun olduğu varsayılabilir (11).

*Şeffaf hizalayıcılar, çekim dışı koşullarda hizalama sırasında diş eğimini koruma konusunda iyi bir kontrole sahiptir (12).

*Şeffaf plak ile tedavi edilen yetişkinler, ortodontik tedavinin ilk haftasında, sabit apearelerle tedavi edilenlere göre daha az ağrı ve yaşamları üzerinde daha az olumsuz etki yaşadıkları çalışmalarda belirtilmiştir (13).

4. Şeffaf Plak Tedavisinin Dezavantajları

*Şeffaf plaklar tedavi bitiminde oklüzal temas oluşturmada, ortodonti sabit apereyler kadar iyi değildir. Dişlerin oklüzal yüzeylerini kaplayan plaklar oklüzyonun oturmasına engel olur. Oklüzyonun daha iyi olması için yardımcı elemanlara ihtiyaç vardır Bu nedenle, çoğu vakada daha iyi oklüzal temaslar elde etmek için tedavi sonunda interark elastikleri gibi yardımcı elemanların kullanılması gerekir.

* Şeffaf plaklar diş torkunu kontrol etmede sabit ortodonti tedavisi kadar etkili değildir. Sabit ortodonti tedavide braketlerle dişlerin kök kron torkları daha iyi verilir(14-16).

*Sabit ortodontik tedavide dişlerde tipping ve tork hareketleriyle arkin transversal genişlik daha iyi artırılır, Şeffaf plaklara nazaran transversal genişlik tedavi sonrasında daha iyi korunur (14). Bu durum şeffaf plak tedavisinde plaklar arasındaki hızlı değişimin, alveolar kemiğin kendini tam tamiri etmesine (1-2 hafta) imkan vermeyeceğinden kaynaklanıyor olabilir.

*Tedavi sonrası relaps sabit ortodontik tedaviye nazaran daha fazladır (17).

*Şeffaf plaklarda çekimli vakalarda tedavi süresi sabit ortodonti tel tedavisinden daha uzundur (16).

*Şeffaf plaklar çıkarılabilir olduğundan, klinisyenler tedaviyi tamamlamak için hastaların motivasyonuna ve güvenilirliğine güvenmelidir. İstenen sonuçları garanti etmek zordur.

* Şeffaf plakların diş hareketini kontrol etmede bazı eksiklikleri vardır (6). Bunun için dişlerin tipping uğramadan paralel hareketi gerçekleştirmek için diş üzerine yerleştiren ataçmanların yardımcı elemanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

*Şeffaf plak tedavisinde rotasyon düzeltme ve diş ekstrüzyon gibi hareketlerde sınırlıdır (18).

5. Şeffaf Plak Endikasyonları

Seneler içinde bilgisayar teknolojisinin devreye girmesiyle şeffaf plak tedavisinde kullanılacak daha etkili materyaller geliştirilmiştir. Günümüzde daha kompleks vakalarda şeffaf plak uygulanabilir durumdadır. (19). Şeffaf plak;

* Transvers yönde genişletme, arayüz aşındırması ya da alt keser diş çekimiyle tedavisi gereken hastalarda

*Çok sayıda dişte tipping olmadan dişsel olarak genişletilebilecek transversal yönde dar arka sahip hastalarda (20)

*Overbite'ın arttığı hastalarda (6)

*1-5 mm arasındaki diastemaya ve 1-5 mm arası çapraşıklığa sahip hastalar da(6, 21)

*Relaps olmuş hastalarda (21) uygulanabilir.

6. Şeffaf Plak Tedavisinin Kullanımını Sınırlayan Durumlar

Şeffaf plak tedavisinin kullanımını sınırlayan bazı durumlar vardır. Bu durumlar arasında;

*Sagittal yöndeki iskeletsel uyumsuzluğunun fazla olması

*Sentrik ilişki ve sentrik okluzyon arasında uyumsuzluğun olması

*Aşırı rotasyonlu dişlere sahip olunması

*Sagittal yönde iskeletsel açık kapanışa sahip olunması

*Fazla miktarda ekstrüzyon gerekmesi

*45° den fazla eğimli dişi olan hastalarda dişlerin dikleştirilmesi (uprighting) gerekmesi

*Kısa kuronlu diş sahip olunması

*Diş kaybının fazla olması sayılabilir (6).

7. Şeffaf Plak Tedavisinin Biyomekaniği

7.1. Kuvvet

Ortodontik diş hareketi, dişlere uygulanan kontrollü mekanik kuvvetle oluşur. Ortodontik apanerler ile oluşturulan mekanik kuvvetler biyolojik aktiviteyi tetikler, kemikte remodelling ve dişlerde repozisyon olur. Bu açıdan ortodontik tedavi bir etki tepki modeli olarak değerlendirilebilir (22).

Şeffaf plak tedavisinde dişlere sabit ortodontik tedaviden farklı şekilde kuvvet oluşturulur. Düzeltmesi istenilen bölgede diş konumları ağız içinde ve plaklarda farklıdır. Plaklar takıldıktan sonra dişlerin küçük miktardaki bu pozisyon farklılığı ağız içindeki dişlere itme kuvveti uygulayacaktır. Dişin istenilen pozisyona gelmesi seri halinde plakların takılmasıyla olur. Diş hareketlerinin çoğu plaklarla ilk hafta boyunca gerçekleşir. Bazı durumlarda şeffaf plağın daha etkin olabilmesi için optimize edilmiş ataçmanlar veya konvansiyonel ataçmanlar diş yüzeyine uygulanır. Bu ataçmanlar ekstrüzyon ve rotasyon durumlarında kuvvetin uygulanacağı aktif düz yüzey sağlar.

Sabit ortodonti tedavide ise kuvvet dişlerin üzerine yapılandırılan kuvvet aktarıcı işlev gören braketler ve bu braketlerin slotlarından geçen teller yardımıyla uygulanır. Kullanılan ark telininin mekanik özelliği (esnekliğine, kalınlığına) ark telinin deformasyonu dişlere gelen kuvveti etkiler. Çaprazda

kalan bir dişi arka alınırken çaprazdaki dişin braketinin slotundan geçen tel dişe çekme kuvveti uygular. Telin bükölme miktarı ne kadar fazlaysa dişe uygulanan kuvvet de daha fazla olacaktır (10).

7.2. Bağlanma

şeffaf plaklarda bağlanma plağın dişleri sarmasıyla gerçekleşir. Diş yüzeyi geniş ise plak ile diş arasında bağlanma da kuvvetli olur. Çok küçük dişlerde bağlanma zayıf olacağından tutuculuğu artıracak atamanlara gereksinim vardır. Sabit ortodontik tedavide ise braketler dişe ve birbirlerine, braket slotuna oturan tel ile bağlanır. Ark teli kalınlařtıķa bağlanma artar, dişe tipping, tork, in out hareketleri tam olarak verilir (10).

7.3. Ankraj

Sabit ortodonti tedavide ankraj kontrolünün temeli Newton'ın III. hareket kanununa dayanır; Her etki için eşit ve zıt yönlü bir tepki mevcuttur. Örneğin anterior dişleri retrakte ettiren distal kuvvetler, ankraj üniteleri üzerinde mezial yönde eşit kuvvetler oluştururlar. Böylelikle posterior dişler anterior dişler için ankraj görevi görürken; anterior dişlerde posterior dişler üzerinde ankraj görevi görür. Posterior bölgedeki dişler çok köklü olduklarından kemik yüzeyiyle bağlanma daha fazladır. Bu yüzden anterior dişler posterior dişlere nazaran daha fazla hareket ederler.

şeffaf plaklarda ankraj kontrolü çok iyidir çünkü istendiğinde ankraj ünitesinin hiç hareket etmemesi sağlanır. şeffaf plak ile 2.molar distalizasyonunda 1molar dişten diğer birinci molar dişe kadar dişler ankraj ünitesi şeklinde oluşturulup sekanslı disalizasyonla ilk başta 2.molar diş hareket ettirilip ankraj ünitesi hiç hareket ettirilmeyebilir. Sabit ortodontik tedavide endişe edilen ankraj kaybı iyi planlamada şeffaf plak da olmaz (10).

8. şeffaf Plak İle Diş Hareketleri

8.1. Ekstrüzyon

Ekstrüziv diş hareketinde periodontal ligamentte gerilim alanı oluşur, baskı alanı oluşmaz. Uygulanan kuvvetin şiddeti önemlidir. Kuvvetin fazla olmasıyla diş soketten çıkabilir, hafif kuvvet ise diş ile beraber alveoler kemiği hareket ettirir. Diş ve alveoler kemiğin hareketi ile birlikte evre yumuşak dokularda şekillenmektedir (4).

şeffaf plakla dişlerin sınırlı miktarda ekstrüzyonu gerçekleştirilir. şeffaf plakta öngörölün ekstrüzyon hareketiyle tedavi sonucunda elde edilen ekstrüzyon farkı yüksektir. Ön görölabilen tedavi doğruluğu diş hareket eşitleri arasında en az ekstrüzyonda (%29,6); dişler arasında ise maksiller (%18,3) ve mandibular (%24,5) santral kesici dişlerde belirtilmiştir. Santral kesici dişler ekstrüzyon için en düşük doğruluğa sahiptir. Altmış dört dişle

yapılan bu çalışmada dişlerdeki ekstrüzyon miktarı ölçülmüş ve ekstrüze miktar 64 dişten sadece 13'ünde 1.0 mm'den daha fazladır (1-1,8 mm). Hiçbir dişte 2 mm'den daha büyük bir ekstrüzyon olmamıştır. Ortalama ekstrüzyon miktarı ise 0,56 mm bulunmuştur (23).

Ekstrüzyon hareketindeki zorluk, büyük olasılıkla, şeffaf plağın dikey çekme sırasında dişi iyi kavramamasından kaynaklanır. Bu nedenle, küçük ekstrüzyon hareketlerini bile reçetede belirtmek, over correctionı, ataşmanları ve diğer yardımcı elemanları kullanmak gerekir.

Ekstrüzyon kuvvetinin etkinliğini artırmak amacıyla dişlere yerleştirilen ataşmanlar kuvvetin uygulanacağı aktif düz yüzey oluşturarak dişe gelen kuvveti artırır fakat Boyd, yaptığı çalışmada dişlerde ataşmanlar kullanılsa bile mutlak ekstrüzyonun yine zor olduğunu, dişlerin labialine uygulanan butonlardan elastik kuvvet uygulanarak dişlerin ekstrüzyonu daha iyi sağlanacağını belirtmiştir (24). Ekstrüzyon hareketinin öngörülebilirliğini ve doğruluğunu artırmak için ekstrüzyonu retraksiyon (lingual konstriksiyon) veya retroklinasyon gibi daha doğru hareketlerle birleştirmek gerekir (23).

8.2. Rotasyon

Rotasyon hareketi, ortodontik hareketler içerisinde relapsı en fazla olan diş hareketi olup dişte iki basınç alanı ve iki gerilim alanı yaratır. Baskı ve gerilim alanlarında farklı tipte doku cevaplarına neden olabilmektedir (4).

Şeffaf plakta öngörülen rotasyon hareketiyle tedavi sonucunda elde edilen rotasyon hareketi farkı yüksektir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada diş hareketleri içinde en düşük doğruluk rotasyon (%46) olarak gösterilmiştir. Simon ve ark. özellikle rotasyonlu kanin, küçük azı ve büyük azı dişlerinin tedavisinin zor olduğunu belirtmiştir (25). Charalampakis ve ark.'da çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmıştır (26). Rotasyonlu dişin şeffaf plaklarla tedavisinin öngörülebilirliği düşüktür. Tahmini öngörülebilirliği % 57den % 76 arasındadır (26, 27).

Dişlerin rotasyon hareketinin doğruluğunu dişin dönme yönünün etkilediği bulunmuştur. Maksiller kanin dişin distal rotasyon doğruluğu %37; mezial rotasyon doğruluğu %52'dir (28). Distal rotasyonun daha düşük doğruluk nedeni daha geniş distal temas alanı ve maksiller kaninin distal yönü üzerinde interproksimal strippingin (İS) mekanik zorluğu olabilir.

2009'da Kravitz ve arkadaşları, İS'nin kanin dişin rotasyonunun doğruluğunu artırdığını ve interproksimal kontakta rotasyon hareketinde ana belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmayı destekler nitelikte başka bir çalışmada kanin diş için tedavi öngörülebilirliğinin doğruluğu % 36 olmakla birlikte İS yapılırsa doğruluğunun arttığı (%43) standart sapmanın azaldığı (22,6) da gösterilmiştir (29).

Rotasyonların düzeltilmesinde klinisyenler farklı yol izleyebilirler. Daha tahmin edilebilir hareketler şeffaf plaklarla gerçekleştirildikten sonra tedavinin son aşamalarında derotasyonlar tedavi edilebilir ya da tedaviye başlarken önerilenden çok daha büyük bir overcorrection reçete etmeyi düşünebilirler (30). Şeffaf plakla tedaviye başlamadan önce buton ve elastik yardımıyla rotasyon düzeltilebilir (31).

Boyd premolar ve kanin rotasyonlu dişler için %10 aşırı düzeltme yapılması gerektiğini savunur bunu 11/10 kuralı olarak adlandırır. Fakat daha fazla overcorrectiona ihtiyaç olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (23). Araştırmacılardan bazıları klinisyenlerin şeffaf plakla 20°'den daha fazla rotasyon yapmaması gerektiğini belirtir (32). Boyd ve Vlaskalic 45°'den büyük rotasyonlu dişlerin varlığında sabit apareylerin şeffaf plak tedavisine ek olarak kullanılmasını önermiştir (33). Çalışmalar plak başına en fazla 0,1 mm'lik dönme hareketi olması gerektiğini gösterir. Simon ve arkadaşları yaptığı çalışmada plak başına 1,5° den fazla rotasyon yapılmamalı, 15°'den büyük düzeltmelerde ek teknikler dahil edilmeli demiştir (25). Kuo ideal konumun ötesinde 5°'ye kadar döndürme gerektiğinde termoplier kullanımını önermiştir (30).

Şeffaf plaklarda rotasyonlu dişi düzeltmek amacıyla dişlerin labialinde merkezi olarak yerleştirilmiş dikey-elipsoid ataşmanlar en sık reçete edilen ataşmanlardır. Bu ataşmanların rotasyonel diş hareketinde az etkili olduğu belirten çalışmalar vardır (34). Bir çalışmada, dişlerin labial yüzün merkezine yerleştirilmiş dikey elipsoid ataşmanın hiç ataşmanı olmayan dişlere kıyasla dönme doğruluğunda az miktarda iyileştirme olduğu görülmüştür. Bu bulgu ataşman uygulanan grubun 5 dereceden daha fazla rotasyona maruz kalması ya da ataşman şeklinin ve yerleşiminin kombinasyonu ile ilişkili olabilir. Boyd ve Vlaskalic, Invisalign ile rotasyonel harekete yardımcı olmak için labial ve lingual ataşmanların kullanılmasını önerdiler (33). Chenin ve arkadaşları, labial ataşmanlar ve İS'nin bir kombinasyonunu kullanarak rotasyonlu kanin dişin başarılı bir şekilde düzeltildiğini gösteren iki vaka raporu sunmuştur (29).

Align Technology Inc, şeffaf plak tutuculuğunu artırmak en üst seviyede olmasını sağlamak için ataşmanları dişleri insizal üçte birine yerleştirmeyi önerir. Maksiller dişler için bu fikir uygunken mandibular dişlerde insizale bölgeye yerleştirilen ataşmanlar prematür kontaklara sebep olacaktır (29). Hem plakla oluşturulmuş reçine ataşmanların hem de önceden oluşturulmuş kompozit ataşmanların alternatif şekillerinin ve konumlarının dönme hareketi üzerindeki etkisini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

0,3 mm aligner kalınlığı rotasyon kuvvetini %76 azaltır. 0,3mm kalınlığına sahip plaklar deformasyona çabuk uğrar ve ideal kuvvetleri uygulamak için yeterli olmadığı düşünülür (35). 0,5, 0,625 veya 0,75 mm

değişen aligner kalınlığında kuvvet moment açısından önemli fark görülmez (36, 37) .

8.3. İntrüzyon

İntrüzyon hareketi, ortodontik hareketler içerisinde en travmatik olan dış hareketidir. İntrüzyonda kuvvet uygularken dikkat edilmelidir. Hafif kuvvetlerin tercih edilmesinin sebebi, kuvvetin dış apeksinde çok küçük alanda toplanmasındandır (4).

İntrüzyon hareketinde şeffaf plaklar dişleri segmentler halinde veya tek tek selektif olarak intrüze edilebilir. Artmış overbite vakasında anterior dişler intrüze edilirken isteğe bağlı olarak posterior dişler ekstrüze edilebilir, edilmeyebilir. Bu yüzden şeffaf plak da vertikal yön açılarının kontrolü iyidir. Sabit ortodontik tedavide ise reverse ark kullanılarak kesici bölgede göreceli intrüzyon oluşturulurken, tel eğiminden dolayı posterior dişlerde ekstrüzyon meydana gelir. Özellikle dik yönün korunması gereken open bite vakasında sabit ortodontik tedavide posterior segmentin ekstrüze olmaması için lingual ark gibi ekstra ankraj ünitesine ihtiyaç duyulacaktır (10).

Boyd ve Vlaskalic, şeffaf plaklar ile deepbite düzeltilmesinin oldukça tahmin edilebilir olduğunu bildirdi. Aynı şekilde, Nguyen ve Cheng, anterior intrüzyonun tedavi öngörülebilirliğindeki ortalama doğruluğunu %79 olarak bildirdi (30). Başka çalışmada ise anterior diş intrüzyonunun doğruluğu sadece %41,3 idi. Bu çalışmada en yüksek intrüzyon doğruluğu maksiller (%44,7) ve mandibular (%46,6) santral kesici dişlere; en düşük intrüzyon doğruluğu üst çenede lateral dişe aitti. En düşük intrüzyonun lateral dişte olması komşu kaninin intrüzyona uğramadığı için olabilir. Toplam 189 dişin 41'i 1 mm'den fazla (1,0-2,1 mm) 2 tanesi ise 2 mm'den fazla intrüzyona uğradığı belirtilmiştir. Ortalama intrüzyon miktarı bu çalışmada 0,72'dir (18).

Büyümesi sona ermiş bireylerde şeffaf plaklar ile elde edilen ortalama gerçek intrüzyon, sabit ortodontik tedaviyle elde edilen gerçek intrüzyon ile karşılaştırılabilir olduğunu gösteren çalışmalar vardır (23). Kuo ve Millere göre artmış overbite vakalarında önemli ilerlemeler olsa da, şeffaf plak ile bu vakaların önemli ölçüde düzeltilemeyeceğini belirtmişlerdir.

Şeffaf plakların vertikal yön problemlili hastalarda hafif ile orta openbite (bite 0mm den az) ve deepbite (4mm.den fazla) vakalarında nispeten başarılı olduğunu gösteren bir çalışma yapılmıştır. Hastalar ön bölgede bite miktarına göre 3 farklı gruba ayrılmıştır. 1.grup normal bite sahip hastalardan oluşur ve bu hastalar tedavi edilirken bite korunması için birinci büyükazı dişin distal şeffaf plağın sonlanma yeri olmuş, spee eğimi korunmuştur. Deepbite olan hastalardan oluşan 2.grupta spee eğrisi düzeltilerek dişler hizalanmış ve bite düzeltimi için ön keserlere bite block yerleştirilmiştir. Openbite olan 3.grup hastalarda ise insizal bölgede ataşmanlar kullanılmıştır. Overjet, bite, üst

keser dişin palatal düzleme (U1-PP) uzaklığı, mandibular santral kesici dişten mandibular düzleme (L1-MP) olan uzaklık, ön yüz yüksekliği, maksiller birinci molardan palatal düzleme uzaklık (U6-PP), mandibular birinci molardan mandibular düzleme olan uzaklık (L6-MP), maksiller ikinci molar palatal düzleme olan uzaklık (U7-PP), mandibular ikinci molar dişten mandibular düzleme olan uzaklık (L7-MP) ve arka yüz yüksekliği olmak üzere 10 lineer; açısız ölçümlerden üst keser dişin NA; alt keser dişin NB ile yaptığı açı ve sella nasion ve mandibular düzlem arası açı olmak üzere 3 açısız ölçüm yapılmıştır. Tedavi öncesi bite normal olan grupta minimum değişiklikte bite korunmuştur. Az miktarda maksiller ve mandibular kesici dişlerde proklinasyon izlenmiştir. Bu grupta ön yüz yüksekliğinde ve mandibular düzlemde çok minimal bir artış görülmüştür fakat bu artış ölçüm hatası aralığında bulunmuştur. Bite fazla olan grupta bite ortalama 1,5 mm azaltılmıştır. Şeffaf plak tedavisiyle mandibular kesici dişlerde ortalama 2,5° proklinasyonları artarak bite da azaltılmıştır. Tedavi öncesi open bite olan grupta maksiller kesiciler ortalama 0,9 mandibular kesiciler ise ortalama 0,8 mm ekstrüze edilmiştir ortalama 1,5mm kadar kapanış artırılmıştır. Diğer liner ve açısız değerlerde değişiklik olmamıştır(38). 3. Grubun dikey yön açılarında artma olmadan plakla tedavisinin yapılmış olması dik yön açıları artmış hastalarda şeffaf plak kullanımını rahatlıkla tercih edebileceğimizi kanıtlar. Ayrıca şeffaf plaklar dişleri plakla tamamen çevrelediğinden tedavi seyrinde diş erüpsiyonu sırasında oluşabilecek istenmeyen karşılıklı ekstrüzyon hareketleri meydana gelmeyecektir (39, 40).

Open bite, tedaviye direnme eğiliminde olduklarından, ortodontik tedavisi ve retansiyonu zor olan dentofasiyal deformitelerden biri olarak ortaya çıkar (41-43). Gerçekten de, birçok araştırmacı dikey farklılıkların, ön-arka boyuttakilerden daha zor tedavi edildiğini belirtir. Open bite karmaşıklığı, hem onu tedavi etmek için gereken mekaniklerden hem de yüksek nüksetme eğilimiyle mücadele çabalarından kaynaklanır (44,45) . Daha önce belirtildiği gibi, sabit aparey tedavisi, open bite artıracak ve sonuç olarak dikey boyutu daha da artıracak istenmeyen ekstrüzyon kuvvetleri uygulama potansiyeline sahiptir. Ek olarak, sabit apareylerle birlikte kullanılan ön-arka (AP) elastikler, dikey boyutu artıran ekstrüzyon etkilerine sahiptir. Klein, şeffaf plaklar ve elastiklerle Sınıf II düzeltmeyi incelediği çalışmasında dikey yönde kontrollü olduğunu ve hatta dikey boyutta (SN-MP) azalma olduğunu bildirmiştir (46). Bu bulgu, şeffaf plak materyalinin varlığıyla ilişkilidir. Bu çalışmada görülen dikey boyuttaki iyileşmeler, iskelet ankray durumlarında molar intrüzyonun ardından gözlemlenenlere benzerdir. Oklüzal düzlem açısında, mandibular düzlem açısında ve ön yüz yüksekliğinde azalma gözlenir (47). Fakat bir başka çalışma şeffaf plağın, yaklaşık 0,76mm plak kalınlığı çocuklarda bite-blok etkisiyle dişleri intrüze edebilirken yetişkinlerde aynı kuvvetle dişlerde intrüzyonun pek olası olmadığını belirtir (48). Gün içinde de karşıt dişlerin fonksiyonel teması günde yaklaşık 18

dakika olarak belirtilmiştir (49). Bu sürenin dişleri intruze edecek kadar olmadığı belirtilir (50).

Ayrıca sabit ortodontik tedavide de kullanılan yardımcı elemanlardan mini vidalar ile şeffaf plak tedavisi desteklendiğinde şeffaf plaklar daha kompleks vakalarda kullanılabilir hala gelir. Örneğin şiddetli open bite vakalarında posterior dişler vidalar yardımıyla; şiddetli derin kapanışı olan hastalarda ise ön dişler bölgesi vidadan destek alınarak intrüzyonu gerçekleştirilir (4).

8.4. Tork

Tork kuvvetinin dişlere fazla verilmesinden kaçınılmalıdır aksi halde köke uygulanan kuvvet artacak, bukkal kemik yüzeyinde rezorpsiyon ve fenestrasyonlar oluşacaktır (4). Klinisyen hastanın başlangıç maloklüzyonuna göre dişlerin farklı tork değeri almasını isteyebilir. Farklı tork değeri için sabit tedavide farklı braket sistemi seçilebilir, ekstra tele büküm verilebilir, tork springler tele yerleştirilebilir. Braket yuvasına yerleştirilen köşeli tel kalınlığı arttığında diş daha iyi tork alır.

2008 yılında çıkarılabilir şeffaf plaklar ile ilgili molar distalizasyon ve kesici diş torku gibi hareketlerin etkinliğini değerlendiren henüz veri bulunmadığı belirtilmiştir. Çalışmalarda dişin translasyon ve tork hareketinin şeffaf plaklar ile gerçekleştirilemeyeceğini şeffaf plakların dişlerde özellikle tipping hareketinde kullanılabileceği belirtilmiştir (51). Womack da bu çalışmayla aynı şekilde şeffaf plak tedavisinin özellikle premolar çekimli vakalarda tork hareketinde iyi olmadığını, sabit ortodonti tedavisinde braketler yardımıyla kökün torkunun daha iyi verildiğini belirtmiştir. Yani Şeffaf plaklar kronlara tipping hareketini kolayca yaptırabileceği ama kökün labiale ya da linguale tippinginin yani torku köklerin kemikte hareketinin kontrol edilememesinden dolayı yaptırılmayacağı belirtilmiştir (52).

2014 yılında Simon ve ark.ları üst keser dişlere horizontal ellipsoid ataçmalar kullanıldığında kök tork değerlerinde önemli değişiklik olmadığı bildirmiştir. Bu çalışmada kesici diş torku, yatay bir elipsoid ataşmanla veya bir güç sırtı ile desteklenmiştir. Güç sırtlarına sahip kesici diş torku ölçümleri %51,5 tedavi öngörülebilir doğruluk ortalamasına sahiptir. Bu konuda en yüksek doğruluk grubu %75,1 iken, en düşük doğruluk %27,4'tür. Elipsoid yatay ataşmanla desteklenen grupta ise ortalama doğruluk %49,1'dir, en yüksek doğruluk %71,6 ve en düşük doğruluk %29,9'dur (25).

Sabit ortodontik apareylerle premolar diş çekimli vakalarda çekim boşluğu anterior dişlerle kapatılacağı zaman dikdörtgen kesitli ark teli ön dişlerin torkunu korumaya yardım edecektir. Yine kesici diş torkunun korunması ve overbite derinleşmemesi amacıyla kesici dişlerin retraksiyonu ters eğimli ark tel üzerinden yapılabilir. Aynı diş çekimli vakaların şeffaf

plakla tedavisinde kesici diş torkunu korumak için plakların diş eti kısmına yakın yerine güç sırtları yerleştirilir. Şeffaf plak tedavisinde anterior bölgede kapanışın derinleşmesini engellemek için ise önce kesici dişlerin proklinasyonu ardından kesici dişlerin intrüzyonu en son aşamada çekim boşluğunun kapatılması için retraksiyon gerçekleştirilir. SmartStage teknolojisinin G6 protokolu ön keserleri iki aşamalı retrakte ederek dişlerin torkunu korur (10). Yani şeffaf plak materyalinin, optimum ataçmanların, güç sırtları gibi yardımcı elemanların gelişmesiyle dişlerde tork hareketi daha iyi elde edilebilir olmuştur. Bunu destekler nitelikte yakın zamanda yapılan bir çalışmada çekimli vakalarda şeffaf plak ve sabit ortodonti tedavisiyle tedavi edilen gruplarda önemli fark bulunmadığı gösterilmiştir. Şeffaf plak tedavisindeki bu kontrollü kök hareketinin özellikle doğru ataşman kullanılmasından kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (16).

8.5. Tipping

Sabit apareylerde, dişlerde tipping tellerin braket slotlarına yerleştirilmesiyle olur. Dişlerin kök eğimlerinde düzenleme yapılacak ise ark teline köklerin tipping yapmasını sağlayan ikinci düzen bükümler verilir. Çekimli vakalarda çekim boşlukları kapatılırken dişlerin kök eğimlerini koruyarak kontrollü bir şekilde boşluğu kapatması için çatı bükümleri yapılabilir. Şeffaf plak tedavisinde ise kök kontrol ataşmanları dişlere yerleştirilerek kök eğimlerinin kontrollü sağlanır. Uzun vertikal dikdörtgen ataşmanlar ve invisalign optimize ataşmanlar kök kontrolünü sağlar. Ayrıca şeffaf plak materyalinin çekim boşluğunun yanındaki dişlere tam olarak tutunmasını sağlamak için küçük pontik istenmelidir. Plağın dişleri tam olarak kavramış olmasına dikkat edilmelidir çünkü bu diş hareketinin daha tahmin edilebilir olmasını sağlar. Kök eğimlerini değerlendirmek için ilk şeffaf plak serisinden sonra radyografi alınabilir. Eğer ihtiyaç duyulursa ek aligner istenilerek kök eğimlerinde düzeltmeler yapılabilir.

Sabit apareylerde seviyeleme hizalama sırasında protrüzyon görülebilir. Şeffaf plaklarda ise kesici diş eğimlerinin kontrollü ön bölgeyi çevreleyen plak yardımıyla kolayca sağlanır. Ek olarak da Clincheck önerge formunda protrüzyon istenmeyen durum şeklinde belirtilebilir. Tedavi sonrası kesici diş inklanasyonu değerlendirmek için mandibular ve maksiller kesicilerin tedavi öncesi ve sonrası labiolingual pozisyonları karşılaştırılıp, monitörize edilebilir.

Molar dişlerde kök hareketinin kontrollü kanindeki ve keser dişlerinin kök hareketi kontrolünden daha zordur. Bu yüzden çekim boşluğu kapatılırken azı dişlerinin, mesiale tipping yapma eğilimi vardır ama kanin, premolar ise retraksiyon sırasında dik bir şekilde kalır. Bu durum "dumping" olarak isimlendirilir. Molar dişlerden sadece anterior dişlerin retraksiyonu için ankraj alındığında bile dumping etkisi oluşabilir. Üst birinci veya ikinci

büyük azı dişlerine iki adet 2×2×2 mm'lik ataşmanlar konulup, farklı çeşitte ataşman tasarımlarıyla dumping etkisi azaltılmaya çalışılmaktadır(10).

9. İnvisalign Smart Teknoloji

Şeffaf plaklarla tedavi ilk zamanlarda sadece minör diş çapraşıklıkları gibi basit vakalarda yapılıyordu. Teknolojinin özellikle bilgisayar teknolojisinin(3D scanner ve printing) gelişmesi sonucu daha kompleks vakalar tedavi edilebilir olmuştur. Bu kompleks vakaların tedavi edilebilir olmasında gelişen Smarttrack, Smart force, Smartstage büyük rol oynar.

9.1. Smart Track

2011 yılında SmartTrack aligner malzemesi tanıtılmıştır. Align Technology, 5 aylık takipte 1015 hastanın pilot çalışmasından elde edilen özel verileri rapor ederek standart şeffaf plak malzemesiyle karşılaştırıldığında SmartTrackın, iki haftalık çalışma süresi boyunca optimum kuvvetleri sağlandığı ve diş hareketlerinin kontrolünü iyileştirmede etkili olduğunu belirtmiştir. Smart Track özellikli plak tedavisinde tedavinin seyrinin daha yolunda ilerlediği belirtilmiştir. İnvisalign SmartTrack diğer standart plaklara göre daha sabit ve optimum bir güce sahiptir.

SmartTrack özellikli aligner hastaya ilk yerleştirildiği seans standart alignerlara göre dişlere daha az kuvvet yükler. Bu hasta konforu için önemlidir. Standart plak, smart designer plağa göre materyal stress gevşemesi yönünden incelendiğinde deformasyona daha yatkındır. Smart Track plaklar esnektir kolayca gerilebilen malzemeden üretilmiştir çatlama olasılığı daha düşüktür bundan dolayı dişe adaptasyonu iyidir. Bu yeni plaklar ağızdan çıkarılırken eski haline geri döner yani şekil hafızası iyidir. Bu özellikler yönünden standart alignere göre hassas diş hareketi sağlamak daha kolaydır. Smart Track alignerların dişlerde ataşmanlar varken de takılıp çıkarılması kolaydır Smart track alignerlar daha etkili diş hareketleri sağlayarak tedavinin süresinin azalmasında etkili olduğu belirtilir ayrıca %75 oranında daha öngörülebilir hareket sağlar (53).

9.2. Smart Force

SmartForce 2009 yılında şeffaf plaklarla tedavisi zor olan dişlerin ekstrüzyonu için geliştirilmiştir(54). Dişlere ekstrüzyon kuvvetinin verilmesi için ataşman yerleştirilmiş daha sonra bu ataşman üzerinde eğimli bir yüzey oluşturulmuştur. Kuvvet ataşmanın diş eti yüzeyine aktarılır(55). Ataşmandaki eğim dişlerin oklüzyona doğru ekstrüze olmasını sağlar. Benzer kuvvet vektörleri düşünülerek rotasyon intrüzyon ve tork hareketleri içinde g4-g7 protokolleri geliştirilmiştir (56).

Dişlerin hareket etmesini kuvvet ve kuvvet çiftleri sağlar. Kuvvet çifti mekanikte iki eşit zıt yönde paralel kuvvet olarak tanımlanır. Eğer dişlerde tipping olmadan bir diş hareketi isteniliyorsa ataşmanlara ihtiyaç duyulur. Moment ile kuvvet oranı eğer düşük çıkarsa tipping, orta değerlerde translasyon, yüksek çıkarsa ise kök tork hareketi olmuş denilebilir. Önemli olan bir diğer husus ankraj unitesine de dişlere uygulanan kuvvete eşit ve zıt yönde kuvvet uygulanmış olur (56).

SmartForce da 5 temel hareket olan rotasyon, ekstrüzyon, kök torku, intrüzyon, kron torku için uygun ataşman dizaynı vardır. Birden fazla hareket türü istenildiğinde, ataşmanların yerleşiminde invisalign veri tabanına dayanan bir sıralama vardır. Her optimize ataşman bir dizi kuralla birlikte uygulanır. Doktorlar tedavi ilerlemesini değerlendirebilir, fakat optimize edilmiş ataşmanları değiştirme seçeneği yoktur. Tedavi bitiminden sonra ek plak istenildiğinde optimize edilmişleri geleneksel ile değiştirilebilir.

9.3. Smart Stage

2015 yılında invisalign premolar çekimli vakalarda tedaviyi iyileştirmek amacıyla SmartStage ile G6 yı piyasaya sürmüştür (57). SmartStage diş hareketinin ilerlemesini en uygun şekilde devam etmesi için tasarlanmıştır. Birçok klinisyen için smartstage zorlayıcı soyut kavramdır. SmartStage ile ilk şeffaf plağın şekli değiştirilir diğer uygulama ise dişlerin hareket sırası ayarlanılır. SmartStage SmartForce ile birlikte uygulandığında tedavi sonu oluşacak diş hareketleri daha öngörülebilir. Yöntemin dikkatli uygulanmasıyla kesici dişlerin retraksiyonu sırasında tipping ve keser ekstrüzyonu gibi istenmeyen hareketleri önüne geçilir (58).

SmartStage daha öngürebilir klinik sonuçlara ulaşmak için çekimli tedavide tek aşamalı boşluk kapatma yerine arka ankrajı korumak için iki aşamalı şekilde çekim boşluğunun kapatılmasını önermiştir (59). Fakat iki aşamalı kademeli retraksiyonda maksiller bölgede estetik olmayan dişler arası boşluklar meydana gelecektir. Bu boşluk plak ile kapatılır böylelikle kayda değer estetik sorun olmaz. İki aşamalı retraksiyonda maksimum ankrajla çekim boşluğu kapatılacaksa; ilk önce kanin dişler boşluğun yaklaşık 1/3'ü kadar ve ardından altı anteriorun tümü arka arkı ankrajını kullanarak retrakte edilir (60). SmartStage, bu değiştirilmiş iki adımı uyarlamıştır.

10. Şeffaf Plak Tedavisinde Kullanılan Yardımcı Elemanlar

10.1. Ataşmanlar

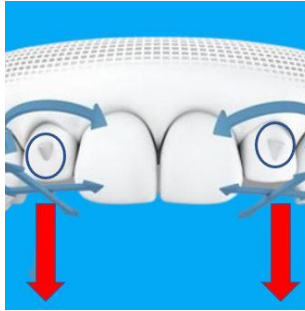
Ataşmanlar konvansiyonel ve optimize olarak ikiye ayrılır.

10.1.1. Optimize Ataşmanlar

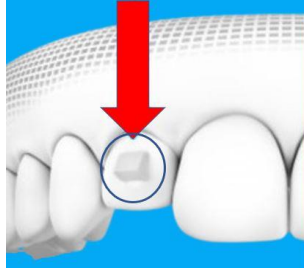
Ataşman tasarımının doğru yapılması ve ataşmanların diş üzerinde doğru yere yerleştirilmesi, şeffaf plak ile dişlerin olması gereken yöne yer değiştirmesini sağlayan en önemli unsurlardır. Ataşmanlar; hem plağın tutunması hem de spesifik diş hareketlerini arttırmak ve kolaylaştırmak için kullanılabilir. Dişe uygulanan kuvveti dengelemek için yeterli yüzey alanı temin edilmesi ve dişin plağı dikey yönde kavraması için plağa bir çıkıntı sağlar. Dikkat edilmesi gereken başka bir kural ise dişeti kenarlarından yeterince uzakta ataşman yerleştirilmesidir ve böylece dişetinde plağa bağlı bir baskı oluşturulmaz (61). Bütün bu özellikleri sağlayacak şekilde optimize ataşmanlar, otomatik olarak program tarafından eklenir. Optimize ataşmanlar farklı boyut şekilde olabilir.(Şekil 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)



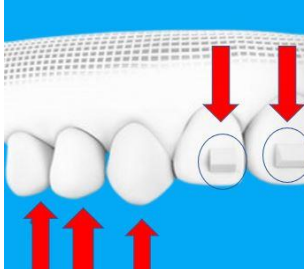
Şekil 1.Optimize rotasyon ataşmanı rotasyonlu dişleri düzeltmek için kullanılır.



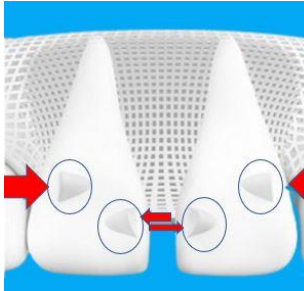
Şekil 2.Optimize çoklu düzlem ataşmanı birden fazla dişe birden fazla boyutta kuvvet vermek için kullanılır.



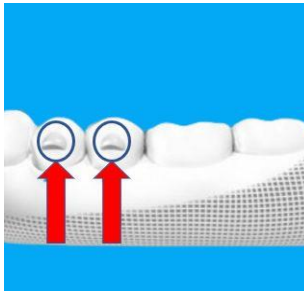
Şekil 3. Optimize ekstrüzyon ataşmanı dişleri oklüzal düzleme doğru yaklaştıran ataşmanlardır.



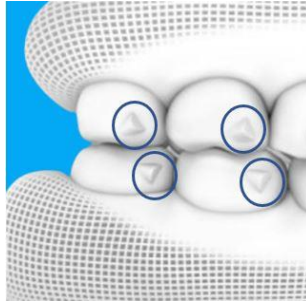
Şekil 4. Optimize çoklu ekstrüzyon ataşmanı birden fazla dişin oklüzal düzleme doğru yaklaşmasını sağlayan ataşmanlardır.



Şekil 5. Optimize kök kontrol ataşmanı dişlere kök hareketi vermek için kullanılan ataşmandır.



Şekil 6. Optimize derin kapanış ataşmanı derin kapanışı açmak için kullanılan ataşmandır.



Şekil 7. Optimize ankraj ataşmanı diş çekimli durumlarda posterior dişlerin öne doğru gelmesini engellemek amacıyla kullanılan ataşmandır.

10.1.2. Konvansiyonel Ataşmanlar

Konvansiyonel ataşmanlar yatay dikdörtgen ataşman, vertikal dikdörtgen ataşman, elipsoid ataşman, eğimli dikdörtgen ataşman olarak 4 tanedir. (Şekil 8, 9, 10, 11)

Dikdörtgen ataşman; hem şeffaf plak tutuculuğunu artırır hem de diş hareketini sağlar. Dikey dikdörtgen ataşmanlar kanin ve premolar diş rotasyonlarında kullanılır (Şekil 9). Bu ataşmanlar boşluğa yakın dişte konumlandığında diş kök kontrolü içinde kullanılır. Örneğin premolar çekimli vakalarda boşluğun her iki tarafında dikey köşeli ataşman kullanılır. Kalınları 1mm, genişlikleri 2mm, uzunlukları 3, 4, 5 mm olabilir.

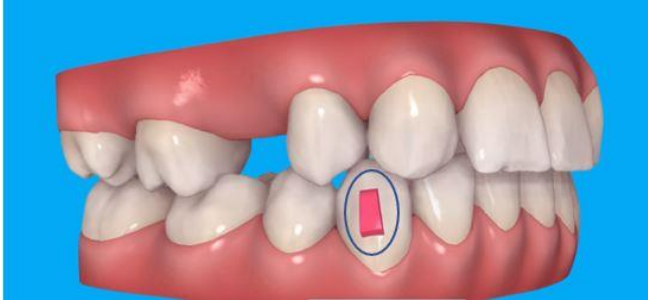
Dikey dikdörtgen ataşmanların tutuculuğu iyi olduğundan ağızdaki kuadrana çok sayıda ataşman yerleştirildiğinde dikkatli olunmalıdır çünkü hastanın plağı çıkarması zorlaşır. Bazı durumlarda çok sayıda köşeli ataşman varlığında plak tam oturamaz ve böylece dişe istenilen diş hareketi için yeterli kuvvet uygulanamaz.

Elipsoid ataşmanlar 1mm kalınlığındadır. Dişin servikal veya orta üçlü bölge arasına yerleştirilir (Şekil 10). Bu ataşmanların tutuculuğu azdır ve nadiren kullanılırlar.

Eğimli dikdörtgen ataşmanlar; optimize ekstüzyon ataşmanlar gelişmesine rağmen ekstrüzyonda sıklıkla kullanılır hasta tarafından takılıp çıkarılması daha kolaydır (Şekil 11) (62). Kompleks diş hareketi gereken ileri vakalara uygun değildir. Rotasyon tork gibi diş hareketlerinde G3 protokolü uygulanır. G3 protokolü ile şeffaf plağa güç sırtı ve uygun optimize ataşman yerleştirilir (55).



Şekil 8. Yatay dikdörtgen ataşman plağın dişlere etkili bir yukarı, aşağı kuvvet oluşturmasına yardımcı olur veya plak tutuculuğunu artırır.



Şekil 9. Dikey dikdörtgen ataşman plağın dişlere etkili bir sağ, sol kuvvet oluşturmasına yardımcı olur.



Şekil 10. Elipsoid ataşman tutuculuğu artırmak amacıyla kullanılan ataşmanlardır.



Şekil 11. Eğimli dikdörtgen ataşman plak tutuculuğunu artırmak ve dişlere etkili bir kuvvet oluşturulmasına yardımcı olur.

10.2 Güç Sırtları

Güç sırtları, tork kontrolünü kolaylaştırmak için ataşmanlara alternatifir (Şekil 12). Tork hareketi yapılan dişin, diş eti sınırına yakın undercutını iyileştirmek için belirli noktalara yerleştirilen oluklar tasarlanmıştır. Sırtların iki işlevi vardır. İlki, plağı daha esnek hale getirmek için gingival üçlüye yerleştirilmesidir. Diğeri ise plağın etkin bir şekilde moment kolunu artırmak için mümkün olduğu kadar, diş eti sınırına yakın olarak ek kuvvet temin etmesidir. Güç sırtlarının avantajı, hasta için estetiğin kabul edilebilir olmasıdır ve ataşmanlar yerleştirildikten sonra hemen kaldırılmasına gerek olmaz.



Şekil 12. Güç sırtları

10.3 Buton ve Elastikler

Sabit ortodontik tedavilerde diş hareketlerini kolaylaştırmak amacıyla sınıf 2 ve sınıf 3 elastikler sıklıkla kullanılır. Şeffaf plak tedavisinde ise diş üzerine kompozit ya da metal butonları yapıştırılacak yerlere karşılık gelen şeffaf plak bölgesi hole punch enstrümanla kesilir, diş üzerine button yapıştırılır daha sonra plak üzerine tear drop uçlu kesici enstrümanla oluşturulmuş hooklardan butonlara elastik takılabilir (Şekil 13).



Şekil 13. Buton ve elastikler (63)

10.4 Ortodontik Mini Vida

Şeffaf plak tedavisinde mini vidalarla dişler daha iyi hareket ettirilir (Şekil 14). Tedavi sonucu daha öngürebilir olur. Minividalarla dişlerin intrüzyon, ekstrüzyon, distalizasyon, mesializasyon gibi hareketleri daha kolay gerçekleşir.



Şekil 14. Mini vida ve elastikler (64)

11. Sonuç

Şeffaf plaklar, kullanım kolaylığı ve estetik yönünden sabit ortodontik tedavilere göre avantajlıdır. Fakat sabit apanelerin endike olduğu her vakada uygulanılamayabilir. Hafif ve orta şiddetteki dişsel maloklüzyonların tedavisinde başarılı sonuçlar verir. Deep bite, open bite, minimal çapaşıklar, kesici inklinasyonlarının düzeltilmesi, küçük ve orta derecede maloklüzyonlar, boşluk kapama, çekimli tedaviler, şeffaf plak üzerinde yapılan modifikasyonlar, ClinCheck yazılımı ve CAD-CAM gibi destekleyici uygulamalar ve hastanın kooperasyonu ile tedavi edilebilmektedir.

Hekimin iyi bir teşhis ve tedavi planlaması yapması gerekir ayrıca biyolojik ve mekanik temelleri sağlam olması da önemlidir. Hekimler, zamanla gelişen şeffaf plak tedavisinde kullanılacak yardımcı elemanlarla ve yapılan daha çok araştırmaların sonucunda kanıtı dayalı olarak daha

güvenilir klinik kılavuzlarla ortodontik tedaviyi daha emin ve etkili bir şekilde yapacak, daha kapsamlı olarak maloklüzyonları tedavi edebilecektir. (38).

12. Referanslar

1. Waden JL. DJ, Klontz HA. (1994). The Tweed-Merrifield edgewise appliance: philosophy, diagnosis and treatment. 627,
2. Weir T (2017). Clear aligners in orthodontic treatment. Aust Dent J (62 Suppl 1):58,
3. Kesling HD (1945). The philosophy of the tooth positioning appliance. American Journal of Orthodontics and Oral Surgery (31):297,
4. Huang LGRVKVG (2016). Current Principles and Techniques. 2016
5. Sheridan JJ LW, McMinn R. (1994).Essix appliances: minor tooth movement with divots and windows. J Clin Orthod (28):659,
6. Phan X, Ling PH (2007).Clinical limitations of Invisalign. J Can Dent Assoc (73):263,
7. Wong BH (2002). Invisalign A to Z. Am J Orthod Dentofacial Orthop (121):540,
8. RL. B: John Valentine Mershon Lecture. . Presentation at the annual meeting of the American Association of Orthodontists,, (ed. San Diego, CA, 1999, 1999,
9. Discover new possibilities with first premolar extraction solution. 12 Kasım 2021 de http://www.invisalign-g6.com/en-EU/firstpremo_larex_traction.aspx erişildi
- 10.Tai S: (2018) Clear Aligner Technique. Quintessence Publishing, USA, 2018
11. Ke Y, Zhu Y, Zhu M (2019).A comparison of treatment effectiveness between clear aligner and fixed appliance therapies. BMC Oral Health (19):24,
12. Hennessy J, Garvey T, Al-Awadhi EA (2016). A randomized clinical trial comparing mandibular incisor proclination produced by fixed labial appliances and clear aligners. Angle Orthod (86):706,

13. Miller KB, McGorray SP, Womack R, Quintero JC, Perelmuter M, Gibson J, Dolan TA, Wheeler TT (2007). A comparison of treatment impacts between Invisalign aligner and fixed appliance therapy during the first week of treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (131):302 e1,
14. Djeu G, Shelton C, Maganzini A (2005). Outcome assessment of Invisalign and traditional orthodontic treatment compared with the American Board of Orthodontics objective grading system. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (128):292,
15. Grunheid T, Gaalaas S, Hamdan H, Larson BE (2016). Effect of clear aligner therapy on the buccolingual inclination of mandibular canines and the intercanine distance. *Angle Orthod* (86):10,
16. Li W, Wang S, Zhang Y (2015). The effectiveness of the Invisalign appliance in extraction cases using the the ABO model grading system: a multicenter randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med* (8):8276,
17. Kuncio D, Maganzini A, Shelton C, Freeman K (2007). Invisalign and traditional orthodontic treatment postretention outcomes compared using the American Board of Orthodontics objective grading system. *Angle Orthod* (77):864,
18. Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregibus A, Debernardi CL (2015). Efficacy of clear aligners in controlling orthodontic tooth movement: a systematic review. *Angle Orthod* (85):881,
19. Boyd RL MR, Vlaskalic, V. (2000). The Invisalign System in Adult Orthodontics: Mild Crowding and Space Closure Cases. *J of Clin Orthod* 203,
20. Kharbanda OP: (2019). *Orthodontics: Diagnosis and Management of Malocclusion and Dentofacial Deformities*. Elsevier 2019
21. Tae Weon Kim YÖ-O (2009). Clear Aligner Appliances: Fabrication and Clinical Application. *Turk J Orthod* (22):256,
22. Ankraj sİstemlerİne genel bakİş: Ortodontİde mİkroİmplant ankraj sİstemlerİ a review of anchorage: Microimplant anchorage systems. (ed.,
23. Kravitz ND, Kusnoto B, BeGole E, Obrez A, Agran B (2009). How well does Invisalign work? A prospective clinical study evaluating the efficacy of tooth movement with Invisalign. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (135):27,

24. RL. B (2005). Increasing the predictability of quality results with Invisalign. Proceedings of the Illinois Society of Orthodontists; .
25. Simon M, Keilig L, Schwarze J, Jung BA, Bourauel C (2014). Treatment outcome and efficacy of an aligner technique--regarding incisor torque, premolar derotation and molar distalization. BMC Oral Health (14):68,
26. Charalampakis O, Iliadi A, Ueno H, Oliver DR, Kim KB (2018). Accuracy of clear aligners: A retrospective study of patients who needed refinement. Am J Orthod Dentofacial Orthop (154):47,
27. Lombardo L, Arreghini A, Ramina F, Huanca Ghislazoni LT, Siciliani G (2017). Predictability of orthodontic movement with orthodontic aligners: a retrospective study. Prog Orthod (18):35,
28. Haouili N, Kravitz ND, Vaid NR, Ferguson DJ, Makki L (2020). Has Invisalign improved? A prospective follow-up study on the efficacy of tooth movement with Invisalign. Am J Orthod Dentofacial Orthop (158):420,
29. Kravitz ND, Kusnoto B, Agran B, Viana G (2008). Influence of attachments and interproximal reduction on the accuracy of canine rotation with Invisalign. A prospective clinical study. Angle Orthod (78):682,
30. Tuncay OC (2006). The Invisalign System.
31. Grunheid T, Loh C, Larson BE (2017). How accurate is Invisalign in nonextraction cases? Are predicted tooth positions achieved? Angle Orthod (87):809,
32. Joffe L (2003). Invisalign: early experiences. J Orthod (30):348,
33. Robert L. Boyd VW Three-dimensional diagnosis and orthodontic treatment of complex malocclusions with the invisalign appliance. Seminars in Orthodontics (7):274,
34. Karras T, Singh M, Karkazis E, Liu D, Nimeri G, Ahuja B (2021). Efficacy of Invisalign attachments: A retrospective study. Am J Orthod Dentofacial Orthop (160):250,
35. Elkholy F, Schmidt F, Jager R, Lapatki BG (2016). Forces and moments delivered by novel, thinner PET-G aligners during labiopalatal bodily movement of a maxillary central incisor: An in vitro study. Angle Orthod (86):883,

36. Elkholy F, Mikhaiel B, Schmidt F, Lapatki BG (2017). Mechanical load exerted by PET-G aligners during mesial and distal derotation of a mandibular canine : An in vitro study. *J Orofac Orthop* (78):361,
37. Fayez Elkholy FS, Rudolf Jäger, Bernd G.Lapatki (2017). Forces and moments applied during derotation of a maxillary central incisor with thinner aligners: An in-vitro study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* (151),
38. Shin K (2017). The Invisalign Appliance Could Be an Effective Modality for Treating Overbite Malocclusions Within a Mild to Moderate Range. *J Evid Based Dent Pract* (17):278,
39. Harnick DJ (2012). Using clear aligner therapy to correct malocclusion with crowding and an open bite. *Gen Dent* 218,
40. Schupp W, Haubrich J, Neumann I (2010). Treatment of anterior open bite with the Invisalign system. *J Clin Orthod* (44):501,
41. Janson G, Valarelli FP, Henriques JF, de Freitas MR, Cancado RH (2003). Stability of anterior open bite nonextraction treatment in the permanent dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (124):265,
42. Mizrahi E (1978). A review of anterior open bite. *Br J Orthod* (5):21,
43. Vig KW (1998). Nasal obstruction and facial growth: the strength of evidence for clinical assumptions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (113):603,
44. Cangialosi TJ (1984) Skeletal morphologic features of anterior open bite. *Am J Orthod* (85):28,
45. Richardson A (1981). A classification of open bites. *Eur J Orthod* (3):289,
46. Klein BM.(2013).A cephalometric study of adult mild class II nonextraction treatment with the invisalign system [master's thesis]. Saint Louis (IL): Saint Louis University;
47. Sherwood KH, Burch JG, Thompson WJ (2002). Closing anterior open bites by intruding molars with titanium miniplate anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (122):593,
48. Vlaskalic V, Boyd RL (2002). Clinical evolution of the Invisalign appliance. *J Calif Dent Assoc* (30):769,
49. Sarver WPHFBLD: (2018). *Contemporary Orthodontics*. Toronto, Elsevier, 2018

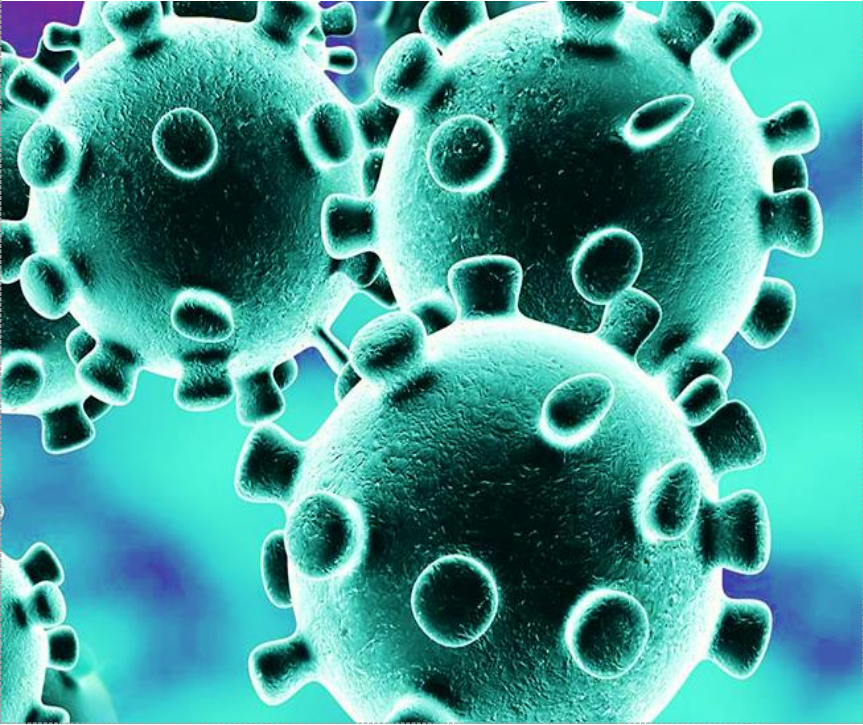
50. Proffit WR (1978). Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod* (48):175,
51. Brezniak N (2008). The clear plastic appliance: a biomechanical point of view. *Angle Orthod* (78):381,
52. Womack WR (2006). Four-premolar extraction treatment with Invisalign. *J Clin Orthod* (40):493,
53. Invisalign® introduces SmartTrack. Align Technology, Inc. 2013
54. BJ G: (2017). The Insider's Guide to Invisalign Treatment: A step-by-step guide to assist your ClinCheck treatment plan. California, USA, 2017
55. Castroflorio T, Garino F, Lazzaro A, Debernardi C (2013). Upper-incisor root control with Invisalign appliances. *J Clin Orthod* (47):346,
56. John Morton MD, Srinikanta Kaza, Chunhua Li (2017). Design of the Invisalign system performance. *Seminars in Orthodontics* 3.
57. Geiger M (2013). Finite element-based force/moment-driven simulation of orthodontic tooth movement. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* (16):639.
58. Align Technology (2018). Discover new possibilities with first premolar extraction solution. 11 Kasım 2021 tarihinde <http://www.invisalign-g6.com/en-GB/firstpremolarextraction.aspx> adresinden erişildi.
59. Braun S, Sjurson RC, Jr., Legan HL (1997). On the management of extraction sites. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (112):645,
60. Xianming. WSSYH (2018). Innovation of Invisalign technology and its efficacy for tooth movement. *Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases* (12):743,
61. Boyd R. L, Vlaskalic V. (2001). Three-Dimensional Diagnosis and Orthodontic Treatment of Complex Malocclusions With the Invisalign Appliance. *Seminars in Orthodontics*, Vol 7, No 4 S:274-293
62. Dasy H, Dasy A, Asatrian G, Rozsa N, Lee HF, Kwak JH (2015). Effects of variable attachment shapes and aligner material on aligner retention. *Angle Orthod* (85):934,
63. Natnicha Pariyatdulapak, Pornkiat Churnjitapirom, Toemsak Sriksirin Nita Viwattanatipa (2021). Bond strength of orthodontic buttons on clear aligner materials. 12 Kasım 2021 tarihinde <https://doi.org/10.1080/13440241.2021.1972243> adresinden erişildi.

64. Lexie Y Lin, Chris H Chang, W. Eugene Roberts (2020). Bimaxillary protrusion and gummy smile treated with clear aligners: Closing premolar extraction spaces with bone screw anchorage Lexie Y Lin¹, Chris H Chang¹, W. Eugene Roberts² 10(2);120-131



INSAC Health Sciences

CHAPTER 09



**Ortodontide İskeletsel Maturasyon Tespiti
(Merve Gonca, Büşra Beşer)**

Ortodontide İskeletsel Maturasyon Tespiti

Merve Gonca¹, Büşra Beşer²

*¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti Bölümü, Rize / Türkiye*

E-mail: dt.mervegonca@gmail.com;

²Serbest Ortodontist Trabzon / Türkiye

E-mail: dtbusrabeser@hotmail.com

1. Giriş

Kemik yaşı iskeletsel ve biyolojik maturasyonunun bir göstergesidir ve doğum tarihi kullanılarak hesaplanan kronolojik yaştan farklıdır.(1) Kemik yaşı tayini, belirli kemiklerin şekil, boyut, konum ve kapanma derecesi gibi gelişim durumları incelenerek belirlenir. Biyolojik yaşın en güvenilir değerlendirme indeksi olan kemik yaşı, klinik tıp, antropoloji, diş hekimliği(2, 3), spor müsabakaları ve yargı kararları gibi geniş bir yelpazede yaygın olarak kullanılmaktadır.(4, 5)

İskeletsel maturasyon genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Her iki cinsiyette de boy uzunluğu ve kemik maturasyonu arasında önemli ilişki mevcut olsa da büyümenin başlangıcı ve miktarı önemli ölçüde değişkendir.(6) Bazı çocukların maturasyonları kısa sürüp erken tamamlanırken, bazı çocukların ise pubertal atılımları nispeten daha uzun sürer ve maturasyonları geç tamamlanır.(7, 8)

Birçok araştırmacı radyografik değerlendirme yöntemlerini kemik maturasyonunun tespitinde kullanmıştır. Radyografik analizden iskelet maturasyonunun belirlenmesi, pubertal büyümenin zamanlamasını, büyüme hızını ve kalan büyüme oranını tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır. El-bilek kemikleri, ulnar sesamoid, servikal vertebra ve frontal sinüs maturasyonu gibi yöntemlerin kemik yaşı tespitinde kullanıldığı bildirilmiştir. Bu sayede yüz iskeleti gelişimi de değerlendirilebilmektedir(9-11)

Maturasyonun tespit edilmesi ve ardından büyüme potansiyelinin belirlenmesi ortodontik tedavi planlaması açısından büyük önem arz eder. Büyümesi devam eden bireylerde tedavi planlaması, büyüme potansiyeline bağlı değişebilir. Büyüme potansiyeli, iskeletsel bozuklukların tedavi zamanının belirlenmesinde ve tedavi sonrası büyümenin devam etmesi durumunda görülebilecek relapsın da tahmin edilmesini sağlar.(12)

2. El-Bilek Radyografileri

X ışınlarının bulunmasının ardından, kayıtlara geçen ilk el-bilek film Sydney Rowlan tarafından 1896'da yayınlanmıştır.(13) 20. yüzyılım başında ise, iskeletsel maturasyonu değerlendirmek için el-bilek radyografileri kullanılmaya başlanmıştır. (14) İskeletsel maturasyonun el-bilek radyografileri aracılığıyla değerlendirildiği ilk atlas 1935'te Siegert tarafından yayınlanmıştır. İlerleyen dönemde Greulich ve Pyle (1950), Björk ve ark. (1966) ve Tanner ve ark. (1975) el-bilek maturasyonu ile ilgili atlaslarını yayınlamışlardır.(14) Rakosi, Grave ve Brown'un da bu konuda çalışmaları mevcuttur.(15, 16)

El-bilek radyografisinin değerlendirilmesinde iki genel yaklaşım mevcuttur. Greulich ve Pyle(17) ve Tanner ve ark.'nın(18) karşılaştırma yöntemlerinden oluşur. Greulich ve Pyle(17), karşılaştırma standardı olarak bir atlas kullanır. Atlas, her iki cinsiyete ait altı aylık aralıklarla alınmış standart el-bilek radyografilerinden oluşur. Bireyin el bileğindeki her bir kemik, atlasdaki karşılık gelen kemiklerle karşılaştırılır ve ay olarak bir yaş verilir. Tüm yaşların ortalaması alınır ve bireyin ortalama yaşı elde edilir. Klinik kullanımda, bu yaklaşım genellikle bireyin radyograflardan biri ile en iyi eşleşmesini bularak değerlendirme uygulanır.(19)

Tanner ve ark.'nın(18) Tanner Whitehouse (TW) yönteminde bir birey, benzer yaş ve cinsiyetteki normal çocukların iskelet olgunluğunun radyografik standartları ile karşılaştırılır. El-bilek bölgesinde bulunan kemiklerin gelişim safhalarını puanlanır ve bu puanlar toplanarak elde edilen sonuca uyumlu kemik yaşı değeri elde edilir. Puanlama kız ve erkekler için ayrıdır ve mevcut cetveller kullanılarak yapılır. Yöntem güncellenerek 1975'te Tanner Whitehouse 2 (TW2) yöntemi olarak kabul görmüştür. 2003 yılında ise son şekli olan Tanner Whitehouse 3 (TW3) geliştirilmiştir.

Greulich ve Pyle yöntemi, belirli yaşlardaki çocukların atlaslarındaki görüntülerle X-ışını görüntülerini karşılaştırarak kemik yaşını tahmin eder. Bu yöntem basittir, ancak aynı zamanda öznel ve güvenilmezdir. TW yönteminin karmaşık ve zaman alıcı olması sebebiyle uygulanması zordur.(20)

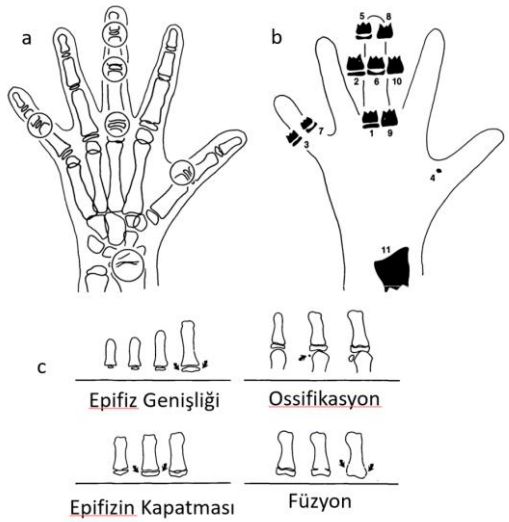
El-bilek radyografisinin ikinci genel değerlendirme yönteminde iskeletsel maturasyon pubertal büyüme eğrisi ile ilişkilendirilir. Bu yaklaşım, ortalama değerlerden ziyade bireyin maturasyon döneminin değerlendirilmesine odaklanır. Literatürde sesamoidin kalsifikasyonunun başlaması, hamatum çengeli kalsifikasyonunun durumu ve üçüncü parmağın orta falanklarının evrenlenmesinin bireyin maturasyon dönemi ile ilişkisine dair birçok çalışma yapılmıştır. (7, 16, 21-27)

El bileği, bilimsel olarak kanıtlanmış etkinliği ile kemik olgunlaşmasını belirlemeye yardımcı olan bir alandır. Bu konuda el bileğiyle ilgili geniş çapta

çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca röntgeni kolaylıkla alınabilen, teşhis ve ortodontik tedavi planlaması için kullanılacak tamamlayıcı bir tetkiktir. (9) Çeşitli araştırmalar, bu alanların iskeletin genel olgunluğunu temsil ettiğini ve dolayısıyla bu tür değerlendirmeler için uygun olduğunu göstermiştir.(9)

2.1.Fishman Yöntemi

Fishman(8, 28) iskelet maturasyonun değerlendirilmesi için pubertal büyüme atılımının tüm aşamalarını kapsayan 11 aşamalı “iskelet maturasyon göstergeleri (Skeletal Maturity Indicators-SMI)” adını verdiği bir sistem geliştirdi. Maturasyon olaylarını tanımlayan göstergeler 1., 3., 5. parmak ve radiusta olmak üzere toplam 6 anatomik bölgede (Şekil 1a) bulunur. Büyüme hızının ve pubertal gelişimin tespitinde kullandığı tablo ve grafikler kronolojik yaştan bağımsız olarak hazırlanmıştır.



Şekil 1. Fishman yöntemi(8)

Fishman'ın(8) iskelet maturasyon göstergeleri(a: Değerlendirilen bölgeler, b: Maturasyon aşamaları, c: Değerlendirilen göstergeler) (Şekil 1)

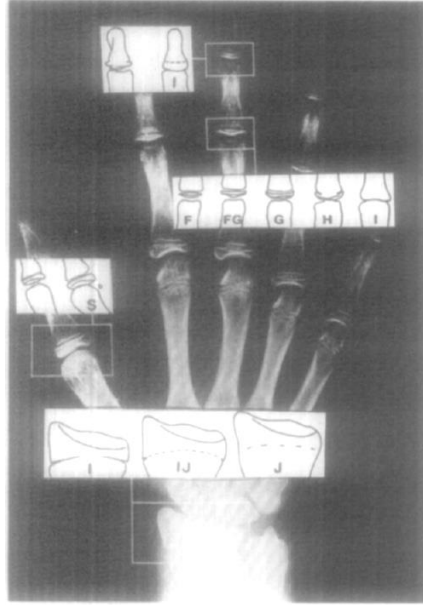
- Diyafiz ve epifiz genişliğinin eşitlenmesi
- 1.Üçüncü parmak - proksimal falanks
- 2.Üçüncü parmak - orta falanks
- 3. Beşinci parmak - orta falanks
- Ossifikasyon
- 4.Başparmağın addüktör sesamoidi
- Epifizin kapanması
- 5.üçüncü parmak - distal falanks
- 6.Üçüncü parmak - orta falanks
- 7. Beşinci parmak - orta falanks
- Epifiz füzyonu
- 8.Üçüncü parmak - distal falanks
- 9.Üçüncü parmak - proksimal falanks
- 10.Üçüncü parmak - orta falanks
- 11.Radius

2.2.Hagg ve Taranger Yöntemi

Pubertal büyüme atılımının hangi aşamada olduğu el-bilek radyografilerine bakılarak anlaşılabilir olması büyüme hızı artışı ile belirli el-bilek kemiklerinin gelişiminin ilişkili olmasına bağlanmıştır. Hagg ve Taranger(29) ise ergen bireylerin boy uzunluğu değişimi ve el-bilek radyografi kayıtları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Elde ettikleri sonuçlar neticesinde 4 farklı bölgeye göre yaptıkları sınıflandırmalar ise aşağıdaki gibidir:

- Ulnar sesamoid (S)
 - Sesamoid'de kemikleşmemişse başlamamıştır
 - S: Sesamoid'de kemikleşme başlamıştır.
- Üçüncü orta falanks (MP3)
 - F: Epifiz ve metafiz genişlikleri eşitlenmiştir.
 - FG: Epifiz ve metafiz genişlikleri eşittir ve epifizin medial ve/veya lateral kenarında belirgin bir demarkasyon hattı mevcuttur.
 - G: Epifizin kenarları kalınlaşmış ve bir veya her iki kenarda da keskin sınırlar oluşturarak metafizi kapamaya başlamıştır.

- H: Epifiz ve Metafiz arasında füzyon başlamıştır.
- I: Epifiz ve metafizin füzyonu tamamlanmıştır.
 - Üçüncü distal falanks (DP3)
- Epifiz ve metafiz füzyonu tamamlanmamıştır.
- I: Epifiz ve metafizin füzyonu tamamlanmıştır.
 - Radius (R)
- Evre I: Epifiz ve metafiz füzyonu başlamıştır.
- Evre IJ: Füzyon neredeyse tamamlanmıştır ancak bir veya her iki kenarında küçük bir boşluk mevcuttur.
- Evre J: Epifiz ve metafiz füzyonu tamamlanmıştır

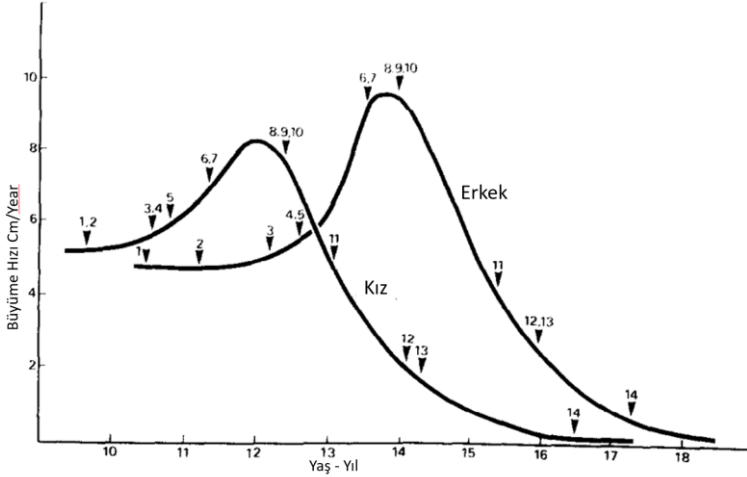


Şekil 2.Hagg ve Taranger'in el-bilek radyografisinde incelediği alanlar ve aşamaları(30)

2.3. Grave ve Brown yöntemi

Grave ve Brown (16) maturasyonel değerlendirmeleri, epifizlerdeki değişimler ve tek kemiklerdeki ossifikasyon olmak üzere 2 kategoriye ayırmışlardır. Hamatum çengeli, pisiform kemik ve sesamoid kemik ossifikasyonları 1. Kategoriye oluştururken, 1., 2., 3. parmaklar ve radiustaki epifiz değişimleri 2. kategoriye oluşturmaktadır. Yaptıkları incelemeler

neticesinde, el kemikleri ve bilek kemiğindeki kemikleşme dönemlerinin büyüme aktivitesini değerlendirmede ortodontistler tarafından kullanılabilceğini tespit etmişlerdir.



Şekil 3. Ossifikasyon aşamalarının büyüme hızı ile ilişkilendirilmesi (numaralandırma aşağıdaki sınıflamaya göre yapılmıştır) (16)

Grave ve Brown'a göre maturasyon aşamaları büyüme hızına bağlı olarak aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

1. PP2=: 2. Parmak proksimal falanksının epifizinin diafizine eşit olması
2. MP3=: 3. Parmak orta falanksının epifizinin diafizine eşit olması
3. H-1: Hamatum çengelini görülmeye başlaması (1. Aşama)
4. Pisi: Pisiformun görülmesi
5. R=: Radius epifizinin diafizine eşit olması
6. S: Sesamoidin görülmesi
7. H-2: Hamatum çengelini belirginleşmesi (2. Aşama)
8. MP3_(Cap): 3. Parmak orta falanksının epifizinin diafizini kapatması
9. PP1_(Cap): 1. Parmak proksimal falanksının epifizinin diafizini kapatması
10. R_(Cap): Radius epifizinin diafizini kapatması
11. DP3_u: 3. Parmak distal falanksının epifizinin diafiziyle kaynaşması

12. PP3_u: 3. Parmak proksimal falanksının epifizinin diafiziyle kaynaşması
13. MP3_u: 3. Parmak meziyal falanksının epifizinin diafiziyle kaynaşması
14. R_u: Radius epifizinin diafiziyle kaynaşması

2.4.Chapman Yöntemi

Chapman addüktör sesamoid kemik kalsifikasyonu ile pubertal büyüme atılımı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yaptığı incelemeler sonucunda kendi sınıflamasını geliştirmiştir.(24)



Şekil 4. Addüktör sesamoid kalsifikasyon safhaları[Kız:(a:AS0, b:AS1, c:AS2, d:AS3), Erkek: (e: AS1, f:AS2, g:AS3)](24)

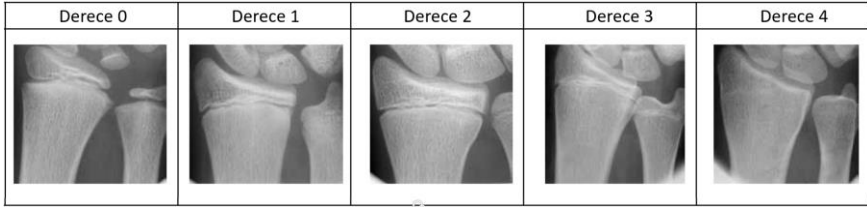
Addüktör sesamoid (AS) kemikleşme aşamaları:(24)

- AS0: Kemikleşmenin radyografik kanıtı yoktur.
- AS1:Kemikleşme iğne başı boyutundadır. Radyografik olarak kemikleşmenin başladığının ilk kesin göstergesidir ve yaklaşık 1 mm çapındadır.
- AS2: Ossifikasyon 1. aşamayı geçmiştir ancak ana hatları belirsizdir.
- AS3: Ana hat belirgindir ve genellikle tohum şeklindedir. Küçük yapıda kadınlarda yaklaşık 3 mm x 2 mm, uzun erkeklerde ise yaklaşık 5 mm x 3 mm boyutundadır. Bu aşamada sesamoid olgun boyutunun yaklaşık %70'i kadardır.

2.5.Mendes ve Arkadaşlarının Yöntemi

Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerde ortodontik tedavi sonrasında diş eksikliği olan bölgelerde implant üstü protetik restorasyon yapılması gerekebilmektedir. Bu işlemler hastanın gelişimi tamamlandıktan sonra yapılabilir.(31)

Mendes ve ark. yaptıkları çalışmada implantolog ve ortodontistlerin büyümenin bitişini belirleyebilmeleri için alternatif ve basit bir yöntem belirlemişlerdir. Bu yöntemde radius maturasyonunun belirlenmesi için kullanılan el-bilek radyografileri okluzal filmler kullanarak elde edilmiştir. Bu yöntem, bir implantın ve/veya ortodontik tedavinin doğru zamanda yapılabilmesi için uygun fiyatlı bir teşhis sağlar ve kemik yaşının hızlı bir şekilde belirlenmesine izin verir. (31)



- Derece 0: Radiusun epifizi diafizine eşittir veya daha küçüktür.
- Derece 1: Epifiz radius kemiğinin diafizinden daha büyüktür.
- Derece 2: Epifiz, radius kemiğinin diafiziyle birleşmeye başlamıştır.
- Derece 3: Radiusun epifizi ve diafizi arasında hafif bir radyolüsent çizgi belirir.
- Derece 4: Tam olgunlaşma ve nihai kemik büyümesi meydana gelmiştir. Epifiz ve diafiz tamamen kaynaşmıştır.

3. Lateral Sefalometrik Radyografiler

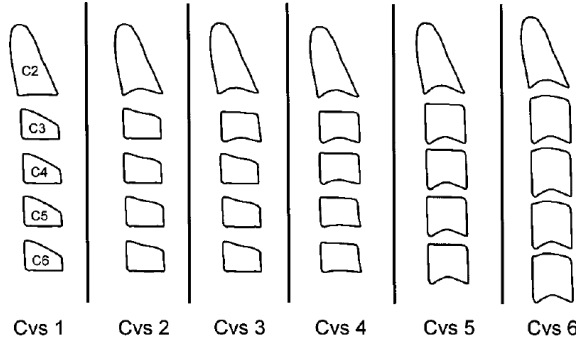
Servikal vertebraların boyut ve şeklinin maturasyonel değişikliklere etkisinin araştırılmasına, yirminci yüzyılın ilk döneminde başlanmıştır. Todd ve Pyle(32), Lanier(33) ve Taylor(34) servikal vertebralarda boyutsal ölçümler yapmışlardır. Lamparski(35) ise, olgunlaşma standartları oluşturmak için servikal vertebralardaki boyut ve şekil değişikliklerini incelemiştir.

Servikal vertebradaki maturasyon olayları fetal yaşamda başlar ve yetişkinliğe kadar devam eder.(36) Vertebralardaki değişim incelenerek ortodontik/ortopedik tedavi zamanlaması hakkında fikir sahibi olunabilmektedir.

Dentofasiyal ortopedide hızlı veya yoğun büyüme dönemlerinin belirlenmesi hastadaki iskelet uyumsuzluğun düzeltilmesinde büyük önem arz eder.(11) Büyümesi devam eden bireyin ortodontik/ortopedik tedavi planlanmasında iskelet olgunluğun değerlendirilebilmesi için maturasyon endeksleri (2, 17, 28, 29, 37-39) önerilmiştir. Bu endeksler arasından, servikal vertebra maturasyonunun hem iskeletsel maturasyonun değerlendirilmesinde hem de pubertal büyüme atılımının tepe noktasının belirlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.(40)

3.1. Lamparski yöntemi

Lamparski (35) çalışmasında rutin olarak alınan sefalometrik radyografilerle servikal vertebralardaki maturasyonel değişikliklerin, bireyin iskeletsel yaşının tespitinde kullanılabilirliğini değerlendirmiştir. Vertebraların alt kısmındaki konkavite gelişimini ve gövdelerin dikey yüksekliğinin artmasını iskeletsel yaş tespitinde kullanılabilir bulmuştur.



Şekil 5: Servikal vertebraların maturasyon aşamaları (11)

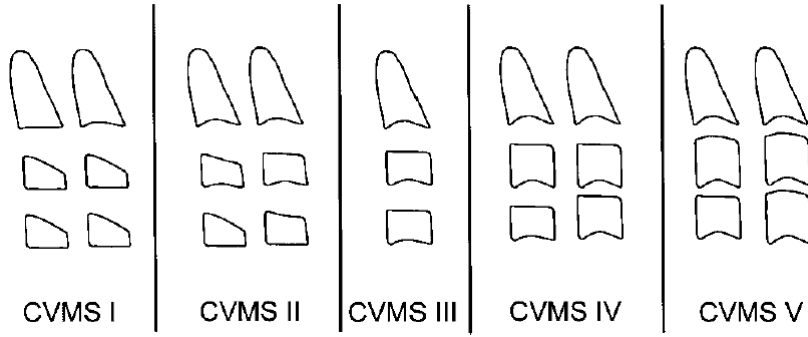
Lamparski yönteminin sınıflandırılması (O'Reilly ve Yanniello modifikasyonu(41))

- 1.Aşama: Servikal vertebra gövdelerinin tüm alt sınırları düzdür. Üst sınırlar, arkadan öne doğru inceler.
- 2.Aşama: 2. vertebranın alt sınırında bir içbükeylik gelişmiştir. Gövdelerin ön kenarlarının dikey yükseklikleri artar.
- 3.Aşama: 3. vertebranın alt sınırında bir içbükeylik gelişmiştir. Diğer vertebraların alt sınırları hala düzdür.
- 4.Aşama: Tüm gövdeler artık dikdörtgen şeklindedir. 3. vertebranın içbükeyliği artmıştır, 4. vertebrada belirgin bir içbükeylik gelişmiştir. 5 ve 6'daki içbükeylikler yeni oluşmaya başlamıştır.

- 5.Aşama: Gövdeler neredeyse kare şeklindedir ve gövdeler arasındaki boşluklar gözle görülür şekilde küçülmüştür. İçbükeylikler 6 gövdede de iyice belirginleşmiştir.
- 6.Aşama: Tüm gövdelerin dikey yüksekliği artmıştır ve genişliklerinden daha yüksektir. Tüm çukurlar derinleşmiştir.

3.2. Bacetti ve arkadaşlarının Servikal Vertebra Maturasyon Yöntemi

Bacetti ve ark.(11) yaptıkları çalışmada 2. , 3. ve 4. servikal vertebra ları inceleyerek mandibuladaki büyümenin en fazla olduğu dönemi tespit edebilecekleri servikal vertebra maturasyon (CVM) yöntemi geliştirmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada 30 bireye ait belirli zaman aralıklarıyla alınmış 6 sefalometrik radyografilerinde her 3 servikal vertebra nın morfolojileri incelenmiştir.



Şekil 6. Servikal Vertebra Maturasyon (CVM) Aşamalarının (Baccetti ve ark.(11)) sınıflandırması

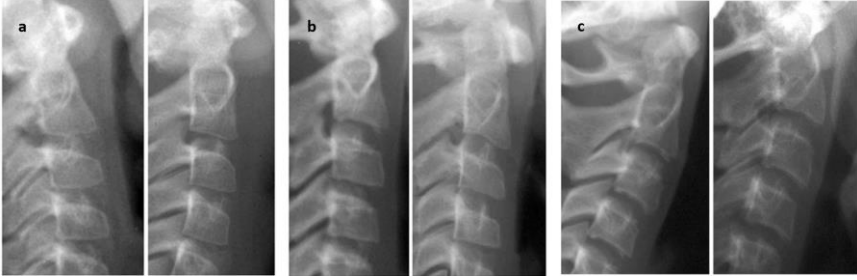
CVM yöntemi aşağıdaki özelliklere sahiptir:(10)

- Kuzey Amerikalı bireylerin %90'ından fazlasında, orijinal CVM5'teki evre 3 ve 4 arasındaki büyüme aralığı, hem mandibular büyümede hem de boy uzunluğunda pubertal zirve ile çakışmaktadır. Mandibular büyümedeki pik, yeni geliştirilmiş CVM yönteminde 2. ve 3. aşamalar arasındaki süreçte meydana gelir.

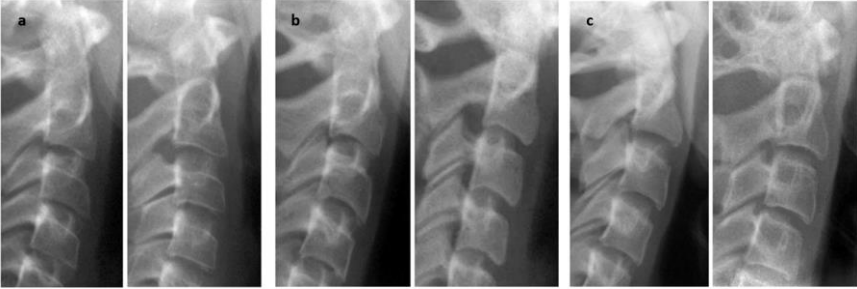
- Ortodontik tanıda rutin olarak kullanılan lateral sefalogram üzerinde CVM değerlendirmesi yapılır. Bu nedenle, ek bir röntgen maruziyetine gerek yoktur.

- Çeşitli CVM aşamalarını kaydetme kolaylığı iyileştirilmiştir.
- Kaydedilen verilerin tekrar elde edilebilirliği çok yüksektir.
- Yöntem, mandibular büyümede pubertal zirveyi tahmin etmek için yararlıdır. CVM'deki ilk aşamalar bir hastada kaydedilmişse zirveye

ulaşılmamıştır. CVM'deki son aşama kaydedildiğinde aktif büyüme tamamlanır.



Şekil 7. Servikal vertebra maturasyon aşamalarının sefalometrik radyografi örnekleri (1) (42)

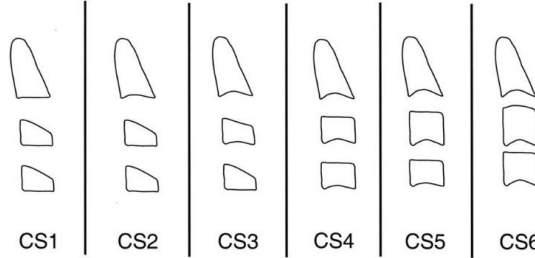


Şekil 8. Servikal vertebra maturasyon aşamalarının sefalometrik radyografi örnekleri (2) (42)

Servikal vertebra maturasyon aşamaları aşağıdaki gibidir (42)(Şekil 9):

- Servikal Evre 1 (CS1, Şekil 7-a). Her üç vertebra'nın (C2-C4) alt sınırları düzdür. Hem C3 hem de C4'ün gövdeleri yamuk şeklindedir (vertebra gövdesinin üst sınırı arkadan öne doğru sivrilir). Mandibular büyümede zirve bu aşamadan ortalama 2 yıl sonra ortaya çıkacaktır.
- Servikal Evre 2 (CS2, Şekil 7-b). C2'nin alt sınırında bir içbükeylik mevcuttur. Hem C3 hem de C4'ün gövdeleri hala yamuk şeklindedir. Mandibular büyümede zirve bu aşamadan ortalama 1 yıl sonra ortaya çıkacaktır.
- Servikal Evre 3 (CS3, Şekil 7-c). Hem C2 hem de C3'ün alt sınırlarında içbükeylikler mevcuttur. C3 ve C4'ün gövdeleri ya yamuk ya da yatay dikdörtgen şeklinde olabilir. Mandibular büyümedeki zirve, bu aşamadan sonraki yıl boyunca meydana gelecektir.

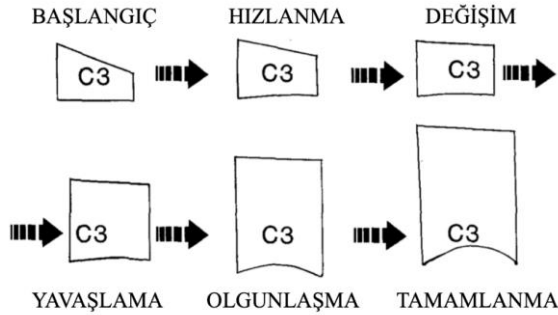
- Servikal Evre 4 (CS4, Şekil 8-a). C2, C3 ve C4'ün alt sınırlarında içbükeylikler mevcuttur. Hem C3 hem de C4'ün gövdeleri dikdörtgen şeklinde yataydır. Mandibular büyümedeki tepe noktası, bu aşamadan 1 veya 2 yıl önce meydana gelir.
- Servikal Evre 5 (CS5, Şekil 8-b). C2, C3 ve C4'ün alt sınırlarındaki içbükeylikler hala mevcuttur. C3 ve C4'ün gövdelerinden en az biri kare şeklindedir. Kare değilse, diğer servikal vertebranın gövdesi hala dikdörtgen yataydır. Mandibular büyümedeki tepe noktası bu aşamadan en az 1 yıl önce sona ermiştir.
- Servikal Evre 6 (CS6, Şekil 8-c). C2, C3 ve C4'ün alt sınırlarındaki içbükeylikler hala belirgindir. C3 ve C4'ün gövdelerinden en az biri dikdörtgen şeklinde dikeydir. Dikdörtgen değilse, diğer servikal vertebranın gövdesi karedir. Mandibular büyümedeki tepe noktası bu aşamadan en az 2 yıl önce sona ermiştir.



Şekil 9. Servikal vertebra maturasyon aşamaları (42)

3.3.Hassel ve Farman Maturasyon Yöntemi

Hassel ve Farman (43) ergenlik dönemindeki büyüme potansiyelini belirlemek için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemi geliştirmek için lateral sefalometrik radyografide gözlemlenen C2, C3 ve C4 servikal vertebraların anatomik değişikliklerini kullanarak iskeletsel maturasyon aşamasını belirlemeyi amaçlamışlardır. Elde ettiği sonuçlar neticesinde C3'e ait şekil değişimini şematize etmişlerdir.(Şekil 10) Bu sayede ortodontistin, rutin olarak alınan bir tanısal radyografiyi kullanarak, tedavi seçeneklerini formüle etmeye yardımcı olacak güvenilir bir tanı aracına sahip olacağını düşünmüşlerdi.



Şekil 7. C3'ün kullanıldığı maturasyon göstergeleri(43)

Servikal vertebra maturasyon göstergeleri;(43)

- Başlangıç

-Çok önemli miktarda pubertal büyüme beklenir.

-C2,C3 ve C4 alt vertebra sınırları düzdür.

-Vertebranın üst sınırı arkadan öne doğru eğimlidir.

- Hızlanma;

-Önemli miktarda pubertal büyüme beklenir.

-C2 ve C3'ün alt sınırlarında içbükeylikler gelişir.

-C4 vertebra gövdesinin alt kenarı düzdür.

-C3 ve C4 yaklaşık dikdörtgen şeklindedir.

- Değişim;

-Orta derecede pubertal büyüme beklenir.

-C2 ve C3'ün alt sınırlarında içbükeylikler belirginleşir.

-C4 vertebra gövdesinin alt kenarı düzdür.

-C3 ve C4 dikdörtgen şeklindedir.

- Yavaşlama;

-Küçük miktarda pubertal büyüme beklenir.

-C2, C3 ve C4'ün alt sınırlarında içbükeylikler belirginleşir.

-C3 ve C4 neredeyse kare şeklindedir.

- Olgunlaşma;

-Önemsiz miktarda pubertal büyüme beklenir.

-C2, C3 ve C4'ün alt vertebra gövdesi sınırlarının içbükeylikleri vurgulanmıştır.

-C3 ve C4 kare şeklindedir.

- Tamamlanma;

-Pubertal büyüme tamamlanmıştır.

-C2, C3 ve C4'ün alt vertebra gövdesi sınırlarında derin içbükeylikler mevcuttur.

-C3 ve C4'de vertebraların yükseklikleri genişliklerden büyüktür.

4. Palatal Sutura Maturasyonu

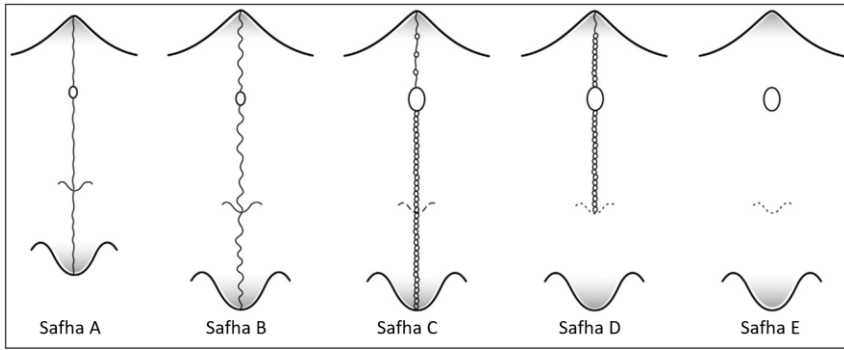
Midpalatal sutur, büyüme sırasında morfolojisinde karakteristik değişiklikler meydana gelen uçtan uca bir sutur türü olarak tanımlanmıştır.(44) Midpalatal suturdaki kemikleşme süreci, sutur boşluğundaki “adalar” (yani hücresiz doku kitleleri ve değişken kalsifiye doku kitleleri) ve sutur kenarlarından kemik spikülleri ile başlar ve ilerler. (44-47)

Teknolojinin gelişmesiyle konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan birçok çalışmada palatal sutur maturasyonu incelenmiştir.(48-53) Yapılan bir çok araştırma neticesinde palatal sutur maturasyonu ilk defa Angelieri ve ark. tarafından 2013 yılında 5 safhada sınıflandırılmıştır.

Palatal suturda maturasyonun başlaması ve ilerlemesi hem cinsiyete hem de yaşa göre farklılık göstermektedir.(54) Persson ve Thilander (46), 15-19 yaş aralığındaki bireylerde midpalatal sutur füzyonunu tespit etmişlerdir. Buna karşın 27, 32, 54 ve hatta 71 yaşındaki bireylerde palatal suturda füzyon görülmediğine dair literatürler de mevcuttur. (46, 47, 55) Bu bulgular, midpalatal sutur füzyonunun gelişim evrelerindeki değişkenliğin, özellikle genç erişkinlerde, kronolojik yaşla doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.(45-47, 55, 56)

4.1. Palatal Sutura Maturasyonu Sınıflandırması

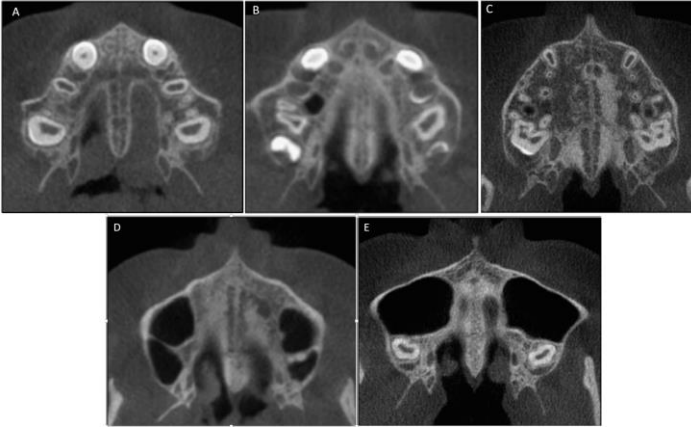
Angelieri ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada yaşları 5.6 ve 58.4 arasında değişen 140 bireyin konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülerini incelemiştir. Elde ettikleri veriler neticesinde midpalatal sutur morfolojisinin bireysel değerlendirilebilmesi için bir sınıflama geliştirmişlerdir.



Şekil 8. Palatal sutur maturasyon aşamaları (1)(49)

Bu sınıflandırma 5 aşamadan meydana gelmektedir:

- Safha A: Orta hatta nispeten düz, yüksek yoğunlukta sutur hattı görülür. İnterdijitasyon yoktur veya çok azdır (Resim A).
- Safha B: Orta hatta 1 adet taraklı ve yüksek yoğunluklu sutur hattı görülür. Bazı alanlarda dalgalı yüksek yoğunluklu çizgi, diğer alanlarda birbirine yakın ve küçük düşük yoğunluklu boşluklarla ayrılmış 2 paralel, dalgalı, yüksek yoğunluklu çizgi görülür. (Resim B).
- Safha C: Bazı alanlarda küçük düşük yoğunluklu boşluklarla ayrılmış, birbirine yakın 2 paralel, dalgalı, yüksek yoğunluklu çizgi şeklinde görülür. Suture düz veya düzensiz bir şekle sahiptir. (Resim C).
- Safha D: Damağın maksiller kısmında orta hatta 2 tarak şeklinde, yüksek yoğunluklu çizgi olarak görülür. Palatal kemikte füzyon tamamlanmıştır ve sutur izlenmez. Parasutural bölgede palatin kemiğin yoğunluğu maksillar kemikten fazladır. (Resim D).
- Safha E: Maksillada sutur füzyonu tamamlanmıştır. Midpalatal sutur izlenemez ve parasutural bölgede kemik yoğunluğu her iki kemikte de benzerdir (Resim E).



Şekil 9. Palatal sutur maturasyon aşamaları(1)(54)

5. Ortodontik Tedavide Maturasyon Tespitinin Önemi

Ortodontide birçok maloklüzyonun tedavisi planlanırken hastanın büyüme ve gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Ortopedik tedavi sürecinde bireyin maloklüzyon durumuna göre büyüme modifikasyonu gerekebilmektedir. Büyüme modifikasyonu ancak pubertal atılım sürecinden hızlı büyümenin sonlanmasına kadar yapıldığında başarılı olabilmektedir.(57)

Sınıf III maloklüzyon tedavisini farklı büyüme dönemlerinde inceleyen araştırmacılar (58, 59) tedavi etkinliğinin prepubertal ve pubertal dönemlerde daha etkili olduğunu, postpubertal dönemde ise etkinin oldukça azaldığını tespit etmişlerdir. Cha (59) yaptığı çalışmada; maksillar retrüzyonlu hastaları Fishman'ın el-bilek maturasyon yöntemine göre sınıflandırıp, hızlı üst çene genişletmesi ve yüz maskesi ile fonksiyonel tedavi uygulamıştır. Tedavi sonucunda ise postpubertal büyüme dönemindeki bireylerde maksillar ilerletme miktarının azaldığını tespit etmiştir.

Sınıf II maloklüzyonların fonksiyonel ortopedik tedavisinin etkinliği mandibulanın büyüme potansiyeline bağlıdır. (60) Franchi ve ark. (40) Lamparski yönteminin Cvs3-Cvs4 döneminde mandibular ve kraniyofasiyal büyümenin pik yaptığını tespit etmiş ve servikal vertebra maturasyonunun mandibular retrüzyon hastalarının tedavi zamanlamasında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Ball ve ark. (61) ise benzer bir çalışmayı Bacetti ve ark.'nın 6 aşamalı CVM yöntemini kullanarak gerçekleştirmiş ve mandibuladaki maksimum büyümenin CS4 evresinde meydana geldiğini belirtmişlerdir. Ancak dentofasiyal ortopedik tedavi ve ortognatik cerrahi düşünülen durumlarda, CVM yönteminin yanında diğer maturasyon değerlendirme yöntemlerinin de kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Bireyin iskeletsel maturasyon aşamasının bilinmesi, kraniyofasiyal kompleksin maturasyon aşamasından etkilenecek ortodontik aparey

uygulamalarında fayda sağlar ve özellikle cerrahi tedavide yardımcı olur.(31)

Angell (62) 1860 yılında midpalatal suturun açılarak maksillanın genişletilebileceği fikrini ilk kez ortaya atan kişidir. Bundan bir asır sonra Haas,(63) midpalatal sutur açarak maksiller dental arkın hızlı genişlemesi üzerine bir çalışmanın sonuçlarını yayınlamıştır. Hızlı üst çene genişletmesi, midpalatal sutur ve maksilla çevresindeki suturlarda ayrılma sağlayarak maksillayı genişletme amacıyla ortodontik tedavide kullanılmaktadır. (54, 64) Bu nedenle midpalatal suturedeki maturasyon evresinin belirlenmesi hastadaki ortodontik tedavi başarısının bir göstergesi olacaktır.(50)

Ergenlik döneminde palatal suturda meydana gelen kemikleşmeyle artan interdijitasyon hızlı maksiller genişletmeye karşı direnci artırır ve genişletmenin iskeletsel etkisini azaltır. (50) Akbulut ve ark.(65) hızlı üst çene genişletmesinin geleneksel mi cerrahi destekli mi olması gerektiğini el-bilek radyografileri üzerinde fraktal analizi aracılığıyla değerlendirmişlerdir. Yaptıkları analizler sonucunda başarısız hızlı üst çene genişletmesi tedavilerinde; radius, MP3 ve DP3 bölgelerinde fraktal değerlerinin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Transvers büyümesi bitmiş ve sutural kapanması tamamlanmış bireylerde hızlı maksillar genişletme büyük ölçüde başarısız olmaktadır, (66) bu da cerrahi destekli maksiller genişletmeyi gerektirmektedir. (67)

6. Sonuç

Ortodontik/ortopedik tedavi şeklinin belirlenmesinde bireyin hangi büyüme döneminde olduğu oldukça önemlidir. Maloklüzyonların tedavisinde istenilen sonucu elde edebilmek için maturasyon dönemleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir.

Sınıf III maloklüzyonun çeşitli türleri vardır ve seçilen tedavi planı yalnızca maloklüzyonun tipinden değil aynı zamanda tedavinin zamanlamasından da etkilenir. Büyümesi devam eden hastalarda, chin cup aşırı mandibular büyümeyi yönlendirmede kullanılırken, maksillar retraksiyon ise retrüviz maksillada büyümenin hızlandırılması için kullanılır. Erişkin hastalardaki ileri seviyede iskeletsel bozukluklarının tedavisinde ise ortognatik cerrahi düşünülmelidir.(59)

Mandibular retrüzyonlu bireylerde fonksiyonel tedavinin asıl amacı; pubertal atılım döneminde, kondil kırırdağındaki artan büyümeyi uyararak mandibulada daha fazla büyüme sağlamaktır. İskeletsel maturasyonun değerlendirilmesi mandibular retrüzyonun tedavisinde fonksiyonel apareylerin kullanımı için önemli bir belirleyicidir.(40) Maturasyonu tamamlanmış bireylerin tedavisinde ise ortognatik cerrahi düşünülmelidir.(68)

Hızlı üst çene genişletmesi midpalatal suturda ayrılma sağlayarak maksillar genişlemeyi sağlayan bir yöntemdir. Midpalatal sutur maturasyonunun sınıflandırması ise ergenlik ve genç erişkinlik dönemindeki hastalardaki füzyon miktarına göre, geleneksel ve cerrahi destekli hızlı maksillar genişletme arasındaki klinik karar için önemli bir belirleyicidir.(54)

7. Referanslar

1. Manzoor Mughal A, Hassan N, Ahmed A. Bone age assessment methods: a critical review. Pakistan journal of medical sciences. 2014;30(1):211-5.
2. Björk A, Helm S. Prediction of the age of maximum puberal growth in body height. Angle Orthod. 1967;37(2):134-43.
3. Bambha JK, Van Natta P. Longitudinal study of facial growth in relation to skeletal maturation during adolescence. American Journal of Orthodontics. 1963;49(7):481-93.
4. İzgi MS, Kök H. Kemik Yaşı ve Maturasyon Tespiti. J Selcuk Dental Journal. 2020;7(1):124-33.
5. He M, Zhao X, Lu Y, Hu Y. An improved AlexNet model for automated skeletal maturity assessment using hand X-ray images. J Future Generation Computer Systems. 2021;121:106-13.
6. Moore RN, Moyer BA, DuBois LM. Skeletal maturation and craniofacial growth. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 1990;98(1):33-40.
7. Fishman LS. Chronological versus skeletal age, an evaluation of craniofacial growth. Angle Orthod. 1979;49(3):181-9.
8. Fishman LS. Radiographic evaluation of skeletal maturation. A clinically oriented method based on hand-wrist films. Angle Orthod. 1982;52(2):88-112.
9. Flores-Mir C, Nebbe B, Major PW. Use of skeletal maturation based on hand-wrist radiographic analysis as a predictor of facial growth: a systematic review. Angle Orthod. 2004;74(1):118-24.
10. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA, Jr. The cervical vertebral maturation method: some need for clarification. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2003;123(1):19a-20a.
11. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA, Jr. An improved version of the cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of mandibular growth. Angle Orthod. 2002;72(4):316-23.

12. Başaran G, Ozer T, Hamameci N. Cervical vertebral and dental maturity in Turkish subjects. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2007;131(4):447.e13-20.
13. Singer J. Physiologic timing of orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 1980;50(4):322-33.
14. Durka-Zajac M, Marcinkowska A, Mituś-Kenig M. Bone age assessment using cephalometric photographs. *Polish journal of radiology*. 2013;78(2):19-25.
15. Rakosi T. Is a growth spurt needed for the treatment of the Class II malocclusion? Diagnosis is the name of the game! *World journal of orthodontics*. 2006;7(2):207-8.
16. Grave KC, Brown T. Skeletal ossification and the adolescent growth spurt. *Am J Orthod*. 1976;69(6):611-9.
17. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*: Stanford university press; 1959.
18. Tanner JM WR, Cameron N, Marshall WA, Healy, MJR GH. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. 2nd ed. ed. London: Academic Press; : Academic Press; 1983.
19. Moore RN, editor *Principles of dentofacial orthopedics*. *Seminars in Orthodontics*; 1997: Elsevier.
20. Widek T, Genet P, Ehammer T, Schwark T, Urschler M, Scheurer E. Bone age estimation with the Greulich-Pyle atlas using 3T MR images of hand and wrist. *Forensic science international*. 2021;319:110654.
21. Demirjian A, Buschang PH, Tanguay R, Patterson DK. Interrelationships among measures of somatic, skeletal, dental, and sexual maturity. *Am J Orthod*. 1985;88(5):433-8.
22. So LL. Skeletal maturation of the hand and wrist and its correlation with dental development. *Australian orthodontic journal*. 1997;15(1):1-9.
23. Bowden BD. Epiphysial changes in the hand/wrist area as indicators of adolescent stage. *Australian orthodontic journal*. 1976;4(3):87-104.
24. Chapman SM. Ossification of the adductor sesamoid and the adolescent growth spurt. *Angle Orthod*. 1972;42(3):236-44.

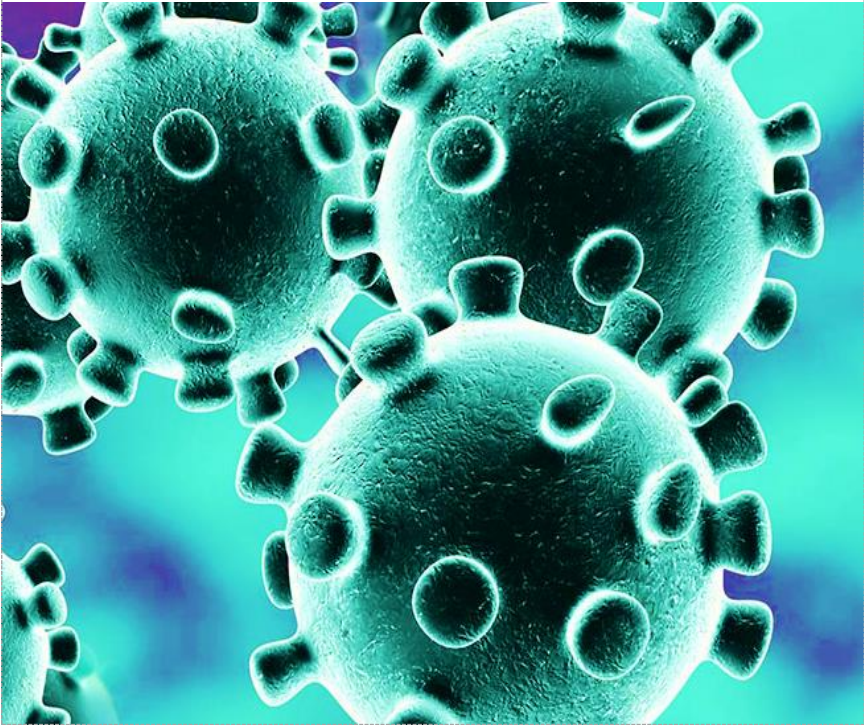
25. Grave KC. Timing of facial growth: a study of relations with stature and ossification in the hand around puberty. *Australian orthodontic journal*. 1973;3(4):117-22.
26. So LL. Correlation of sexual maturation with skeletal age of southern Chinese girls. *Australian orthodontic journal*. 1997;14(4):215-7.
27. Houston WJ, Miller JC, Tanner JM. Prediction of the timing of the adolescent growth spurt from ossification events in hand-wrist films. *Br J Orthod*. 1979;6(3):145-52.
28. Fishman LS. Maturation patterns and prediction during adolescence. *Angle Orthod*. 1987;57(3):178-93.
29. Hägg U, Taranger J. Skeletal stages of the hand and wrist as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontol Scand*. 1980;38(3):187-200.
30. Hägg U, Taranger J. Maturation indicators and the pubertal growth spurt. *Am J Orthod*. 1982;82(4):299-309.
31. Mendes YBE, Bergmann JR, Pellissari MF, Hilgenberg SP, Coelho U. Analysis of skeletal maturation in patients aged 13 to 20 years by means of hand wrist radiographs. *Dental Press J Orthod*. 2010;15(1):74-9.
32. Todd TW, Pyle SI. A quantitative study of the vertebral column by direct and roentgenoscopic methods. *American Journal of Physical Anthropology*. 1928;12(2):321-38.
33. Lanier Jr RR. The presacral vertebrae of American white and negro males. *American Journal of Physical Anthropology*. 1939;25(3):341-420.
34. Taylor J. Growth of human intervertebral discs and vertebral bodies. *Journal of anatomy*. 1975;120(Pt 1):49.
35. Lamparski D. Skeletal age assessment utilizing cervical vertebrae. *American journal of orthodontics*. 1975;67(4):458-9.
36. Bick EM, Copel JW. Longitudinal growth of the human vertebra: A contribution to human osteogeny. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1950;32(4):803-14.
37. Nanda RS. The rates of growth of several facial components measured from serial cephalometric roentgenograms. *American Journal of Orthodontics*. 1955;41(9):658-73.

38. Lewis AB, Garn SM. The relationship between tooth formation and other maturational factors. *The Angle Orthodontist*. 1960;30(2):70-7.
39. Hunter CJ. The correlation of facial growth with body height and skeletal maturation at adolescence. *Angle Orthod*. 1966;36(1):44-54.
40. Franchi L, Baccetti T, McNamara JA, Jr. Mandibular growth as related to cervical vertebral maturation and body height. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2000;118(3):335-40.
41. O'Reilly MT, Yanniello GJ. Mandibular growth changes and maturation of cervical vertebrae--a longitudinal cephalometric study. *Angle Orthod*. 1988;58(2):179-84.
42. Baccetti T, Franchi L, McNamara Jr JA, editors. *The cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics*. Seminars in Orthodontics; 2005: Elsevier.
43. Hassel B, Farman AG. Skeletal maturation evaluation using cervical vertebrae. *J American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*. 1995;107(1):58-66.
44. Cohen MM, Jr. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *American journal of medical genetics*. 1993;47(5):581-616.
45. Persson M, Magnusson BC, Thilander B. Sutural closure in rabbit and man: a morphological and histochemical study. *Journal of anatomy*. 1978;125(Pt 2):313-21.
46. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *Am J Orthod*. 1977;72(1):42-52.
47. Korbmacher H, Schilling A, Püschel K, Amling M, Kahl-Nieke B. Age-dependent three-dimensional microcomputed tomography analysis of the human midpalatal suture. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2007;68(5):364-76.
48. Tonello DL, Ladewig VM, Guedes FP, Ferreira Conti ACC, Almeida-Pedrin RR, Capelozza-Filho L. Midpalatal suture maturation in 11- to 15-year-olds: A cone-beam computed tomographic study. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2017;152(1):42-8.
49. Angelieri F, Franchi L, Cevidanes LHS, Gonçalves JR, Nieri M, Wolford LM, et al. Cone beam computed tomography evaluation of midpalatal suture maturation in adults. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017;46(12):1557-61.

50. Grünheid T, Larson CE, Larson BE. Midpalatal suture density ratio: A novel predictor of skeletal response to rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2017;151(2):267-76.
51. Jimenez-Valdivia LM, Malpartida-Carrillo V, Rodríguez-Cárdenas YA, Dias-Da Silveira HL, Arriola-Guillén LE. Midpalatal suture maturation stage assessment in adolescents and young adults using cone-beam computed tomography. *Progress in orthodontics*. 2019;20(1):38.
52. Sayar G, Kılınc DD. Rapid maxillary expansion outcomes according to midpalatal suture maturation levels. *Progress in orthodontics*. 2019;20(1):27.
53. Angelieri F, Franchi L, Cevidanes LH, McNamara JA, Jr. Diagnostic performance of skeletal maturity for the assessment of midpalatal suture maturation. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2015;148(6):1010-6.
54. Angelieri F, Cevidanes LH, Franchi L, Gonçalves JR, Benavides E, McNamara JA, Jr. Midpalatal suture maturation: classification method for individual assessment before rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2013;144(5):759-69.
55. Knaup B, Yildizhan F, Wehrbein H. Age-related changes in the midpalatal suture. A histomorphometric study. *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie*. 2004;65(6):467-74.
56. Wehrbein H, Yildizhan F. The mid-palatal suture in young adults. A radiological-histological investigation. *European journal of orthodontics*. 2001;23(2):105-14.
57. Proffit WR. The timing of early treatment: an overview. *American journal of orthodontics dentofacial orthopedics*. 2006;129(4):S47-S9.
58. Takada K, Petdachai S, Sakuda M. Changes in dentofacial morphology in skeletal Class III children treated by a modified maxillary protraction headgear and a chin cup: a longitudinal cephalometric appraisal. *European journal of orthodontics*. 1993;15(3):211-21.
59. Cha KS. Skeletal changes of maxillary protraction in patients exhibiting skeletal class III malocclusion: a comparison of three skeletal maturation groups. *Angle Orthod*. 2003;73(1):26-35.

60. Petrovic A, Stutzmann J, Lavergne JJCgt. Mechanism of craniofacial growth and modus operandi of functional appliances: a cell-level and cybernetic approach to orthodontic decision making. Craniofacial growth theoryorthodontic treatment Monograph. 1990;23(1):13-74.
61. Ball G, Woodside D, Tompson B, Hunter WS, Posluns J. Relationship between cervical vertebral maturation and mandibular growth. American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics. 2011;139(5):e455-e61.
62. Angell E. Treatment of irregularities of the permanent or adult teeth. Dent Cosmos. 1860;1:599-600.
63. Haas A. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. The Angle Orthodontist. 1961;31(2):73-90.
64. McNamara JA, Jr. Long-term adaptations to changes in the transverse dimension in children and adolescents: an overview. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2006;129(4 Suppl):S71-4.
65. Akbulut S, Bayrak S, Korkmaz YN. Prediction of rapid palatal expansion success via fractal analysis in hand-wrist radiographs. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2020;158(2):192-8.
66. Liu S, Xu T, Zou W. Effects of rapid maxillary expansion on the midpalatal suture: a systematic review. European journal of orthodontics. 2015;37(6):651-5.
67. Chrcanovic BR, Custódio AL. Orthodontic or surgically assisted rapid maxillary expansion. Oral and maxillofacial surgery. 2009;13(3):123-37.
68. Erhan O. Göncel Bilgiler Işığında Ortodonti. 1. ed. Novruzov Z, editor. Çankaya/ Ankara: Gümüş Kitabevi; 2015.

CHAPTER 10



**Evaluating Internet-delivered Play Therapy Based on
Positive Cognitive Behavior Therapy for the Treatment of
Children Nail-Biting Disorder: A Case Study
(Sevil Momeni Shabani)**

Evaluating Internet-delivered Play Therapy Based on Positive Cognitive Behavior Therapy for the Treatment of Children Nail-Biting Disorder: A Case Study

Sevil Momeni Shabani

*Department of Educational Sciences. T.C Istanbul Kultur University,
Istanbul, Turkey,
E-mail:s.shabani@iku.edu.tr*

1. Introduction

Anxiety disorder is one of the most common mental disorders for children and adults, so that 5-10% of these people suffer from this disorder. One of these disorders is nail biting (1). Nail-biting is a common disorder among children (1). Nail biting could be categorized as an 'impulse control disorders not otherwise specified'. It is a neurotic disorder and satisfying habit that is considered in both dental science and psychology (2), but it is not regarded as a separate disorder in DSM (4). However, as a body-focused repetitive behavioral disorder, it is classified within the obsessive-compulsive disorder category (3, 4). Although its cause is not clearly known, anxiety accompanies nail-biting (5, 6). If it is not treated, it may bring about several disorders, e.g. intestinal infections and diarrhea, dental and jaw disorders, skeletal injuries, nail shortening and destruction, and social problems for the patient (7-14). There are medicinal and non-medicinal treatments for the nail-biting disorder (15). Presently, habit reversal has provoked interests as a well-known treatment for nail-biting patients based on the cognitive behavior approach (16). Play therapy and cognitive behavior therapy (CBT) are among the therapies considered for the treatment of mental and behavioral disorders (10, 18). New technologies have given CBT-based treatments a special place in mental treatments. Presently, the delivery of CBT through the Internet has drawn attention in the treatment of behavioral disorders (18-20). Computers and the Internet enable us to perform less effective treatment interventions over long distances, which can increase the availability of evidence-based therapies. Since few studies have addressed the application of Internet-delivered play therapy (IPT) to treat the nail-biting disorder, the present research used a case study to explore the effectiveness of IPT based on positive behavior therapy in treating the nail-biting disorder. This is the first effort to process this intervention in detail.

2. Materials and Methods

Since this was the first attempt to apply IPT to the nail-biting disorder, the study adopted the case study design to allow an in-depth analysis of the process. The trial procedure is described below.

1. Collecting medical background and disorder history. Based on the personal background of the subject and consultation with the physician, there was no symptom of a neural disorder or a specific general health condition and the child who was 9 years old had been nail-biting for one year. Since the subject had no medical problem, positive CBT based on an Internet-delivered art therapy (IPT) was initiated after getting consent from the subject's parents and briefing the subject because the parents were both employed and could not afford frequently visiting for the treatment. Meanwhile, the frequency of the subject's nail-biting was recorded at school and home for 10 days. The situations in which the child exhibited the disorder were recorded too. In addition, the frequency of nail-biting was recorded 10 days pre- and post-treatment, and during the treatment.
2. A structured clinical interview for mental disorders was performed to assess some mental disorders accompanying nail-biting (21).
3. The Goodenough-Harris drawing a man test (GHDAMT) was used to evaluate the personality of the subject (22).
4. Baumrind's parenting style index was filled to check the relationship between parents and the child (23).
5. The intervention was composed of six active training sessions (observing a case of nail-biting and asking the child and the parents some complementary questions) to draw parents' attention to the child and how to deal with the nail-biting disorder. Also, the child was asked to do a role-play based on the motion graphics in which the mother and the child were placed in a similar situation at the beginning of each session before commencing the play. A summary of role-playing prepared by the child and endorsed by the model was revised.
6. The treatment sessions were conducted as described below:

The positive CBT sessions with IPT to treat the nail-biting disorder

Session	Goals	Topic	Patient's assignment at the end of the session
1	Diagnostic data collection	Filling the positive nail-biting training questionnaire at the site	Recording the frequency of nail-biting by the patient and also by parents/caregivers if they observe; they record the frequency of nail-biting and the situations in which it happens
2	Teaching how the family and relatives can support in dealing with a child's nail-biting with a positive approach and in situations where nail-biting begins	Watching motion graphics of nail-biting and understanding the patient's feelings of nail-biting	Recording the frequency and temporal and spatial situations of nail-biting; role-playing by the patient like what Dara does in the motion graphics and the parents' emphasis on it; describing the patient's feeling of nail-biting
3	Training the patient to improve awareness and knowledge of the process of nail-biting and its associated side effects	The patient's playing (i) helix and (ii) roller-coaster every day for a week, recording the scores of the patient and reading the nail-biting treatment booklet through the game and reward to the patient in the case of getting the desired results	Recording the frequency and temporal and spatial situations of nail-biting; playing the helix every day; using the nail-biting e-book and its assignments; filling the end-of-session questionnaire
4	Teaching alternative behaviors	Doing the assignments of the third session along with alternative behaviors such as holding a pen in the hand and doing wrist exercises	Recording the frequency and temporal and spatial situations of nail-biting; playing the Internet-delivered helix; practicing and performing alternative behaviors; and drawn a painting of beautiful nail; filling the questionnaire
5	Relaxation training	Reviewing the previous session and teaching the child relaxation and providing a possible reward to the patient according to the total game score and a lower rate of nail-biting	Performing relaxation; recording the frequency of nail-biting during the Internet-delivered helix; drawn a painting of beautiful nail; studying the side-effects of nail-biting based on an e-book through gaming; filling the questionnaire
6	The maintenance phase follow-up	Summarizing the activities and how the family and relatives can support the patient in the future	Post-test; how the family can create a warm stress-free atmosphere for the child; recommendations on planning for appropriate sporting activities for the child



Figure 1: The pedagogic animation about nail-biting. How the mother treats the child when the child is biting his nails and how to use it to reinforce role-playing by the child during nail-biting

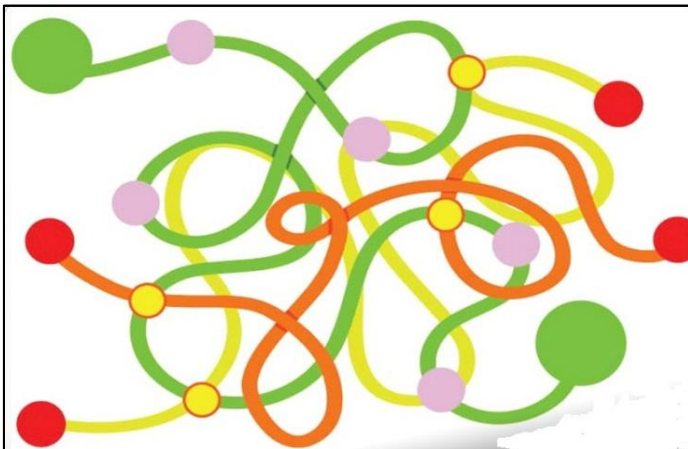


Figure 2: The helix game to cope with nail-biting. The helix game to improve the child's awareness of the disadvantages of nail-biting, the advantages of beautiful nails, positive behaviors to keep nails, the role of nails in our life in which scores are assigned at each step as per the progress and the scores lead to rewards at the end of the game



Figure 3: The roller-coaster game to cope with nail-biting



Figure 4: Nail-biting-specific play therapy bookle

3. Results

Table 1 shows the frequency of nail-biting by the subject 10 days pre- and post-treatment and during the treatment

Table 1: The frequency of nail-biting by the subject 10 days pre- and post-treatment and during the treatment

Sr. No.	Pre-treatment (10 consecutive days)	During treatment*	Post-treatment (10 consecutive days)
1	14	9	0
2	11	7	1
3	12	6	0
4	10	5	0
5	11	4	1
6	9	2	0
7	12	1	1
8	11	1	0
9	12	0	0
10	10	0	0

* It was recorded 10 times every four days until the end of the treatment sessions so that the first recording was for four days after the treatment initiation and then, it was repeated every four days until the end of the intervention.

Based on Blanchard and Schwarz's equation, a 97% decline was observed in the nail-biting habit after the treatment. According to Blanchard, over 50% decline implies the successful treatment, 25-49% reflects a little improvement, and <25% can be interpreted as the failure of the treatment (24).

Process flow diagram, or control chart, is a useful instrument to explore a phenomenon over time and study a process, which is growingly used to examine the trend of the improvement of healthcare skills or progress in healthcare progress and activities at an individual or organizational level (25).

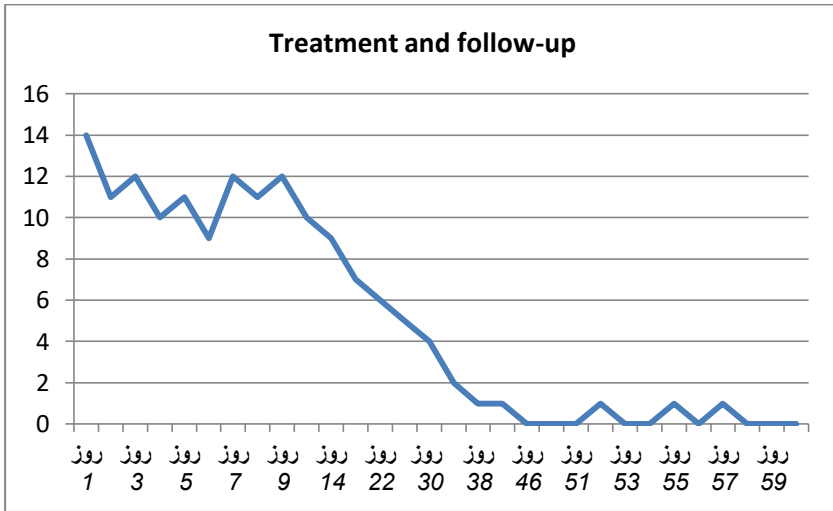


Figure 4: The process flow diagram of nail-biting before, during, and after the treatment

4. Discussion

The results reveal that IPT based on the principles of positive cognitive behavior therapy can contribute to quitting the nail-biting habit of children. There is no standard treatment for the nail-biting disorder and it can be treated with medicinal and/or non-medicinal methods (26). The effectiveness of CBT in habit disorders is well documented (27, 28). There is robust evidence as to the use of behavior therapy in the front line of treating nail-biting (29).

In behavior therapy, various techniques are employed such as the use of non-removable reminders, progressive muscle relaxation, self-help techniques, habit reversal, aversion therapy (though not recommended due to technical and ethical problems), treatment by training alternative responses, competing response therapies, and positive reinforcement (30-33).

The recognition of habit occurrence and the use of competing responses that hinder the habit are very effective in coping with improper habits, which was used in the present work delicately (34, 35).

The treatment of a more stable, long-lasting habit requires stronger activities to understand the problem and reinforce the positive behavior. Play therapy fosters an active, exciting, and continuously repetitive environment, and, especially by engaging different senses, it can lead to a stable behavior and prevent the recurrence of the disorder. In this regard, various techniques of art therapy, including music and handicraft (36, 37) and sports activities (38), will be very useful.

5. Conclusion

The present research shows that play therapy based on the positive cognitive behavior approach can be effective in tackling nail-biting disorder. In general, the use of this treatment requires designing and conducting clinical trials with adequate sample size.

6. References

1. Foster, LG. (1998). Nervous habits and stereotyped behaviors in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(7) 11–7. [PubMed] [Google Scholar]
2. Tanaka, OM., Vitral, RW., Tanaka, GY., et al. (2008). Nailbiting, or onychophagia: a special habit. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. Aug, 134, 305–8. [PubMed] [Google Scholar]
3. Pacan, P., Grzesiak, M., Reich, A., Szepietowski, JC. (2009). Onychophagia as a spectrum of obsessive-compulsive disorder. *Acta Derm Venereol*, 89, 278–80. [PubMed] [Google Scholar]
4. Stein, DJ., Simeon, D. (1999). The nosology of compulsive skin picking. *J Clin Psychiatry*, (60) 618–9. [PubMed] [Google Scholar]
5. Joubert, CE. (1993). Relationship of self-esteem, manifest anxiety, and obsessive-compulsiveness to personal habits. *Psychol Rep*, 73, 579–583. [PubMed] [Google Scholar]
6. Teng, E.J, Woods, DW., Marcks, BA., Twohig, MP. (2004). Body-focused repetitive behaviors: The proximal and distal effects of affective variables on behavioral expression. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 26, 55–64. [Google Scholar]
7. Gilleard, E., Eskin, M., Savasir, B. (1988). Nailbiting and oral aggression in a Turkish student population. *Br J Med Psychol*, 61, 197–201. [PubMed] [Google Scholar]
8. Lee DY. (2009). Chronic nail biting and irreversible shortening of the fingernails. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23, 185. [PubMed] [Google Scholar]
9. Krejci, CB. (2000). Self-inflicted gingival injury due to habitual fingernail biting. *J Periodontol*, 71, 1029–31. [PubMed] [Google Scholar]

10. Oliveira, AC., Paiva, SM., Campos, MR., Czeresnia, D. (2008). Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 133, 1–8. [PubMed] [Google Scholar]
11. Odenrick, L., Brattström, V. (1983). The effect of nailbiting on root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, 5, 185–8. [PubMed] [Google Scholar]
12. Baydas, B., Uslu, H., Yavuz, I., Ceylan, I., Dagsuyu, IM. (2007). Effect of a chronic nail-biting habit on the oral carriage of Enterobacteriaceae. *Oral Microbiol Immunol*, 22, 1–4. [PubMed] [Google Scholar]
13. Joubert, CE. (1993). Relationship of self-esteem, manifest anxiety, and obsessive-compulsiveness to personal habits. *Psychol Rep*, 73, 579–583. [PubMed] [Google Scholar]
14. Winocur, E., Littner, D., Adams, I., Gavish, A. (2006). Oral habits and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents: a gender comparison. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102, 482–7. [PubMed] [Google Scholar]
15. Ghanizadeh, A. (2011). Nail Biting; Etiology, Consequences and Management. *Iran J Med Sci*. Ju, 36(2), 73–79.
16. Melissa, T., Lee Davis, N., Mpavaenda Naomi, A. Fineberg. (2019). Habit reversal therapy in obsessive compulsive related disorders: a systematic review of the evidence and consort evaluation of randomized controlled trials. *Front Behav Neurosci*, 13, 79. Published online 2019 Apr 24. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00079
17. Senko, K., Bethany, H. (2019). PLAY. *Innov Clin Neurosci*. May, 1, 16(5-6), 38–40. Published online May-Jun 2019.
18. Matsumoto, K., Sutoh, CH., Asano, K., Seki, Y., Urao, Y., Yokoo, M., Takanashi, R., & Shimizu, E. (2018). Internet-based cognitive behavioral therapy with real-time therapist support via videoconference for patients with obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and social anxiety disorder: Pilot Single-Arm Trial. *J Med Internet Res*. Dec, 20(12), e12091. Published online 2018 Dec 17. doi: 10.2196/12091
19. Shahnavaaz, SH., Hedman-Lagerlöf, E., Hasselblad, T., Reuterskiöld, L., Kaldo, V., Dahllöf, G. (2018). Internet-based cognitive behavioral therapy for children and adolescents with dental anxiety: Open Trial. *J Med Internet Res*. Jan, 20(1), e12. Published online 2018 Jan 22. doi: 10.2196/jmir.7803

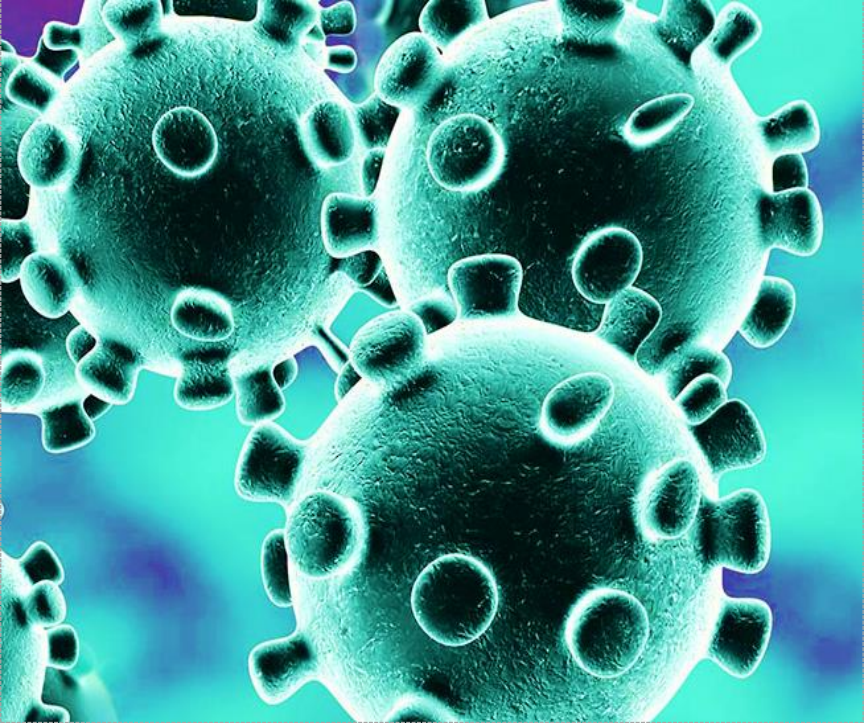
20. Rees, CS., Anderson, RA., Finlay-Jones, A. (2015). OCD? Not Me! Protocol for the development and evaluation of a web-based self-guided treatment for youth with obsessive-compulsive disorder. *BMJ Open*, 5(4), e007486. Published online 2015 Apr 29. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007486
21. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
22. Baraheni, N., Heidarabady, S., Nemati, SH., Ghojzadeh, M. (2018). Goodenough-Harris drawing a man test (GHDAMT) as a substitute of ages and stages questionnaires (ASQ2) for evaluation of cognition Iran. *J Child Neurol*. Autumn, 12(4), 94–102.
23. Mehrad Sadr, M., Khademolreza, N., Akhbari, S., Olamaei, M., Hashemian, S S. (2018). Psychometric characteristics of persian version of parenting style index. *IJPCP*, 24 (1) ,80-91.
24. Ogles, B. M., Lunner, K. M., & Bonesteel, K. (2001). Clinical significance: History, application and current practice. *Clinical Review*, 21, 421-446.
25. Suman, G., Prajapati, D. (2018). Control chart applications in healthcare: a literature review. *Int. J. Metrol. Qual. Eng*, 9, 5.
26. Singal, A., Daulatabad, D. (2017). Nail tic disorders: Manifestations, pathogenesis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Jan-Feb;83(1):19-26. doi: 10.4103/0378-6323.184202.
27. Morand-Beaulieu, S., O'Connor, KP., Richard, M., Sauvé, G., Leclerc, JB., Blanchet, PJ., Lavoie, ME. (2016). The Impact of a cognitive-behavioral therapy on event-related potentials in patients with tic disorders or body-focused repetitive behaviors. *front psychiatry*. May, 10,7, 81. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00081. eCollection
28. O'Connor, K., Lavoie, M., Desaulniers, B., Audet, JS. (2018). Cognitive psychophysiological treatment of bodily-focused repetitive behaviors in adults: An open trial. *J Clin Psychol*. Mar, 74(3), 273-285. doi: 10.1002/jclp.22501. Epub 2017 Aug 16.
29. Ravindran, AV., da Silva, TL., Ravindran, LN., Richter, MA., Rector, NA. (2009). Obsessive-compulsive spectrum disorders: A review of the evidence-based treatments. *Can J Psychiatry*, 54, 331-43.
30. Koritzky, G., Yechiam, E. (2011). On the value of nonremovable reminders for behavior modification: An application to nail-biting (onychophagia). *Behav Modif*, 35, 511-30.

31. Moritz, S., Treszl, A., Rufer, M. (2011). A randomized controlled trial of a novel self-help technique for impulse control disorders: A study on nail-biting. *Behav Modif*, 35, 468-85.
32. Long, ES., Miltenberger, RG., Ellingson, SA., Ott, SM. (1999). Augmenting simplified habit reversal in the treatment of oral-digital habits exhibited by individuals with mental retardation. *J Appl Behav Anal*, 32, 353-65.
33. Silber, KP., Haynes, CE. (1992). Treating nailbiting: A comparative analysis of mild aversion and competing response therapies. *Behav Res Ther*, 30, 15-22.
34. Miltenberger, RG. (2006). Habit reversal treatment manual for Trichotillomania. In: Woods DW, Miltenberger RG. *Tic Disorders, Trichotillomania, and Other Repetitive Behavior Disorders: Behavioral Approaches to Analysis and Treatment*. London, Springer, 171-95.
35. Dunbar, AB., Magid, M., Reichenberg, JS. (2018). Habit reversal training for body-focused repetitive behaviors: a practical guide for the dermatologist. *G Ital Dermatol Venereol*. Aug, 153(4), 557-566. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05949-7. Epub 2018 Apr 18.
36. Araujo, MCM. (1982). *Orthodontics for the clinician*. São Paulo: Ed.Livraria Santos.
37. Wechsler, D. (1931). The incidence and significance of finger-nailbiting in children. *Psychol Rev* 18, 201-9.
38. Massler, M., Malone, AJ. (1950). Nailbiting. A review. *J Pediatr*, 36, 523-31.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 11



**Artificial Intelligence in Dentistry
(Emine Elif Mutafçılar Veliöğlu, Sefa Aydınöğan)**

Artificial Intelligence in Dentistry

Emine Elif Mutafçılar Veliöđlu¹, Sefa Aydınođan²

¹*Selcuk University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology,
E-mail: mutafcielif@gmail.com*

²*Selcuk University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology,*

1. Introduction

Artificial intelligence as a general definition; can be expressed as giving machines the ability to think, analyze and solve problems similar to human behaviors. Today, artificial intelligence routinely serves humanity in many different areas of daily life. Aviation, transportation, GSM technologies, telephone applications (Siri, etc.) are the daily applications of artificial intelligence that are reflected on every individual. More recently, the medical use of artificial intelligence has started to become widespread (Zhao, Hu, and Zhao 2021).

It is thought that artificial intelligence methods help to provide better health services in general by accelerating the diagnosis processes and obtaining high accuracy results in this process. The records of patients' systemic conditions are evaluated with radiological images, pathology samples and machine learning, helping to increase the diagnosis and treatment of patients and the skills of physicians.

Artificial intelligence (AI) studies, which continue to develop by gaining momentum, are candidates to change and advance dentistry, as in many disciplines. Today, each of the branches of dentistry is intertwined with technology. This indicates that it is an area that is open to adaptation to AI applications and can be improved.

1.1. Artificial Intelligence (AI)

While artificial intelligence expresses the idea that machines are capable of performing human tasks, a subfield of artificial intelligence is 'LEARNING' internal statistical patterns in data to make predictions to invisible data at the end of machine learning. It can also be expressed as the ability of a computer to learn from experience, that is, to change its processing based on newly acquired information (Schwendicke, Samek, and Krois 2020).

1.2. Machine Learning

A subfield of artificial intelligence learns internal statistical patterns in data to make predictions on data that is not visible at the end. Machine learning can also be expressed as the ability of a computer to learn from experience, that is, to change its processing based on newly acquired information (Mintz, Brodie, and Technologies 2019).

1.3. Deep Learning

Deep learning is a machine learning technique that uses multi-layered mathematical operations to learn and infer complex data such as images and sections. It is a subset of machine learning structured similarly to the functioning of the human brain, considering multiple datasets at the same time, evaluated and reprocessed for a second and three different evaluations and so on until it reaches an output (Mintz, Brodie, and Technologies 2019).

1.4. Artificial Neural networks (ANNs) - Convolutional neural networks (CNNs)

Artificial Neural networks (ANNs) are mathematical computing models that simulate the functioning of the human brain. It is a system of several interconnected processing elements that processes data with automatic dynamic status responses to external inputs.

ANNs that simulate signal transmission in the human nervous system create artificial intelligence that aims to learn, associate and solve problems similar to humans. Artificial intelligence systems created through the development of ANNs allow the automatic categorization of datasets and further development of learning properties found in data through multi-layer convolutional neural networks (CNNs). Making multi-layered and numerous associations with CNNs enables artificial intelligence to make sense of and respond to complex tasks, similar to the human brain with numerous neural connections. CNNs are a neural network often used for image recognition and object classification. In this respect, CNNs have started to be used in medicine and dentistry to automatically detect various pathologies or problems with artificial intelligence systems over radiographic images.

AI refers to machines capable of performing tasks normally performed by humans. Machine learning (ML) involves the representation (learning) of internal statistical models and structures in data, allowing predictions for unseen data. "Deep Learning" is a form of machine learning in which multilayer (deep) neural networks (NNs) are trained to learn properties of complex data structures (eg, image data or language) (Payne and performance 1976).

Artificial intelligence; It can be expressed as giving machines the ability to think, analyze and solve problems similar to human behaviors. Today, artificial intelligence routinely serves humanity in many different areas of daily life. Aviation, transportation, GSM technologies, telephone applications (Siri, etc.) are the daily applications of artificial intelligence that are reflected on every individual.

2. AI in Medicine

It is thought that artificial intelligence methods help to provide better health services by accelerating the diagnosis processes and obtaining high accuracy results in this process. With these methods, records of patients' systemic conditions, radiological images, pathology samples are evaluated with machine learning, helping to increase the diagnosis and treatment of patients and the skills of physicians.

Artificial intelligence (AI) can be successfully used in the early diagnosis of sepsis by developing a decision support system based on machine learning (ML) algorithms that are trained on patient data, often based on electronic medical records, biomedical signals and/or laboratory results (Payne and performance 1976)

Artificial Intelligence-Clinical Decision Support System (AI-CDSS) has the potential to assist physicians in diagnosing heart failure. Clinical Decision Support System (CDSS) is a health information technology that assists physicians in clinical decision making. The concept of computer-based clinical decision was developed for informatics sixty years ago. CDSS uses artificial intelligence to match the patient's individual characteristics with the clinical knowledge base; provides patient-centered assessments and recommendations, and provides physicians with white-box recommendations for their final decision (Choi et al 2020).

The AI system can also be used in the diagnosis of intracranial lesions. The system consists of three separate components. First, intracranial lesions are detected based on the FLAIR array using a previously developed convolutional neural network and three-dimensional U-Net architecture following image preprocessing. Separately trained, previously developed three-dimensional U-Nets using the same architecture and training situations are also applied to the data to detect the pathological signal, and an abnormal gradient-echo or sensitivity-weighted imaging signal is found. Marks on the medical examination image and presents it to the physician (Rauschecker et al. 2020).

2.1. Decision Making

Surgeons make complex, high-risk decisions under time constraints and uncertainty that have a significant impact on patient outcomes. These challenges can be overcome with automated artificial intelligence models powered by live transmission of electronic health record data via mobile device outputs. This approach includes data standardization, advances in model interpretability, careful implementation and monitoring. The integration of artificial intelligence with surgical decision-making has the potential to transform the surgical decision by increasing the informed consent process, the identification and reduction of modifiable risk factors, post-operative management decisions, and shared decisions regarding resource use (Misrai and Herrmann 2021).

2.2. Treatment

Radiotherapy treatment planning is a laborious process that takes hours or even days to complete. Many algorithms have been developed to better support planners in radiotherapy treatment planning. These algorithms allow to automate the planning process. Artificial intelligence has also made significant progress in improving treatment planning effectiveness and planning quality consistency. The future treatment planning process using a powerful AI agent can be effective and efficient with minimal human intervention. It can apply all human operations and reasoning logics based on artificial intelligence, comprehensive analysis of patient anatomy. Parameters such as treatment prescription and administration technique can be determined as human input from doctors, but these parameters can be factored into AI decision making. One of these systems is ATP (automatic treatment planning). It performs automatic rule application and reasoning, modeling of preliminary information in clinical practice and multi-criteria optimization (Wang et al. 2019).

Medical image-based diagnosis and treatment is a difficult task, and minor lesions in various medical images may be overlooked by medical professionals due to the limited attention span of the human visual system, which can adversely affect medical treatment. However, this issue can be resolved by searching for similar cases in the previous medical database through an efficient content-based medical image acquisition system. It develops classification-based retrieval system of multimodal medical images from various imaging modalities, using artificial intelligence technique called enhanced residual network. It analyzes the images in the database and compares them with the current medical image. It presents the images that it finds risky to the user for diagnosis and treatment (Owais et al. 2019).

2.3. End of Life Care

End-of-life care is support for people in their final months or years of life. Caregivers should ask the patient about the patient's wishes and preferences. The patient should be able to express himself about where he wants to be cared for and where he wants to die. The patient may choose home life care or hospital care. People are considered to be nearing the end of life when they are most likely to die within the next 12 months, although this is not always possible to predict. This includes people who are near death, as well as people with an advanced incurable disease such as cancer, dementia or motor neuron disease, with multiple disease conditions that mean they are expected to die, usually within 12 months, with an acute life-threatening event caused by a sudden event such as an accident or a stroke. Having a condition makes the patient a high-risk patient (Krasuski, Serfas, and Krasuski 2020). AI can be used to calculate this probability. The developed model is based on comparing the patient's medical history with the records of millions of other patients. It uses an algorithm to calculate the probability that the patient will die in the next 12 months. Many factors are considered, including the number of hospital admissions, disease classification codes, and prescription codes. AI provides a daily report of newly admitted patients to the hospital who are 90 percent or more likely to die within 3-12 months. It examines medical records and notifies the user of a list of patients to decide whether patients have palliative care needs.

2.4. Education and Research

Although medicine has seen major changes in the last decade, medical education is still largely based on the traditional curriculum. The specific length of education differs between countries, but the core competencies of these curricula are similar globally. After a basic phase of preclinical education, the education often centers around practice-based learning. Medical education is generally based on 6 areas: patient care, medical knowledge, interpersonal and communication skills, practice-based learning and healing, professionalism, and systems-based practice. Much of medical education focuses on using as much information as possible and learning how to apply that knowledge to patient care. This process is still largely rote-based. Not enough time is spent introducing medical students or residents to new technologies such as AI, mobile health applications, and telemedicine (Paranjape et al. 2019).

One approach to introducing AI would be to incorporate this technology into courses like "Evidence-Based Medicine." As it teaches the student to evaluate evidence through databases such as PubMed or diagnostic tests or systematic reviews, this process can be extended by applying concepts from data sciences, applying artificial intelligence technologies such as NLP, and

analyzing scenarios to test them on ethics and responsibility issues. Additionally, students should be trained in the fundamentals of computer and software engineering to understand the meaning behind real-world applications of artificial intelligence. For example, fundamentals of hardware and software development and user experience, design may also be valuable.

During clinical rotations and residency the focus should shift towards relevant AI applications in practice. Students should also be educated on these technologies as they rely on AI with advances in digital biomarkers. In the near future, AI has the potential to enable large-scale diagnosis and treatments in home settings.

2.5. AI in Radiology

The field of application of artificial intelligence, which has gained popularity in medicine in recent years, is radiology. With increased access to radiological data, increased workload for radiologists, and scarcity of trained experienced radiologists, the need for artificial intelligence has increased. It has developed image processing and computer vision algorithms to help with faster diagnosis, visualization of pathologies, detection of emergencies and critical manpower shortage.

Artificial intelligence; processes three-dimensional CT data, detects intracranial hemorrhage and highlights the bleeding area. However, there are also points where artificial intelligence is not better than human power. It has been proven that the use of deep learning for diagnosis is not better than human performance in some areas such as lymph node metastasis detection and mammography malignancy detection (Bejnordi et al. 2017).

An example of an artificial intelligence approach to radiographic analyzes in the field of medicine can be given as an example of automatic vertebral fracture diagnosis via chest and abdomen CTs. Vertebrae were segmented using CNNs over a series of chest and abdomen CT sections, and thus automatic fracture detection could be made with artificial intelligence systems (Bar et al. 2017).

It has been reported that cardiovascular disease can be predicted by algorithms for the presence of Ca in the coronary arteries on non-contrast chest CT (Shadmi et al 2018). Similarly, in addition to bone density analysis, which is widely used, osteoporosis follow-up can be done automatically with mineral density analysis on the image with artificial intelligence methods (Mintz, Brodie, and Technologies 2019).

2.6. AI in Oncology

In breast cancer diagnosis and staging, it has been reported that artificial intelligence application actually gives faster results than human readings and

has high accuracy. In double-blind validation studies, it was found to have a 93% agreement rate with the expert multidisciplinary tumor board on recommendations on breast cancer treatments (Bejnordi et al. 2017).

Artificial intelligence algorithms have been shown to be more effective than a human in detecting lung cancer. In a study using 2186-stained histopathology full-slide images of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, the results showed that artificial intelligence can accurately and even more accurately predict the prognosis of lung cancer patients, thus increasing patient survival through the determination of oncological treatment (Yu et al. 2016).

2.7. AI in Cardiology

Machine learning and artificial intelligence application; results in faster interpretation and diagnosis in many areas of cardiology. Electrocardiogram readings are automatically interpreted by the AI. Cardiac function measurements are provided by 3D mode cardiac imaging. AI-assisted Cardiac MRI perfusion and blood flow can be measured. In this way, artificial intelligence can be effective in reducing mortality through early diagnosis of heart failure (Motwani et al. 2017).

2.8. AI in Gastroenterology

Diagnosis and treatment in gastroenterology is based on colonoscopic images of the stomach and duodenum.

An artificial intelligence-based system has been developed for the early diagnosis of cancers, which takes only a few minutes. While this system detects the abnormality area and warns the clinician, it also helps the clinician by reporting the borders of this abnormal area in a different color (Karkanis et al. 2000).

In a study on computer-assisted endoscopic examinations, it was reported that 94% of colonic polyps could be detected (Sung and Poon 2020).

In another study, it was determined that early gastric cancer diagnosis could be made with this system with 96.3% accuracy, 96% sensitivity and 95% specificity (Kanesaka et al. 2018).

2.9. AI in Ophthalmology

Diabetic retinopathy is known to affect 38% of the 400 million people worldwide with diabetes. In a study evaluating the effectiveness of artificial intelligence and deep learning applications in the early diagnosis of diabetic retinopathy, in a study with two validation sets consisting of 9963 and 1748 images and seven separate boards, it was determined that artificial

intelligence diagnoses had a high sensitivity and specificity rate when compared to an ophthalmologist (Gulshan et al. 2016).

2.10. Robotic Surgery

Since 1921, when Czech playwright Karel Capek introduced the concept and coined the term robot in Rossom's Universal Robots, robots have become increasingly important in both imagination and reality. Robot is taken from the Czech word 'robota'; Forced labor has evolved from simple machines performing mundane, repetitive tasks to the highly intelligent anthropomorphic robots of popular culture. While today's robots are still non-intelligent machines, great strides have been made to expand their use. Today, robots are used in industry and research to perform highly specific, highly sensitive and dangerous tasks that were not possible before with a human power. Robots were routinely used to manufacture microprocessors used in computers, to work in hazardous environments. However, the introduction of robotic systems into the medical field has been slow. Today, robotic systems are one of the promising and popular topics in the field of medicine. There are three main types of robotic systems currently used in the field of surgery. Active, semi-active and master-slave systems. Active systems essentially operate autonomously and take on pre-programmed tasks. PROBOT and ROBODOC platforms are the best examples of these systems. Semi-active systems are directed by the surgeon to complete the pre-programmed element of these robot systems. Official master-slave systems (of which the da Vinci and ZEUS platforms were pioneers) lack all the pre-programmed or autonomous features of other systems. They depend entirely on the activity of the surgeon. The surgeon's hand movements are transmitted to laparoscopic surgical instruments, which faithfully reproduce the surgeon's hand activity – but intracorporeally (Lane 2018).

PUMA 560, one of the first surgical robots, performed neurosurgery biopsies (stereo-tactical operation) in 1985. Developed by Imperial College London, PROBOT was used to perform transurethral resection (TURP) in 1988. While PROBOT did not gain wider clinical appeal, a similar concept was being discovered simultaneously elsewhere. In this context, it included parallel developments to develop the ROBODOC (Integrated Surgical Systems, USA) system (the first of the active robotic systems to receive an official FDA approval) and a machine designed to increase the precision of hip replacement surgery. It was immediately adopted in Europe (and later in the USA) and the first procedures were done in 1992. Another system (PAKY) used a similar percutaneous approach to access the kidney in kidney stone surgery (Lane 2018).

Minimally invasive surgery was tested with three systems designed in the late 1990s. The da Vinci Surgical System, developed by California-based

Intuitive Surgical Inc, and the AESOP and Zeus Robotic Surgical systems, both developed by Computer Motion Inc, another California company.

The da Vinci platform was the first platform used to perform cholecystectomy (Belgium 1997). Then, in 1998, reanastomosis of the Fallopian tube was performed with the ZEUS system. Computer Motion was later acquired by Intuitive Surgical and the Zeus system was discontinued in 2003. As a result, the da Vinci Surgical System has become the most widely used robotic surgery system worldwide.

An example of an all-in-one system was developed by Titan Medical (Toronto, Ontario, Canada). The Amadeus Composer (pelvic and ear, nose and throat surgery, designed for surgery in restricted areas of the thorax) and Amadeus Maestro (4 arms) had proprietary haptic feedback (Titan True Touch Technology). However, the development of these prototypes had a configuration very similar to Da Vinci's, recently the systems developed by this company were halted for potential patent infringement. Another promising platform is the TELELAP Alf-X system, developed by SOFAR (Milan, Italy). This robotic telemanipulator incorporates proprietary force feedback technology and allows realistic sensing (Lane 2018). It can be called telesurgery, remote surgery and automated surgery. A unique feature of surgical robotic platforms is the removal of the surgeon's spatial barrier thanks to remote control. In September 2001, Operation Lindbergh made history as the first long-distance transatlantic surgical procedure. This surgery was performed between New York (USA) and Strasbourg (France) in partnership with France Telecom.

Cybernetic surgery is based on the use of robotics and includes real-time image guidance. VR is a realistic computer-generated 3D environment and uses data obtained by medical imaging. VR medical software creates a 3D virtual clone of the patient from a CT or MRI. In this way, the surgeon can examine the patient's anatomy with a 3D image. Virtual exploration allows the surgeon to have prior knowledge during the planning phase. During surgery, the 3D VR model can be superimposed on real-time patient images, augmented reality can be achieved during surgery. Artis Zeego (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) is a custom-built MRI system, featuring an electromagnetic guidance system for endoluminal and laparoscopic procedures. It can work both with and without a robotic system.

If examined in general; Improved ergonomics and dexterity can facilitate the minimally invasive procedures offered by robotic platforms. Robotic assistance may be beneficial in some selected procedures (esophagectomy, gastric bypass, pancreatic and liver resections, rectal resection for cancer). The high cost of robotic assisted surgeries is an important obstacle to their widespread use. Considering the significant technical challenges of

telesurgery, it still takes a long time to develop, but the potential benefits of telesurgery are becoming clearer with telementoring programs. These programs can also provide intersections for other issues such as space missions and military projects. Combining augmented reality with robot-assisted procedures and providing visual guidance represents an important advance in the safety of minimally invasive approaches (Diana and Marescaux 2015).

3. AI In Dentistry

In recent years, applications of artificial intelligence in dentistry have attracted attention in areas ranging from caries diagnosis, detection of various pathologies, planning of orthodontic treatment of crooked teeth, robotic surgery and dental implant construction. Especially its compatibility with image processing methods has highlighted dental radiology studies. Applications such as classification and segmentation of teeth on 2D and 3D (2D/3D) radiological images, determination of dental diseases, detection of gingival diseases and evaluation of risk groups, automatic marking of anatomical structures and cephalometric analysis, diagnosis of some diseases such as osteoporosis that can be detected in jaw radiographs are up-to-date (Gisbert-Garzarán, Manzano, and Vallet-Regí 2020).

With the processing of big data on oral and dental health, innovations are emerging for the early diagnosis, prevention and maintenance of these diseases without complaints. For example, smart toothbrushes can record the user's brushing time, technique, and the pressure applied to the teeth and gums while brushing through various sensors. These records, which are kept regularly in cloud storage systems, allow the measurement of oral care habits with various analyzes. Thus, both the user and the dentist can contribute to the improvement of oral and dental health specific to the individual.

Artificial intelligence-based virtual dental assistants are available in the market today, as virtual assistants, these software can perform a number of simple tasks in the dental clinic with greater precision, less manpower and less errors than their human counterparts.

Some of these tasks include:

- Booking and coordinating regular appointments for the convenience of patients and dentists.
- Warn patients and dentists about checkups when any genetic or lifestyle information indicates an increased susceptibility to dental disease. (for example: periodontal screening for patients with diabetes and oral cancer screening for habitual smoked or smokeless tobacco users)
- Managing paperwork and insurance.

- Assisting in clinical diagnosis and treatment planning.
- Alerting the dentist prior to each appointment of any allergies the patient may have.
- Warn the dental hygienist about any relevant medical history (eg: prophylactic antibiotic use in patients undergoing cardiovascular surgery)
- Creating regular reminders for patients using tobacco or smoking cessation programs. etc.
- To provide emergency tele-aid in dental emergencies where the dental hygienist cannot be contacted.

AI software allows us to create a complete virtual database for each patient at the same time that is highly detailed and highly accessible. AI software can document all the necessary data and present it to the dentist much faster and more efficiently compared to a human. (for example: collecting all necessary dental records, extra oral photographs and radiographs to diagnose any dental condition (Khanna and Dhaimade 2017). Due to its unique learning ability, it can be trained to perform many other functions. It can be integrated with imaging systems such as MRI and CBCT to detect minute deviations from normality that are not noticeable in the human eye. It can also be used to accurately locate landmarks on radiographs that can be used for cephalometric diagnosis. This is simply due to the ability to effectively obtain information and synchronize with embedded decision support databases. In the field of pathology, it can be used to scan multiple departments to find small details that aid diagnosis and clinical decision making.

3.1. Oral, Dental and Maxillofacial Radiology

Artificial intelligence is used in the detection of pathologies, determination of alveolar bone resorption, examination of anatomical formations, and early diagnosis of malignant and progressive lesions with increasing radiographic techniques, CT and CBCTs.

Panoramic radiographs are the most widely used radiological diagnostic tool in dentistry. It provides an image of the main lower and upper jaw bones, all existing teeth and surrounding supporting tissues, and includes 2D information of these structures. 2D imaging of this region, which has a complex anatomy, causes various tissues to overlap each other. For this reason, panoramic radiographs can be misinterpreted or incompletely interpreted from time to time. In recent years, many task-specific artificial intelligence studies have been started with these radiographs. With a convolutional neural network (convolutional neural network-CNN) developed for the detection of ameloblastoma and keratocystic odontogenic

tumors, which are benign tumors seen in the jaws, on panoramic radiographs, researchers reported that they created an algorithm that makes a diagnosis with similar accuracy with specialist physicians (Poedjiastoeti and Suebnukarn 2018).

There is also a study that obtained results close to physicians with another CNN algorithm created to detect periodontitis disease by evaluating bone destruction Levels on panoramic radiographs.

In addition to radiology, another area where artificial intelligence is used for diagnosis in dentistry is the detection of oral diseases. Oral diseases appear as oral manifestations of some dermatological diseases or as a stand-alone phenomenon. In one study, researchers aimed to detect and differentiate lichen planus and leukoplakia lesions with an artificial neural network trained with intraoral photographs. In this study, it was reported that the specificity of the algorithm is relatively high, but the sensitivity is low (Jurczynszyn, Kozakiewicz, and Medicine 2019).

3.2. Periodontology

Periodontology is the branch of dentistry that studies the health, diseases and treatments of the supporting soft and hard tissues of the teeth. Periodontal diseases are conditions that start with sensitivity and bleeding in the gums and progress to tooth loss as a result of the destruction of the bone surrounding the tooth. Periodontal diseases with multifactorial etiology, systemic conditions, smoking etc. bad habits are closely related to nutrition and oral hygiene. They are classified as one of the most common disease groups in the world in global epidemiological studies. Therefore, early diagnosis and treatment are important in terms of maintaining general health and reducing tooth loss in adults.

One of the early signs of gum disease is gum inflammation. A group of researchers reported a classifier CNN model that they trained with intraoral photographs to detect gingival inflammation. The algorithm colors the gingival areas that it predicts to be inflamed by performing pixel-based segmentation in the photographs. Although sensitivity and specificity tests do not give sufficient results for clinical practice yet, it has been expressed as an application that can give a preliminary idea to patients and physicians (Rana et al. 2017).

In another study, the effectiveness of CNNs in determining periodontal bone loss was evaluated on panoramic radiographs, but it was stated that the percentage of periodontal bone loss was determined significantly better by specialist physicians, and artificial intelligence method was insufficient. As a result, in order for the assessment with artificial intelligence to be more effective and reliable, it may need to be supported with CT or CBCT or

periapical radiographic images in addition to panoramic radiographs, complex bone loss images should also be included in the database provided to the system during machine learning, and all these analyzes should be performed with studies with large samples. It is thought that after confirmation, clinical practice can be started (Rana et al. 2017).

3.3. Orthodontics

Orthodontics is the branch of dentistry that deals with the diagnosis and treatment of the placement irregularities of the teeth and the development and position disorders of the jaws. Artificial intelligence in orthodontics is used for purposes such as automatic determination of cephalometric points, evaluation of facial aesthetics and support for orthodontic tooth extraction decisions.

Cephalometric analysis is the determination of the vertical/sagittal relationship of the jaws and teeth by measuring certain anatomical points and planes on the radiographs. Correct determination of cephalometric points is very important for orthodontic diagnosis, treatment and surgical planning. In one study, the CNN model created to determine anatomical points on cephalometric radiographs can recognize significant analysis points; however, despite promising results, diagnostic accuracy is still limited for clinical practice.

It was evaluated comparatively by using 7 different artificial intelligence algorithms, which are frequently used, using cervical vertebra radiographs to determine growth and development, and it was stated that artificial neuronal networks (ANN) could be used in determining the developmental stages of the cervical vertebrae.

3.4. Oral, Dental and Maxillofacial Surgery

It has been reported that artificial intelligence assisted surgeries increase success even in surgeons experienced in tumor and foreign body removal, maxilla and mandible reconstruction, TMJ surgery, and image guided implant surgeries. There is no difference between experienced and inexperienced physicians in terms of success in artificial intelligence assisted surgery. It is predicted that safer surgeries can be performed in a shorter time in maxillofacial region surgeries that are sensitive in terms of complications with artificial intelligence.

Since dental implants are one of the most frequently used methods to complete tooth deficiencies, they are frequently studied in the field of surgery. One of the key factors in the success of implant surgery is the quality of the implanted bone area. When the trabecular bone is sparse, the primary stability of the implant may be insufficient, and when the cortical

density of the bone is high, the implant surgery may fail because the vascularization will be insufficient. A study group aimed to classify trabecular bone quality with the LDA method. LDA, a supervised learning model, makes predictions using specific features known in the dataset. In this study, in which bone morphology was classified using numerical and structural parameters in CBCT images, it was reported that the algorithm made predictions with twice the accuracy of specialist physicians (Nicolielo et al. 2018). It helped the surgeon in planning with less operation time (Khanna and Dhaimade 2017).

3.5. Prosthodontics

It is the branch of dentistry in which applications are made to restore aesthetics and function to the patient by completing the deficiencies in the teeth and support tissues, soft and hard tissue defects in the maxillofacial region with appropriate prosthetic materials.

Artificial intelligence, combined with design software, can help the dentist design the best possible and aesthetic prostheses, taking into account the number of factors such as face measurements, anthropological calculations, ethnicity and patient desire (Nicolielo et al. 2018).

CAD-CAM applications: The use of CAD/CAM technology, which creates 3D models, has replaced the time-consuming and laborious process of traditional castings, thus reducing human errors (Lee et al. 2017). CAD/CAM (Computer Aided Design/Computer Aided Manufacturing) refers to a manufacturing technique that utilizes computer skills in the design and manufacture of prosthetic parts. It has been widely used in the production of fixed prosthetic restorations in dentistry, especially in recent years. Intelligent software tools are needed to optimize the digital steps of CAD/CAM systems. A research group has reported on the modeling and optimization of a CAD/CAM manufacturing operation using artificial intelligence applications. Process steps are listed as obtaining data from an intraoral scanner, processing data using predictive models, obtaining a model suitable for the production of dental parts, and optimizing time errors in production using genetic algorithms (Egilmez et al. 2018).

Various robotic applications are available for the production of complete dentures. It standardizes this process as well as making the production of full dentures higher quality. The device, which was first produced as a single robot, was reintroduced with a multimanipulator system because the artificial teeth are too complex to be manipulated by a single robot. With this method, the production of a full denture takes only 30 minutes. The software has various functions. He creates the patient's medical history file, then draws the chin arch and chin arch curvature, and finally adjusts the dental curvature

curve according to the chin curvature parameters. At the same time, it provides a careful observation environment and helps to change tooth posture by displaying 3D virtual teeth on the screen.

Robots that simulate jaw movements are of great interest in stomatology, food science, and treatment of jaw movement diseases. In the process of developing new dental materials, chewing robots are used so that manufacturers can predict the properties of these materials and their performance in the mouth.

The T-scan system provides real-time recording of occlusal forces using an intraoral sensor. The original design of T-Scan has been developed as software and hardware, and its current version has been turned into T-Scan 3. This device consists of a sensor that registers the occlusal contacts, a data transfer module connected to the computer, a software program to send the data to the computer, and a monitor that can visualize them. The program processes the data and displays it in color as 2D and 3D graphics.

Virtual articulators reduce the limitations of mechanical articulators. It simulates real patient information, allows digital breakdowns of static and dynamic occlusion, and can orient the jaw relationships to the terminal hinge axis. Thus, it is thought that the restorations will not contain interference and stability will be ensured.

3.6. Pedodontics

It is the branch of dentistry that diagnoses and treats the physiological and pathological conditions of milk and permanent teeth and supporting tissues in infants, children and young adults. It is an area where behavior guidance techniques come to the fore, especially due to the age group studied. Studies on artificial intelligence in this area are still limited in the literature. In addition to the application of advances in adult diagnosis and treatment to pediatric dentistry, artificial intelligence is open to development, especially in areas such as pain control, behavior management techniques, patient and parent education.

There is a study on the evaluation of oral health in children using machine learning. Researchers developed an algorithm to assess children's oral health status and treatment needs, and collected data through a questionnaire prepared for children and their parents. They predicted oral health status and treatment needs by processing these data with machine learning algorithms, and suggested it as a method that can be used for screening in schools (Wang et al. 2019).

In a study conducted in the field of anesthesia, it was stated that using artificial intelligence models, software that can predict personalized pain

level and analgesia response for the management of postoperative pain has been developed. These methods can be developed for use in age groups who have difficulty describing their pain. AR/VR applications can be used as auxiliary tools that facilitate communication in children and disabled individuals with whom it is difficult to communicate (Cote and Kim 2019).

In addition to these, determining the size and space requirement of unerupted teeth, cephalometric analysis, finding the minor apical foramen can also be used in pediatric dentistry for correct canal length determination.

3.7. Restorative Dentistry

It is a branch of dentistry that treats structure and deformities caused by dental hard tissue diseases with protective, restorative and aesthetic methods. Since dental caries is still one of the most common diseases in the world, studies in this area remain up-to-date. For this reason, the detection of dental caries has come to the fore among the first study subjects of artificial intelligence applications in dentistry. Radiologic examination is the most commonly used method to assist clinical examination in the diagnosis of dental caries. Periapical and bite radiographs are used in the diagnosis of caries because they are inexpensive, easy and reliable. There have been study groups investigating deep learning algorithms trained with both imaging methods. Lee et al. compared caries diagnosis in premolar and molar teeth in their study, and stated that the accuracy of caries diagnosis in premolar teeth is 10% higher than in molar teeth (Lee et al. 2018).

In another study, it was reported that the detection of caries in premolar and molar teeth could be detected with an accuracy of 89% for premolars and 88% for molars with artificial intelligence method.

The diagnosis of root caries with machine learning methods was evaluated and it was stated that 97.1% accuracy and high sensitivity and specificity could be used to diagnose root caries with artificial intelligence methods (Hung et al. 2020).

In another study, it was found that the diagnosis could be made 39.4% better when artificial intelligence was used in the detection of interface caries. Dentin caries could be detected at a rate of 97%, but it was observed that this rate could decrease to 60% in enamel caries.

3.8. Endodontics

It is a branch of dentistry that examines all processes of pulpal and periapical pathologies from etiology to treatment.

In the detection of periapical pathologies, 142 of 153 periapical lesions could be detected with a 92.8% confidence rate, and in the same study, no

statistically significant difference was found between the results of manual analysis and artificial intelligence analysis (Orhan et al. 2020).

Artificial intelligence studies are carried out in determining root morphologies, determining the working length of the canal, detecting root fractures, determining the location of the apical foramen, and predicting the success of retreatment (Boreak 2020).

3.9. Artificial Intelligence in Dentistry Education

Clinical dentistry is an important part of dentistry for learning skills and improving patient care. Traditionally, preclinical surgical training for dental students was a combination of theoretical instruction and practical learning. Recently, artificial intelligence has been included in smart education system and dentistry education.

The increase in the importance given to safety principles in the field of dentistry makes the use of simulations widespread. Advanced technologies such as simulation laboratories, virtual reality and realistic dummies were introduced to ensure that dental students do not move into clinical practice without sufficient experience and skills.

Today, studies are carried out on robotic technologies that can introduce the student to real patient experience in the preclinic. Robotic models have been developed that verbally express pain, blink, move the head with pain, make jaw, tongue, elbow and wrist movements, mimic the vomiting reflex through a sensor placed on the uvula, and simulate functions such as bleeding and saliva flow. There are also studies on dental education laboratories for applications such as developing basic motor skills, performing intraoral anesthesia, and placing dental implants, which provide feedback by imitating the sense of touch with VR technology. With the increase in studies and investments in this field, the decrease in software and hardware costs of robotic tools will enable them to be widely used in dental faculties (Grischke et al. 2020).

Patient robots are robots used by dentistry students to practice before clinical patient care. Developed in the early 1900s, these robots, consisting of a simple head and tooth complex, are also called 'phantoms'. Phantoms, which are widely used in universities, have made a breakthrough in making student education practical and shortening the teaching time.

Since the development of phantoms in the 1900s, "real human-like robots" have begun to be produced with the contribution of artificial intelligence. Another robot, called Showa hanako, has facial expressions and reflexes like a real human. They can blink, yawn, sneeze, shake their head, cough, move their tongue and even give a tired response when trying to keep

their mouth open for too long. She also has an interesting gag reflex, she. Japanese engineers have also used a speech recognition technology developed to facilitate speech ability (Rawtiya et al. 2014). Geminoid is a robot with high motion capture technology that can be controlled by remote control. Again, Geminoid F, from the Geminoid family, has facial expressions and various head movements like a real person, and can even laugh (Nishio, Ishiguro, and Hagita 2007). Endo Micro Robot has been developed to minimize the risk of human error and to perform a safe, accurate and high quality root canal treatment. Thus, the possibility of root canal treatment complications such as perforation, apical foramen transport, removal of excess tooth tissue, formation of steps, formation of irregularly shaped canals and instrument breakage are minimized (Nicolielo et al. 2018).

4. Conclusion

Advances in artificial intelligence such as neural networking, natural language processing, image recognition and speech have transformed the field of medicine and dentistry in many ways. AI software is unaffected by human issues such as fatigue or other environmental disruptions that can slow it down. The increased workload, coupled with insufficient manpower in this field, can pay off incorporating AI into the workflow.

It is thought that artificial intelligence can help the physician in determining the diagnosis, instead of dealing with time-consuming tasks, by providing subjective, more quantitative and reproducible results, thus preventing different results depending on the individual and time. However, the concept of artificial intelligence alerting the physician to a particular image area that may be overlooked may improve patient outcome, thereby shortening the learning curve of a less experienced physician.

The limitation of artificial intelligence is that it requires a very large and robust database. Otherwise, misinterpretations and results may occur. In addition, the updates made in the system and the development of the software may not adapt immediately. All the algorithms developed may not be suitable for the clinic and further studies are needed on this subject.

This technology is costly and there are complex interpretation areas in the human brain that machines cannot reach.

It is reported that the technology available today can increase the surgeon's vision with opportunities such as 3D cameras, infrared imaging methods, strengthen mechanical abilities such as flicker elimination and motion scaling, but it has not yet turned into better treatment results.

The American Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons and the European Society of Endoscopic Surgery compared standard laparoscopic

surgery with robotic assisted surgery, and no improvement in patient outcomes was observed (Grischke et al. 2020).

The collection and organization of medical and dental data is limited due to data protection concerns, personalized records. Processing data, measuring and verifying results in dental AI research is often not sufficiently repetitive. The results of artificial intelligence in dentistry are still limited in terms of clinical applicability.

In summary, it is known that artificial intelligence can perform radiographic analysis simultaneously or at least close to the clinician, but further studies are needed to reliably determine that these methods are as effective as the clinician. For an artificial intelligence system that can perform detailed analysis with reliable efficiency, it must have a fairly large database, and each data in this database must be correctly defined and the clinical picture expressed by the defined images must be correct. The control of this data provided to the system for machine learning by different expert clinicians provides significant advantages as a support to the clinician for now.

5. References

- Bar, Amir, Lior Wolf, Orna Bergman Amitai, Eyal Toledano, and Eldad Elnekave. 2017. "Compression fractures detection on CT." In *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*, 1013440. International Society for Optics and Photonics.
- Bejnordi, Babak Ehteshami, Mitko Veta, Paul Johannes Van Diest, Bram Van Ginneken, Nico Karssemeijer, Geert Litjens, Jeroen AWM Van Der Laak, Meyke Hermsen, Quirine F Manson, and Maschenka %J Jama Balkenhol. 2017. 'Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer', 318: 2199-210.
- Boreak, Nezar %J The Journal of Contemporary Dental Practice. 2020. 'Effectiveness of Artificial Intelligence Applications Designed for Endodontic Diagnosis, Decision-making, and Prediction of Prognosis: A Systematic Review', 21: 926-34.
- Cote, Clemence D, and Paul J %J University of Toronto Medical Journal Kim. 2019. 'Artificial intelligence in anesthesiology: Moving into the future', 96: 33–36-33–36.
- Diana, M, and JBBJoS %J Journal of British Surgery Marescaux. 2015. 'Robotic surgery', 102: e15-e28.

- Egilmez, Ferhan, Gulfem Ergun, Isil Cekic-Nagas, Pekka K Vallittu, and Lippo VJ %J *Journal of prosthodontic research* Lassila. 2018. 'Does artificial aging affect mechanical properties of CAD/CAM composite materials', 62: 65-74.
- Gisbert-Garzarán, Miguel, Miguel Manzano, and María %J *Pharmaceutics* Vallet-Regí. 2020. 'Mesoporous silica nanoparticles for the treatment of complex bone diseases: Bone cancer, bone infection and osteoporosis', 12: 83.
- Grischke, Jasmin, Lars Johannsmeier, Lukas Eich, Leif Griga, and Sami %J *Dental Materials* Haddadin. 2020. 'Dentronics: Towards robotics and artificial intelligence in dentistry', 36: 765-78.
- Gulshan, Varun, Lily Peng, Marc Coram, Martin C Stumpe, Derek Wu, Arunachalam Narayanaswamy, Subhashini Venugopalan, Kasumi Widner, Tom Madams, and Jorge %J *Jama Cuadros*. 2016. 'Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs', 316: 2402-10.
- Hung, Kuofeng, Carla Montalvao, Ray Tanaka, Taisuke Kawai, and Michael M %J *Dentomaxillofacial Radiology* Bornstein. 2020. 'The use and performance of artificial intelligence applications in dental and maxillofacial radiology: A systematic review', 49: 20190107.
- Jurczyszyn, Kamil, Marcin %J *Advances in Clinical Kozakiewicz, and Experimental Medicine*. 2019. 'Differential diagnosis of leukoplakia versus lichen planus of the oral mucosa based on digital texture analysis in intraoral photography', 28: 1469-76.
- Kanesaka, Takashi, Tsung-Chun Lee, Noriya Uedo, Kun-Pei Lin, Huai-Zhe Chen, Ji-Yuh Lee, Hsiu-Po Wang, and Hsuan-Ting %J *Gastrointestinal endoscopy* Chang. 2018. 'Computer-aided diagnosis for identifying and delineating early gastric cancers in magnifying narrow-band imaging', 87: 1339-44.
- Karkanis, Stavros A, Dimitrios K Iakovidis, Dimitrios E Maroulis, George D Magoulas, and NG Theofanous. 2000. "Tumor recognition in endoscopic video images using artificial neural network architectures." In *Proceedings of the 26th Euromicro Conference. EUROMICRO 2000. Informatics: Inventing the Future*, 423-29. IEEE.
- Khanna, Sunali S, and Prita A %J *Indian J Basic Appl Med Res Dhaimade*. 2017. 'Artificial intelligence: transforming dentistry today', 6: 161-67.

- Krasuski, Matthew R, John D Serfas, and Richard A %J Current Cardiology Reports Krasuski. 2020. 'Approaching End-of-Life Decisions in Adults with Congenital Heart Disease', 22: 1-7.
- Lane, Tim %J The Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2018. 'A short history of robotic surgery', 100: 5-7.
- Lee, Hyunkwang, Shahein Tajmir, Jenny Lee, Maurice Zissen, Bethel Ayele Yeshiwas, Tarik K Alkasab, Garry Choy, and Synho %J Journal of digital imaging Do. 2017. 'Fully automated deep learning system for bone age assessment', 30: 427-41.
- Lee, Jae-Hong, Do-Hyung Kim, Seong-Nyum Jeong, and Seong-Ho %J Journal of dentistry Choi. 2018. 'Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm', 77: 106-11.
- Mintz, Yoav, Ronit %J Minimally Invasive Therapy Brodie, and Allied Technologies. 2019. 'Introduction to artificial intelligence in medicine', 28: 73-81.
- Misrai, Vincent, and Thomas RW %J World Journal of Urology Herrmann. 2021. 'Surgeon's heuristics and decision making: a BPH storytelling': 1-2.
- Motwani, Manish, Damini Dey, Daniel S Berman, Guido Germano, Stephan Achenbach, Mouaz H Al-Mallah, Daniele Andreini, Matthew J Budoff, Filippo Cademartiri, and Tracy Q %J European heart journal Callister. 2017. 'Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis', 38: 500-07.
- Nicolielo, Laura Ferreira Pinheiro, Jeroen Van Dessel, G Harry Van Lenthe, Ivo Lambrechts, and Reinhilde %J The British journal of radiology Jacobs. 2018. 'Computer-based automatic classification of trabecular bone pattern can assist radiographic bone quality assessment at dental implant site', 91: 20180437.
- Nishio, Shuichi, Hiroshi Ishiguro, and Norihiro %J Humanoid robots: New developments Hagita. 2007. 'Geminoid: Teleoperated android of an existing person', 14: 343-52.
- Orhan, K, IS Bayrakdar, M Ezhov, A Kravtsov, and TAHA %J International endodontic journal Özyürek. 2020. 'Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans', 53: 680-89.

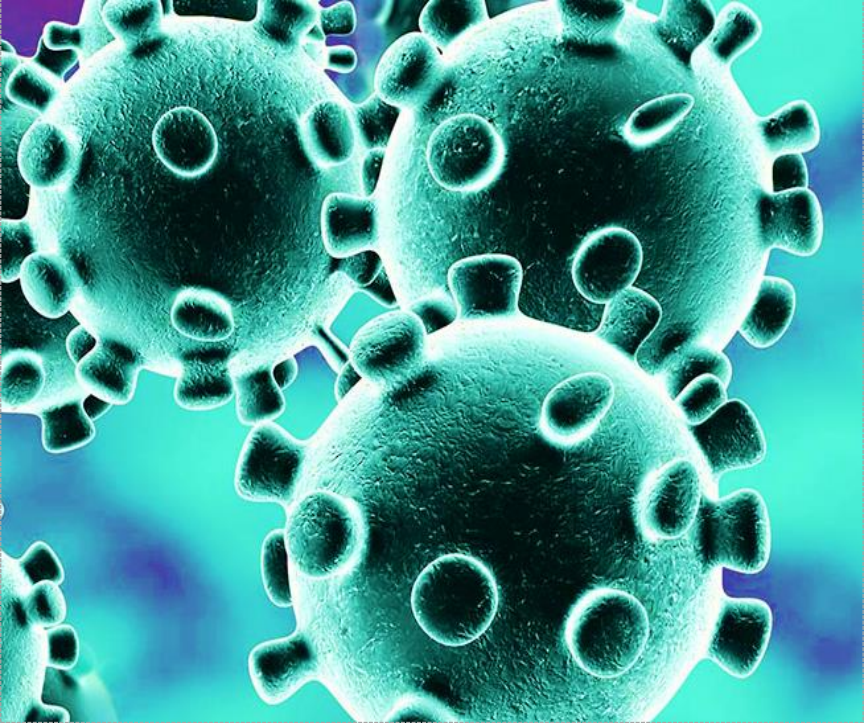
- Owais, Muhammad, Muhammad Arsalan, Jiho Choi, and Kang Ryoung %J *Journal of clinical medicine* Park. 2019. 'Effective diagnosis and treatment through content-based medical image retrieval (CBMIR) by using artificial intelligence', 8: 462.
- Paranjape, Ketan, Michiel Schinkel, Rishi Nannan Panday, Josip Car, and Prabath %J *JMIR medical education* Nanayakkara. 2019. 'Introducing artificial intelligence training in medical education', 5: e16048.
- Payne, John W %J *Organizational behavior, and human performance*. 1976. 'Task complexity and contingent processing in decision making: An information search and protocol analysis', 16: 366-87.
- Poedjastoeti, Wiwiek, and Siriwan %J *Healthcare informatics research* Suebnukarn. 2018. 'Application of convolutional neural network in the diagnosis of jaw tumors', 24: 236-41.
- Rana, Aman, Gregory Yauney, Lawrence C Wong, Otkrist Gupta, Ali Muftu, and Pratik Shah. 2017. "Automated segmentation of gingival diseases from oral images." In *2017 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT)*, 144-47. IEEE.
- Rauschecker, Andreas M, Jeffrey D Rudie, Long Xie, Jiancong Wang, Michael Tran Duong, Emmanuel J Botzolakis, Asha M Kovalovich, John Egan, Tessa C Cook, and R Nick %J *Radiology* Bryan. 2020. 'Artificial intelligence system approaching neuroradiologist-level differential diagnosis accuracy at brain MRI', 295: 626-37.
- Rawtiya, Manjusha, Kavita Verma, Priyank Sethi, and Kapil %J *Indian J Dent Adv* Loomba. 2014. 'Application of robotics in dentistry', 6: 1700-06.
- Schwendicke, Fet al, W Samek, and J %J *Journal of dental research* Krois. 2020. 'Artificial intelligence in dentistry: chances and challenges', 99: 769-74.
- Sung, Joseph JY, and Nicholas CH %J *Frontiers of medicine* Poon. 2020. 'Artificial intelligence in gastroenterology: where are we heading?', 14: 511-17.
- Wang, Chunhao, Xiaofeng Zhu, Julian C Hong, Dandan %J *Technology in cancer research* Zheng, and treatment. 2019. 'Artificial intelligence in radiotherapy treatment planning: present and future', 18: 1533033819873922.
- Yu, Kun-Hsing, Ce Zhang, Gerald J Berry, Russ B Altman, Christopher Ré, Daniel L Rubin, and Michael %J *Nature communications* Snyder. 2016. 'Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features', 7: 1-10.

Zhao, Han, Jingchao Hu, and Li %J *Lasers in Medical Science* Zhao. 2021. 'The effect of low-level laser therapy as an adjunct to periodontal surgery in the management of postoperative pain and wound healing: a systematic review and meta-analysis', 36: 175-87.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 12



**Obezite ve Cerrahi Tedavisi
(Yusuf Gunay)**

Obezite ve Cerrahi Tedavisi

Doç. Dr. Yusuf Günay
Beykent Üniversitesi
Genel Cerrahi ABD
E-mail: drygunay@gmail.com

1. Giriş

Obezite sadece erişkinlerde görülen yaygın bir hastalık değil aynı zamanda gençler ve çocuklarda da gittikçe artan kronik bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafında yayınlanan raporda dünya da 650 milyon erişkin ve 42 milyon çocuk obezdir(1). Bu sebepten dolayı obezite global bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (2). Obezite süregelen bir hastalık olmasının yanında bir çok metabolik hastalığa sebep olarak hem morbiditeyi hem de mortaliteyi arttırmaktadır. Obezitenin sebep olduğu hastalıklar ve mortaliteyi artırma riski binlerce yıldır bilinmektedir (3). Obezitenin düzeyi arttıkça oluşturduğu risk artmaktadır (4). Kişinin sağlığı üzerinde oluşturduğu risklerle birlikte obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıkların sebep olduğu maliyet oldukça yüksektir(5). Maliyet ile birlikte obez bireylerin kullandığı izinler ve düşük iş performansı nedeni ile ayrıca hem kişinin hem de toplum ekonomisi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır.

2. Tanım

Vücuttaki fazla kilonun tespit edilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri Vücut kitle indeksi (VKİ) dir.VKİ kilogram olarak vücut ağırlığının metre olarak boyun karesine bölümü ile elde edilmektedir.

DSÖ'nün VKİ'ine göre yaptığı sınıflandırma aşağıdaki gibidir (6,7).

Zayıf <18.5 kg/m²

Normal ağırlık ≥18.5- 24.9 kg/m²

Fazla kilolu ≥25.0 - 29.9 kg/m²

Obezite≥30 kg/m²

Evre I – 30.0 - 34.9 kg/m²

Evre II – 35.0 - 39.9 kg/m²

Evre III – ≥40 kg/m² (şiddetli obezite)

Bel çevresi

VKİ ile birlikte bel çevresinin ölçülmesi abdominal obezitenin belirlenmesinde önerilen bir yöntemdir. Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm olduğu durumlarda kardiyak riskin arttığını göstermektedir.

3. Etyolojik Faktörler

Obezite uzun süre enerji alımının enerji harcanmasında fazla olmasının sonucunda pozitif enerji dengesinin oluşması sonucunda olmaktadır. Obezite oluşumunda rol oynayan risk faktörleri olarak yaş, genetik, yaşam tarzı, bazı ilaçlar ile birlikte bazı hastalıklardan kaynaklanmaktadır.

3.1. Obezitenin Sebep Olduğu Hastalıklar

Tıp 2 Diabetes Mellitus

Obstruktif uyku apnesi

Hipertansiyon

Hiperlipidemi

Hipoventilasyon sendromu

Karaciğer yağlanması

Psödotümör serbri

Gastroözefageal reflü hastalığı

Astma

Üriner inkontinans

Artrit

Kanser

Depresyon

Histütizm

Hayat kalitesinin bozulması

4. Tedavi

Obezite tedavisinde temel amaç sadece obezitenin tedavisi değil aynı zamanda obezitenin sebep olduğu hastalıkların önlenmesi ve oluşmuşsa tedavisi ile birlikte hayat kalitesinin arttırmasıdır. Kilo vermenin ilk tercih edilmesi gereken hayat tarzının değiştirilmesidir. Bundan kastedilen diyet, egzersiz ve alışkanlıklardır.

Diyet: Düşük kalori gibi dengeli diyet, düşük kalori ve yağ ile düşük karbonhidattan oluşan diyetler kilo verilmesinde etkili olabilir.

Egzersiz: Fiziksel aktivite ile enerji tüketimi kilo verilmesinde etkili olabilir.

Alışkanlıkların değişikliği: Alışkanlıklardan yapılan değişiklikler obezite tedavisinde başvurulan bir yöntemdir. Alışkanlıklar olarak kastedilen hayat tarzının değiştirilmesi, yeme-içme ve fiziksel aktivitedir.

İlaç: Günümüz de kullanılan ilaçlar bazı hastalarda bir miktar etkili olabilmektedir.

Yukarıda belirtilen tedavi seçenekleri dışında daha önce sık kullanılan ancak günümüz de çok kullanılmayan yöntemler arasında mideye kelepçe takılması, vagal sinirnin bloke edilmesi, mideye balon yerleştirilmeside bulunmaktadır.

Kilo kaybının sağlık açısından yararı olması için verilen kilonun vücut ağırlığının en az %5 olması gerekir. Yukarıda bahsedilen yöntemlerle genellikle %5-7 arasında verilebilirse de bazı hastalarda bu kilo kaybının devam ettirilmesi pek görülmemektedir. Daha fazla kilo kaybı ve devamı bariatrik cerrahi yöntemlerle sağlanmaktadır.

5. Cerrahi Tedavi

Amerikan Bariatrik Derneğinin obezitenin cerrahi tedavisi için önerdiği kriterler günümüz de en sık kullanılan kriterlerdir.

Obez bir hastanın cerrahi tedaviye aday olabilmesi için

- VKİ ≥ 40 kg/m² komorbidite olmaması
- VKİ : 35.0 to 39.9 kg/m² en az bir komorbidite olması

ve cerrahi tedavi dışındaki tedavi yöntemlerle kilo verememesidir (8,9).

2019 yılında ABD de yapılan 256 bin obezite cerrahisinin %60' i sleeve gastrektomi, %18'i Roux en Y gastrik by pass, %1' i gastrik band (kelepçe) ve %1'i biliopankreatik diversiyon ve duodenal switch ameliyatları olduğu gösterildi(10).

5.1. Sleeve Gastrektomi (SG)

SG Şekil-1a da belirtildiği gibi midenin yaklaşık %80'i longitudinal olarak yapılan gastrektomi ile tüp haline getirilmesidir(11). Obezite cerrahisinde restriktif (kısıtlayıcı) ameliyat olarak sınıflandırılır. Her ne kadar kısıtlayıcı özelliği ön planda olsa da mide fundusun da üretilen iştah hormonu olarak bilinene ghrelin hormonun azalması sonucunda oluşturduğu iştah düşüklüğü de kilo kaybında rol almaktadır (12). Gastrektomi pilordan

yaklaşık 4-6 cm uzakta antrumda başlanarak fundusa kadar 32-40 F buji üzerinde tamamlanmaktadır. SG son yıllarda gittikçe popüler hale geldi ve günümüzde de en sık yapılan obezite ameliyatıdır (13). En sık tercih edilmesinin sebeplerinde biri diğer ameliyatlara göre teknik olarak daha basit ve ameliyatlara ilgili komplikasyon oranının düşük olmasıdır. Yapılan çalışmalarda 5 senelik beklenen kilo kaybı fazla kiloların %60'ıdır (14).

5.2. SG Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Kanama: En sık görülen komplikasyondur. Kanama yeri kalan midenin içine, karın içine veya trokar insizyonlarında olmaktadır.

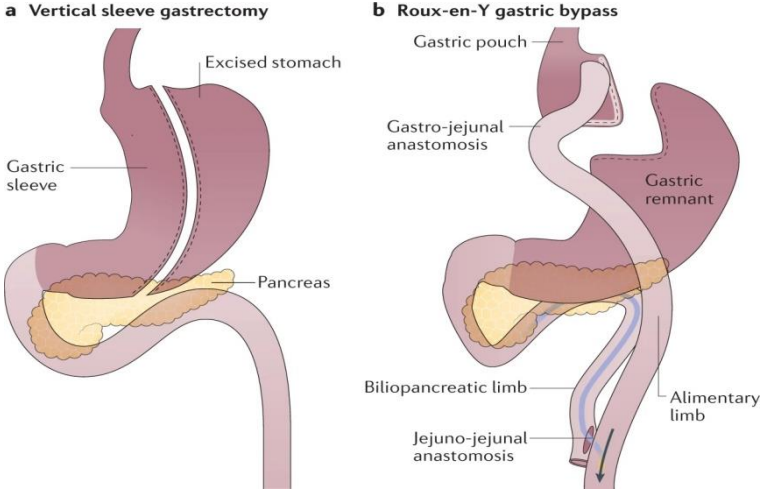
Kaçak: Stapler hattında görülmektedir. Sebepleri arasında artan mide için basıncı, iskemi ve nekroz ile birlikte atılan staplerlerin tam tutmaması olduğuna inanılmaktadır. Kaçak her ne kadar ameliyatlardan sonra daha sık olsa da haftalar sonrası meydana gelebilmektedir. Tedavisi kaçağın olduğu süreye göre değişmektedir. Ameliyattan hemen sonra sepsis bulguları olduğunda hasta ve hasta hemodinamik olarak stabil değilse ameliyata alınır. Stabil olan hastalarda endoluminal stent denenebilir. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalara revizyon veya roux-en-y gastrik by pass çevrilebilir.

Diğer komplikasyonlar: Darlık, gastroözefajial reflü ve portal ven trombozu.

5.3. Laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass (LRYGB)

LRYGB günümüzde ikinci sıklıkta tercih edilen ve obezite ameliyatları içinde altın standard olarak bilinen bir ameliyattır. Ameliyat sonrası SG'ye göre daha fazla kilo kaybına neden olması ve bilipankreatik diversiyon ve duodenal switch ameliyatlarına göre daha az komplikasyona sebep olması nedeni ile altın standard olarak bilinmektedir (15,16).

LRYGB de midenin proksimalinde yaklaşık 30 cm lik küçük bir poş oluşturularak midenin kalan kısmında ayrılır. Trietz ligamandan itibaren yaklaşık 75-150 cm by pass edilerek getirilen ince barsak ile midenin üst kısmında oluşturulan gastrik poş arasında anastomoz yapılır (Şekil 1b)(11). Bu ameliyatla mide fundusunda oluşturulan mini gastrik poş nedeni ile kısıtlayıcı etkisi ile alınan yiyeceklerin miktarında azalma olmaktadır. Ayrıca ince barsağın bypass edilmesi ile alınan kısıtlı yiyeceklerinde önemli bir oranda emilmemektedir. Bunlarla birlikte mide fundusunun bypass edilmesi ile de ghrelin hormonunun seviyesinin düşmesi sonucunda iştahta azalma görülmektedir. Bu mekanizmalar sonucunda ilk iki sene içinde beklenen kilo kaybı yaklaşık %70'dir (17).



Şekil 1. Sleeve gastrektomi ve Roux en Y gastrik bypass

5.4. LRYGB Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Kaçak:Görülen en ciddi komplikasyondur ve %0-5 arasında görülmektedir(18) Burda kaçaktan çok tanı ve tedavinin zamanında yapılmamasıdır. Diğer: Bununla birlikte anastomoz da darlık, marginal ülser, internal herni, ince barsak obstruksiyonu, dumping sendromu ve nefrolitiazis gibi komplikasyonlar görülebilir.

Uzun dönem de obezite cerrahisi ile verilen kilo kaybı diğer yöntemlere göre hem daha fazladır hem de sürdürülebilir. Her ne kadar cerrahi tedavi sonrası kilo kaybı sürdürülebilir olsa da bazı hastalarda tekrar kilo alması görülebilmektedir. Kilonun geri alınması genellikle ameliyattan 2 sene sonra daha fazla görülmektedir. Obezite cerrahisi sonrası kilo vermenin yanında obezitenin sebep olduğu hastalıklardan da belirgin bir şekilde iyileşme görülmektedir. Bunlar başta diabetis mellitus olmak üzere hipertansiyon, dislipidemi, hormonların sebep olduğu bazı kanserler (19).Ayrıca uyku apnesi , gastroözefagial reflü, polisistik over sendromu, idrar inkontinansı, NASH ve psikolojik düzelmedir. Ayrıca yeme bozukluğunda düzelme görülmektedir (20). Sonuçta obezite cerrahisi sonrası vücut yapısında ve komorbiditelerde görülen düzelme sonrası hayat kalitesindeki iyileşme sonucunda psikolojik olarak hastaların memnuniyet oranında önemli ölçüde artmaktadır (20).

6. References

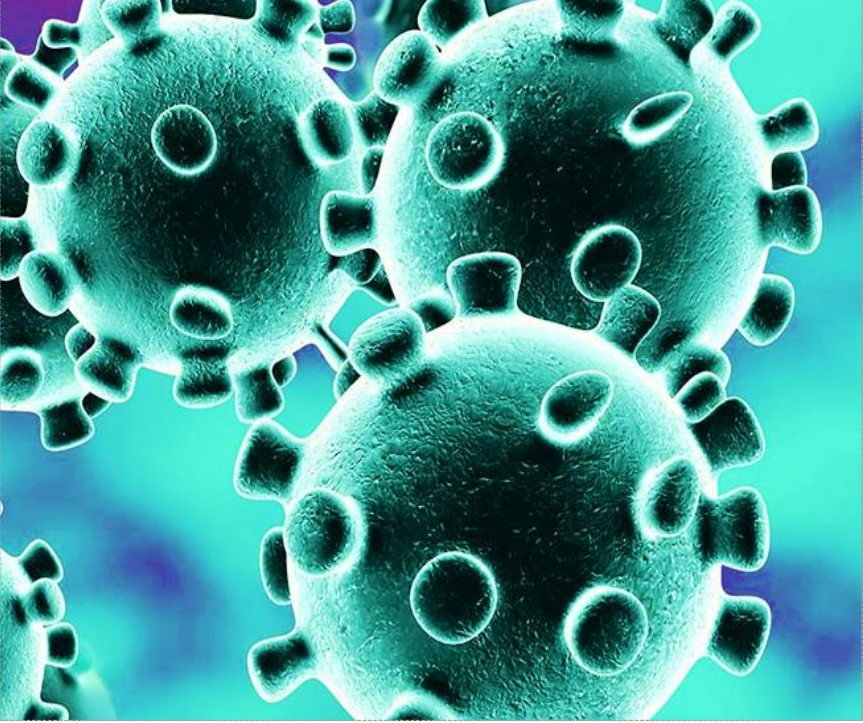
1. World Health Organization. Fact sheet: Obesity and overweight. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 12 Mart 2020 de ulaşıldı.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016, 387,1377-1396.
3. Bray, G.A. (2007). *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*, Dorrance, Pittsburgh .
4. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian CM et al. (2014) 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the obesity society. *Circulation*, 129:S102.
5. Wang, YC, McPherson, K, Marsh, T, Goartmaker, S.L., Brown, M. (2011). Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* , 378, 815-825.
6. Whitlock, G., Lewington S.,Sherlikler, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Collins, R., Petro, R. (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* , 373,1083-1096.
7. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. (1998). *Obes Res* , 6 Suppl 2,51S.
8. Rubino, F., Nathan, D.M., Eckel, R.H.,Schauer, P.R., Alberti K.G.M.M., Zimmet, P.Z., Prato, S.D., Ji, L., Sadikot, S.M., Herman, W.H., Amiel, S.A., Kaplan, L.M., Oldenburg, G.T., Cumming, D.E.(2016) Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*, 39,861-877.
9. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf. 24 Ocak 2013 tarihinde erişildi.
10. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS). Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2019. Available at: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>. 30 Mayıs 2019 tarihinde erişildi.

11. Docherty, N. G., le Roux, C. W. (2020). Bariatric surgery for the treatment of chronic kidney disease in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Nephrol.* 16, 709–720.
12. Abdemur, A., Slone, J., Berho M., Gianos, M., Szomstein, S., Roshenthal, R.J. (2014). Morphology, localization, and patterns of ghrelin-producing cells in stomachs of a morbidly obese population. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 24, 122-126.
13. Ponce, J., DeMaria, E.J., Nguyen, N.T., Hutter, M., Sudan, R., Morton, J.M. (2016). American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surg Obes Relat Dis*, 12, 1637-1639.
14. Gagner, M., Hutchinson ,C., Rosenthal, R. (2016). Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*, 12, 750-756.
15. Maciejewski, M.L., Arterburn, D.E., Van Scoyoc, L., Smith, V.A, Yancy, W.S., Weidenbacher H.J., Livingston, E.H., Olsen, M.K. (2016). Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg*, 151, 1046-1055.
16. Nelson, D.W., Blair, K.S., Martin, M.J. (2012). Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg* , 147:847-854.
17. Le roux, C.W., Welbourn. R., Werling, M., Osborne, A., Kokkinos, A., Laurenus, A., Lönroth, H., Fandriks, L., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Olbers, T. (2007). Gut hormones as mediators pf appetite and weight loss after Roux en Y gastric bypass. *Ann Surg* , 246, 780-785.
18. DeMaria, E.J., Pate, V., Warthen, M., Winegar, D.A. (2010) Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis*, 6,347-355.
19. Mackenzie, H., Markar, S.R., Askari, A., Faiz, O., Hull, M., Purkayastha, S., Moller, H., Lagergren, J. (2018). Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg* ,105,1650-1657.
20. Morseth, M.S., Hanvold, S.E., Rø, Ø., Risstad, H., Mala, T., Benth, J.S., Engström, M., Olbers, T., Henjum, S. (2016). Self-Reported Eating Disorder Symptoms Before and After Gastric Bypass and Duodenal Switch for Super Obesity--a 5-Year Follow-Up Study. *Obes Surg* , 26, 588-594.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 13



**Ağız Kokusu, Türleri, Güncel Tanı ve Tedavileri
(Mehmet Güzel, Levent Çiğirim, Mohammed Al Samadi,
Volkan Kaplan)**

Ağız Kokusu, Türleri, Güncel Tanı ve Tedavileri

Mehmet Güzel¹, Levent Çiğirim², Mohammed Al Samadi³, Volkan Kaplan⁴

¹*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,*

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

E-mail: dtmehmetguzel@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9621-0496>

²*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,*

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

E-mail: levent139@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5218-8568>

³*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,*

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

E-mail: dorrat.layan@yahoo.com

<https://orcid.org/000-0001-5385-4016>

⁴*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,*

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

E-mail: dr.volkankaplan61@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7605-1125>

1. Giriş

Latince nefes anlamına gelen "halitus" ile Yunancada patolojik süreci ifade eden "osis" kelimelerinin birleşmesiyle oluşan, günümüzde oral malodor, fetor oris, ağızdan yayılan kötü koku/nefes olarak da adlandırılabilen, toplumun kabul edemeyeceği kötü, çirkin, itici olan bu klinik tablo halitozisi (ağız kokusunu) ifade eder. Ağız kokusu tanımı, ağızdan yayılan kötü kokuları genel anlamda ifade eder, ancak kokunun sebebi konusunda bir bilgi vermez (1).

Ağız kokusu, hayat konforunu düşürmekte ve insanların çevresi ile sosyal ilişkilerini sağlıklı yürütememesine sebep olabilmektedir. Hastaların bedensel sağlığının yanında ruhsal sağlıklarının da etkilendiği bildirilmiştir (2,3). Ağız kokusu; diş çürükleri ve periodontal hastalıklardan sonra diş hekimlerine en sık başvuru nedenleri arasındadır (2). Hastaların sosyal ilişkilerini düzeltmek için diş hekimine müracaat ettikleri bildirilmiştir (4). Hollanda'da yapılan bir araştırmaya göre, ağız kokusu insanlarda en yaygın 100 sıkıntı nedeni arasında bulunmuştur (5).

Bu yazı; ağız kokusu türleri, nedenleri, tanı ve tedavi yöntemleri hakkında geleneksel ve yeni bilgileri gözden geçirmek için sunulmuştur.

2. Ağız Kokusunun Etiyolojisi

Ağız kokusu tedavisinin etkili olabilmesi için etkenlerinin iyi bilinmesi gerekir. Etiyolojisi tek bir sebebe bağlı olabilirken lokal, sistemik veya

psikolojik faktörlerin kombinasyonunu içeren birden çok faktörlü de olabilir (6).

İnsanda uyandırdığı rahatsızlık hissini oluşturan kokuları çeşitli gaz molekülleri yapmaktadır. Bu moleküllerin tanımlanması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ağız kokusu; periodontal ceplerdeki ve dil sırtındaki biyofilm gibi ağız değişik yüzeylerinde yerleşmiş ve volatil (uçucu) kükürt/sülfür bileşikleri (VSB) üreten ve VSB bileşikleriyle ölçülebilen, anaerobik gram-negatif (*Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*) bakterilerden kaynaklanmaktadır (7,8). Ağız kokusunun en yaygın ortaya çıktığı alanlar; hatalı restorasyonlar, posterior dil dorsumu, interdental boşluklar gingival sulkus ve patolojik cepler, plak, uyumu bozulmuş protezler ve derin çürükler, fistül, pü akışı olan bölgeler gibi bakteriyel kolonizasyonun yoğun olduğu bölgelerdir (9).

Ağız kokusunun %10'u burun ve boğaz (bademcik) bölgesinden kaynaklanır (6). Astım, akciğer apsesi, bronşektazi, nazofarengeal apse, kistik fibroz, kronik bronşit, larenks karsinomu, pnömoni ve interstisyel akciğer hastalıkları gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının da ağız kokusu oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (10).

Ağız kokusunun görülme sıklığının erkeklerde mi kadınlarda mı daha sık olduğu net değildir (11).

3. Ağız Kokusunun Sınıflandırılması

Halitozis, etiyojisine göre 6 gruba (fizyolojik, oral bölge/dil, boğaz-sinüs sebebi, sindirim kanalı sebebi, nefes, psikojenik) ayrılmaktadır (12). Tedaviler, gruplara göre farklıdır ve mevcut sebebe yönelik olmalıdır. Tedaviye temel yöntemler ile başlanmalı, gerekirse ileri tedavi yöntemlerine geçilmelidir. Her bir patolojik ağız kokusu (Tip 1-5), fizyolojik koku ile (Tip 0 + Tip) sayılmalıdır (13).

3.1. Tip 0: Fizyolojik ağız kokusu

Günün ilk saatlerinde uyku sırasında gece hiposalivasyonu ile ilişkili, metabolitik faaliyetlerin azalması nedeniyle uyandığımızda hissedilen koku, ağız kokusu olarak sayılmaz. Bu durum fizyolojik olarak kabul edilir. Birkaç saat içerisinde kendi kendine kaybolur. Bu durum tip '0' olarak ifade edilir. Her insanda fizyolojik ağız kokusu bulunduğu için her ağız kokusu tipi olan hastalarda Tip 0' da vardır (12).

3.2. Tip 1: Oral bölge, dil kokusu

Diğer etkenlere bakılmaksızın oral bölge ile dil sırtından kaynaklı koku varsa ve dil kokusu tedavisine yanıt almıyorsa bu sınıfa girer. Bu sınıftaki ağız kokusunun nedenleri arasında dil üzerinde yerleşmiş biyofilm tabakası,

kötü ağız hijyeni, gıda tıkanıklıkları, hijyenik olmayan köprü gövdesi, kandidiyazis, yumuşak beslenme, ortodontik aparey kullanımı, diş eti ve periodontal hastalıklar (perikoronit, akut nekrotizan ülseratif diş eti iltihabı, periodontitis, diş eti iltihabı), diş kaynaklı fistüllü ya da fistülsüz ağız içi enfeksiyonlar, çürükler, ağız kuruluşuna sebep olan ilaçlar ve sendromlar (Sjögren sendromu gibi), kemik hastalıkları (alveolit, osteomyelit, osteonegroz), kanser tedavisi ve malign hastalıklar sayılabilir (2,12,13).

Sağlıklı periodontal dokulara ve iyi ağız hijyenine sahip hastalarda, ağız kokusunun ana nedeni genellikle posterior dorsum bölgesidir. Dil kaplaması, deskuamatif epitel hücreleri, periodontal ceplerden lökositler, kan metabolitleri, farklı gıda kalıntıları ve bakterilerden oluşabilir. Dilin yüzeyi papiller ve fissürlerden oluşur. Dil papillaların derinliği ve dil dorsumunun morfolojik papiller yapısı, dil biyofilminin varlığını etkiler. Bu yapı bakteri üremesine uygun anaerobik ortam sağlayarak bu alanlarda tükürüğün temizleyici etkisini engeller (14,15). Dil biyofilminin mekanik olarak çıkarılması, ağız kokusu kontrolünde çok önemli bir role sahiptir. Dil fırçalama veya dil kazıma, nefes kokusunu ve dil kaplamasını başarılı bir şekilde azaltma potansiyeline sahiptir (3). Nani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sağlıklı erkek öğrencilerde tükürük bakterileri, oral VSB seviyeleri ve stres arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Stresli grubun yüksek VSB seviyelerine sahip olduğunu göstermişlerdir (16). Bin Mubayrik ve arkadaşları 392 kadın üniversite öğrencisi ile yaptıkları çalışmadaki katılımcıların ağız kokusu konusunda yeterli bilgi ve bakıma sahip olmadıklarını bulmuşlardır (17).

Ağız kokusunu önlemede çinko bileşiğinin etkinliği ispatlanmıştır (18). Bu yüzden tedavi basamaklarında çinkolu ürünlerin tercih edilmesi başarıyı artıracaktır. Ağız hijyeni, ağız profilaksisi, dil temizliği, diş ipi kullanımı, ağız gargarası (çinko, amin florür, kalay florür, klorheksidin dahil) ve diş macunu kullanımı (stanoz içerikli macun), ağız hastalıklarının profesyonel temizliği ile tedavisi ve talimatlar tedavi seçeneklerinden bazılarıdır (2,19,20).

Ağız kokusu tedavisinde son zamanlarda fototerapi yanında Melaleuca alternifolia yağı, şampanya ekstraktı, probiyotikler, homeopati, bitkisel ilaçlar ve aromaterapi gibi farklı ajanlar da denenmektedir (21–25).

3.3. Tip 2: Boğaz-Sinüs sebepli ağız kokusu

Kulak, burun, boğaz bölgelerinden kaynağını alan paranasal sinüsler, tonsiller, farenks, burun mukozası ve çevre dokularda yerleşmiş herhangi bir bakteri kaynağı bulunuyorsa bu tipe girer (12). Bazı KBB hastalıkları, otit, rinit, farenjit, tonsilit ve sinüzit ağız kokusuna neden olabilir (13).

3.4. Tip 3: Sindirim kanalı sebepli ağız kokusu

Barsak parazitleri, malabsorpsiyon, ishal, kabızlık, enterit, duodenit, ülser, gastrit vb. rahatsızlıklar gibi sindirim kanalının herhangi bir yerinde aromatik gaz kaynaklı koku bulunuyorsa ve bu koku ağızdan dışarı çıkıyorsa bu sınıflandırmaya dahil edilir (12). Gastroözofageal reflü, mide kanseri, yemek borusu divertikülü gibi mide-bağırsak hastalıkları, periodontal ceplerde bulunabilen helicobacter pylori ve enterococcus faecalis (H. Pylori) ağız kokusuna neden olabilir (2).

3.5. Tip 4: Nefes kokusu

Hastada diğer koku çeşitleri aranmaksızın, kanın yapısının farklılaşmasının sonucu veya alt solunum yolundaki herhangi bir enfeksiyon nedeniyle gelişen bir koku varsa bu sınıflandırmada değerlendirilir. Sebepleri arasında solunum yolu enfeksiyonları, kan biyokimyasını ve kan gazlarını etkileyen durumlar, sistinoz, hipernatremi, trimetilaminüri, diyabet, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği vb hastalıklar örnek gösterilebilir (2,12).

3.6. Tip 5: Psikojenik sebepli ağız kokusu

Mükemmele ulaşma isteği bazen takıntı haline gelebilmektedir. Hasta ağız kokusundan yakınıyor, ancak hastanın ağız kokusu başkaları tarafından hissedilmez ve ağız kokusu teşhisi objektif olarak konulamaz veya hasta sürekli ağız kokusuna sahip olmaktan endişe duyar. Fizyolojik koku dışında olmayan bir koku için hastanın koku olduğunu düşünmesi (ağız kokusu takıntısı) bu tipe girer (12). Hasta açıklama ve tedaviye rağmen ağız kokusunun devam ettiğine inanmaktadır (2,26). Ağız kokusunun açıklanması ve ağız hijyeni talimatları; psikolog veya psikiyatrist değerlendirme bu tip ağız kokusu için tedavi seçenekleri olabilir (2).

4. Ağız Kokusu Tespiti ve Ölçüm Teknikleri

Ağız kokusunda en önemli nokta, ağız kokusu tanısını ve sınıflamasını doğru belirlemektir. Ağız kokusu rahatsızlığı tanısı konulmuş hastada, tedavinin sürecini başarılı ya da başarısız olarak değerlendirmek için kokuyu ölçmek gerekir. Klinik muayeneden önce hastalara doldurtulacak bir ağız kokusu sorgulama formu sayesinde hasta hakkında genel bilgi edinilebilir ve cevaplara yapılan skorlamalarla da hastadaki koku hakkında bir sınıflama yapılabilir. Bunun dışında tanı koyabilmek için ölçülebilen ya da ölçülemeyen birçok metot vardır (13).

Ağız kokusu ölçmek için maliyet gerektiren yöntemlerin dışında kendini muayene yöntemleri ile de hastanın ağız kokusu tanısı koyulabilir. Kendini muayenede, hastanın mümkün olduğunca dilin arka tarafını kullanarak kendi bileğini yalaması ve sonrasında salyanın kurumasından sonra koklaması; dış

ipinin gergin bir şekilde tutulup dil sırtında arkadan öne doğru sürüklenmesi ve ipin kuruması sonrası koklaması; bireyin yanındaki birine doğru üflemesi (önerilmeyen bir yöntem ancak literatürde mevcuttur); ağız kokusu seviyesini yükseltici gıdalar tükettiler (bazık ve içinde sistein barındıran süt peynir gibi besinler) ağız kokusunun şiddetlenip şiddetlenmediğine bakılması gibi yöntemler sayılabilir (27).

Rahatsız edici olabilen kendini muayene yöntemlerinden başka salya testi (çürüğe meyli ve mutans aktivitesini ölçtüğü ileri sürülen bir test) ile ölçüm; ağız kokusunu sayısal olarak birimlendirilmesini sağlayan halitometri cihazları (halimeter, oral chroma, tanita) ile ölçüm, Nynhidrin testi (VSB'nin artışına bağlı olarak ağızda artan amin seviyesini ölçme tekniği), BANA testi (N Benzoyl-DL-arginine-naphthylamide adlı maddenin tespitinde kullanılan; BANA+ olduğunda rengi maviye dönüşen stripler şeklinde piyasada bulunan bir ölçüm tekniği), İndol testi (ağız kokusu yapan bakterilerin bir kısmı triptofan isimli aminoasidi parçalayıp indol açığa çıkar, Kovac's ve Ehrlich' ayracı ile indol reaksiyona girer ve kırmızı rengini alır; salya numunesi alınarak bakılır), H₂S kükürt/sülfür testi (testin prensibi bakterilerin ürettiği ortamda bulunan serbest kükürtlü/sülfürlü bileşiklerinin kurşun asetat yardımı ile aranması esasına dayanır) gibi kimyasal testler ile ölçümler yapılarak ağız kokusu tanısı konulabilir (28).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) da popüler bir ağız kokusu tespit yöntemi olarak spesifik, hassas ve hızlı bir tanı tekniğidir. PZR kullanılarak subgingival plak, dil kaplaması ve tükürük gibi alınan örneklerden VSB'ye neden olan mikroorganizma analizi yapılabilmektedir (29).

Halimeter ile ölçümde; önce hasta ağzının en az 3 dk kapalı tutulması, sonra hastanın kapalı olan dudakları arasından cihazın hortumunun dil köküne kadar ilerletilip cihazın bu bölgeden gaz örneği alması esasına dayanır. Bu işlem 3 defa tekrarlanır (30). Ölçümler bitince cihaz uyarı verir ve kanül ağızdan çekilir. Ağız kokusunun değerlendirilmesinde standart bulunmamasına rağmen ekrandaki sayı, bireyin VSB konsantrasyonu olarak hesaplanır. Elde edilen değer 60 üzeri ise değer patolojik kabul edilir (Tablo 1) (13).

Tablo 1: Volatil Sülfür Bileşiklerinin (VSB) Yorumlanması

Ölçülen VSB Değeri (ppb)	Yorum
0-40	Sağlıklı birey
41-60	Fizyolojik
61-80	Zayıf
81-110	İlmlı
111-140	Aşırı
141+	Şiddetli

5. Tedavi

Ağız kokusu tanısı konulan hastalarda tedavi süreci ilk olarak kokunun sınıfının tespitidir. Diş hekimliğinde en çok görülen tip 1 oral bölge, dil kokusudur. Diğer sınıflandırmaya ait ağız kokusu tanılı hastaların ilgili bölümlere konsültasyonları yapılmalıdır (5).

Diş hekimliğinde tip 1 ağız kokusu tedavisi klinik ve radyografik muayene ile başlar (13).

Klinik muayenede hastanın hikayesi alındıktan sonra, ‘dil sırtı siyah mı?’, ‘dil sırtı kaplı mı?’, ‘Mukoza kuru mu?’ sorularının cevapları aranırken; ağız kuruluğu, hijyenik olmayan köprü gövdesi, çürük diş, diş eti iltihabı, hijyenik olmayan ya da hasarlı dolgu, diş eti apsesi, fistül (kronik apikal infeksiyon), pürüzlü yüzeyleri bulunan restorasyonlar gibi ağız içi bulguların varlığı kontrol edilir (27).

Radyolojik muayenede ise, perikoronar cep, kemik cebi, apikal lezyon, herhangi bir infektif odak varlığı sorgulanır (13).

Diş fırçalama tekniğinin ve diş ipi kullanımının öğretilip hastanın motive edilmesi, dil temizliğinin öğretilmesi, ağız hijyeninin artırılması temel tedavi prensiplerinin ilk adımını oluşturur (13).

Ağız kokusuna sebep olan gazların üretim alanlarının dilin sırt arka kısmının olduğu kanıtlanmıştır (10). Dil yüzeyindeki kaplamanın çok geniş ve kalın olması veya dil papilleri arasındaki kriptaların derin olduğu durumlarda dil detaylı olarak incelenmelidir. Hastanın kendi dilini, her gün fırçalamasının daha uzun vadeli, daha az travmatik ve yeterince etkili bir ağız kokusu tedavisi olduğu hastaya ifade edilmeli, eğer çözüm almamıyorsa skraper isimli cerrahi aletle bakterileri ve bakterilerin tutunabilecekleri papil gibi alanları ortadan kaldırmak için dil kazıma işlemi yapılmalıdır (14).

Atrofik dil, kanamaya meyilli mukoza, papillerin ve kriptaların silik olması cerrahi olarak yapılacak dil kazıma işlemi için kontrendikasyonlardır (13).

Ağız hijyeni konusunda koopere olunan hastada ilerleme sağlanamıyorsa; varsa köprülerin bir süre ağızdan uzaklaştırılması, diş taşı ve plak temizliğinin yapılması, hareketli protezlerin en az iki hafta kullanılmaması, kırık kök parçalarının çekilmesi, çürükler varsa restorasyonlarının yapılması, kanal tedavisi ve dolguların gerekirse yenilenmesi, pürüzlü yüzeylerin cilalanması, infektif odakların uzaklaştırılması gibi girişimsel tedavilerin yapılması önerilir (13).

Literatürde ağız kokusu tedavisinde kullanılabilme ihtimali olan, ancak henüz aktif olarak kullanılmayan lazer, probiyotik, anolit (süper oksit su) uygulaması yöntemleri de vardır. Lazer ile tedavi, dil papilleri arasındaki boşlukların (kriptaların) ağızlarının lazer yardımı ile genişletilmesi ve bu sayede tükrük miktarının artması ile tükrüğün yıkama aktivitesinin bakterileri uzaklaştıracağı düşünülecek geliştirilmiştir. Probiyotik tedavisi, ağız florasının doğal üyesi olan streptococcus salivarius isimli bakterinin K12 suşu, Salivaricin A ve Salivaricin B isimli enzimleri üretir. Bakterinin insan ağızına inoküle edilmesi ve sonrasında ürettiği enzimlerin diğer bakterilerin üremesini engelleyeceği düşüncesine dayandırılmaktadır. Anolit uygulaması, elektrolit dengesi değiştirilen suların antibakteriyel etkisi, ortam PH'sını düşürme ve anti biyofilm özelliği nedeniyle geliştirilmesi gereken ancak uygulanmayan bir yöntemdir (10,13,17,31).

6. Tedavini Süresi

Diş ve dil fırçalamanın, diş hekimi kontrollerinin, diş hekimi tarafından periyodik ağız bakımının süresi yoktur, ömür boyu devam ettirilmelidir. Ağız kokusu tekrarlayabilen bir rahatsızlıktır. Uzun süre kullanımda ağız florasında bakteri ve mantar sayılarının artması, dirençli varyasyonlarının ortaya çıkması ve renklenmeye sebep olabileceğinden dolayı antiseptik gargaraların kullanımı sınırlandırılmalıdır. Sakız, pastil, draje gibi ürünlerin içeriklerine dikkat edilmelidir (13).

7. Tedavinin Sonlandırılması

Tedavinin sonlandırılabilmesi için, hastadan kullanmakta olduğu diş ve dil fırçasına devam etmesi, diş macunu hariç bütün kimyasal ürünleri bir hafta boyunca terk etmesi, bir hafta bu şekilde devam ettikten sonra kliniğe tekrar müracaat etmesi istenir. Bir haftalık dönemin sonunda ağız kokusu ölçümleri ve hijyen muayenesi tekrar yapılır. Eğer hijyen yetersizse ağız kokusu yoksa bile tedavide başa dönülür (13).

Ağız florasının bir haftalık istirahatinden sonra ağız içi ekosistemde VSB ölçümleri <60ppb gösteriyorsa ve aynı zamanda klinik şikayet kaybolduysa sonuç başarılıdır (13).

8. Sonuç

Ağız kokusunun birçok nedeni vardır. Hastalar, kokunun öncelikle ağız içi sebeplerden kaynaklandığı düşünülerek diş hekimlerine yönlendirilse de ağız dışı kaynaklardan da gelişebildiği için tüm doktorların ağız kokusu konusunda bilgi sahibi olması gereklidir. Ağız kokusunun diş hekimliği ve tıbbın birçok bölümüyle multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi gerekebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Çinkonun VSB blokajı yaptığı net olarak bilindiğinden ağız kokusu tedavisi amacı ile yazılacak reçetelerin çinkolu ürün içermesi gerekmektedir. Bulaşmadığı ve bulunduğu konakta özgün immün cevap göstermediğinden ağız kokusunun inflamasyon da infeksiyon da olmadığı unutulmamalıdır.

9. Kaynaklar:

1. Messadi DV, Younai FS. (2003). Halitosis. *Dermatol Clin*, 21(1):147-55.
2. Scully C, Greenman J. (2012). Halitology (breath odour: aetiopathogenesis and management). *Oral Dis*. 18(4):333-45.
3. Kapoor U, Sharma G, Juneja M, Nagpal A. (2016). Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. *Eur J Dent*. 10(2):292-300.
4. Haghgoo R, Abbasi F. (2013). Evaluation of the use of a peppermint mouth rinse for halitosis by girls studying in Tehran high schools. *J Int Soc Prev Community Dent*. 3(1):29-31.
5. Bollen CML, Beikler T. (2012). Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci*. 4(2):55-63.
6. Singh VP, Malhotra N, Noida G, Verma M. (2015). Assessment and management of halitosis. *Dent Update*. 42(4):346-53.
7. Kandemir S, Muluk NB. (2016). Koku fizyolojisi ve koku testleri: Derleme. *Turkish J Clin Lab*. 7(2):48-53.
8. Mokeem SA. (2014). Halitosis: a review of the etiologic factors and association with systemic conditions and its management. *J Contemp Dent Pract*. 15(6):806-11.

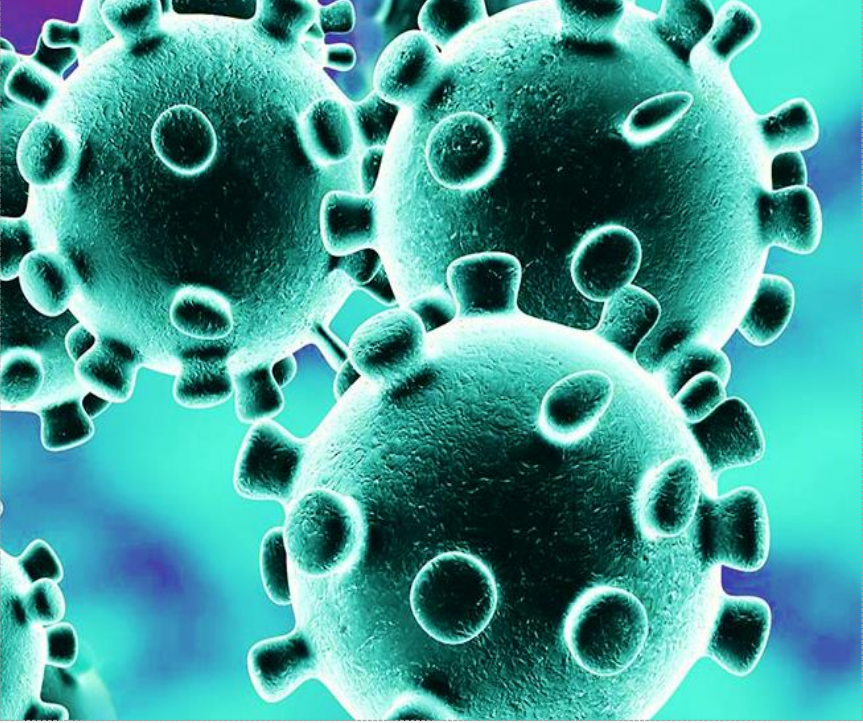
9. De Geest S, Laleman I, Teughels W, Christel D, Quirynen M. (2016). Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists. *Periodontol* 2000.71(1):213-27.
10. Özkan G, Toptaş A. (2015). Ağız Kokusu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. *EÜ Dişhek Fak Derg.* 36(2):56-9.
11. Wu J, Cannon RD, Ji P, Farella M, Mei L. (2020). Halitosis: prevalence, risk factors, sources, measurement and treatment – a review of the literature. *Aust Dent J.* 65(1):4-11.
12. Aydın M, Harvey-Woodworth CN. (2014). Halitosis: a new definition and classification. *Br Dent J.* 217(1):E1.
13. Aydın M. (2008). Teşhisten Tedaviye Ağız Kokusu. İstanbul: Nobel kitabevi.
14. Sara B, Giuseppe M, Adelaide CM. (2016). Dorsal lingual surface and halitosis: A morphological point of view. *Acta Stomatol Croat.* 50(1):151-7.
15. Sanz M, Roldan S, Herrera D. (2001). Fundamentals of breath malodour. *J Contemp Dent Pract,* 2(4): 1-17.
16. Nani BD, De Lima PO, Marcondes FK, Groppo FC, Rolim GS, De Moraes ABA, et al. (2017). Changes in salivary microbiota increase volatile sulfur compounds production in healthy male subjects with academic-related chronic stress. *PLoS One.* 12(3):1-15.
17. Bin Mubayrik A, Al Hamdan R, Al Hadlaq EM, AlBagieh H, Alahmed D, Jaddoh H, et al. (2017). Self-perception, knowledge, and awareness of halitosis among female university students. *Clin Cosmet Investig Dent.* 9:45-52.
18. Suzuki N, Nakano Y, Watanabe T, Yoneda M, Hirofuji T, et al. (2018). Two mechanisms of oral malodor inhibition by zinc ions. *Journal of Applied Oral Science,* 26: 1-7.
19. Scully C. Halitosis. (2014). *BMJ Clin Evid.* 8: 1-15.
20. Ademovski SE, Lingström P, Renvert S. (2016). The effect of different mouth rinse products on intra-oral halitosis. *Int J Dent Hyg.* 14(2):117-23.

21. Vale KL do, Horliana ACRT, Romero S dos S, Deana A de M, Gonçalves MLL, Ferrari RAM, et al. (2019). Evaluation of the treatment of halitosis with photodynamic therapy in older patients with complete denture: Protocol for a randomized, controlled trial. *Medicine*. 98(27):e16275.
22. Graziano TS, Calil CM, Sartoratto A, Franco GCN, Groppo FC, et al. (2016). In vitro effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on growth and production of volatile sulphur compounds by oral bacteria. *J Appl Oral Sci*. 24(6):582-9.
23. Janczarek M, Bachanek T, Mazur E, Chałas R. (2016). Rola probiotyków w zapobieganiu chorobom jamy ustnej. *Postepy Hig Med Dosw*. 70:850-7.
24. Akkaoui S, Ennibi OK. (2017). Use of traditional plants in management of halitosis in a moroccan population. *J Intercult Ethnopharmacol*. 6(3):267-73.
25. Nishihira J, Nishimura M, Tanaka A, Yamaguchi A, Taira T. (2017). Effects of 4-week continuous ingestion of champignon extract on halitosis and body and fecal odor. *J Tradit Complement Med*, 7(1):110-6.
26. Murata T, Yamaga T, Iida T, Miyazaki H, Yaegaki K. (2002). Classification and examination of halitosis. *Int Dent J*. 52(3):181-6.
27. Motta LJ, Bachiega JC, Guedes CC, Laranja LT, Bussadori SK. (2011). Association between halitosis and mouth breathing in children. *Clinics*. 66(6):939-42.
28. Yemenoğlu H, Zihni Korkmaz M, Şenkal R. (2020). Ağız Kokusu. *Diş Hekimliğinde Güncel Akademik Çalışmalar (Ağız Kokusu)*. IVPE Kitabevi, Cetiñje-Karadağ. 97-114.
29. R Kamaraj D, Bhushan KS, Vandana KL. (2014). An Evaluation of Microbial Profile in Halitosis with Tongue Coating Using PCR (Polymerase Chain Reaction)- A Clinical and Microbiological Study. *J Clin Diagn Res*. 8(1):263-7.
30. Vandekerckhove B, Van den Velde S, De Smit M, Dadamio J, Teughels W, et al. (2009). Clinical reliability of non-organoleptic oral malodour measurements. *J Clin Periodontol*. 36(11):964-9.
31. Gülşen M. (2012). Ağız kokusu (Halitozis). *Güncel Gastroenteroloji*. 16.3: 199-211.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 14



Düzenleyici T Lenfositler
(Elif Azer Aydın, Hasan Hüseyin Dönmez)

Düzenleyici T Lenfositler

Elif Azer Aydın¹, Hasan Hüseyin Dönmez²

¹*Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi,
E-mail:elifyck@gmail.com*

²*Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
E-mail:hdonmez@selcuk.edu.tr*

1. Giriş

Düzenleyici T lenfositler (Treg cell), baskılayıcı/supressör T lenfositler olarak bilinen bağışıklık sistemi hücrelerindedir. Organizmanın kendisine ve bazı alerjenlere karşı tepkisini önlemek için self tolerans geliştirmede ve otoimmün hastalıkların önlenmesinde etkili olurlar. Bu hücreler gerektiği zamanlarda immün yanıtı baskılayarak periferik toleransta rol oynarlar. Bu yazıda, pek çok hastalıkta rolü olan düzenleyici T lenfositlerin gelişimleri, etki mekanizmaları, alt grupları ve bazı hastalıklar üzerine olan etkinlikleri gibi konulardan bahsedilecektir.

2. Lenfositler

İmmün sistemin tüm hücreleri, kemik iliğinde pluripotent hemapoietik kök hücrelerden gelişir. Lenfositler ise bu kök hücrelerden özelleşen lenfoid progenitor hücrelerden olgunlaşırlar (Düzgün 2014). Kandaki lökositlerin yaklaşık %30'unu lenfositler oluşturur ve lenfositler en yaygın agranülositlerdir (Güney Saruhan ve Dereli 2014). Bu hücreler edinilmiş immün sistem içinde yer alır ve görevini yerine getirebilmesi için patojeni tanıyarak özelleşmiş bazı moleküller sentezlemesi gerekir (Aydın ve ark 2015). T lenfositler ve B lenfositler olmak üzere vücutta başlıca iki tip lenfosit bulunur. Bu iki lenfosit grubu ancak immün floresan, elektron mikroskopu, enzim histokimya gibi yöntemlerle yüzey özellikleri belirlenerek ayırt edilebilir (Güney Saruhan ve Dereli 2014).

2.1. B Lenfositler

Progenitor hücreler; kanatlılarda bursa Fabriciide, memelilerde ise kemik iliğinde geliştikleri bu doku bölümlerindeki mikroçevrelerin de etkisiyle gelişerek inaktif immünkompetan olgun B lenfositlere dönüşürler. B lenfositler antikor oluşumu ile humoral immün yanıt sağlayan hücrelerdir. Bu hücreler yüzeylerinde antijen reseptörleri, immünglobulin reseptörleri, adhezyon molekülleri ve MHC (majör histocompatibility complex) bulundurur (Özbek 2016). MHC, antijen sunumu sağlayan peptit

reseptörleridir (Karataş ve Savran Oğuz, 2020). B lenfositlerin antijene bağlanma yeteneğinin gelişmesi T lenfositlere bağımlı olarak gerçekleşir. Antijenik uyarım sonucu aktive olan B lenfositlerin bir kısmı plazma hücrelerine dönüşür, diğer kısmı ise bellek B lenfositler halini alır (Özbek 2016).

2.2. T Lenfositler

Timusta olgunlaşan T lenfositler hücre sel immünitede anahtar role sahiptir ve antijenik proteinleri tanıyarak antijene özgü immün yanıt gelişmesini sağlarlar. Progenitor lenfoid hücrelerin timusa girmesiyle T lenfositlerin timik olgunlaşması başlar. Timusta T lenfositlerin olgunlaşması; timik epitelyal hücreler, timik stromal hücreler ve diğer hücrelerden (mezensejmal, endotelyal, hemapoetik) oluşan bir mikroçevre tarafından desteklenir (Süzme 2007, Düzgün 2014, Özbek 2014).

T lenfosit farklılaşması; CD (cluster of differentiation) 4, CD8, CD25 ve CD44 hücre yüzey moleküllerinin varlığı ile karakterize edilir. CD4 ve CD8 hücre yüzey molekülleri, T lenfositlerin sınıflandırılmasında yer alan fenotipik belirteçler olmakla birlikte bu hücrelerin aktivitelerinde önemli rolleri vardır. Kemik iliğinden timusa gelen timositler CD4 ve CD8 hücre yüzey moleküllerine sahip değildir. Bu hücreler timik epitelyal hücrelerin ürettiği sitokin ve ligandlar tarafından bazı olgunlaşma aşamalarından geçirilir ve bu yüzey moleküllerine sahip olarak aktifleşirler. Bu olgunlaşma aşamaları sırasında T lenfositler ayrıca T hücre reseptörü (TCR) de kazanır. TCR; T lenfositlerin MHC ile uygun şekilde sunulan antijeni tanımasını sağlar. Dolayısıyla T lenfositlerin aktive olarak immün yanıt verebilmeleri için önemlidir (Süzme 2007, Yıldız 2009, Düzgün 2014, Özbek 2014). Daha sonra T lenfositler, timik stromal hücrelerin MHC molekülü ile etkileşime girerek pozitif ve negatif seleksiyon safhalarını geçirir ve olgun T lenfositler olarak periferik dolaşıma gönderilirler. Pozitif seleksiyonun timusun korteksinde, negatif seleksiyonun ise timusun medullasında gerçekleştiği düşünülmektedir (Özbek 2014).

Periferik dolaşımdaki T lenfositlerin %90-95'i TCR $\alpha\beta$ taşıyan %10 kadarı da TCR $\gamma\delta$ taşıyan lenfositlerden oluşur (Düzgün 2014). TCR $\gamma\delta$ T lenfositler periferik dolaşımda seyrek olsa da epidermis ve mukozal yüzeylerde yoğun olarak bulunur (Düzgün 2014, Özbek 2014). Mukozal yüzeylerde intraepitelyal lenfositlerin %10-40'ını oluşturan TCR $\gamma\delta$ T lenfositler, bu yüzeylerin korunmasında önemlidir (Özbek 2014). TCR $\alpha\beta$ T lenfositlerin aksine bu hücrelerin antijeni tanımaları MHC molekülüne bağımlı değildir (Düzgün 2014). Bu lenfositler CD4-CD8- veya CD4-CD8? fenotiplerinde olabilirler (Özbek 2014). TCR $\alpha\beta$ T lenfositler, immün yanıtın doğrudan sorumludur (Düzgün 2014). Antijeni tanımaları MHC molekülüne bağımlıdır (Özbek 2014). Bu lenfositler CD4+ veya CD8+ olabilirler (Düzgün 2014).

2.2.1. CD8+ T Lenfositler

CD8+ T lenfositler, sitotoksik T lenfositlerdir. Yani değişikliğe uğramış hücreleri (enfekte hücreler, tümör hücreleri veya hasarlı hücreler) öldürmekle görevlidirler. Büyük bölümü G_0 fazında bulunan CD8+ T lenfositler sitokinler tarafında aktiflenerek çoğalırlar ve hedef hücreyi parçalayarak immün yanıt gösterirler. Dolayısıyla hücre içi patojenlerin kontrol edilmesinde önemlidirler (Süzme 2007, Başkan 2013, Kırkıl 2013, Düzgün 2014).

2.2.2. CD4+ T Lenfositler

CD4+ T lenfositler, CD8+ T lenfositlerin aksine, hücre dışı patojenlerin temizlenmesinde daha etkilidir (Başkan 2013). Yardımcı T lenfositler (Th) 1, Th2, Th9, Th17, Th25, foliküler yardımcı T lenfositler, düzenleyici T lenfositler gibi alt grupları vardır (Kırkıl 2013). Bu ayrım sitokin profillerine göre yapılır (Özkara 2011).

3. Düzenleyici T Lenfositler

Organizmanın kendine ve bazı alerjenlere karşı tepkisini önlemek için immün sistemin geliştirdiği bazı mekanizmalar vardır. Buna self tolerans denilmektedir. Self tolerans; santral ve periferik olmak üzere iki şekilde gerçekleşebilir. Santral tolerans: Timusta self antijenlerle reaksiyona giren immatür T lenfositler yok edilir (klonal delesyon). Kemik iliğinde de B lenfosit toleransı sağlanır. Periferik tolerans: periferik lenfoid organlarda, timusta klonal delesyondan kaçan self reaktif T lenfositler klonal anerji, klonal ignorance, düzenleyici T lenfositler ve supresor sitokinler gibi bazı mekanizmalarla kontrol altında tutulurken aynı şekilde kemik iliğinde de self reaktif B lenfositler anerji, delesyon ve foliküler dışlama gibi bazı mekanizmalarla kontrol edilir (Stock ve ark 2006, Düzgün 2014, Işık ve ark 2014). Periferik toleransta düzenleyici T lenfositler önemli rol oynar (Işık ve ark 2014, Ekinci ve Özkan 2017). Düzenleyici T lenfositler, gerekmediği zamanlarda immün yanıtın baskılanmasını sağlar ve böylece otoimmün yanıt bozukluklarını engeller, antiinflamatuvar etki gösterir ve alerjilerin regülasyonunu sağlarlar (Stock ve ark 2006, Kırkıl 2013). Tüm bunları, efektör T lenfositlerin aktivasyonlarını ve fonksiyonlarını baskılayarak yaparlar (Gülhan ve ark 2013).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarla düzenleyici T lenfositlerin çoğunluğunun CD4+ T lenfositler olduğu gösterilmiştir (Gülhan ve ark 2013). Bu hücreler periferik kandaki CD4+ T lenfositlerin %5-10'unu oluştururlar (Düzgün 2014). Yine genetik olarak düzenleyici T lenfosit eksikliği olan farelere T lenfosit transferiyle yapılan deneylerle, bu hücrelerin proliferasyon yeteneği olduğu ve çok az sayıda düzenleyici T lenfosit

transferinin uzun süre otoimmün yanıt bozukluklarını engellediği gösterilmiştir (Matarese ve ark 2011).

Bu lenfositler FoxP3 (winged-helix forkhead P3) transkripsiyon faktörü ve CD25 (interlökin-2 reseptörü) ekspresyon ederler (Stock ve ark 2006, Gülhan ve ark 2013, Düzgün 2014). İnterlökin (IL)-2, baskılama fonksiyonu için gereklidir ve bu durum CD25'in bu lenfositlerdeki fonksiyonel rolünü gösterir (Ekinci ve Özkan 2017). FoxP3 transkripsiyon faktörünün diğer timositlerde, doğal öldürücü hücrelerde ve B lenfositlerde ekspresyonu yoktur, CD8+ T lenfositlerde ise çok az vardır (Gülhan ve ark 2013, Düzgün 2014). FoxP3 ekspresyonu, CD ekspresyonu ne olursa olsun baskılayıcı aktivite ile uyumludur ve FoxP3'ün düzenleyici T lenfosit dizilerinin belirteci olduğu, farelerle yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Stock ve ark 2006).

Düzenleyici T lenfositler baskılayıcı etkilerini IL-10, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β gibi bazı sitokinlerle ya da hücre teması yoluyla gösterirler (Başkan 2013, Ekinci ve Özkan 2017). IL-10 ve TGF- β , efektör T lenfositlerin çoğalmasını, aktivasyonunu ve fonksiyon göstermesini baskılayan ve düzenleyici T lenfosit oluşumunu tetikleyen sitokinlerdir (Başkan 2013). Ayrıca doğal düzenleyici T lenfositler siklik AMP veya indoleamine 2,3 (IDO) ile T lenfositlerin aktivasyonunu baskılayıp apoptozunu uyurabilir (Başkan 2013, Ekinci ve Özkan 2017).

3.1. Düzenleyici T Lenfositlerin Sınıflandırılması

Düzenleyici T lenfositlerin alt grupları; doğal düzenleyici T lenfositler ve adaptif düzenleyici T lenfositlerdir (Stock ve ark 2006). Bu iki hücre grubu aynı fenotipe sahiptir ve iki grup da TCR'ye ihtiyaç duyar (Gülhan ve ark 2013).

3.1.1. Doğal Düzenleyici T Lenfositler

TCR-ligand etkileşimleri ve çeşitli sinyallerin bir arada oluşturduğu mekanizmalarla, merkezi olarak timusta gelişen, self antijenlere özel düzenleyici T lenfositlerdir (Stock ve ark 2006). Periferik toleransın aktif mekanizmalarının önemli bölümünü oluştururlar (Ekinci ve Özkan 2017). Hücre çoğalmasını, bellek T lenfositleri, proinflamatuvar sitokin ve antikor oluşumunu baskılayarak; immünite ve tolerans arasındaki dengeyi sağlar, böylece organizmayı otoimmün hastalıklardan korurlar (Gülhan ve ark 2013). Bu hücrelerin insanlarda periferik kandan izole edilerek fonksiyonları kaybolmadan in vitro çalışabileceği gösterilmiştir (Yıldız 2009).

3.1.2. Adaptif Düzenleyici T Lenfositler

Eksojen alerjenlere maruz kalımdan sonra, timustan daha çok periferde oluşurlar ve organizmayı alerjik hastalıklardan korumada önemlidirler (Stock

ve ark 2006). Konvansiyonel CD4+ T lenfositlerin IL-10 ile uyarılarak FoxP3 eksprese eden IL-10 ve TGF- β salgılayan düzenleyici T lenfositlere dönüşmesiyle oluşurlar (Ekinci ve Özkan 2017).

3.2. Düzenleyici T Lenfositlerin Gelişimi

Düzenleyici T lenfositler diğer CD4+ T lenfositlere benzemekle birlikte farklı olarak FoxP3 transkripsiyon faktörü ile konstitütif CD25 molekülü içermektedirler ve negatif seleksiyondan etkilenmezler (Stock ve ark 2006, Özbek 2014).

Timusta dendritik hücreler ve medullada bulunan hassal korpusküllerinin düzenleyici T lenfosit gelişiminde önemli rolleri vardır. Hassal korpuskülleri, düzenleyici T lenfositler için spesifik mikroçevre oluştururlar ve burada bulunan bir grup özelleşmiş epitelyal hücre, timik stromal lenfoprotein (TSLP) eksprese eder. TSLP, medullar dendritik hücreleri uyarır. Uyarılan dendritik hücreler timositlerde FoxP3 ekspresyonunu aktive eder ve MHC'ye bağımlı CD4+CD8-CD25- timositleri FoxP3+CD4+CD25+ düzenleyici T lenfositlere dönüştürür. Normal timus incelendiğinde düzenleyici T lenfosit fenotipine sahip hücrelerin hassal korpusküllerine yakın bulunduğu bildirilmiştir (Stock ve ark 2006, Özbek 2014). Doğal düzenleyici T lenfositler timusta gelişirken; adaptif düzenleyici T lenfositler eksojen alerjenlere maruz kalındıktan sonra periferde oluşurlar (Stock ve ark 2006).

3.3. Düzenleyici T Lenfositler ile Bağlantılı Bazı Hastalıklar

3.3.1. Multiple Skleroz

Multiple skleroz, merkezi sinir sisteminde inflamasyon ve lökosit infiltrasyonu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. CD4+ T lenfositlerin patojenitesi multiple sklerozun immün patolojisinde önemlidir ve bu hücrelerin aktivitesinin de düzenleyici T lenfositler tarafından kontrol edilmesi, bu hastalıkta düzenleyici T lenfositleri önemli hale getirmektedir (Işık ve ark 2014). Yapılan bir çalışmada multiple skleroz hastalarında ve sağlıklı bireylerde düzenleyici T lenfositler incelenmiştir. Hücrelerin sıklığı ve fenotipi bakımından fark bulunmamış ancak fonksiyon gösterme bakımından bazı farklar bulunmuştur. Sağlıklı bireylerdeki düzenleyici T lenfositlerden farklı olarak; multiple skleroz hastalarındaki düzenleyici T lenfositler, otoreaktif efektör T lenfositlerin proliferasyonunu baskılamada etkisiz kalmıştır. Bu da multiple skleroz hastalarında bazı bozuklukların kaynağının düzenleyici T lenfositler olabileceğini göstermiştir (Altuntaş ve Esen 2008).

3.3.2. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; insülin direnci ile başlayan ve obezite, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi bozukluklarla seyreden protrombik ve proinflamatuvar bir endokrinopatidir (Aydın ve ark 2009). Düzenleyici T lenfositlerin ve eozinofillerin azalması ile nötrofillerin, B lenfositlerin, mast hücrelerinin, Th1 lenfositlerin ve CD8+ T lenfositlerin artması proinflamatuvar yanıt gelişmesi yönünde etkisi olan değişikliklerdir (Yarım ve Kazak 2016).

3.3.3. Alerji

Alerji, yardımcı T lenfositlerin fazla üretimi sonucu oluşan tip2 immün yanıtlardır ve bu immün yanıtların kontrolünde özellikle adaptif düzenleyici T lenfositlerin önemli rolü vardır (Stock ve ark 2006). Çeşitli hayvan deneyleri, alerji modellerinde alerjenlere karşı tolerans sağlanması ve sürdürülmesinde düzenleyici T lenfositlerin esas olduğunu göstermektedir (Aydemir ve ark 2015). Düzenleyici T lenfositler, düzenleyici olmayan efektör T lenfositlerin aktivasyonunu engelleyerek antijen ve alerjenlere karşı tolerans geliştirir (Stock ve ark 2006). Alerjik hastalıklardaki bir artış, düzenleyici T lenfositlerin sayısında veya niteliğinde bir bozukluğu düşündürür (Aydemir ve ark 2015).

3.3.4. Multiple Miyelom

Multiple miyelom plazma hücrelerinin kötü huylu bir hastalığıdır ve T lenfosit gruplarının dengesiz dağılımı bu hastalığın patogenezinde katkıda bulunur. Kanserde, FoxP3 ekspresyonu ile zayıf anti-tümör etkili yanıt ilişkili olduğundan FoxP3 eksprese eden hücreler, tümör bağışıklığı aleyhine bir faktördür. Birçok araştırmayla multiple miyelomda düzenleyici T lenfositlerin arttığı gösterilmiştir. Kanser hücrelerinin düzenleyici T lenfosit bağımlı immün kaçıışı ile düzenleyici T lenfositlerin tümör bağımlı gelişimi hastalık prognozunda tehlikeli bir döngüyü destekleyebilir (Ekinci ve Özkan 2017). Düzenleyici T lenfositlerin over kanseri, gastrointestinal kanserler, meme kanseri gibi başka bazı kanser durumlarında da arttığı gösterilmiştir (Ekinci ve Özkan 2017).

3.3.5. IPEX (X'e Bağlı Poliendokrinopati, Enteropati ve İmmüendisfonksiyon) Sendromu

IPEX, FoxP3'ü kodlayan gendeki mutasyonların neden olduğu, hem farelerde hem insanlarda tanımlanmış olan, ölümcül lenfoproliferatif otoimmün bir hastalıktır (Matarese 2011, Gülhan ve ark 2013). Düzenleyici T lenfositlerin bağışıklık sistemindeki kritik rolünü gösteren bu hastalıkta endokrin sistemin (tiroidit, tip1 diabetes mellitus), gastrointestinal sistemin

(inflamatuar bağırsak hastalığı) , derinin (atopik dermatit) tutulduğu enfeksiyonlar görülebilir (Gülhan ve ark 2013).

Sonuç olarak lenfositler ile ilgili gizem tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Bu hücreler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılan ve yapılacak olan çalışmalar düzenleyici T lenfositler ile ilgili neleri ortaya çıkaracak merakla bekliyoruz.

4. Kaynaklar

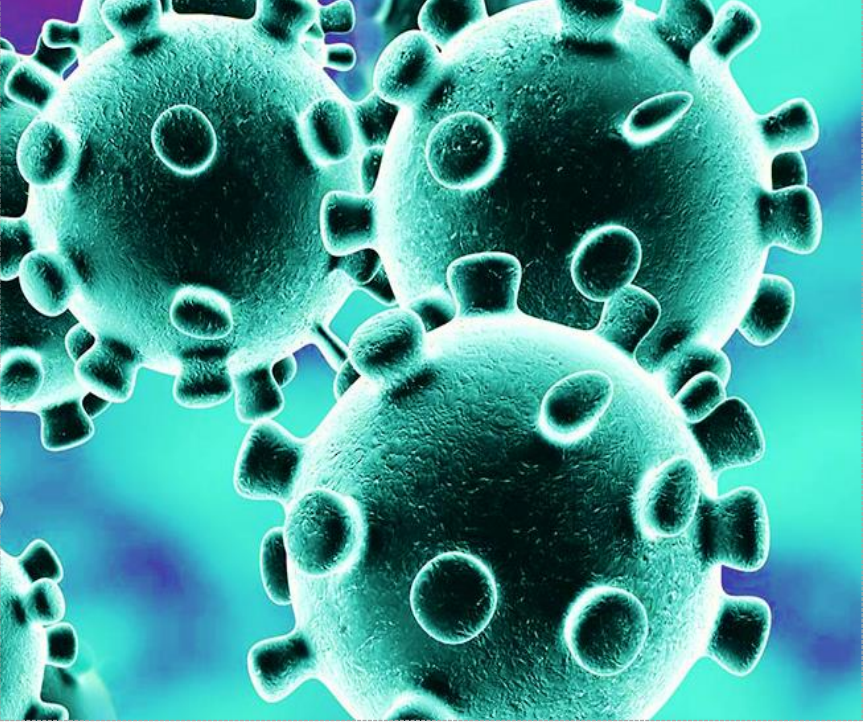
- Altıntaş A, Esen F, 2008. Multiple Skleroz İmmünpatogenezi. Nöropsikiyatri Arşivi, 45, 10-4.
- Aydemir G, Çekmez F, Akcan AB, Meral C, Kemer S, Aydınöz S, Karademir F, Kul M, Süleymanoğlu S, Sayan Ö, 2015. Reaktif Hava Yolu Hastalığı Olan Çocuklarda CD4+CD25+(high) Treg Hücre Seviyeleri. Gülhane Tıp Dergisi, 57, 229-232.
- Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, Honca T, Özgürtaş T, Türker T, Koçak N, 2015. Farklı Yaş Gruplarında Nötrofil/Lenfosit Oranı Referans Aralıkları. Gülhane Tıp Dergisi, 57, 414-418.
- Aydın M, Onuk T, Doğan SM, Yıldırım N, Demirci E, Kalaycıoğlu E, Madak H, Aktop Z, Çetiner MA, Sayın MR, Karaaslan S, 2009. Metabolik Sendromlu Hastalarda Statin Tedavisinin İnflamasyon Üzerine Etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 37(1), 26-34.
- Başkan EB, 2013. T Hücre İmmünitesi. Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, 47, 18-23.
- Düzgün N, 2014. İmmün Sistemin Tanıtımı. Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji, 97-122.
- Ekinci D, Özkan A, 2017. Multiple Miyelomda CD4+ Regülatör T Hücrelerin Rolü. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 42(3), 546-551.
- Gülhan B, Özen S, Tezcan İ, 2013. Glomerülonefrit Gelişiminde Th17 ve Treg Hücrelerinin Rolü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 56, 136-142.
- Güney Saruhan B, Dereli S, 2014. Lenfosit Çeşitleri ve İmmün Sistemdeki Görevleri. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(3), 41-48.
- Işık N, Yıldız Manukyan N, Aydın Cantürk İ, Candan F, Ünsal Çakmak A, Saruhan Direskeneli G, 2014. Multiple Skleroza Genetik Yatkınlık: FoxP3 Gen Polimorfizminin Rolü. Nöropsikiyatri Arşivi, 51, 69-73.

- Karataş Ş, Savran Oğuz F, 2020. MHC Sınıf I ve MHC Sınıf II Gen Düzenlenmesi. Türk İmmünoloji Derneği, 8(3), 144-156.
- Kırkıl G, 2013. Astıma Karşı Oluşan İmmün Yanıt. Fırat Tıp Dergisi, 18(4), 191-197.
- Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, 2008. The İnticate İnterface Between İmmüne and Metabolic Regulation: A Role for Leptine in The Pathogenesis of Multiple Sklerozis. Journal of Leukoeyte Biology, 84, 893-899.
- Özbek M, 2014. T Lenfositlerin Gelişimi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2(2), 104-113.
- Özbek M, 2016. B Lenfositlerin Gelişimi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(2), 88-95.
- Süzme R, 2007. HER2/NEU+ Meme Kanserli Hastaların CD8+ T Lenfositlerinde Hücre Siklusu Proteinlerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Stock P, De Kruyff RD, Umetsu DT, 2006. Düzenleyici T Hücreleri ile Allerjik Yanıtın İnhibisyonu. Current Oppinion in Allergy and Clinical İmmunology, 6, 12-16.
- Yarım GF, Kazak F, 2016. Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 5(1), 90-99.
- Yıldız A, 2009. Dendritik Hücrelerin Mukozal Tolerans Üzerindeki Rolü. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 15



**Endodontik-Periodontal Lezyonların Tanı ve Tedavisinde
Güncel Yaklaşımlar
(Mehmet Adıgüzel, Osman Fatih Arpağ)**

Endodontik-Periodontal Lezyonların Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Mehmet Adıgüzel¹, Osman Fatih Arpağ²

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD.,
E-mail: dt.mehmetadiguzel@gmail.com

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.,
E-mail: ofarpag@hotmail.com

1. Giriş

Diş kayıplarının yaklaşık %50'si endodontik enfeksiyon, periodontal hastalık veya ikisinin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Endodontik lezyonlar pulpal ve periapikal dokuları, periodontal hastalıklar ise dişlerin destek dokularını etkilemektedir. Endodontik-periodontal lezyonlar (EPL), endodontal ve periodontal dokular arasındaki yakın anatomik ve fonksiyonel ilişki nedeniyle gelişmektedir. Hem pulpa hem de periodonsiyum aynı embriyolojik ve anatomik kökenli yapılardır. İkisini birbirine bağlayan çeşitli yollar iki dokunun hastalıklarının etiyolojisinde birbirine çok benzeyen mikroorganizmaların görülmesini beraberinde getirip, disiplinler arası yaklaşımın gerekli olduğu karmaşık bir durum yaratmaktadır. Pulpal ve periodontal dokular arasındaki ilişki yıllardan beri ilgi odağı olmuştur. EPL'yi tanımlayan onlarca yıllık literatüre rağmen, bu lezyonların teşhisi ve prognozu klinisyenleri oldukça zorlamaktadır. Tedavinin başarısı, esas olarak hastalığın gelişiminde rol alan etken ile beraber risk faktörlerinin de ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Bu bölümün amacı, EPL'de yapılar arasındaki ilişkileri incelemek, doğru tanı koymanın önemini vurgulamak ve kompleks vakalarda uygun tedavi yönteminin belirlenmesi hususlarını güncel yaklaşımlarla değerlendirmektir.

Modern diş hekimliği çeşitli uzmanlık alanlarından oluşmakta ve tüm bu uzmanlık alanlarının hastalara en iyi tedaviyi sunmak için birbiriyle bağlantılı olduğu görülmektedir. Pulpal-periodontal dokular; embriyonik, anatomik ve fonksiyonel olarak gelişmekte olan diş tomurcuğunun mezoderminden gelen tek bir gelişme kaynağına sahip oldukları için birbirleriyle yakından ilişkilidir [1]. Bu ilişki, sağlıklı yapılarda dokuların birbirleriyle iletişim kurması, uygun beslenme ortamının sağlanması ve denge durumunun devam etmesi açısından önem arz etmektedir. Ancak dişlerdeki bu yapıların, bölgeye uygulanan tedavilerde ya da hastalık durumunda birbirini etkilediği görülmektedir [2]. EPL, pulpa veya periodontal dokulardan kaynaklansa bile lezyonun pulpadan periodontal dokulara ve bunun tersi şekilde yayılması ile

karakterizedir [3]. EPL, ilgili dişlerin teşhisi ve prognozu ile ilgili olarak klinisyenler için zorluklar sunabilir. Doğru teşhis, doğru bir tedavi için önem arz etmektedir. Doğru anamnez alınması, hastalığın etkin tedavisine yönelik çok önemli bir adımdır. Eksik yapılan tedaviler EPL'nin iyileşmemesine hatta dişin kaybına neden olabilir.

Endodontik ve periodontal lezyonların ikisi de polimikrobiyal anaerobik enfeksiyonlardır. Kombine EPL'ye endodontik sistem ve periodonsiyumun değişen derecelerde eşzamanlı inflamasyonu neden olmaktadır. Etiyolojik bileşenler ağırlıklı olarak bakteriyel orijin olmakla birlikte diş malformasyonları, travma öyküsü, iyatrojenik perforasyonlar, internal veya external kök rezorpsiyonları gibi diğer faktörlerin de EPL'nin ilerlemesinde rolü vardır [4]. Aktif çürük lezyonlarının varlığı, furkasyon tutulumu, anatomik oluklar ve metal porselen kronlar EPL'nin ortaya çıkışında risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Periodontitis ile başvuran hastalarda, EPL genellikle belirgin semptomlar göstermeden yavaş ve kronik ilerleme gösterir [5].

Simring ve Goldberg [6] periodontal ve pulpal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ilk araştıranlar olmuştur. EPL, iki farklı hastalık antitesi olarak varlığını sürdürmekte ancak hem tek dişte hastalık sürecinin belirtilerini göstermekte hem de tanıyı güçleştirmekte ve klinik tanı ve tedaviyi klinisyen için zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, endodontik-periodontal hastalıklarda daha başarılı tedaviler gerçekleştirmek için endodontik ve periodontal lezyonların etiyojisi, patogenezi ve yayılma yollarının tam olarak anlaşılması gereklidir.

2. Etiyolojik Faktörler

2.1. Mikrobiyolojik Faktörler

EPL'de spesifik mikroorganizmalar önemli rol oynamaktadır. Çeşitli mikroorganizmalar, hastalık sürecini teşvik etmede birbirleriyle birlikte veya tek başına hareket edebilmektedir. EPL, çoğunlukla bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Bakteriler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, tek bir bakterinin her iki lezyondan da sorumlu olduğu görülmüştür [3, 7]. Mikrobiyotanın analiz edilmesinde gerçekleştirilen çok sayıda moleküler çalışmalar, kök kanalı ve periodontal cep içerisinde yer alan mikroorganizmalar arasında büyük benzerlikler olduğunu ortaya koymaktadır. *P. Gingivalis*, *T. Forsythia*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia* ve *Treponema denticola* gibi bakterilerin endodontik lezyonlar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [5]. Ancak bu bakteriler kök kanallarıyla karşılaştırıldığında subgingival plakta daha sık izlenmektedir [8]. Kök kanalında en yaygın gözlenen bakteri türleri, *Treponema denticola* ve *Treponema maltiphilium*'dur [9, 10]. Düşük miktarda *Filifactor alocis*,

enterococcus faecalis ve Desulfobulbus türleri saptanmıştır [5]. Bu benzerliklerin sebebine bölümün ilerleyen kısımlarında tekrar değinilecektir.

Endodontik enfeksiyonların genellikle mantarlarla ilişkili olduğu belgelenmiştir [11]. Candidia albicans, kök kanallarını istila edenler arasında en çok tanımlanan formlardır. Türün kolonizasyonunun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, tedavi sürecinde kök kanallarındaki aseptik koşulların oluşması veya düşük besin düzeylerinin bu türlerin büyümesine ve endodontik lezyona neden olmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir [12]. Erişkin periodontitis hastalarının yaklaşık %20'sinin subgingival mayalar barındırdığı ve bunların en sık tanımlananın Candida albicans olduğu öne sürülmüştür [13]. Uygun aseptik koşullar ve diş sert dokularının bütünlüğü korunarak mantar enfeksiyonu önlenebilmektedir.

Virüsler ayrıca endodontal-periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir. Periodontal hastalığı olan hastalarda bulunan virüsler,

1. Dişeti oluşu sıvısında herpes simpleks virüsleri.
2. Sitomegalo virüsleri (%65) periodontal ceplerde ve (%85) dişeti dokularında.
3. Epstein barr virüsü 1- (%40) periodontal ceplerde (%80) dişeti dokularında [14].

Herpes virüsleri gibi bazı virüsler, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescenes gibi bakteri üremesinin oluşumunu artırabilirler ve bu da periodontal patojenlerin büyümesinde rol oynar [15]. Son veriler, bazı virüslerin pulpa hastalığına ve ilişkili periapikal patolojilere de dâhil olabileceğini düşündürmektedir. Sitomegalo virüsü ve bununla birlikte viral enfeksiyonlar ile pulpa ve/veya periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.2. İatrojenik Faktörler/Gelişimsel Faktörler

EPL'nın gelişimine katkıda bulunan faktörler çeşitli nitelikte olabilmektedir. Patojen olmayan birçok etkenin yanı sıra yetersiz endodontik tedavi, koronal sızıntı, travmatik yaralanmalar, kök perforasyonları ve gelişimsel anomaliler gibi faktörlerin tümü EPL'ın gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Şekillendirilmemiş veya yetersiz doldurulan veya eksik doldurulan kök kanalları tedavinin başarısız olmasına neden olabilir [16]. Lezyonların ilerlemesini önlemek için endodontik tedavi yeniden yapılmalıdır ve bu son zamanlarda yüksek bir başarı oranı göstermektedir. Koronal sızıntı, dişin koronal yönünden mikropların ve diğer tahriş edici maddelerin kök kanal dolgusuna sızmasını ifade etmektedir. Kron kırığı veya gecikmiş simantasyon

veya kusurlu restorasyon, koronal sızıntıya neden olabilmektedir [3]. Bu tür başarısızlıklardan kaçınmak için özen gösterilmelidir. Bu nedenle kök kanal sisteminin iyi endodontik obturasyon ve iyi kapatılmış koronal restorasyon ile kapatılması esastır [3]. Mine kırığı, pulpa tutulumu olan ve olmayan kron kırıkları gibi dişlerin travmatik yaralanmaları, pulpayı ve çevresindeki periodontal ataşmanı etkileyebilir ve endodontik ve periodontal lezyonların gelişmesine yol açabilmektedir [3]. Travma, dişeti iltihabı ile birlikte derin periodontal ceplere veya çok köklü dişlerde furkasyonun expoze olmasına yol açabilir. Endodontik tedavi görmüş dişlerin kanallarında, tedavi edilmemiş dişlere göre özellikle flora açısından belirgin fark vardır. Endodontik enfeksiyonun periodontal cep oluşumunu desteklediği sonucuna varan çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, periradiküler dokuların rejenerasyonunda kök kanal dezenfeksiyonu göz ardı edilmeyecek düzeyde önemli olabilmektedir [17].

Endodontik başarısızlıklar, diş destek dokularını içine alarak periodontal hastalığa yol açan kök perforasyonlarından kaynaklanabilir. Geniş çürük lezyonları olan, aşırı obturasyon veya furkasyon tutulumu olan dişler, tedavinin başarısız olmasına ve endodontik lezyonların gelişmesine neden olabilir. Boyut, konum, tanı zamanı, hasar gören dokuların derecesi ve lezyonu önleme veya durdurma yeteneği, etkilenen dişlerin prognozunda anahtar rol oynar [3]. Endodontik tedavi sırasında kazara oluşan kök perforasyonları, kök kanallarını temizleyip şekillendirirken aşırı kuvvet uygulanmasına bağlı oluşan kök kırıkları, kökün dış yüzeyini etkilemiş mine sement birleşiminin altında kalan çürükler, adaptasyonu iyi olmayan koronal restorasyonlar kombine EPL'ye sebep olabilen iyatrojenik faktörlerdir [18].

2.3. Endodontal ve Periodontal Yapılar Arasındaki Bağlantı Yolları

EPL'nin ana nedeni endodontik sistem ve periodonsiyum arasındaki güçlü bağ olarak bilinir. Pulpa ve periodonsiyum arasında enfeksiyöz komponentlerin alışverişi için birçok yol vardır. Bu yollar ve karışık anaerobik mikrobiyota varlığı EPL'nin gelişmesine öncülük etmektedir [19]. İki belirgin anatomik bölge arasındaki anatomik, embriyolojik, fonksiyonel ilişki yaygın olarak araştırılmış, lezyon iki etiyojijiyi birleştirdiği zaman ayırıcı tanıda periodontal ve endodontik hastalığı ayırt etmek zorlaşmıştır [20]. Anatomik olarak periodontal dokular ile endodontik sistem, apikal foramina, dentin tübülleri, lateral ve aksesuar kanallar ile birbirine bağlanır. Mikroorganizmalar lateral kanallar ile bir dokudan diğerine geçişler yapabilir. Böylece mikroorganizmalar apikal foramene kadar tüm kök yüzeyinde görülebilir. Lateral kanalların varlığı apikal foramenden geçen kan damarlarına nazaran daha fazla vasküler geçirgenlik oluşturur. Bu sebeple aksesuar kanallardan besinler, inflamatuvar hücreler, bakteriler geçebilir. Hem pulpal hem de periodontal dokuların mezodermal kökenli olması ikisi

arasındaki anatomik ilişkiyi ortaya koymaktadır [21]. İkisinin işlevsel ilişkisi söz konusu olduğunda ise, endodontik enfeksiyon periodontal ligament aracılığıyla ilerleyerek periodontal cebin derinliğini arttırarak var olan periodontal hastalığı kötüleştirir. Ayrıca endodontik enfeksiyon apikal bölgedeki periodontal yıkıma sebep olarak yıkımın giderek gingival marjine doğru ulaşmasına neden olabilir [22]. Bu durum retrograd periodontitis olarak adlandırılıp gingival marjinden başlayarak apikal bölgeye doğru ilerleyen marjinal periododontitisten ayrılır. Retrograd periodontitiste farklı olarak mikroorganizmalar ve diğer toksik iritanlar, periodontal ataşmanın kademeli kaybına bağlı bir şekilde endodontik sistem içine dentin tübüleri vasıtasıyla girer. Endodontik ve periodontal hastalıklara bakıldığında karşılaşılan patojenler birbirlerine benzerdir (*Campylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *Treponema denticola*), bu da EPL'nin ortak bir etiyolojiye sahip olduğunu açıklamaktadır [23, 24].

3. Sınıflandırma Sistemi

EPL etiyoloji ve tanılarına göre sınıflandırılmıştır. Simon ve arkadaşları endo-perio lezyonları tanımlayan ilk sınıflandırmayı takdim etmiştir. Bu sınıflandırmada endo-perio lezyonlarının 5 türü tanımlanmaktadır [25];

1. Primer endodontik lezyonlar
2. Sekonder periodontal tutulum gösteren primer endodontik lezyonlar
3. Primer periodontal lezyonlar
4. Sekonder endodontik tutulum gösteren primer periodontal lezyonlar
5. Gerçek kombine lezyonlar

Bu sınıflamaya göre primer endodontik lezyonlar kronik apikal lezyonların akut alevlenmesi olarak tanımlanır [26]. Bu dişlerin hikayesinde genellikle bir çeşit restoratif dolgu, çürük veya geçmişte travma öyküsü bulunur. Vitalite testlerine cevap vermezler apikal bölgede radyolüseni gözlenir. Ayrıca semptomlar ağrı, şişlik, perküsyonda hassasiyet ve özellikle sinüs yolu olduğu zaman periodontal apsedan ziyade pulpal hastalığı belirten mobilitedir. Ayırıcı tanı için sinüs yolunun açıldığı noktaya gütaperka yerleştirilmesi yardımcı olabilir [27]. Üstelik hem endodontik hem periodontal tedavi gerektiren EPL'nin aksine primer endodontik lezyonlar genellikle endodontik tedavi ile iyileşir.

Primer periodontal lezyonlar ilerleyici marjinal periodontitisin sonucudur. Periodontal hastalık marjinal gingivadan başlar ve destek periodontal dokulara yayılabilir. Şiddetli vakalarda hem yumuşak hem sert destekleyici doku yıkılır, pulpal hastalığın belirtilerine benzeyen periodontal apseler

meydana gelebilir. Okluzal travma hasarlı dışteki sondalama derinliğini arttırarak klinik tabloyu kötüleştirebilir. Birincil periodontal lezyonlar çoğu durumda sadece periodontal tedavi gerektirir, diş hala vitalite testlerine yanıt verir. Primer periodontal lezyonlarda başarı oranı primer endodontik lezyonların endodontik tedavisine oranla daha düşüktür ve bu, periodontal hastalığın şiddeti, tedavinin etkinliği ve hastanın tedaviye yanıtı gibi birçok faktöre bağlıdır [28].

Gerçek kombine lezyonlar aynı diş üzerinde birbirinden bağımsız olarak pulpal nekroz ve periodontal hastalığın eşlik etmesi ile başlar. Bilinen güncel bilgilere göre, bu tür lezyonlar diğer endodontik ve periodontal hastalıklardan daha az sıklıkta meydana gelir. Apikal periodontitise neden olan nekrotik pulpa yavaş ilerleme göstererek apikalde, periodontal cepten kaynaklanan kemik rezorbsiyonuna katılır [29]. Bu lezyonların radyografik görüntüsü kök kırıklarına benzeyebilir, bu tip durumlarda iki lezyonun ayrımını yapıp tanıyı doğru koymak tedavi planlaması için önemlidir.

4. Teşhis

Pulpal ve periodontal hastalık arasında ayırım yapılırken ağrının çeşitli yönleri göz önünde bulundurulmalıdır (ağrının türü, yoğunluğu, sıklığı, süresi ve aktivatörleri). Pulpa enfeksiyonlarından kaynaklanan şişlik, genellikle mukobukkal kıvrımda veya yüz bölgesinde yayılır. Periodontal enfeksiyon ile şişme genellikle yapışık diş etinde ve nadiren mukogingival bileşkenin ilerisine yayılır ve çoğu zaman yüzde şişmeye neden olmaz. Periodontal hastalık akut periodontal apse, kronik periodontal hastalık veya kronik bir bozukluğun akut alevlenmesi ile bağlantılı olabilir. Pulpal hastalık ise akut alveolar apse veya fistül yoluyla akan kronik alveolar apse gibi akut veya kronik bir durumla olabilir.

Primer endodontik ve periodontal lezyonlar söz konusu olduğunda, teşhis basittir. Primer endodontik lezyonlarda diş enfekte ve devital olduğu için vitalite testlerine cevap vermezken primer periodontal lezyonlarda, pulpa termal ve elektrik testlerine duyarlıdır. Bununla birlikte, gerçek kombine lezyonlar veya sekonder periodontal tutulum gösteren primer endodontik lezyonlar veya sekonder endodontik tutulum gösteren primer periodontal lezyonlar klinik ve radyografik olarak birbirlerine benzerdir. Endodontik lezyonlarda farklı düzeylerde kemik kayıpları görülebilir. Kombine endo-perio hastalığın radyografik görünümü vertikal kök kırığına benzer olabilir. Düzgün bir teşhis için titiz bir klinik muayene gereklidir. Muayenenin içeriğinde radyografi, pulpa vitalite testi, cep sondalama, fistül takibi, kırık diş testi bulunmalıdır. Bu testler Tablo 1'de açıklandığı gibi uygulanmalıdır [30-32].

Tablo1. EPL'nin sınıflandırması için kullanılan teşhis muayeneleri Parolia ve ark. [31] ve Dako ve ark. [32]'den derlenmiştir.

Test	Primer Endodontik Lezyon	Primer Periodontal Lezyon	Primer Endodontik Sekonder Periodontal Lezyon	Primer Periodontal Sekonder Endodontik Lezyon	Gerçek Kombine Lezyonlar
Görsel	Çürük varlığı/kötü restorasyonlar/erozyon/abrazyon	İnflamasyon/diş eti çekilmesi/ plak varlığı/diş taşı varlığı	Plak/gingival marjinde diş taşı/kök perforasyonu/fraktürler	Plak/diş taşı ve birçok bölgede diş eti ödemi/pü + eksuda	Tek veya çoklu dişte periodontitis/pü + eksuda
Pulpa Vitalitesi	Gecikmiş veya yanıt yok	Pozitif	Negatif	Pozitif	Genelde negatif
Ağrı	Keskin	Genelde donuk ağrı	Genellikle keskin	Genellikle donuk ağrı	Genellikle donuk ağrı, akut durumlarda keskin ağrı
Kırık Diş Testi	Çiğneme ağrılı	Semptom yok	Çiğneme ağrılı	Semptom yok	Çiğneme ağrılı
X-Ray	Periapikal radyolusensi	Vertikal kemik kaybı, koronale doğru genişleyen kemik kaybı	Apikal radyolusensi kaynaklı genişleme	Çoklu dişte açılmal kemik kaybı	Vertikal kırık olan diş ile benzer
Mobilite	Yalnızca kırık veya travmatize dişlerde	Lokalize/Generalize mobilite	Lokalize mobilite	Generalize mobilite	Yıkım gerçekleşen dişte yüksek derecede generalize mobilite

5. Tedavi Seçenekleri

Tedavi yöntemi ve EPL'nin prognozu, doğru teşhise bağlıdır. Tedavi seçiminde dikkate alınması gereken en önemli faktörler pulpanın vitalitesi ve periodontal defektin genişliğidir. Elektriksel ve termal testlere verilen anormal veya negatif yanıt, birincil endodontik lezyonları belirtmek ve ayırt etmek için önemlidir. Primer endodontik lezyonlar genellikle çürük diş ile ilişkilidir. Bu tip lezyonlar sıklıkla inflamatuvar bir diş pulpası ile gözlenir. Nekrotik dişteki apikal lezyon etrafındaki alveolar kemiği rezorbe eder, ardından dişeti sulkusuna bir fistül açılır [25]. Bu klinik olarak, periodontal ligament yoluyla sulkustan drene olan apse olarak gözlenir. Kronik olgularda sinüs yoluna güta perka yerleştirilerek radyografilerde sinüs yolu belirginleşebilir. Ağrı, perküsyona karşı hassasiyet, mobilite, sinüs yolundan drenaj veya şişlik gibi klinik inflamasyon semptomları, primer endodontik lezyonun periodontal apse ile karıştırılmasına neden olur. Nekrotik ve non-vital dişler için öncelikli tedavi seçeneği, yaygın bir lezyon ve periodontal

apseler olsa bile cerrahi olmayan endodontik tedavidir. Primer endodontik lezyonlarda iyileşme sadece endodontik tedavi ile gerçekleşir. Enfekte pulpa çıkarıldığında ve irrigasyon protokolü kanalları temizleyip şekillendirirken doğru şekilde uygulanırsa prognoz genellikle iyi olmaktadır [33]. Bakterisidal ve dezenfekte edici özelliği nedeniyle özellikle büyük periapikal lezyonlu dişlerde kanal içi medikament olarak kalsiyum hidrokisit kullanılması büyük önem taşımaktadır. Bakterisidal, antiinflamatuvar ve proteolitik özelliklerinden dolayı rezorpsiyonu engeller ve onarımı destekler. Patent iletişim kanalları aracılığıyla enstrümanlı kanalların periodontal kontaminasyonunu önleyecek geçici tıkama etkisi nedeniyle özellikle yaygın periapikal patolojisi ve yalancı cepleri olan endodontik lezyonlarda etkilidir [34].

Primer endodontik lezyonun tedavisi geciktiğinde alveolar kemiğin rezorpsiyonu devam edebilir ve ardından etkilenen dişin etrafındaki yumuşak ve sert dokular tahrip olur [35]. Sekonder periodontal tutulum gösteren primer endodontik lezyonların çözülmesi iki durumun da tedavi edilmesine bağlıdır. Nekrotik pulpa ve plak birikimi olan dişin teşhisi, sondalama ve radyolojik olarak yapılabilir. Radyografik muayene, endodontik problemlerle ilişkili açısız kusurları gösterebilir [35]. Sekonder periodontal tutulum durumunda endodontik tedavinin sonuçları gözlemlendikten sonra periodontal tedavi düşünülmelidir. Çalışmalar endodontik tedavinin periodontal doku iyileşmesini stimüle ettiğini ve önerilen sürenin en az 3 ay olduğunu göstermiştir [36, 37].

Primer periodontal lezyonlar sadece periodontal tedavi gerektirir. Primer periodontal lezyonlarda ilk tercih hijyen aşamasıdır ve prognozu çeşitli faktörlerden etkilenir. Primer periodontal lezyonlar, lezyonda yer alan zayıf restorasyonlar ve gelişimsel oluklarla ilişkili olduğunda genellikle zorlaşır. Sadece cerrahi olmayan tedavinin tamamlanmasından sonra gerekirse cerrahi tedavi uygulanır. Tedavi seçenekleri periodontal cerrahi sonrası epitelyal büyümeyi teşvik eden bütün faktörlerin elimine edildiği etiyolojik tedaviyi içerir [38].

Periodontal lezyonların prognozu, endodontik lezyonlardan daha kötüdür. Prognoz defekt, kök morfolojisi gibi çeşitli faktörlere ve ayrıca periodontal tedavinin etkinliğine bağlıdır [3]. Derin ve dar kemik içi defektlerde yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi rejeneratif teknikler veya mine matriks proteinleri, PRF, büyüme faktörleri ve kemik morfojenetik proteinleri gibi biyolojik olarak aktif maddelerin kullanımı düşünülmelidir [39, 40]. Bu rejeneratif periodontal tedavi yaklaşımları, periodontal hastalık sırasında tahrip olan kayıp periodontal dokuları yeniden oluşturmayı amaçlar [41].

Gerçek kombine lezyonların tedavisinde hem endodontik hem periodontal rejeneratif prosedürler gereklidir. İnterdisipliner tedavi metodu olmadan memnun edici prognoz oluşmayacaktır. Oh ve arkadaşları [42] tarafından yürütülen araştırmaya göre başarı oranının % 27-37'lere kadar indiğini bildirmişlerdir. İlk adım olarak kombine lezyonlar endodontik olarak tedavi edilmelidir. Endodontik tedavi tamamlandıktan sonra periodontal hastalığın tedavisi için planlama yapılmalıdır. Bununla birlikte, gerçek bir kombine lezyonun prognozu, yaygın periodontal ataşman kaybı olduğunda genellikle kötü, hatta umutsuzdur. Kemik greftleri ve membranların kullanımı gibi farklı materyaller, kayıp dokuların rejenerasyonunda öngörülebilirlik göstermiştir [3]. Herhangi bir periodontal cerrahi prosedüründen önce, periodontal işlem başarısı ile yakından ilişkili olan bu kombine lezyonların prognozunda etiyolojik tedavi başlatılmalıdır [43]. Apikal rezeksiyon, kök ampütasyonu veya molar dişlerin hemiseksiyonu, kalan kök yapısını kurtarmak için kök konfigürasyonlarının yeterli değişimine imkân tanır. Klinisyen dişin restore edilebilirliği, sağlıklı kök varlığı, geriye kalan bölgede kemik desteğinin geri kazanılması, hastanın rızası gibi birçok faktörü göz önünde bulundurmalıdır. Etkilenmiş dişin prognozu kemik grefti ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu sayesinde aşınmış sement yüzeyi etrafındaki kemik desteği yükseltilerek arttırılır. Bu rejeneratif teknikler operasyon mikroskobu ile uygulandığında Kim ve ark. başarı yüzdesini %77.5 olarak rapor etmişlerdir [44].

EPL'de iyileşme sınırlamalarının üstesinden gelmek için, hastaların kendi hücrelerini rejeneratif bir tepkiye doğru uyarmak için saflaştırılmış büyüme faktörünün kullanımı test edilmiştir [45]. PRF'nin kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisi, PRF'de yüksek konsantrasyonlarda bulunan doku büyüme faktörü β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (TGF- β ve PDGF) osteoblastları üzerindeki anjiyojenik, proliferatif ve farklılaştırıcı etkilere bağlanabilir. Bu, bazı potansiyel risk faktörleri ile ilişkili olmasına rağmen, umut verici sonuçlar vermiştir [17]. Lezyonun prognozu, hastalığın ilerleyişine, tedavinin etkinliğine ve hastanın konak yanıtına bağlıdır.

5.1. EPL'nin Prognozu

Simon ve arkadaşlarının 1972'de tanıttıkları EPL sınıflandırmasının temel problemi enfeksiyonun primer kaynağına odaklanmasıdır. Hastalığın öyküsünü temel kriter olarak kullanmak genel hatlarıyla öykünün tamamına ulaşmadaki temel sıkıntılardan dolayı pratik değildir. Ayrıca enfeksiyonun primer kaynağının belirlenmesi EPL tedavisinde belirleyici değildir. Çünkü enfeksiyonun kaynağı ne olursa olsun hem kök kanalı hem de periodontal dokular tedavi gerektirmektedir [46].

Sınıflamadan ziyade etkilenen dişin prognozuna odaklanmak EPL'nin tedavisinde daha önemli olacaktır. EPL'li bir dişin ağızda tutulup

tutulmamasında ümitsiz, zayıf ve olumlu prognoz durumuna göre karar verilmelidir. Eğer travma veya iatrojenik nedenlerle EPL gelişmiş bir dişin durumu değerlendiriliyorsa bu ümitsiz olacaktır. Oysaki bu nedenler dışında EPL gelişmiş bir dişte periodontal infeksiyonlar dişin prognozunu ümitsizden olumluya dönüştürebilir [5].

6. Sonuç

EPL’de en iyi sonucu elde etmek için disiplinler arası işbirliği gerektirdiğinden bazı durumlar klinisyenlere zorluk yaratabilmektedir. Bunun gibi multifaktöriyel hastalıklarda güncel literatürlerin azlığına bağlı bilgi yetersizliğinden teşhisin ilk aşaması zorlayıcı olabilir. Ancak bu derlemenin amacı güncel teşhis ve tedavi planlama stratejilerine ışık tutmaktır. Bu yazımızın gösterdiği gibi lezyonun doğru sınıflandırılması için tüm klinik muayene testlerinin eksiksiz yapılması gereklidir. Klinik muayenede travma öyküsü, endodontik enstrümantasyon veya post preparasyonu ile birlikte radyografik açıdan perforasyon, fraktür, çatlak veya eksternal kök rezorpsiyonunun araştırılması endo-perio lezyonlarının tedavisinde oldukça büyük önem arz etmektedir. Kök perforasyonu veya fraktürün olmadığı vakalarda periodontal açıdan cep derinliği, ataçman düzeyi, sondalamada kanama, süpürasyon ve mobilitenin yanı sıra vitalite ve perküsyon testleri başarılı bir tedavi için şarttır. Bu nedenle dikkatli teşhis ile en efektif tedavi metodu seçilip başarı oranı yükseltilebilir. Kesin tedavi yöntemine yönelik prensipler, lezyon uygun şekilde kategorize edildikten sonra basittir.

7. Kaynaklar

1. Gopal S, Shetty KP, Jindal V, Saritha M. (2011). Interrelationship of endodontic-periodontal lesions-an overview. *Indian Journal of Dental Sciences*, 3, 55-9.
2. Özcan E, Erşahan Ş. (2012) Periodontal ve endodontal yapılar arasındaki mikrobiyolojik ve patolojik etkileşim. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 6, 1236-43.
3. Rao MR, Kumar PP, Sathish M, Preethi PL, Rao DR. (2017). The pertinacious dilemma–endo-perio lesion. *Int J Periodontol Implantol*, 2, 83-6.
4. Fan J, Caton JG. (2018). Occlusal trauma and excessive occlusal forces: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89, 214-22.
5. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 78-94.

6. Simring M, Goldberg M. (1964). The pulpal pocket approach: retrograde periodontitis. *The Journal of Periodontology*, 35, 22-48.
7. Rupf S, Kannengiesser S, Merte K, Pfister W, Sigusch B, Eschrich K. (2000). Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Dental Traumatology*, 16, 269-75.
8. Fabricious L, Dahlen G, Öhman AE, Möller AJ. (1982). Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. *European Journal of Oral Sciences*, 90, 134-44.
9. Rôças IN, Siqueira Jr JF, Santos KR, Coelho AM, de Janeiro R. (2001). "Red complex"(*Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Treponema denticola*) in endodontic infections: a molecular approach. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 91, 468-71.
10. Jung I-Y, Choi B-k, Kum K-Y, Yoo Y-J, Yoon T-C, et al. (2001). Identification of oral spirochetes at the species level and their association with other bacteria in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 92, 329-34.
11. Siqueira Jr JF, Sen BH. (2004). Fungi in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97, 632-41.
12. Siren E, Haapasalo M, Ranta K, Salmi P, Kerosuo E. (1997). Microbiological findings and clinical treatment procedures in endodontic cases selected for microbiological investigation. *International Endodontic Journal*, 30, 91-5.
13. Dahlén G, Wikström M. (1995). Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. *Oral Microbiology and Immunology*, 10, 42-6.
14. Contreras A, Nowzari H, Slots J. (2000). Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiology and Immunology*, 15, 15-8.
15. Contreras A, Umeda M, Chen C, Bakker I, Morrison J, Slots J. (1999). Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology*, 70, 478-84.
16. Rotstein I, Salehrabi R, Forrest JL. (2006). Endodontic treatment outcome: survey of oral health care professionals. *Journal of Endodontics*, 32, 399-403.

17. Sharma R, Gupta A, Gupta K, Jameel S, Kapoor R, Khan MA. (2020). Revisit to endo-perio lesion a review. *IP International Journal of Periodontology and Implantology*, 5, 48-52.
18. Abbott P, Salgado JC. (2009). Strategies for the endodontic management of concurrent endodontic and periodontal diseases. *Australian Dental Journal*, 54, 70-85.
19. Zehnder M, Gold S, Hasselgren G. (2002). Pathologic interactions in pulpal and periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 663-71.
20. Raja Sunitha V, Emmadi P, Namasivayam A, Thyegarajan R, Rajaraman V. (2008). The periodontal–endodontic continuum: A review. *Journal of Conservative Dentistry: JCD* 11, 54-62.
21. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, 159-72.
22. Rotstein I, Simon JH. (2004). Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *Periodontology* 2000, 34,165-203.
23. Didilescu A, Rusu D, Anghel A, Nica L, Iliescu A, et al. (2012). Investigation of six selected bacterial species in endo-periodontal lesions. *International Endodontic Journal*, 45, 282-93.
24. Harrington GW, Steiner DR, Ammons Jr WF. (2002). The periodontal–endodontic controversy. *Periodontology* 2000, 30, 123-30.
25. Simon JH, Glick DH, Frank AL. (1972). The relationship of endodontic-periodontic lesions. *Journal of Periodontology*, 43, 202-8.
26. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, et al. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, 74-84.
27. Hargreaves KM. (2016). *Cohen's Pathways of the Pulp*. 10th. St. Louis, Mo, USA: Mosby
28. NP L. (2018). Bartold PM. Periodontal Health. *J Periodontol*, 89,9-16.

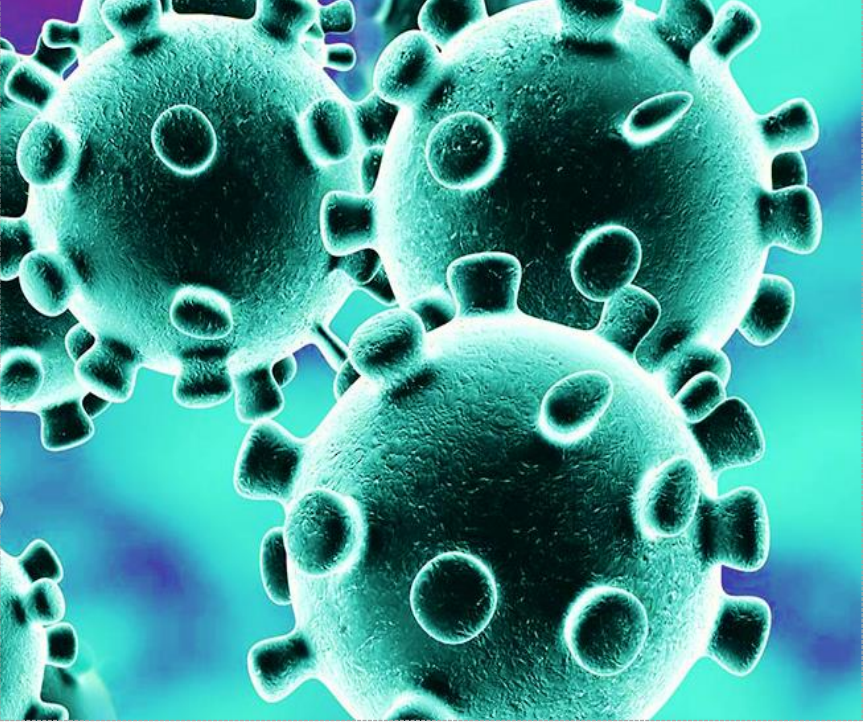
29. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, et al. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology* 89, 173-82.
30. Newman M, Takei H. (2006). Klokkevold P r., Carranza FA. *Clinical Periodontology*. Elsevier Inc., editor. Missouri.
31. Parolia A, Gait TC, Porto IC, Mala K. (2013). Endo-perio lesion: A dilemma from 19 th until 21 st century. *Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 3, 2-11.
32. Dakó T, Lazăr AP, Bică CI, Lazăr L. (2020). Endo-perio lesions: Diagnosis and interdisciplinary treatment options. *Acta Stomatologica Marisiensis Journal*, 3, 257-61.
33. Carrotte P. (2004). Endodontics: Part 9 Calcium hydroxide, root resorption, endo-perio lesions. *British Dental Journal*, 197,735-43.
34. Kambale S, Aspalli N, Munavalli A, Ajgaonkar N, Babannavar R. (2014). A sequential approach in treatment of endo-perio lesion a case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 8, 22-4.
35. Kerns DG, Glickman GN. (2006). Endodontic and periodontal interrelationships. *Pathways of the pulp*, 9th Ed. St. Louis: Mosby Inc:650-67.
36. Aksel H, Serper A. (2014). A case series associated with different kinds of endo-perio lesions. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6,e91-e95.
37. Sanders JJ, Sepe WW, Bowers GM, Koch RW, Williams JE, et al. (1983). Clinical evaluation of freeze-dried bone allografts in periodontal osseous defects: Part III. Composite freeze-dried bone allografts with and without autogenous bone grafts. *Journal of Periodontology*, 54, 1-8.
38. Miao H, Chen M, Otgonbayar T, Zhang SS, Hou MH, et al. (2015). Papillary reconstruction and guided tissue regeneration for combined periodontal–endodontic lesions caused by palatogingival groove and additional root: a case report. *Clinical case reports*, 3, 1042-9.
39. Oh SL. (2012). Mesio Buccal root resection in endodontic–periodontal combined lesions. *International Endodontic Journal*, 45, 660-9.

40. Karunakar P, Prasanna JS, Jayadev M, Shravani GS. (2014). Platelet-rich fibrin, “a faster healing aid” in the treatment of combined lesions: a report of two cases. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18, 651-5.
41. Sharma R, Hegde V, Siddharth M, Hegde R, Manchanda G, Agarwal P. (2014). Endodontic-periodontal microsurgery for combined endodontic-periodontal lesions: An overview. *Journal of Conservative Dentistry: JCD* 17, 510-6.
42. Oh SL, Fouad AF, Park SH. (2009). Treatment strategy for guided tissue regeneration in combined endodontic-periodontal lesions: case report and review. *Journal of Endodontics*, 35, 1331-6.
43. Nagaveni N, Kumari KN, Poornima P, Reddy VS. (2015). Management of an endo-perio lesion in an immature tooth using autologous platelet-rich fibrin: a case report. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 33, 69-73.
44. Kim E, Song JS, Jung IY, Lee SJ, Kim S. (2008). Prospective clinical study evaluating endodontic microsurgery outcomes for cases with lesions of endodontic origin compared with cases with lesions of combined periodontal-endodontic origin. *Journal of Endodontics*, 5, 546-51.
45. Goyal L. (2014). Clinical effectiveness of combining platelet rich fibrin with alloplastic bone substitute for the management of combined endodontic periodontal lesion. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 39, 51-5.
46. Chapple IL, Lumley PJ. (1999). The periodontal-endodontic interface. *Dental update*, 26, 331-41.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 16



**Bor'un Diyabetüs Mellitüsteki Etkisi
(Nur Akman Alacabey)**

Bor'un Diyabetüs Mellitüsteki Etkisi

Nur Akman Alacabey

*Öğr. Gör. , Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
E-mail: nurakman_6565@hotmail.com*

1. Giriş

Bor, en zengin kaynaklarının ülkemizde olduğu bilinen doğada bileşikleri halinde bulunan esansiyel bir iz elementtir. Canlı beslenmesinde olması gereken mikro besin elementi olan bor'un Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yetişkin sağlıklı bir insanın beslenme yoluyla 1-13 mg/gün alabileceği öngörülmüştür (1, 2).

Bilinen ve eski bir kimyasal olmasına rağmen, tıp alanında bor'un insan vücudu üzerindeki etkileri halen araştırılmakta olup, söz konusu kimyasalın yeni kullanım alanları bulunmaktadır. Bor insan ve hayvanlarda karbonhidrat, lipit, protein ve enzim metabolizması, vitamin, eser elementler, immün ve hormonal sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir (3). Bunun yanında bor'un Diyabetes Mellitüs (DM) nin komplikasyonlarında büyük bir öneme sahip olan oksidatif stresteki etkilerine dair çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir (3, 4).

2. Bor'un Oluşumu, Kaynağı ve Tarihçesi

Bor okyanuslarda, kayalarda, kömürde ve bazı topraklarda bulunan doğada geniş yayılım gösteren doğal bir elementtir. Dünya kabuğunda yaklaşık 10 mg/kg okyanus da yaklaşık 4.5 mg/litre olarak bulunur (5). Bor atom numarası 5, molekül ağırlığı 10.81 g/mol metaloid ailesine aittir. Doğada serbest olarak bulunmaz diğer elementlerle bileşikler halinde bulunur, en önemli ticari bor mineralleri boraks pentahidrat, boraks, sodyum perborat, borik asit, kolemanit ve üleksittir (5, 6).

Bor dünyada az bulunan bir element olmasına rağmen Türkiye sahip olduğu bor mineralleri rezervinin büyüklüğü ve nitelikleri itibarı ile dünyada birinci sırada yer almaktadır (7). İnsanlar için bor'un ana kaynağı besinler ve içme sularıdır. Yapraklı bitkiler, kuru meyveler ve sert kabuklu yemişler yüksek oranda bor içerirler (8).

Babiller 4000 yıl önce altın işlemede kullanmak için Uzakdoğu'dan boraks ithal etmişlerdir. Bor'u, Mısırlılar mumyalama ve tıbbi alanlarda, Roma ve Yunan imparatorluğu temizlik ajanı olarak, Avrupalı kuyumcular

M.Ö. 12. Yüzyılda altın işleminde kullanmışlardır. En eski boraks kaynağı Tibet gölü olarak bilinir boraksın buradan Hindistan'a koyunlara bağlı torbalarla taşındığı belirtilmiştir (9).

Türkiye'de bor üretimi 1865'te kalsiyum borat madenciliği ile başlamıştır. 1913'te Kaliforniya Neva'da ölüm vadisinde bor rezervleri, 1960'ta Eskişehir Kırka'da sodyum boratlar bulunmuştur. Sonuç olarak bugün Türkiye borik asit, tinkal, üleksit, boraks, boraks pentahidrat, sodyum perborat ihraç ederek dünyanın en büyük bor üreticilerindendir (10, 11, 12).

3. Bor'un Metabolizması

Absorpsiyonu: Bor'un yaklaşık %95'i borik asit olarak gastrointestinal ve solunum sisteminden hızla ve kolayca emilerek vücut dokularına geçer.

Dağılımı: Borik asidin vücut sıvılarına ve dokulara dağılımı pasif difüzyon yoluyla gerçekleşir. Bor kan, karaciğer, böbrek, kas, kolon, beyin, testis, epididimis, prostat ve adrenal beze dağılım gösterir. Bor kemikte kan ve diğer vücut dokularına göre dört kat daha fazla dağılım gösterir.

Metabolizma: Biyolojik sistemlerde borik asidin metabolizması termodinamik olarak elverişsizdir. Dolaşımdaki iyonik miktarı tüm canlılarda eşit olmaması enzimatik yollarla eliminasyonda belirsizliğin sebebinin oluşturur.

Atılım: Uygulanan borik asit miktarının yaklaşık tamamı 21 saat içerisinde üriner sistemle, %2 si feçesle, çok küçük miktarı ise terle, solunumla ve safrla ile vücuttan atılır (13, 14).

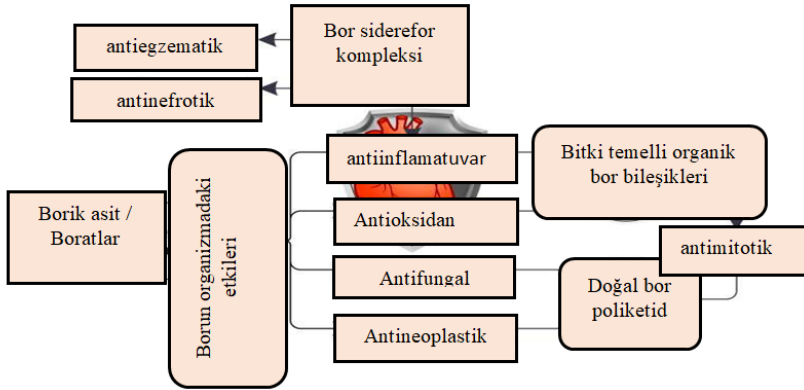
DSÖ verilerine göre insanlar tarafından absorbe olan bor miktarı solunan hava ile 0.44 µg / gün, diyetle ortalama 1.2 mg/gün içme suyu ile ortalama 0.1–0.3 mg dır (15, 16).

4. Bor'un Organizma Üzerindeki Etkisi

DSÖ' ye göre borun insan sağlığında fizyolojik yararları olduğu bildirilmiştir. Bor'un insanların yaşam döngüsünde kalsiyum, bakır, magnezyum, azot, glukoz, trigliserid, reaktif oksijen ve östrojen gibi organizma için hayati öneme sahip yapılara etki ettiği bildirilmiştir (17).

Bor mineral ve hormon metabolizması, hücre membran fonksiyonu, yara iyileşmesi, antioksidan savunma sistemi, enerji, karbonhidrat metabolizması ve enzim reaksiyonlarında önemli rol oynayan eser elementtir (18,19). Kemik gelişiminde, santral sinir sistemi fonksiyonlarında, artrit semptomlarını hafifletmede, hormonal düzenlemede ve bazı kanser çeşitlerinde yararlı etkileri vardır (20). Fizyolojik miktarlarda bor alımı büyüme ve gelişmede rol alan çeşitli maddelerin tüketimini ve metabolizmasını değiştirerek deri, beyin, iskelet, sindirim, hormonal ve immün sistemi etkiler (21). Yapılan

çalışmalarda bor eksikliğinden sonra diyetle eklenen bor'un yaşlılarda kısa süreli hafıza ve dikkati, psikomotor yetenekleri, davranış ve zihinsel uyanıklığı geliştirdiği gösterilmiştir. Günlük 3.25 mg bor alınmasının motor aktivitelerde, tepki süresinde, kısa ve uzun süreli hafıza ve hatırlama yeteneklerinde gelişmeye neden olduğu belirlenmiştir (22).



Şekil 1: Bor bileşiklerinin organizmadaki biyolojik rolü

Bor, cis-hidroksil grubu taşıyan organik bileşiklerden şekerler, polisakkaritler, adenzin-5-fosfat, pridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit, piridin nükleotidleri, fosfoinozotidler, glikoproteinler ve glikolipidler ile kompleks oluşturarak hücre zarının biyoaktif maddelere geçirgenliğini, membran enzimlerinin fonksiyonlarını, reseptörlerin afinitesini değiştirir (18, 20, 21).

İnsanlarda bor eksikliği organizmadaki makro moleküllerin etkisini değiştirir. Örneğin diyetle bor eksikliği insan ve hayvanlarda Ca (Kalsiyum) ürünleri atılımını artırarak vitamin D₃ eksikliği ne bağlı semptomların (anormal kemik şekillenmesi ve gelişim geriliği) oluşumunu hızlandırır (24). Diyetle düşük oranda bor alımı erkeklerde prostat, kadınlarda akciğer kanseri riskini artırır. Bor yetersizliğinde mineral, enerji ve hormon metabolizması, algılama fonksiyonları, kemik kompozisyonu bozulmakta, vitamin düzeyleri değişmekte ve bağışık cevap azalmaktadır (25, 26).

Borik asit için yan etki gözlenmeyen dozu (NOAEL) ve etki gözlenen en düşük doz (LOAEL) 55 ve 78 mg BA/kg/gün (bor için 10 ve 13 mg/kg/gün) bulunmuştur (27).

5. Bor'un Diyabetüs Mellitüsteki Etkisi

DM insülin hormonunun tam ya da kısmi yokluğuna bağlı kan glukoz düzeyinin yüksekliği ile karakterize karbonhidrat, lipit, protein metabolizmasının bozukluklarına yol açan metabolik bir hastalıktır. DSÖ

verileri incelendiğinde dünyada her 10 saniyede 3 insanın diyabet hastalığına yakalandığını, her 6 saniyede 1 kişinin diyabetin komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (28, 29).

DM komplikasyonlarının altında yatan neden tam olarak bilinmemektedir. Yapılan birçok çalışmaya göre oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu diyabetin komplikasyonların da önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu pankreastaki β hücrelerinin disfonksiyonuna sebep olarak dokulara zarar verir (30, 31). Diyabet ve komplikasyonlarında enzimatik olmayan glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişim, metabolik stres, sorbitol yolak aktivitesi ve hipoksi den dolayı serbest radikal üretimi artarak antioksidan savunma sistemi değişir (30).

Yüksek oksidatif stresin olduğu DM de oksidatif hasarı önlemek için birçok antioksidan kullanıldı. Son yıllarda antioksidan olarak vitaminler (C, E), enzimler (Süper oksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz), mineraller (selenyum, bor) lipit peroksidasyonuna karşı hücreleri korumak ve birçok patolojik sürecin başlangıç adımı olan DNA hasarı oluşumunu engellemek için kullanıldı (28).

Yapılan çalışmalarda bor elementinin nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynayarak, NADPH'm, hücrelerde indirgenmiş glutatyon (GSH) miktarını artırması ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin düzeylerini yükselterek oksidatif stresi ve buna bağlı olarak oluşabilecek oksidatif hasarı azalttığı bildirilmektedir (32).

Bor'un insülin ve serum glukoz düzeyi üzerindeki etkisinin olduğu bilinmekte ve bor glikozun yapısındaki hidroksil grubu ile kompleks oluşturup kan glukoz düzeyini azalttığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik ratlara gavaj olarak uygulanan bor'un kontrol grubuna göre kan glukoz düzeyini azalttığı bildirilmiş olmasına rağmen (30, 33) başka çalışmalarda ise ratlarda diyetle eklenen bor'un plazma glukoz konsantrasyonunu değiştirmeksizin insülin konsantrasyonunu azalttığı vurgulanmıştır (34, 35).

Yapılan çalışmalarda diyabetik ratlara fizyolojik miktarda bor uygulamasının kan glukoz düzeyini artırdığı bildirilmiştir (36, 37). Bor uygulanması ile kan glukoz düzeyindeki artışın glikolizin önemli substratları olan Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) veya Flavin adenin nükleotid (FAD) için bor rekabet ederek bu enzimlerin aktivitesini tersine çevirebilir şekilde azaltır. Bor NAD üzerine etki ederek glikolitik yolu inhibe eder ve kan glukoz düzeyi yükselir (5, 38).

Yapılan başka bir çalışmada ise diyabetik ratlarda borik asit uygulamasının kan glukoz düzeyini düzenlemede bir etkisi olmadığını fakat serum insülin seviyesini artırdığını ama bu artışın kan glukoz düzeyini kontrol altına almada etkin olmadığı bildirilmiştir (28).

6. Sonuç

Son yıllarda bor'un biyolojik sistemler üzerinde yararlı etkiler sağladığı ve birçok hastalığın tedavisinde uygun bir ajan olabileceği vurgulanmıştır. Bor'un diyabetin komplikasyonlarının oluşmasından sorumlu olan oksidatif stresi azaltarak antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiş olmasına rağmen kan glukoz düzeyi ve insülin üzerindeki etkisi henüz tam net olarak açıklanamamıştır. Bundan dolayı bor'un DM de uygun bir ajan olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili daha fazla ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Kaynaklar

- 1) Eseceli, H., AYDIN, T., & GÖNEN, B. (2018). Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 9(2), 119-122.
- 2) Kuru, R., & Yarat, A. (2017). Bor ve sağlığınıza olan etkilerine güncel bir bakış. Clinical and Experimental Health Sciences, 7(3), 107-114.
- 3) Çakır, S., & Eren, M. (2016). Bor'un Oksidatif Stres ve DNA Hasarı Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi, 25(2), 88-91.
- 4) Özyarım, Ş. C., & Çoban, F. K. (2021). Investigation of The Apoptotic and Antiproliferative Effects of Boron on CCL-233 Human Colon Cancer Cells. Cell Journal (Yakhteh), 23(4), 429.
- 5) Khaliq, H., Juming, Z., & Ke-Mei, P. (2018). The physiological role of boron on health. Biological trace element research, 186(1), 31-51.
- 6) Woods, W. G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. Environmental health perspectives, 102(7), 5-11.
- 7) Ediz N., & Özdağ, H. (2001). Bor mineralleri ve ekonomisi. Journal of Science and Technology of Dumlupınar University, (002), 133-151.
- 8) Shuler, T. R. (1991). Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. Journal of the American Dietetic Association, 91(5), 558-568.

- 9) Kremer, D., Post, A., Seidel, U., Huebbe, P., van der Veen, Y., Groothof, D., ... & Bakker, S. J. (2021). Boron Intake and decreased risk of mortality in kidney transplant recipients. *European Journal of Nutrition*, 1-12.
- 10) Weir Jr, R. J., & Fisher, R. S. (1972). Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 23(3), 351-364.
- 11) Schubert, D. M. (2000). Boric oxide, boric acid, and borates. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 1-32.
- 12) Woods, W. G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environmental health perspectives*, 102(suppl 7), 5-11.
- 13) Samman, S., Naghii, M. R., Wall, P. L., & Verus, A. P. (1998). The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biological trace element research*, 66(1), 227-235.
- 14) World Health Organization. (1998). Boron. World Health Organization.
- 15) Rondanelli, M., Faliva, M. A., Peroni, G., Infantino, V., Gasparri, C., Iannello, G., ... & Tartara, A. (2020). Pivotal role of boron supplementation on bone health: a narrative review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126577.
- 16) Seidel, U., Haegele, F. A., Baumhof, E., Jans, K., Seidler, Y., Kremer, D., ... & Rimbach, G. (2021). Boron contents of German Mineral and Medicinal Waters and Their Bioavailability in *Drosophila melanogaster* and Humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2100345.
- 17) Okan, E. İ. (2021). Meme kanseri hücrelerinde bor bileşiklerinin anti-enflamatuar etkisinin araştırılması (Yüksek Lisans Tezi), Bursa Uludağ Üniversitesi.
- 18) Ozel, A.B., Dagsuyu, E., Aydın, P. K., Bugan, I., Bulan, O. K., Yanardag, R., & Yarat, A. (2021). Brain Boron Level, DNA Content, and Myeloperoxidase Activity of Metformin-Treated Rats in Diabetes and Prostate Cancer Model. *Biological Trace Element Research*, 1-7.
- 19) Hasbahceci, M., Cipe, G., Kadioglu, H., Aysan, E., & Muslumanoglu, M. (2013). Reverse relationship between blood boron level and body mass index in humans: does it matter for obesity?. *Biological trace element research*, 153(1), 141-144.

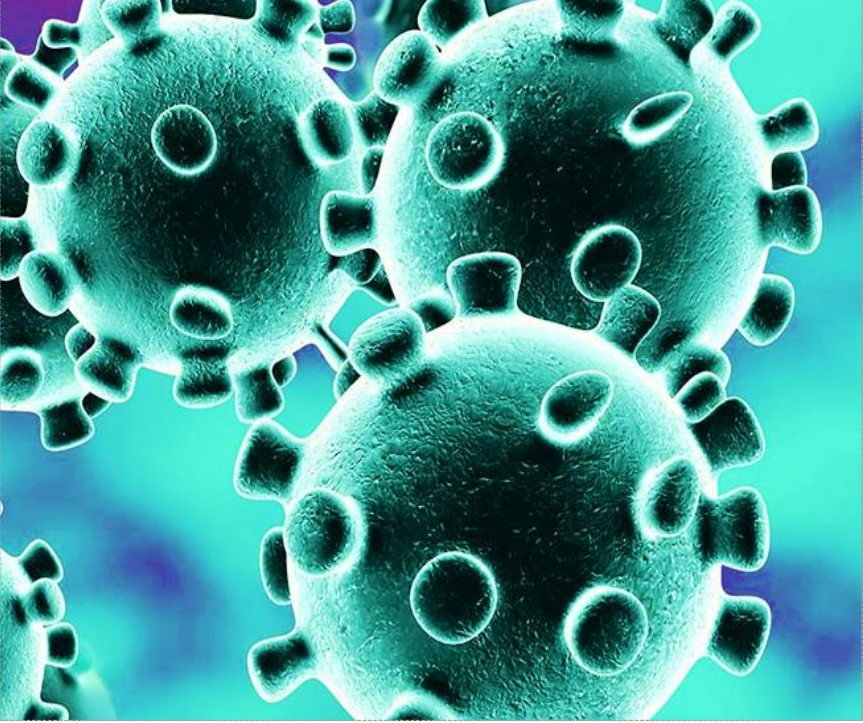
- 20)Nielsen, F. H. (2014). Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 383-387.
- 21)Wang, C., Kong, Z., Duan, L., Deng, F., Chen, Y., Quan, S., ... & Tang, S. (2021). Reproductive toxicity and metabolic perturbations in male rats exposed to boron. *Science of The Total Environment*, 785, 147370.
- 22)Yakıncı, Z. D., & Kök, M.(2016). Borun sağlık alanında kullanımı. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 4(1), 36-44.
- 23)Gündüz, M. K., Bolat, M., Kaymak, G., Berikten, D., & Köse, D. A. (2021). Therapeutic Effects of Newly Synthesized Boron Compounds (BGM and BGD) on Hepatocellular Carcinoma. *Biological Trace Element Research*, 1-13.
- 24)Ocampo-Nestor, A. L., Trujillo-Ferrara, J. G., Abad-Garcia, A., Reyes-Lopez, C., Geninatti-Crich, S., & Soriano-Ursua, M. A. (2017). Boron's journey: advances in the study and application of pharmacokinetics. *Expert opinion on therapeutic patents*, 27(2), 203-215.
- 25)Nielsen, F. H., & Eckhert, C. D. (2020). Boron. *Advances in Nutrition*, 11(2), 461-462.
- 26)Hunt, C. D. (2012). Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 26(2-3), 157-160.
- 27)Bolt, H. M., Başaran, N., & Duydu, Y. (2020). Effects of boron compounds on human reproduction. *Archives of toxicology*, 94(3), 717-724.
- 28)Kılıç, İ. (2020). Borik asitin deneysel diyabetik nöropati üzerindeki koruyucu etkileri (Yüksek Lisans Tezi), Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.
- 29)YÜZTAŞ, E., DEĞER, Y., & YÖRÜK, İ. H. (2014). Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Prooksidan/Total Antioksidan Durumu ve Vitamin Düzeyleri Üzerine Likopenin Etkisi. *Van Veterinary Journal*, 25(3), 71-75.
- 30)Coban, F. K., Liman, R., Cigerci, I. H., Ince, S., Hazman, O., & Bozkurt, M. F. (2015). The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Fresen. Environ. Bull*, 24, 4059-4066

- 31) Acar, A., Akil, E., Alp, H., Evliyaoglu, O., Kibrisli, E., Inal, A., Unan, F. and N. Tasdemir (2012). Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats. *Int. J. Neurosci.* 122, 367-72
- 32) Cakir, S., Eren, M., Senturk, M., & Sarica, Z. S. (2018). The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Biological trace element research*, 184(1), 165-172.
- 33) Hakki, S. S., Bozkurt, B. S., & Hakki, E. E. (2010). Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(4), 243-250.
- 34) Bakken NA, Hunt CD (2003) Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *The Journal of Nutrition* 133: 3577–3583
- 35) Kucukkurt, I., Akbel, E., Karabag, F., & Ince, S. (2015). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and industrial health*, 31(3), 255-260.
- 36) Hunt, C. D., Herbel, J. L., & Nielsen, F. H. (1997). Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *The American journal of clinical nutrition*, 65(3), 803-813.
- 37) Dessordi, R., Spirlandeli, A. L., Zamarioli, A., Volpon, J. B., & Navarro, A. M. (2017). Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 39, 169-175.
- 38) Geyikoğlu, F. ve H. Türkez (2007). Acute toxicity of boric acid on energy metabolism of the breast muscle in broiler chickens. *Biologia*, 62 (1): 112-117.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 17



**Yenidoğan Sağlığı
(Nurten zalkap)**

Yenidoğan Sağlığı

Nurten Özçalkap

*Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
E-mail: nur_dan044@hotmail.com*

1. Giriş

Aile için bebeklerin sağlığı çok değerlidir. Bebeklerin sağlıklı gelişme ve büyüme göstermesi için annelerinin de sağlıklı olması gereklidir. Sağlıklı bir bebeklik/çocukluk, sağlıklı erişkin yaşantısı ve dolaylı olarak sağlıklı toplumların temelidir. Sağlıklı bireylerin yetişebilmesi için doğum ve doğum sonrasında her türlü zarardan korunması önemlidir. Doğum öncesi ve sonrası nitelikli bakım, uygun şartlarda doğum hizmetinden yararlanma ve postnatal dönemde gerekli, takip, tedavi taramaları yapılması riskli durumların erken tanınması ve tedavi edilmesi gereklidir.

1.1. Yenidoğanın Doğum Odasındaki Uygulamaları

Kadın doğuma girmeden önce gebelikle ilgili bazı bilgilerin öğrenilmiş olması gerekir. Bunlar; gebelik haftası, intrauterin gelişime geriliği, fetüs sayısı, fetal pozisyon amnios sıvı miktarı (polihidroamniyos, oligohidroamniyos), planlanan doğum şekli, EMR öyküsü, fetal malformasyon öyküsü ve annenin yaşı, kan grubu, hepatit B serolojisi, bulaşıcı hastalıkları, kullandığı ilaçlar, eşiyile akrabalık durumu, önceki gebelik öyküsüdür. Doğum eyleminin riskli olup olmadığına bakmaksızın her doğuma hazırlanmalıdır. Yenidoğan bakım ve canlandırması için gerekli malzemeler paketlerinden çıkmış tam ve çalışır durumda ve ilaçlar kullanıma hazır şekilde bulundurulmalıdır.

Doğum yapılan sağlık kuruluşunun protokollerine uyularak göbek kordonu kesilir. Dünya sağlık örgütü, sağlıklı term bebeklerde umbilikal kord kesilmesi için en az 1 dk beklenmesini önermektedir. Kord kesilmesi için en uygun zaman doğumdan sonraki 30- 120 sn arasındadır. Kordun kesilmesi 30 saniye altında olmaması önerilmektedir. Ancak canlandırma gereken yenidoğanlarda biran önce pozitif basınçlı ventilasyona başlanması için göbek kesilmesi geciktirilmemelidir. Bebek doğar doğmaz kord anne ile aynı düzeyde ya da altında tutulmalıdır. Göbek kordonu bazı özel durumlar (annenin kanamalı durumları veya acil canlandırma ihtiyacı olan yenidoğan) dışında sıvazlanmaz. Göbek kordu yenidoğanın cildinden 10-15 santimetre

uzunlukta klempelenir ve önceden ısıtılmış steril örtü ile alınarak radyan ısıtıcı altına konmalıdır.

1.1.1. Yenidoğanın ilk değerlendirilmesi

Radyan ısıtıcı altına alınan yenidoğan dolaşım ve solunum yeterliliği açısından değerlendirilmesi yapılmalıdır. Prenatal risk faktörü olmayan term yenidoğanlarda solunum çabası yok ve tonus iyi ise sağlıklı bebek (canlandırma gerektirmeyen) olarak kabul edilir vesağlıklı yenidoğan için yapılacak diğer bakımlara geçilmelidir. Kalp hızı, cilt rengi veya solunumda problem olan yenidoğanlarda acil müdahale yapılmalıdır. Bebeğin doğum sonrası ilk saatleri postnatal hayata adaptasyonu ile geçer. Adaptasyon sürecinde yenidoğan bebeklere destek sağlanmalıdır. Hava yolunu açık tutmak baş hafif ekstasyona getirilip ağız ve burunda sekresyon varsa temizlenmelidir. Her yenidoğana aspirasyon yapılmamalıdır. Solunum problemi yaşamayan aktif yenidoğanlarda ağız ve burnun steril spanç ile silinmesi yeterlidir. Çok sekresyonu olan yenidoğanlar aspire edilebilir. Bebeği aspire ederken başı yana çevrilip önce ağız daha sonra burun delikleri aspire edilmelidir. Hiçbir zaman şiddetli ve derin aspirasyon uygulanmamalıdır. Hasta bakımı yapılırken aynı zamanda değerlendirmelerde devam etmelidir.

1.1.2. Yenidoğan ısının korunması

Bebek ısının korunması için doğum odasının sıcaklığı ılık tutulmalı, radyan ısıtıcı bebek doğmadan önce açılmalı ve bebek önceden ısıtılmış steril örtü ile alınmalıdır. Yenidoğana yapılacak bütün işlemler radyan ısıtıcı altında yapılmalıdır. Bebek doğar doğmaz önce varsa ağız ve burundaki sekresyonlar temizlenmelidir. Daha sonra önce baş olmak üzere tüm vücut iyice kurulanmalıdır. Islanan örtüler ortamdan uzaklaştırılıp, önceden ısıtılmış kuru örtüyle kurulum işlemine devam edilip bebek iyice kurutulur. Böylece yenidoğanın ısı kaybı önlenir. Enfeksiyon riskine karşın bebeğin vücudundaki kan gibi kalıntılar iyice temizlenmelidir. Doğumdan sonra herhangi risk olmadığı sürece bebek yıkanmamalıdır. Yenidoğan bulaşını önlemek için HBsAg, HIV ve HCV pozitif olan annelerin term bebekleri doğar doğmaz ılık su ile yıkanmalı ve kurulanmalıdır. Prematürelere yıkama hipotermi riskini çok artıracığından, annede enfeksiyon olsa da yıkanmamalı, mümkün olan en kısa zamanda ılık su ile tüm vücut silinip kurulanmalıdır. Bebek servise alındığında izole edilmelidir.

1.1.3. Apgar skoru

Apgar skoru, doğumdan hemen sonra yenidoğanın durumunu belirleyen objektif değerlendirme yöntemidir. Doğumdan sonra birinci ve beşinci dakikalarda apgar skoru değerlendirilir. Ancak 1. dakikada ilk değerlendirme

yapıldığı için skor uygun canlandırma girişimini belirlemede kullanılmamalı, inaktif cansız yenidoğanda canlandırma başlanması için 1. dk değerlendirilmesi beklenilmemelidir. Yenidoğanda Apgar skoru için solunumu, renk, tonus, kalp hızı ve uyaranlara cevap verme ile birlikte beş parametre değerlendirilir. Her bir parametre 2, 1 ya da 0 değeri vererek puanlama yapılır. Yenidoğan kalp atımı ve solunumunun olmaması, tonusunun gevşek olması, cilt rengi soluk ya da siyanotik olması ve uyaranlara (burna sonda sokulması) cevap alınmıyor ise puanlama sıfır (0) olarak kaydedilir. Zayıf ağlama ya da düzensiz solunum, dakikada kalp atım hızı 100'ün altında, hafif siyanoz ya da akrosiyanoz, ekstremitelerin hafif fleksiyon (kas tonusunda) da olması ve uyaranlara cevap olarak sadece yüzünü buruşturma olması bir (1) olarak puanlanır. İyi bir solunum, kalp atım hızının dakikada 100'ün üstünde, pembe cild, aktif ağlama, iyi tonus (hareketli ve aktif) ve uyaranlara ağlama, öksürme ya da hapşırma olarak cevap alınması iki (2) olarak kaydedilir. Sonuç olarak Apgar skoru 5 değişkenin puan toplanmasıyla bulunur.

Yenidoğanda 5. dakikada Apgar skoru 7'nin üstünde ise annenin yanına verilmelidir, 7 ve altında olan bebekler izleme alınmalıdır, Riskli durumlarda 10. Dk, 15.dk ve 20. dk'larda skor tekrar değerlendirilmelidir. Apgar skorları yenidoğanın doğum dosyasına kayıt edilmelidir.

1.1.4. İlk Muayene

Canlandırma ihtiyacı olmayan yenidoğanlar ilk bakımları yapıldıktan hemen sonra vital bulgularına bakılmalı ve genel bir muayeneden geçirilmelidir. Bebeğin kalp hızı ve sesleri, ısısı, solunum hızı ve sesi, cilt rengi ve kas tonüsü hızla değerlendirilmelidir. Doğuştan majör bir problem (yarık damak ve/veya dudak, meningomiyelosele, ekstremit ve genital anomaliler vb.) ve doğum travmaları (sefal hematoma, kaput suksadenum, brakial pleksü zedeşmesi ve periferik fasial paralizi, klavikula kırığı) solup olmadığı kontrol edilmelidir. İnce bir sonda ile her iki burun deliğinden mideye kadar inilerek, koanal atrezi ve özefagus atrezisi yönünden değerlendirilir. Anal atresi kontrolü için uygun bir sonda anüsten itilerek anüs açıklığı kontrolü yapılır.

1.1.5. Göbek kordu bakımı

Kord klemplenmesi; 1. klemp yenidoğan tarafından 4-5 cm kalacak biçimde, 2. klemp ise daha ileriye takılır klemplerin kilidinin sıkı olduğundan emin olunduktan sonra iki klemp arasından steril makas ile böbek bağı kesilir. Klempler kapandıktan sonra bir daha açılmazlar. Kordon kesi yeri kontrolü yapıldıktan sonra kuru steril spanç ile üzeri sarılır, spanç alkol ya da povidon iyotla ıslatılmaz. Daha sonra göbek kordonu sızıntı yönünden

düzenli olarak kontrol edilmelidir. Sızıntı varsa, ilk klempin aşağısından ikinci klemp takılmalıdır.

Doğum sonrası göbek kordonu muhakkak incelenmelidir. Göbek kordonunun kalın olması, barsak veya omfalo-mezenterik duktus veya anormal damar yapıları gibi durumlarda olabilmektedir. Normalde göbek kordon çapı 0,8-1,5 cm'dir.

1.1.6. Doğum Salonunda Güvenlik Önlemleri

Bebek doğum odasından çıkmadan önce iki adet numaralı kol bantları hazırlanır. Bunlardan biri annenin koluna takılır, diğeri ise bebeğin koluna takılır. Kol bandı bebek koluna takılırken; bebeği rahatsız etmeyecek, dolaşımına engel olmayacak ve kolundan çıkmayacak şekilde takılmalıdır. Bebeğin kol bandında bebeğin adı ve soyadı, yenidoğanın doğum tarihi ve annenin protokol numarası bulunmalıdır. Erkek bebeklere mavi, kız bebeklere ise pembe kol bandı takılarak cinsiyetlerin karışması önlenir. Çoğul bebeklerde anneye her bebek için aynı esaslara uyularak doğum sırasına göre hazırlanmış ayrı numaralı kol bandı takılarak karışıklık önlenmelidir.

Yenidoğanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra ünitenin standartlarına göre vücut ölçümlerinin ve bakım işlemlerinin yapılacağı bebek odasına bebeğin ısısı korunarak transport küvöz ile nakil edilmelidir.

1.2. Yenidoğanın Bebek Odasındaki Uygulamaları

1.2.1. Yenidoğanın Göz Bakımı

Bebeklerde ilk ay, gözlerde ve göz kapaklarında akıntı, kızarıklık ve şişlik ile karakterize konjonktivit gelişebilir. Enfeksiyona neden olan bu etkenler doğum esnasında bebeğe bulaşabilmektedir. Konjontivit enfeksiyon kaynaklıysa, çok ciddi komplikasyonlar (körlük, korneada ülserasyon, endoftalmi, perforasyon) ve nadiren ölümler gelişebilmektedir. Bu yüzden bütün bebeklere doğar doğmaz göz bakımı yapılması, proflaksi uygulanması şarttır. Yenidoğan göz proflaksisinde, Türkiye Oftalmoloji Derneği tarafından %0.5'lik eritromisin ya da povidone iodine %2.5 ya da azitromycin damla önerir. Bebek doğar doğmaz göz kapakları ve çevresi dıştan içe doğru distile su ya da serum fizyolojik (SF) ile ıslatılmış bir pamuk ile silinmelidir. Göz kapakları nazikçe açılır, %0.5'lik eritromisin ya da povidone iodine %2.5 ya da göz damlası azitromycin konjunktivaya uygulanır daha sonra göz kapakları serbest bırakılır, böylece damla tüm konjektivaya yayılır. İşlem doğumdan sonra 30 dk içinde yapılmalıdır.

1.2.2. Yenidoğanda K Vitamini Uygulaması

Yenidoğanın kanama hastalıklarının çoğu K vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir. Yenidoğan bebekte gastrointestinal sistemin matürasyonu tamamlamadığından dolayı K vitamini yenidoğan bebeklerde yeterli düzeyde salgılanmaz. Bu nedenle K vitaminin kofaktör olarak görev aldığı pıhtılaşma faktörleri salgılanamaz bu durum yenidoğanda kanamaya sebep olur. Bu nedenle K vitamini yenidoğan bakımında önemlidir.

Yenidoğan hemorajik hastalığını önlemek için bütün yenidoğanlara doğar doğmaz bir miligram (mg) K vitamini intramusküler (İM) yolla yapılması gereklidir. Oral uygulamada güvenilirlik tam olmadığı için yenidoğan bebeklerde kullanımı önerilmez. Prematüre doğan bebekler veya 1500 gr altında doğan bebeklere (prematüre/düşük doğum ağırlıklı) K vitamini 0,5 miligram intramusküler veya intravenöz olarak yapılmalıdır.

1.2.3. Yenidoğanın Bağışıklanması

Miadında doğan bebeklere hastaneden taburcu olmadan önce 0,5 ml hepatit B aşısı intramusküler olarak yapılır. Aşının uygulanması annenin hepatit B yönünden pozitif ve negatif olma durumuna göre değişiklik gösterir. Annenin HBsAg durumu belirsizse aşının 12-36 saat içinde yapılması gerekir. Daha sonra 7 gün içinde annenin HBsAg'si pozitif çıkarsa hepatit B immünoglobülin (HBIG) yapılmalıdır. HBsAg pozitif olan annelerin bebeklerine ise 12-36 saat içinde 0,5-1 ml HBIG ile 0,5 ml hepatit B aşısının ilk dozu, birinci, ikinci ve 12. aylarda ise tekrar dozları yapılmalıdır. Prematüre bebeklerde de benzer durumlarda aynı doz aşı uygulanır.

Yenidoğan döneminde hastanede başlanan aşılama programının devamı için aileler taburculuk sırasında Aile Sağlığı Merkezlerine (ASM) yönlendirilmelilerdir.

1.2.4. Bebek Ölçümlerinin Alınması ve Giydirilmesi

Doğum sonrası bebeğin ağırlığı, baş çevresi ve boyunun ölçümleri alınmalıdır. Isı kaybını önleyecek şekilde bebek çıplak olarak temiz, yumuşak bir örtü ile tartılmalıdır. Boy ölçümü bebek yatırılarak alınmalıdır.

Bebeğin ölçümleri alındıktan sonra ısı kaybını önlemek için en kısa sürede önce başlık takılarak uygun şekilde giydirilmelidir. Giydirildikten sonra nüfus kaydı için gerekli olan bilgiler yazılmalıdır. Bunlar, baba ismi, anne ismi, doğum şekli, doğum yeri, doğum tarihi ve saatidir. Doğuma ait bilgiler yenidoğan dosyasına eksiksiz ve doğru şekilde yazılmalıdır. Bu bilgiler içerisinde 1. ve 5. Dakikalarda APGAR skorları, bebeğin muayenesi ve ölçümleri, solunumu başlatmak için yapılan ek müdahaleler, hepatit B aşısı, K vitamini, göz profilaksisi, göbek kordonunun durumu ve damar sayısı,

doğumhanede olduğu sürede idrar ve mekonyum yapıp yapmadığı, doğum salonunda alınan kan tetkikleri yer alır.

1.2.5. Anne ve Bebeğin Postpartum Ünitesine Transferi

Bebeğin doğum sonu ilk müdahaleleri yapıldıktan sonra anne, bebek hakkında bilgilendirilir, bebeğin kimliğinin belirlenip belirlenmediği kontrol edilir ve bebek anneye gösterilir. Bebeğin sağlık durumu elverişli ise anne ve bebek arasında ten tene teması sağlanıp, bebeğin emmesi sağlanmalıdır. Emzirilmeyen bebeklerin ilk 1 saat içinde emzirilmesi gerektiği bilgisi anneye verilir. Herhangi bir problemi olmayan yenidoğanların anne ile birlikte aynı anda servise transferi yapılır.

1.3. Postpartum Servisinde Yenidoğan İzlemi

1.3.1. Yenidoğan muayenesi

Doğumdan sonra ilk 6 saatte daha sık takip edilmelidir (30-60 dk. Bir). Daha sonra ilk 24 saat içinde 4-6 saatte bir vücut ısısı, solunum sayısı, kalp tepe atımı, tonus, renk, aktivite ve emme isteği değerlendirilmelidir. 24 saatten sonra vital bulgular bebek stabil ise 8 saatte bir alınmalıdır. Genel durumunda bozulma saptanan bebeklerin takipleri daha sık aralıklar ile yapılmalı ve doktor bilgilendirilmelidir. Yenidoğanlar bir sorun saptanmasa dahi her sabah çıplak muayene edilmeli ve tartılmalıdır.

1.3.2. Yenidoğanın Emzirilmesi

Bebeklerin doğum sonrası mümkün olan en kısa sürede (özellikle ilk yarım saat) emzirilmesi önemlidir. Bebekler ilk günlerde, günde ortalama 8 ile 12 kez emerler. Hipogliseminin önlenmesi ve süt miktarının artması için bebekler sık beslenmeli, anne ve bebek aynı odada kalmalı ve sık sık tenel temas sağlanmalıdır. Emzirmenin olamayacağı durumlar (annede tedavisiz aktif tbc, ilaç bağımlılığı ve HIV olması bebekte galaktozemi olması) belirlenmelidir. Bu durumlarda bebeğin beslenmesi doktor tarafından planlanır.

1.3.3. Yenidoğanın Mekonyum ve İdrar Çıkışı

Yenidoğanlarda ilk idrar çıkışı postnatal ilk 24 saatte, mekonyum çıkışı ilk 48 saat içerisinde olmalıdır. İdrar çıkışı postnatal ilk gün 1-2 kez olurken, sonraki günlerde artarak günde 5-8 kez olması beklenir. İlk 24 saatten sonraki idrar miktarı yeterli beslenme ile ilişkilidir. İlk 48 saatte mekonyum çıkışı olmayan bebekler ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

1.3.4. Yenidoğan Bebeklerin Şeker Takibi

Riskli olmayan sağlıklı asemptomatik miadında doğmuş bebekler için şeker takibi önerilmemektedir. Ancak klinik bulgusu olan ve bazı riskli bebeklere (prematür, düşük doğum ağırlıklı, makrozomik bebekler, diyabetik anne bebekleri, polistemik bebekler, resüstasyon uygulanan bebekler) kan şekeri takibi yapılmalıdır. Riskli bebeklere postnatal ilk saatte ve sonrasında her beslenme öncesinde kan şekeri ölçülmeli ve doktor bilgilendirilmelidir. Sonraki takipler hastanın klinik durumuna göre doktor tarafından düzenlenmelidir.

1.3.5. Yenidoğan Tetkikleri

Tüm annelerin ABO ve Rh(D) kan grupları ve olağan dışı izoimmun antikorları belirlenmelidir. Annenin kan grubu 0 veya bilinmiyorsa ya da Rh(-) ise, bebeğin umbilikal kord kanından ABO, Rh(D) ve direkt Coombs tetkikleri alınmalıdır. Anne ve bebek arasında kan uyumsuzluğu saptandığı durumlarda bebeğin bilirubin takibi için tetkikleri alınmalıdır. Hiperbilirubinemi için yüksek riskli olan bebekler (erken doğan bebekler, düşük ağırlıklı bebekler, sefal hematom, ilk 24 saatte saptanan sarılık, diyabetik anne bebekleri, iyi beslenmeyen bebekler, kardeşle sarılık öyküsü olan bebekler) daha dikkatli takip edilmelidir.

1.3.6. Yenidoğanın İlk 48 Saatteki Taramaları

Sağlık taramaları, hastalıkların klinik semptomları ortaya çıkmadan erken tanı koymak ve tedavi etmek bu hastalıklara bağlı gelişebilecek morbitite ve mortaliteyi azaltmak amacı ile yürütülen sağlık hizmetidir. Neonatal tarama; yenidoğan döneminde toplumda sık görülen hastalıklara, klinik olarak tanınmanın zor olduğu erken dönemde maliyeti düşük kolay uygulanabilir olan yöntemlere sahip programlardır. Ülkemizde neonatal tarama programı kapsamında; Kistik Fibrozis (KF), Fenilketonüri (FKÜ), Konjenital Hipotiroidi (KHT), Biyotinidaz Eksikliği (BE), ve konjenital adrenal hiperplazi (KAH) (Pilot Bölgelerde), yenidoğan İştih Taraması Programı ve Gelişimsel Kalça Displazisi Taraması Programı yapılmaktadır.

Konjenital kalp hastalıkları yenidoğan döneminde semptomatik olmayabilir. Bu nedenle tanının atlanmasını en aza indirmek için pulse oksimetre ile bebeklerin taraması önerilmektedir. Tarama hastanın klinik bulguları göz önüne alınarak ilk 24 saatte yapılmalıdır.

Ebeler topuk kanı alırken aşağıdaki sıralama takip edilmelidir;

- 1) Kan akımını artırmak için topuk bölgesi 3 dk ılık havlu (42 °C'yi geçmemeli) ile ısıtılır
- 2) Bebeğin ayağı kalp seviyesinin altında tutulur (kan basıncını artırma)

3) Bölge izopropil alkol %70 ile temizlenir daha sonra steril gazlı bez ile kurutulur.

4) Steril lanset ile derinliği 2,5 mm'yi geçmeyecek şekilde topuk lateral ve mediyal dış kenarları delinir.

5) Steril spanç ile kanın ilk damlası silinir (çünkü örneği seyreltecek doku sıvısı içermektedir)

6) Topuk hafif bir şekilde sıkılarak serbest kan akımıyla sonraki damlaların oluşumu sağlanır.

7) Meydana gelen kan damlaları gutrie kağıdında belirlenen bölgenin tam ortasına damlatılarak halkanın tamamını dolduracak şekilde kağıdın kanı emmesi sağlanır (Kan aynı zamanda gutrienin eşit miktarda arka tarafa da geçmelidir. Halka dolmadan kan durursa tekrar aynı halka tekrar doldurulmaz, işlem başka bir halkada tekrarlanır) Bu şekilde tüm halkalar doldurulur.

8) Delinen bölge gazlı bez ile silindikten sonra bebeğin ayağı vücudunun üstüne yerleştirilir.

9) Alman örnek en az üç saat oda ısısında, yatay pozisyon verilerek kurutulmaya bırakılır. Diğer bebeklerin topuk kanı ile temas edilmemelidir. Alınan örnekler kurutulduktan sonra en hızlı şekilde ilgili merkeze gönderilmelidir. Zarflar plastik torbaya konulmamalıdır.

10) Gutrie kağıdına ebeveyn ve bebek bilgileri doğru ve eksiksiz bir şekilde doldurulmalıdır.

11) Kuruyan kan örneklerinin mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilgili merkezlere gönderilmesi sağlanmalıdır.

1.3.7. Taburculuk Kriterleri ve Ailenin Bilgilendirilmesi

Doğum sonrası anne ve bebekte herhangi bir sorun yok ise vajinal doğumlar 48. Saatte, sezaryen doğumlar 72-96. Saatte taburcu edilmelidir. Erken taburculuk doğum şekline göre vajinal doğumdan 6-24 saat ve sezaryen doğumdan sonra 48-72 saat içinde yapılmaktadır.

Yeniddoğanın taburcu edilme kriterleri;

- Yatış gerektiren medikal problem olmaması
- Bebeğin vital bulguları normal aralıkta olmalı ve bunu son 12-24 saat sürdürüyor olmalı
- İlk 24 saatte idrar çıkarmış, ilk 48 saatte mekonyomunu yapmış olmalı
- Başarılı bir şekilde emmiyor olmalı

- Patolojik tartı kaybı olmamalı
- Sarılık açısından değerlendirilmiş ve uygun takip planı düzenlenmiş olmalı
- Anneye bebek bakım eğitimi verilmiş olmalı
- İlk hepatit B aşısı yapılmış olmalı
- İştih taraması yapılmış olmalı
- Metabolik taranası yapılmış olmalı
- Takibi engelleyecek sorunlar çözülmüş olmalı
- Kontrol muayene günü ayarlanmış olmalı

Taburculuk eğitim parametreleri;

- Emzirmenin önemi ve faydaları
- Doğru ve etkili emzirme yöntemleri
- Bebeğin idrar ve gaita çıkışının sıklığı ve görünümü
- Yenidoğanda hastalık bulgularını tanıyabilme
- Ani bebek ölüm sendromu riski
- Cilt, genital bölge ve göbek kordonu bakımı ve banyosu
- Bebeklerin ve ev ortamının güvenirliliği
- Sigara kullanmama
- Kontrol günleri ve önemi hakkında bilgilendirilme

2. Kaynaklar

Aydın D. Aba Y.A (2019) Anne Ve Çocuk Sağlığı. Nejla Canbulat Şahiner (Ed.), sağlıklı yenidoğan-yenidoğan döneminde bakım (s. 323-344). İstanbul: Esenyurt.

AmericanCollege Of ObstetriciansAndGynecologists (2008). American Academy Of Pediatrics, GuidelinesForPerinatalCare, 6th Ed, American Academy Of Pediatrics, ElkGroveVillage, IL. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/-/media/3a22e153b67446a6b31fb051e469187c.ashx>

Adamkin, D. H. (2011). Postnatal Glucose Homeostasis İn Latepreterm AndTermİnfants. Pediatrics 127: 575-9. url'si url: <https://pediatrics.aappublications.org/content/127/3/575>

Arvas, A. (2012). Çocuklarda Aşılamanın Önemi, Klinik Gelişim,; 25: 1-3. url'si http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_25_1/1.pdf

- Aydın D. Aba Y.A (2019) Anne Ve Çocuk Sağlığı. Nejla Canbulat Şahiner (Ed.), sağlıklı yenidoğan-yenidoğan döneminde bakım (s. 323-344). İstanbul: Esenyurt.
- AmericanCollege Of ObstetriciansAndGynecologists (2008). American Academy Of Pediatrics, GuidelinesForPerinatalCare, 6th Ed, American Academy Of Pediatrics, ElkGroveVillage, Il. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/-/media/3a22e153b67446a6b31fb051e469187c.ashx>
- American Academy Of Pediatrics (2004). ClinicalPracticeGuideline, Subcommittee On Hyperbilirubinemia. Management Of TheNewborn 35 Or MoreWeeks Of Gestation. Pediatrics 114: 297-316. url'si <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/114/1/297.full.pdf>
- Ahring, K. Bélanger, Q. A. Dokoupil, K. Oze, H. G. Lammardo, A.M. Macdonald A, Et Al. (2009) Dietary Management Practices İn PhenylketonuriaAcrossEuropeanCentres. ClinNutr 28(3): 231-6. Doi: <http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Clnu.2009.03.004>.
- Aliiefendioğlu, D. Çoban, A , Hatipoğlu, N. Ecevit, A. Arısoy A.E. Yeşiltepe, G. Baş, F. Bideci, A. Özek, E. (2018). Yenidoğanda Hipoglisemiye Yaklaşım: Türk NeonatolojiVe Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri Uzlaşı Raporu Turk Pediatri Ars 53(1): 224-S233 <http://abstractagent.com/home/jvi.asp?pdire=tpa&plng=tur&un=TPA-20633>
- Bayoğlu, B.S. (2012). Yenidoğan ve Çocukluk Dönemi Aşılı url'si https://Www.Researchgate.Net/Publication/346938223_Yenidogan_Ve_Cocukluk_Donemi_Asilari
- Bhutani, V. K. (2011) American Academy Of Pediatrics Committee On FetusAndNewborn;. PhototherapyToPrevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia İn TheNewbornİnfant 35 OrMoreWeeks Of Gestation. Pediatrics 128: E1046-52.
- Beaty, J. H. (2008). CongenitalAndDevelopmentalAnomalies Of TheHipAndPelvis. CanaleSt, BeatyJh. (Ed.). Campbell's Operative Orthopaedics. MosbyElsevier, Philadelphia, 1180-1229
- Beji, N. (2015). Kadın Sağlığı ve Hastalıkları.İstanbul: Hadımköy.
- Beyazova, U. (2007). Çocukluk Çağı Aşılmalari Ve Erişkin Bağışıklaması, Gazi Tıp Dergisi, 18(2): 47-65Cdc. url'si <https://Www.Cdc.Gov/Vaccines/Parents/Protecting-Children/Birth.Html>

- Brémond, G. D. Copin, H. Lapillonne, A. Milazzo, S. (2011) Visual Development In Infants: PhysiologicalAndPathologicalMechanisms. European Network Of StudyAndResearch In Eye Development. *CurrOpinOphthalmol.* 22. 1-8.
- Bystrova, K. Ivanova, V. Edhborg, M. Et, Al. (2009). EarlyContactVersusSeparationEffects On Mother-Infant Interaction One YearLater. *Birth.* 36(2): 97-109. Doi: 10.1111/J.1523-536x.2009.00307.X
- Castral, T. C. Warnock, F. LeiteAm, H.V. J. Scochi,C.G. (2008). TheEffects Of Skin-To-Skin ContactDuringAcutePain In Preterm Newborns. 12(4):464-71. Doi.Org/10.1016/J.
- Crenshaw J. (2007). Care Practice 6: No Separation Of Mother And Baby, With Unlimited Opportunities For Breastfeeding. *TheJournal Of Perinatal Education.*; 16(3):39-43. Doi.Org/10.1624/ 105812407x217147
- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S172-S179. url' <https://www.journalagent.com/tpa/pdfs/TPA-49091-GURSOY.pdf>
- David, M. Rumelt, S. Weintraub, Z. (2011). Efficacy Comparison Between Povidone Iodine 2.5% And Tetracycline 1% In Prevention Of OphthalmiaNeonatorum. *Ophthalmology.* 118(7):1454-8.
- Doğumda Göz Proflaksisi Uygulama Tekniği (2014). Türkiye Oftalmoloji Derneği Görüşü. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/1.2_revizyon_19.11.2019_Temel_Yenidogan_Bakimi_Kitabi_1.pdf
- Duvanel, C.B. Fawer, C.L. Cotting, J. Hohlfeld, P. (1999) MatthieuJm. LongtermEffects Of NeonatalHypoglycemia On Brain Growth AndPsychomotor Development In Small-For-Gestational-Age PretermInfants. *J Pediatr* 134: 492-8.
- Edwards, M.O. Kotecha,S.J, Kotecha S. (2013). Respiratory Distress Of TheTermNewbornInfant. *PaediatrRespirRev.* 14(1):29-36. doi: 10.1016 / j.prrv.2012.02.002
- Emerson, W. R. (1995). TheVulnerablePrenate. PaperPresented ToThe Apppah Congress. San Francisco 303:449-6229. [Http://Karenmelton.Com/Articles/The-Vulnerable-Prenate-By-William-R-Emerson-Phd/](http://Karenmelton.Com/Articles/The-Vulnerable-Prenate-By-William-R-Emerson-Phd/)
- Fanaro, S. (2013). FeedingIntolerance In The Prematüre Infant. *.Early Hum Dev* 89: 13–20.

- Fernandes, J.d. Machado, M. Oliveira, Z. (2011). ChildrenAndNewborn Skin CareAndPrevention. *An BrasDermatol.* 86(1):102-10.
- Grummer-Strawn,L.M. Reinold C, Krebs N.F. (2010). CentersForDisease Control AndPrevention (CDC). Use Of World Health Organization And CdcGrowthChartsForChildrenAged 0-59 Months In The United States. *MmwrRecommRep.* 59(9):1-15.
- İçke ve Ekti Genç Topuk Kanı Örneği İle Yapılan Ulusal Yenidoğan Tarama Testleri ve Önemi *J Pediatr Res* 2017;4(4):186-90 DOI: 10.4274/jpr.22932
- İnce, O.T. Kondolot, M. Yalçın, S. (2011). Büyümenin İzlenmesi ve Büyüme Duraklaması Türkiye Çocuk Hast. Derg. 5(3): 181-192. <https://dergipark.org.tr/pub/tchd/issue/44421/550027>
- İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):29-33 Özgün Araştırma / ResearchArticle Doi:10.5222/Buchd.2019.79663
- Hoath, S. B. Narendran, V. (2011) The Skin. In: MartinRj, FanaroffAa, WalshMc. (Ed) Neonatal-PerinatalMedicine. 1705-1707.
- Humphrey, S. Bergman, J. (2006). Practical Management Strategies For DiaperDermatitis. *Skin TherapyLett.* 11(7):1-6. doi: 10.1111 / ijd.13748.
- Herring, J. (2008) Tacdjian'sPediatricOrthopaedics. 4th Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Harding, J.E. Hegarty, J.E. Crowther, C. Edlin, R. Gamble, G. Alswailer, J. (2015). Randomised Trial Of Neonatal Hypoglycaemia Prevention With Oral Dextrose Gel (Hpod): Study Protocol. *Bmc Pediatr* 15 120. doi: 10.1186 / s12887-015-0440-6.
- Hegarty, J.E. Harding, J.E. Gamble G.D. Crowther, C. Edlin, R. Alswailer J. (2016). Prophylactic Oral Dextrose Gel For NewbornBabies At Risk Of NeonatalHypoglycaemia: A Randomised ControlledDose-Finding Trial (ThePre-HpodStudy). *PlosMed* 13: E1002155.
- Johnson, L. Brown, AK. Bhutani. V.K. Bind, A. (1999). Clinical Score For Bilirubin Induced Neurologic Dysfunction In Newborns. *PediatricsSuppl* 104: 746-7. <https://doi.org/10.1177/0883073816666473>
- Kaplan, M. Muraca, M. Hammerman, C. (2002) Et Al. InbalanceBetweenProductionAndConjugation Of Bilirubin: A FundamentalConcept In TheMechanism Of NeonatalJaundice. *Pediatrics*; 110: E47.

- Karagianni, P. Briana, D.D. Mitsiakos G. (2010). Early Versus Delayed Minimal Enteral Feeding And Risk For Necrotizing Enterocolitis In Premature Growth Restricted Infants With Abnormal Antenatal Doppler Results. *Am J Perinatol*. 27:367-73.
- Keane, V. (2007). Assessment Of Growth. In: Kliegman Rm, Behrman Re, Jenson Hb, Stanton Bf (Eds): *Nelson Textbook Of Pediatrics*, 18th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier 71-74.
- Kniffin, C.I. (2009). Biotinidase Deficiency. *Online Mendelian Inheritance In Man (Omm)*. *Nucleic Acids Res (Database Issue)*: D793-6.
- Lucas, A. Morley, R. Cole, T. J. (1988). Adverse Neurodevelopmental Outcome Of Moderate Neonatal Hypoglycemia. 297: 1304-8. [url'si](#)
- Matthiesen, A. Ransjö, A. A. Nissen, E. Uvnäs, M. K. (2001). Postpartum Maternal Oxytocin Release By Newborns: Effects Of Infant Hand Massage And Sucking. *Birth*. 28:13-9. [Doi. Org/10.1046/J.1523-536x.2001.00013.X](#)
- Mihatsch, W.a, Von Schoenaich, P. Fahnenstich, H. Dehne, N. Ebbecke, H. Plath C. Et Al. (2002). The Significance Of Gastric Residuals In The Early Enteral Feeding Advancement Of Extremely Low Birth Weight Infants. 109:457-9. DOI: 10.1542 / peds.109.3.457
- Morgan, J. Young, L. McGuire, W. (2011) Delayed Introduction Of Progressive Enteral Feeds To Prevent Necrotising Enterocolitis In [Www.Kliniktipdergisi.Com](#) 13 Klinik Tip Pediatri Very Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 3: Cd001970.
- Moore, E.R. Anderson, G.C. Bergman, N. Dowswell, T. (2012). Skin-To-Skin Contact For Mothers And Their Healthy Newborn Infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 6(5): Cd003519. [Doi. Org/10.1002/14651858.Cd003519.Pub3](#)
- National Institute Of Health Consensus Statement. (2000). Phenylketonuria (Pku): Screening And Management. 17:3:16-8. [url'si https://www.prekulab.com/?gclid=CjwKCAjwn POEBhA0EiwA609Re VsMV yma XLc YJlqLY37GQAv6Wa-6Dkucz3111xh HEQla_2vtr H0okBo CMzAQAvD_BwE](#)
- Nationale Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). (2007). Urinary Tract Infection In Children: Diagnosis, Treatment And Long-Term Management. *Clinical Guideline* [Http : /Nice. Org. Uk/ Cg054](#)
- Özkan, A. Ö. Bilgi, z. (2019). Kanıta Dayalı Ebelik ve Doğum Yönetimi. Ankara: Sıhhiye.

- Öztürk, H. Demir, Ü. (2001). Erken Devrede Emzirmenin Anne-Bebek Sağlığı Açısından Yararları. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 4(2):58-62. [Http://E-Dergi. Atauni.Edu. Tr/Ataunihem/ Article/View/1025000135/1025000129](http://E-Dergi. Atauni.Edu. Tr/Ataunihem/ Article/View/1025000135/1025000129)
- Öztürk H. B. Özdemir, R. Eren, L. Çiftçi, K. Çetin, F. Ö.(2019). Klasik Fenilketonüri Tanılı Olgularda Fenilalanininden Kısıtlı Diyetin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi;9(1):29-33
- Palazzi, D. L. Brandt, M. L. (2011). Care Of The Umbilicus And Management Of Umbilical Disorders. In: Uptodate, Basow, Ds (Ed.). Uptodate, Waltham. Ma.
- Phillips, R. (2013). The Sacred Hour: Uninterrupted Skin-To-Skin Contact Immediately After Birth. *Newborn & Infant Nursing Reviews*. 13:67 -72. url'si [Http://Www.Medscape.Com/Viewarticle/806325](http://Www.Medscape.Com/Viewarticle/806325)
- Pramanik, A.K. Rangaswamy, N. Gates, T. (2015). Neonatal Respiratory Distress: A Practical Approach To Its Diagnosis And Management. *Pediatr Clin North* 62: 453-69. url'si
- Raylene, P. (2013). The Sacred Hour: Uninterrupted Skin-To-Skin Contact Immediately After Birth. *Newborn & Infant Nursing Reviews*.; 13(2):67-72. Doi.Org/10.1053/J.
- Reija, L. (2009). *Preterm Birth And Hospitalization: Experiences Of Mother And Child*. Finland: University Of Tampere. url'si
- Sarkar, R. Basu, S. Agrawal, R.K. Gupta, P. (2010). Skin Care For The Newborn. *Indian Pediatr*. 47(7):593-8. url'si
- Shulman, S. T. Et Al (2012). Clinical Practice Guideline For The Diagnosis And Management Of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update By The Infectious Diseases Society Of America. *Clin Infect Dis*;55:1279-82. url'si
- Sobel, H.L, Silvestre, M.a. Mantaring, J. B. 3rd, Oliveros Ye, Nyunt-U S. (2011). Immediate Newborn Care Practices Delay Thermoregulation And Breast Feeding Initiation. *Acta Paediatr*. 100(8):1127-33.
- Stanley, C.A, Rozance, P.J. Thornton, P.S. Et Al. (2015). Re-Evaluating "Transitional Neonatal Hypoglycemia": Mechanism And Implications For Management. *J Pediatr*. 166: 1520-5

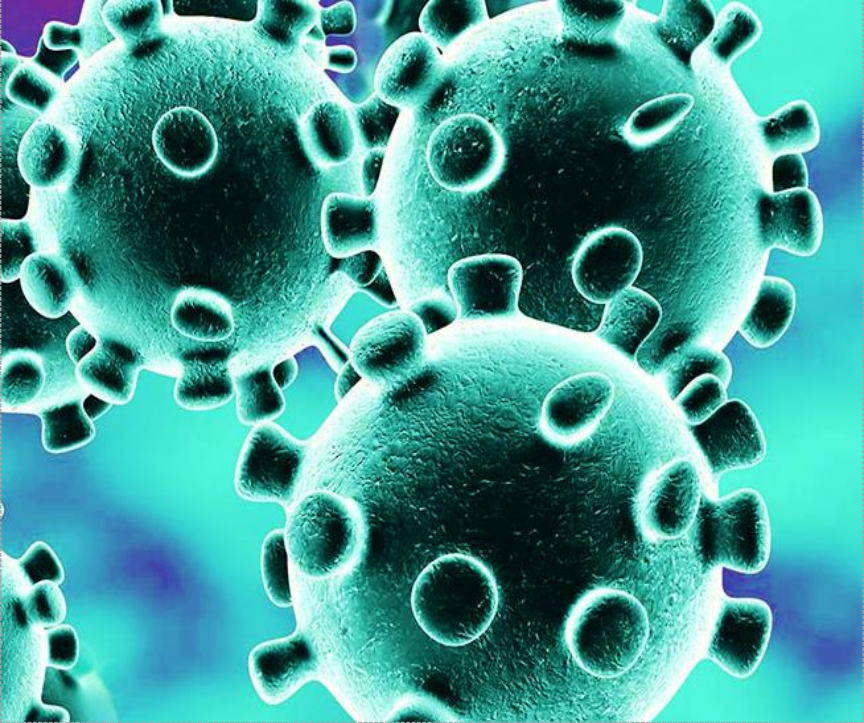
- Strovel E, T. Cowan, T, M. Scott, A. Wolf , B. (2017). LaboratoryDiagnosis Of BiotinidaseDeficiency, 2017 Update: A Technical Standard And Quideline Of The American College Of Medical Genetics And Genomics. GenetMeD. 19(10). Doi: 10.1038/Gim.2017.84.
- Taşkın, L. (2020). Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Ankara: Yenişehir.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2017). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, Temel Yenidoğan Bakım, url'si. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/1.2_revizyon_19.11.2019_Temel_Yenidogan_Bakimi_Kitabi_1.pdf
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2018). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı Ankara, url'si https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Depo/Birimler/Cocuk_Ergen_Db/Dokumanlar/Yayinlar/Kitaplar/Bebek_Cocuk_Ergen_Izlem_Protokolleri_2018.Pdf
- T.C.Sağlık Bakanlığı, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı. url'si https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Cocukergen-Tp-Liste/Yenidogan_Tarama_Programi.Html
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2013). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Gelişimsel Kalça Displazisi Ulusal Erken Tanı Ve Tedavi Programı. url'si https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/GKD_Rehberi.pdf
- Türk Ortopedi Ve Travmatoloji Birliği Derneği (2013), Gelişimsel Kalça Displazisi Ulusal Erken Tanı Ve Tedavi Programı. url'si http://Www.Istanbul.saglik.Gov.Tr/W/Sb/Cekus/Docs/18-Gelisimsel_Kalca_Disp_lazisi.Pdf
- Türk Neonatoloji Derneği (2021). Term Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi
- Türk Neonatoloji Derneği (2016). Doğum Salonu Yönetimi Rehberi.
- Türk Neonatoloji Derneği (2018). Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi
- Ülker, İ. Şanlıer, N. (2018). Fenilketonüride Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları, 16(2):187-198, url'si <https://Dergipark.Org.Tr/Tr/Download/Article-File/518446>

- Yurtsal, Z. H. (2018). Anne Sütü ve Emzirmede Kanıt Temelli Uygulamalar. Vasfiye Eroğlu (ed.), Emzirme ve Çalışma Hayatı (S. 123-133). Elazığ: İzzetpaşa
- Yurtsal, Z. H. (2018). Anne Sütü ve Emzirmede Kanıt Temelli Uygulamalar. Vasfiye Eroğlu (ed.), Emzirme ve sağlık politikaları (S. 161-172). Elazığ: İzzetpaşa
- Yüksel, G. H. Ural, L. Dönmez, M. Işık, K. (2001) Biotinaz Eksikliği. Göztepe Tıp Dergisi. 16:179-81.
- Yalçın S.S. (2003). Büyümenin İzlenmesi. Katkı Pediatri Dergisi. 25:43–63. url'si <https://app.trdizin.gov.tr/publication/paper/detail/TVRJ Mk9URTJOZz09>
- World Health Organization. (2012). Guidelines On Basic New born Resuscitation. 450). url'si https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75157/9789241503693_eng.pdf;jsessionid=0FE1C94972827CF36A89BAA303E69FF4?sequence=1
- World Health Organization (2013). Who Recommendations On Postnatal Care Of The Mother And Newborn. url'si https://www.researchgate.net/publication/262830194_WHO_recommendations_on_Postnatal_care_of_the_mother_and_newborn_2013
- Wolf B. C. (2010). Clinical Issues And Frequent Questions About Biotinidase Deficiency. Mol Genet Metab; 100(1):6-13.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 18



Hepatik Hemanjiom
(Furkan Ali Uygur, Bahattin Bayar)

Hepatik Hemanjiom

Op. Dr. Furkan Ali Uygur¹, Op. Dr. Bahattin Bayar²

¹*Muş Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği,
E-mail:druygurfurkanali@gmail.com*

²*Muş Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği,
E-mail:bahattin_bayar@gmail.com*

1. Etiyoloji

Etiyoloji günümüzde hala net olarak ortaya konulmamıştır. Karaciğer hemanjiomlarının oluşumundaki patogeneizde anjiogenetik faktörlerin etkisi hala tartışmalıdır. Güncel literatürde antivasküler endotelial büyüme faktör antikorları ile tümör regresyonu patogeneizde bildirilmiştir.¹ Kadınlarda fazla görülmesi hormonal ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu durumu destekleyen kanıtlar hemanjiom yüzeyinde östrojen reseptörlerinin tespit edilmesi ve gebelik süreci içerisinde boyutta artış izlenmiş olmasıdır.² Ancak tüm tümöral oluşumlarda östrojen reseptörlerinin ortaya konulamaması ve menopozal dönem sonrası da hastalarda tümör büyümesinin gözlemlenmesi hormonların etkisinin etyolojideki yerini belirsiz kılmaktadır.³

2. Epidemiyoloji ve Patoloji

Karaciğer hemanjiom prevalansı %0.4 ile %20 arasında değişmektedir.⁴ Otopsi incelemelerinde bu lezyonların yaygın olarak toplumda görüldüğü ortaya konmuştur. Radyolojik olarak yapılan görüntülemelerde tanı oranı artmaktadır. Vakaların çoğu 30 ile 50 yaş aralığında tanı almaktadır. Kadınlarda erkeklere göre %20-25 oranında daha sık görülmektedir. Genç kadınlarda semptomlar daha sıktır.^{4,5} Hemanjiom boyutları değişkenlik göstermektedir. Güncel literatürde çeşitli büyüklüklerde hemanjiomlar bildirilmiştir. 4 cm üzerinde olan hemanjiomlar dev hemanjiom olarak tanımlanmıştır.⁶ Karaciğerin her iki lobunda görülebilmekte olup sıklıkla sağ lobda görülür. Lezyonlar düzgün sınırlıdır. Mikroskopik olarak intratümoral yapı kan ile dolu, tek katlı endotel ile sınırlı ve vasküler kavernöz boşluklardan oluşur. Vasküler komponentler trombüs içerebilir ve fibröz septalarla ayrılır.⁷ Hepatik hemanjiomlar diğer organlardaki hemanjiomlarla, fokal nodüler hiperplazi ve safra yolu hamartomları ile birlikte görülebilir.⁸

3. Klinik Bulgular

Karaciğer hemanjiomların büyük bir kısmı asemptomatik seyirli olup genellikle farklı sebeplerle yapılmış radyolojik görüntülemelerde insidental

olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Semptomatik olanları genel olarak 4 cm'den büyük lezyonlardır.⁹ Yapılan çalışmalarda 1-10 yıllık takiplerde lezyonların büyüme hızları %18 ile %39 arasında bulunmuştur. Ancak 5 cm'den büyük lezyonların küçük lezyonlara göre büyüme eğilimi daha fazladır.¹⁰

Hemanjioma bağlı oluşan ağrı, non-spesifik, visseral tarzda bir ağrıdır. Ağrı glisson kapsülünün gerilmesine veya tromboz oluşumuna bağlı oluşur. Trombozun sebep olduğu ağrı üç hafta sürebilir ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma bu duruma eşlik edebilir.¹¹ Karaciğer hemanjiomlarda boyut ve lokasyon nedenli farklı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Spontan veya travmatik rüptür oluşumu, mide basısına sekonder gastrik obstrüksiyon, safra yollarına bası sonrası sarılık ve kanama gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir.⁴ Vakalarda rüptür nadir olarak görülse de hipovolemik şok ve disemine intravasküler koagülasyon gibi mortalite ve morbiditeye yol açabilecek durumlar ortaya çıkabilir.^{12,13}

Komplikasyonları presipite edici faktörler arasında; steroid kullanımı, östrojen tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı gibi lezyon büyümesine pozitif etki eden durumlar yer almaktadır.^{4,6} Yetişkinlerde çok sayıda hemanjiomların görülmesi nadir rastlanılan bir durumdur. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber herediter hemorajik telanjiektazi ve metoklopramid kullanımının etkisi olabileceği düşünülmektedir.¹⁴

Fizik muayene bulguları genelde non-spesifiktir. Nadir olarak karaciğer kitlesi palpe edilebilir veya kitle üzerinde üfürüm işitilebilir. Karaciğer fonksiyon testleri hemen hemen olgularda normal sınırlardadır. Karsinoembriyonik antijen(CEA), alfa-fetoprotein(AFP), CA19-9 seviyeleri normal sınırlardadır.

4. Tanı

Hepatik hemanjiomlarda tanı genellikle radyolojik olarak koyulur. Ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Yaygın kullanımı ve radyasyon riski taşımaması nedeniyle US kullanımı tanıda ilk seçenektir. US' de düzgün sınırlı, hiperekoik ve homojen kitle lezyonu olarak görülür. Karaciğer yağlanması olan vakalarda çevre parankimden gelen parlak sinyallerden dolayı hipoekoik görünümde olabilir.¹⁵ Hemanjiom boyutlarına göre US bulguları farklılık gösterebilir. 2 cm'den küçük hemanjiomlarda homojen ekojenik görüntü oluşurken 5 cm'den büyük lezyonlarda tromboz veya fibrozise sekonder mikst ekojenik görünüm oluşabilir.¹⁶ 6 cm'den küçük lezyonlarda US ile yaklaşık %80 oranında tanı konulabilse de bazı lezyonlarda mümkün olmayabilir ve bu durumlarda ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç doğar. tipik hemanjiomlar için US'de ortaya çıkan bulguların, hepatic metastazlar ve hepatoselüler

karsinom ile karışma riskinden ötürü primer veya sekonder hepatik malignensi riskine göre takip durumu değişebilmektedir. Karaciğer hastalığı hikayesi bulunan kişiler veya ekstrahepatik malignite şüphesi bulunan hastalara BT veya MRG tetkiki uygulanmalıdır. Bu risk faktörleri bulunmayan US'de tipik hemanjiom ile uyumlu bulguları olan hastalar 3 ile 6 ay arasında takip edilmelidir. Ancak takipleri sırasında ekstrahepatik malignite veya sonradan oluşan karaciğer hastalığı gelişen vakalarda mutlaka ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak hemanjiom için kesin tanı oluşturulmalıdır.^{17,18}

4.1. Kontrastlı Ultrasonografi

Adenom, hepatoselüler karsinom, metastaz ve fokal nodüler hiperplazi ayırımında kullanılan etkin bir görüntüleme yöntemidir.¹⁹

4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Hemanjiomlar genel olarak kontrastsız çekilen BT'de iyi sınırlı hipodens kitle olarak görülürler. %10 oranında kalsifikasyon görülebilmektedir. Karaciğer yağlanması olan hastalarda çevre parankime göre hiperdens olarak görülür. Kontrast madde kullanılması sonrası erken fazda periferik nodüler tutulum artışı, takiben geç fazda sentripedal dolunum gösterebilir. Büyük hemanjiomların çoğunluğunda globüler artış veya venöz göller şeklinde tutulumda periferik nodüler artış izlenir. Vasküler kontrast tutulumu skar dokusu ve kistik boşluklara göre değişkenlik göstermektedir.²⁰

4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, karaciğer hemanjiom tanısını koymada sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan kesin sonuçlar verebilen non-invazif bir yöntemdir. Tipik hemanjiomların MRG görüntüsü iyi sınırlı, T1- ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2- ağırlıklı görüntülerde hiperintens homojen kitle lezyonu şeklinde görünüm vermektedir. Kontrast tutulumu gösteren küçük hemanjiomların görünümü hepatoselüler kanserin hipervasküler metastatik lezyonlarından ayırt edilmesi bazen zor olmaktadır. T2- ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünüm hem malign lezyonlarda hem de hemanjiomlarda gözlenir, ayırım yapılabilmesi için eko zamanının artırılması neticesinde yapılabilir. MRG, kontrast ajan olarak kullanılan gadolinyum nedeniyle alerji ve renal yetmezlik durumundaki ve BT çekilemeyen hastalar için uygun bir yöntemdir.^{4,21}

4.4. Teknesyum-99m Perteknetat İşaretli Eritrosit Sintigrafisi

Karaciğer hemanjiomlarının tanısında kullanılan en spesifik ve non-invazif olan bir yöntemdir. Bu görüntüleme tekniğinde arteriyel dolaşım sırasında erken hipoperfüzyon görülür takiben enjeksiyondan 30 ile 50

dakika sonra kademeli olarak sinyal artışı olduğu gözlenir. Erken dinamik fazda lezyon soğuk olarak görülürken, 1 ile 2 saat sonraki geç fazlarda yoğun bir görünüm kazanır. Sensitivite ve spesifisite oranları yüksek olsa da, lezyonun sayısını, şeklini ve lokalize olduğu yeri tespit etmek nedeniyle ardından BT veya US yapmak gereklidir. Maliyet oranının yüksek olması, radyasyon içermesi, kolay ulaşılabilir olmaması ve farklı görüntüleme yöntemlerine daha kolay ulaşılabilirliği nedeniyle kullanımı oldukça kısıtlı kalmaktadır.⁴

4.5. SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography)

En sık kullanım yeri 2 cm'den büyük lezyonlar için ultrasonografide hiperekoik görünüm sağlayan hemanjiom şüphesi olan lezyonların tespitinde faydalıdır. BT bulguları net olarak hemanjiom lehine değerlendirilmeyen vakalarda lezyonu açıklığa kavuşturmak nedeniyle kullanılabilir.²²

4.6. Anjiyografi

Nadir olarak kullanılan bir tekniktir. Tam olarak aydınlatılmayan atipik lezyonların tanısında kullanılır. Venöz fazda sebat eden, göllenme gösteren, geniş besleyici damarların oluşturduğu pamuk görüntüsü tipiktir.²³

4.7. Perkütan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (PİİAB)

PİİAB kanamalara sebebiyet vermesi ve histopatolojik olarak düşük tanısal değer nedeniyle tercih edilen bir yöntem değildir.²⁴

5. Tedavi

Asemptomatik vakalar takip edilir. Olguların genelinde boyutta büyüme olmaz ve herhangi bir komplikasyon gelişmez. Hemanjiomlarda malignite gelişme durumu gözlenmez. Büyüklüğü 5 cm üzerinde olan hemanjiomlarda hızlı büyüme bildirildiğinden bu hastaların 6 ile 12 ay aralıklarla radyolojik takip edilmesi önerilmektedir. Boyutta büyüme saptanmamışsa radyolojik olarak takip sonlandırılabilir. Kanama riski gözönüne alındığında asemptomatik hastalarda profilaktik rezeksiyon önerilmez. Periferik yerleşimli dev hemanjiomlarda kanama olması daha sık görülür. 5 cm'den büyük lezyonlarda nadir olarak rüptür olgularına rastlanmıştır. Güncel literatür verileri ışığında hemanjiom boyutunu azaltan farmakolojik bir ajan mevcut değildir. Bevasizumab ile anti-anjiyogenik tedavi üzerindeki çalışmalar halen sürmektedir.^{4,10,25}

Semptom gösteren vakalar için tedavi gereklidir. Analjezik tedavilere yanıtızsızlık, boyutta hızlı artış, komplikasyon gelişmesi ve radyolojik olarak malignite ayırt edilememişse tedavi endikasyonları oluşmuş demektir.

Mevcut tedavi yöntemleri cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler olarak iki gruba ayrılabilir.

Rezeksiyon, hepatic arter ligasyonu, enükleasyon ve karaciğer transplantasyonu başlıca cerrahi tedavi seçenekleridir. Hemanjiom karaciğer dış yüzeyinden görülebildiğinde enükleasyon etkili kullanılan bir yöntemdir. Karaciğer ile hemanjiom arasındaki alan avasküler bir boşluktur ve bu avasküler boşluktan ilerlenerek tümör kolaylıkla soyulabilir. Bu yöntemle rezeke edilen karaciğer parankimi minimal seviyede olur ve güvenli bir yöntemdir. Daha az olarak safra fistülüne neden olur.⁶ Fakat karaciğer parankimi içerisinde derin lokalizasyonlu hemanjiomlarda, glisson kapsülü üzerinde serbest bir yüz tespit edilemediğinde, karaciğer parankiminde tüm lobu kaplayan bir hemanjiom ile karşılaşıldığında ve multipl sayıda hemanjiom varlığında rezeksiyon tercih edilir.²⁶ Güncel literatürde hemanjiom enükleasyonu öncesinde arteriyel kaynağın ligasyonu ve rezeksiyon esnasında kanama durumunun azaltılması sebebiyle transkateter arteriyel embolizasyonu öneren çalışmalar vardır.²⁷ Rezektabl olmayan dev karaciğer hemanjiomlarında karaciğer transplantasyonu uç noktada bir tedavi yöntemidir.²⁸

Hepatic arter embolizasyonu, radyoterapi ve interferon-2a uygulaması başlıca cerrahi dışı tedavi yaklaşımlarıdır. Radyoterapi nadir olarak kullanılan bir yöntemdir. Malignite gelişim riski, hepatotoksisite ve veno-oklusif hastalık gibi ciddi durumlara yol açabilir. Çocuk hasta gruplarında, başka tedavi yöntemleri ile tedavi edilemeyen, kalp yetmezliği veya koagülopatiye yol açmış dev hemanjiomların tedavisinde radyoterapi tercih edilebilen bir yaklaşımdır.²⁹

Hemanjiomun operasyon öncesi dönemde söndürülmesi ve akut kanamayı kontrol altına almak için hepatic arter embolizasyonu yapılabilir. Uzun dönemde yararlı olduğu bildirilmemiştir. Bilier hasar, apse gelişimi, ektopik embolizasyonlar gibi yan etkilere sahiptir.^{30,31} Radyoterapi ve embolizasyon genel olarak palyatif tedavi seçenekleri olarak kabul edilirler. İnterferon alfa-2a'nın antiproliferatif ve antianjiogenik etkisi düşünüldüğünden ekstrahepatik yerleşimli hayatı tehdit eden hemanjiomlarda kullanılan bir yöntemdir. Fakat interferon tedavisi hepatic hemanjiomların tedavi sürecinde net katkıyı halen sunamamıştır.³²

6. Referanslar

1. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:228-36.

2. Spitzer D, Krainz R, Graf AH, Menzel C, Staudach A. Pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in a woman with cavernous macrohemangioma of the liver. A case report. *J Reprod Med.* 1997;42(12):809-12.
3. Lehmann FS, Beglinger C, Schnabel K, Terracciano L. Progressive development of diffuse liver hemangiomatosis. *J Hepatol.* 1999;30(5):951-4.
4. Bajenaru N, Balaban V, Săvulescu F, Campeanu I, Patrascu T. Hepatic hemangioma -review-. *J Med Life.* 2015;8 Spec Issue:4-11.
5. Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis.* 2001;5(1):17-42.
6. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, Bertino G, Di Carlo I. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol.* 2014;13(4):327-39.
7. Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Med Clin North Am.* 1975;59(4):995-1013.
8. Toshikuni N, Kawaguchi K, Miki H, Kihara Y, Sawayama T, Yamasaki S, Takano S, Minato T. Focal nodular hyperplasia coexistent with hemangioma and multiple cysts of the liver. *J Gastroenterol.* 2001;36(3):206-11.
9. Goodman, Z.D., Benign tumors of the liver, *Neop Liver.* 1987, p. 105-125.
10. Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during longterm follow-up. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1266-71.
11. Pateron D, Babany G, Belghiti J, Hadengue A, Menu Y, Flejou JF, Erlinger S, Benhamou JP. Giant hemangioma of the liver with pain, fever, and abnormal liver tests. Report of two cases. *Dig Dis Sci.* 1991;36(4):524-7.
12. Mazziotti A, Jovine E, Grazi GL, Pierangeli F, Gozzetti G. Spontaneous subcapsular rupture of hepatic haemangioma. *Eur J Surg.* 1995;161(9):687-9.
13. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World JSurg.* 1995;19(1):19-24.

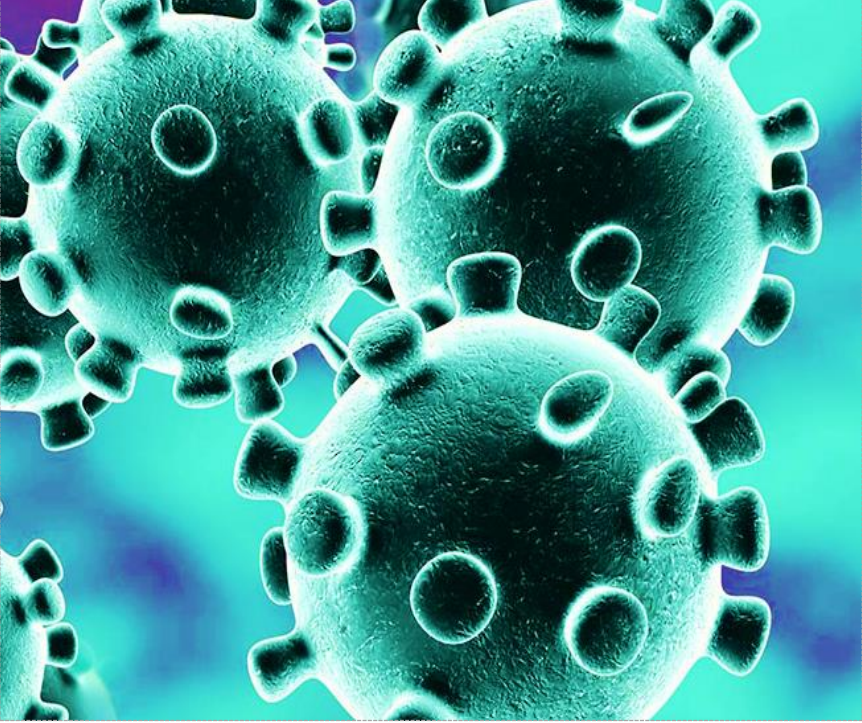
14. Haitjema T, Westermann CJ, Overtoom TT, Timmer R, Disch F, Mauser H, Lammers JW. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) : new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med.* 1996 8;156(7):714-9.
15. Perkins AB, Imam K, Smith WJ, Cronan JJ. Color and power Doppler sonography of liver hemangiomas: a dream unfulfilled? *J Clin Ultrasound.* 2000;28(4):159-65
16. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, Livingstone A, Molina E, Franceschi D, Badalamenti S, Jeffers L, Tzakis A, Schiff ER. Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg.* 2001;67(2):173-8.
17. Leifer DM, Middleton WD, Teefey SA, Menias CO, Leahy JR. Follow-up of patients at low risk for hepatic malignancy with a characteristic hemangioma at US. *Radiology.* 2000;214(1):167-72.
18. Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol.* 2002;12(3):537-
19. Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, Schuessler G, Ott M, Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology.* 2007;45(5):1139-45.
20. Yamashita Y, Ogata I, Urata J, Takahashi M. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with dynamic CT findings. *Radiology.* 1997;203(1):121-5.
21. Kim T, Federle MP, Baron RL, Peterson MS, Kawamori Y. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3cm with three-phase helical CT. *Radiology.* 2001;219(3):699-706.
22. el-Desouki M, Mohamadiyah M, al-Rashed R, Othman S, al-Mofleh I. Features of hepatic cavernous hemangioma on planar and SPECT Tc-99m-labeled red blood cell scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1999;24(8):583-9.
23. Belli L, De Carlis L, Beati C, Rondinara G, Sansalone V, Brambilla G. Surgical treatment of symptomatic giant hemangiomas of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(6):474-8.
24. Davies R. Haemorrhage after fine-needle aspiration biopsy of an hepatic haemangioma. *Med J Aust.* 1993 1;158(5):364.

25. Pietrabissa A, Giulianotti P, Campatelli A, Di Candio G, Farina F, Signori S, Mosca F. Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver. *Br J Surg.* 1996;83(7):915-8.
26. Lau WY, Fu XH, Lai EC, Yao XP, Chu KJ, Cheng SQ, Shen F, Wu MC. Enucleation of liver hemangiomas: is there a difference in surgical outcomes for centrally or peripherally located lesions? *Am J Surg.* 2009;198(2):184-7.
27. Seo HI, Jo HJ, Sim MS, Kim S. Right trisegmentectomy with the retroabdominal approach after transarterial embolization for giant hepatic hemangioma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3437-9.
28. Longeville JH, de la Hall P, Dolan P, Holt AW, Lillie PE, Williams JA, Padbury RT. Treatment of a giant haemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant: a case report. *HPB Surg.* 1997;10(3):159-62.
29. Gaspar L, Mascarenhas F, da Costa MS, Dias JS, Afonso JG, Silvestre ME. Radiation therapy in the unresectable cavernous hemangioma of the liver. *Radiother Oncol.* 1993;29(1):45-50.
30. Huang XQ, Huang ZQ, Duan WD, Zhou NX, Feng YQ. Severe biliary complications after hepatic artery embolization. *World J Gastroenterol.* 2002;8(1):119-23.
31. Jain V, Ramachandran V, Garg R, Pal S, Gamanagatti SR, Srivastava DN. Spontaneous rupture of a giant hepatic hemangioma - sequential management with transcatheter arterial embolization and resection. *Saudi J Gastroenterol.* 2010;16(2):116-9.
32. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, Tibballs J, vanden Driesen R, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 19



**Akut Kolonik Divertikülitte Kişiyeye Özel Tedavi Yaklaşımı
(Nazım Güreş, Server Sezgin Uludağ)**

Akut Kolonik Divertikülitte Kişiyeye Özel Tedavi Yaklaşımı

Nazım Güreş¹, Server Sezgin Uludağ²

¹Balıkesir Şehir Hastanesi,

E-mail: guresnazim@yahoo.com

²İ.Ü-Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

E-mail: sszgn.uludag@gmail.com

1. Epidemiyoloji ve Patogenez

Divertikülozis, gastrointestinal kanalda bir veya daha fazla divertikülün görülmesi ile karakterize bir durumdur ve sıklıkla inen kolon ve sigmoid kolonda görülür. Kolonik divertikülozis batı toplumlarında çok yaygın görülmektedir ve kolonoskopide en sık rastlanan bulgudur. Prevalansı gittikçe artmaktadır ve 60 yaş üzeri Amerikalıların % 50 'den fazlasında görülmektedir. Divertikül ve çevreleyen dokuların akut inflamasyonu, akut divertikülit olarak adlandırılır. Akut kolonik divertikülitte (AKD) divertiküler sac'ın fekalit tarafından tıkanması mukoza irritasyonuna yol açar ve bu durum düşük dereceli inflamasyon, konjesyon ve daha fazla obstrüksiyona neden olur. Divertikülozis varlığında yaşam boyu divertikülit gelişme riski %10-25 olarak bildirilmektedir. Kolon duvarı yapısı ve motilitesi, diyet (düşük lif ile beslenme) , yaşam biçimi (obesite ve fiziksel aktivite azlığı) , kullanılan ilaçlar, düşük D vitamini düzeyleri, genetik faktörler ve bağırsak florası AKD patofizyolojisinde rol oynayan faktörlerdir (1-4).

2. Klinik ve Tanı:

AKD, kolon duvarında kalınlaşma ve perikolonik inflamatuvar değişimlerle sınırlı olan nonkomplike AKD olarak veya apse, peritonit, obstrüksiyon, striktür ve fistül gibi komplikasyonlarla seyreden komplike AKD şeklinde klinik bulgu verebilir. AKD bulunan hastaların yaklaşık %12-15 'sinde komplike divertikülit gelişmektedir. En sık rastlanan komplikasyon flegmon veya absedir; bunu, peritonit, obstrüksiyon, striktür ve fistül izler. Nonkomplike AD 'lerin %5 inde hafif karın ağrıları devam eder ve CT'de enflamasyon bulguları varlığını sürdürür (smoldering divertikülit) .AKD atağı geçiren hastaların %15-30 'unda divertikülit atağı tekrar eder. Çoğu ciddi komplikasyon ilk atağı takiben olur. İki veya daha fazla atak geçirenlerde fistül formasyonu riski artar (5-7) .

Hastalar genellikle ani başlangıçlı ve aralıksız devam eden sol alt kadranda ağrısı ile başvururlar. Divertikülozis veya divertikülit hikayeleri bulunabilir.

Hastalar febril veya afebril olabilirler. Anoreksi, konstipasyon, dizüri, bulantı – kusma, diyare gibi semptomlar bulunabilir. Taşikardi ve hipotansiyon varlığı komplike divertikülit düşündürür. Fizik muayenede sol alt kadranda hassasiyet bulunması AKD düşündürür. Rebound hassasiyet, rijidite ve bağırsak peristaltizminin kaybolması ise peritonite işaret eder (8) .

AD ile başvuran hastalarda genellikle lökosit (WBC) ve CRP düzeyleri yüksektir. WBC ve CRP düzeyleri AKD’de orta düzeyde yüksek iken; apse gibi bir komplikasyon varlığında daha yüksek seviyelere ulaşır. Bununla beraber, bazen normal olabilen WBC ve/veya inflamatuvar marker düzeyleri komplike divertikülit olasılığını dışlamaz (3) .

Ultrasonografi (US) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ‘nin AKD ‘i saptamadaki sensitivesi anlamlı fark göstermemektedir; ancak, BT’nin tanıdaki spesifitesi daha yüksektir. MRG ve kontrast enema’nın US ve BT’ye üstünlükleri ve rutinde kullanımları yoktur. Akut fazda kolonoskopinin yeri yoktur. Kolonoskopi genellikle akut atağı takiben 6 hafta sonra kolonik malignensi ayırımı için yapılır (9).

AKD’de perfore divertikülitin şiddetini derecelendirmek için Hinchey ve ark. tarafından intraoperatif bulgulara dayanılarak geliştirilen klasifikasyon basitliği ve prognostik değerinin yüksekliği ile geçerliliğini korumaktadır (tablo.1). Ancak, BT bulguları ile sınırlı korelasyon göstermesi nedeniyle çeşitli modifikasyonları geliştirilmiştir ve en sık kullanılanı Wasvary ve ark tarafından geliştirilenidir (tablo.2) (10).

Tablo.1: Hinchey Klasifikasyonu

- I- Perikolik Apse
- II- Uzak Apse (pelvik veya retroperitoneal)
- III- Genel Pürülan Peritonit
- IV- Fekal Peritonit

Tablo.2: Modifiye Hinchey Klasifikasyonu (Wasvary)

- Ia- Sınırlı Perikolik İnflamasyon ve Flegmon
- Ib- Sınırlı Perikolik Apse (Sigmoid mezokolon içinde)
- II- Pelvik, Uzak İntraabdominal veya İntraperitoneal apse
- III- Generalize Pürülan Peritonit
- IV- Fekal Peritonit

3. Tedavi

3.1. Akut Komplike Olmayan Kolonik Divertikülit (Hinchey I) :

Geleneksel olarak bağırsak istirahati veya sıvı gıdaların alımı ve 7-10 gün geniş spektrumlu antibiyoterapi verilmesi bu hastalarda %85-100 oranında rapor edilen klinik iyileşme sağlar. Komorbidesi olmayan, oral alımı iyi olan nonkomplike divertikülitli hastalar ayaktan da efektif bir şekilde takip ve tedavi edilebilirler. Nonkomplike divertikülitli bulunan hastalarda gözlem ve antibiyoterapiyi karşılaştıran iki geniş randomize klinik araştırmada (AVOD ve DIABOLO) rekürrens, komplikasyon, cerrahi ve kolorektal kanser gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Rebekah J ve ark randomize çalışmasında da antibiyoterapinin hastanede nonkomplike divertikülitli hastalarda hastanede yatış süresini azaltmadığı sonucu çıkmıştır. Antibiyoterapiyi immun yetmezliği bulunan ve sepsisteki hastalara önermektedirler (11,12) .

3.2. Perikolonik Apse (Hinchey II) :

Küçük perikolonik apseler için antibiyoterapi yeterli olmakla beraber daha büyük çaplı (>1 cm) apseler için drenaj önerilmektedir. Perkütan drenaj cerrahi müdahale ve stoma gereksinimini azaltan güvenli bir seçenektir. Ancak büyük çaplı apselerde (>3-5 cm) etkinliği düşmektedir ve cerrahi drenaj gerekebilmektedir. Başlangıç tedavisini takiben rekürrensler görülebilmektedir; ancak, rekürrenslerin çoğu da konservatif olarak tedavi edilebilmektedir (11,13).

3.3. Pürülan Peritonitle Beraber Perfore Divertikülit (Hinchey III) :

Laparoskopik lavaj (LL) ve klasik Hartmann Procedürünü (HP) kıyaslayan çalışmalarda morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. LL grubunda stoma olmaması ve yara kaynaklı problemlerin olmaması ön plandadır. Ancak, LL grubunda postoperatif tekrar müdahale gereksinimi daha fazla bulunmuştur. LL, fekal kontaminasyon ve açık kolonik perforasyon varlığında elverişli değildir. Bu nedenle karar vermeden önce transanal karbondioksit veya hava insuflasyonu yoluyla test yapılmalıdır. Cerrahi gerektiren hastalarda da HP ve Sigmoid Rezeksiyon ve Primer Anastomoz (SRPA) sonuçları karşılaştırılmıştır. SRPA grubunda mortalite ve major postoperatif komplikasyon oranı daha az görülmektedir. SRPA uygulanan hastaların yoğun bakım ve genel hastanede kalım süreleri de daha azdır (11,14-15) .

3.4. Fekal Peritonitle Beraber Pürülan Peritonit (Hinchey IV) :

Ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir durumdur. Şoktaki anstabil hastalarda HP hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Defonksiyone stoma ve

restoratif tedavi, inotrop tedavi almayan hemodinamik olarak stabil hastalarda uygulanabilir. Ciddi iskemik kolostomi riski olan ve postoperatif ventilatör gereksinimi olacak hastalarda, hastalıklı segmentin çıkarılması ve fekal pürülan kontaminasyonun yıkanması ile yapılan hasar kontrol cerrahisi bir opsiyon olabilir. Bu hastalara destek tedavisini takiben ilk operasyonu takiben 28-48 saat sonra uç kolostomi yapılabilir (11, 14-15).

4. Kaynaklar

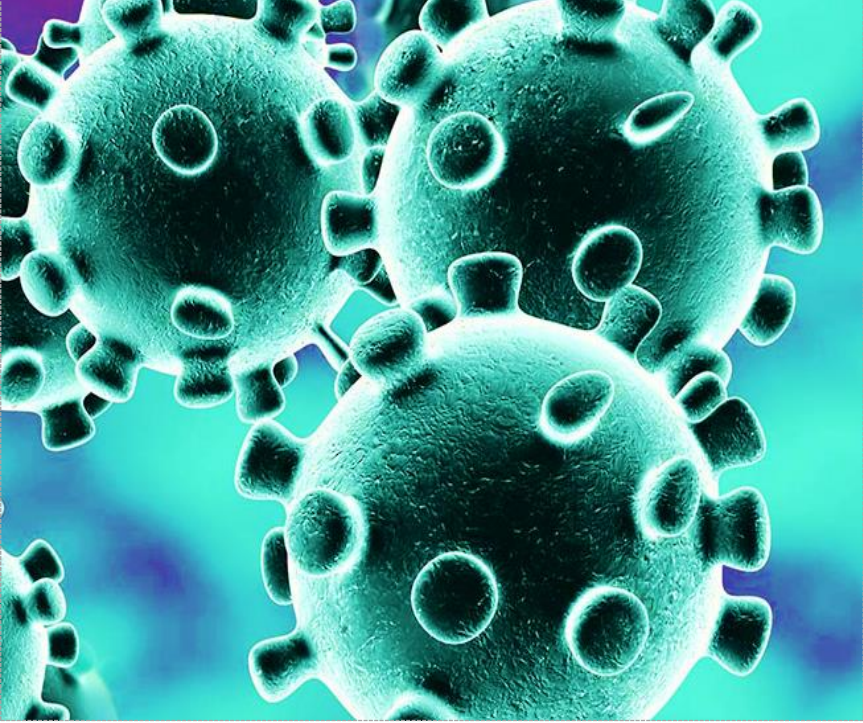
1. Sugi MD, Sun DC, Menias CO, Prabhu V, Choi HH. Acute diverticulitis: Key features for guiding clinical management. *Eur J Radiol.* 2020 Jul;128:109026. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109026. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32422553.
2. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1282-1298.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.033. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30660732; PMCID: PMC6716971.
3. Swanson SM, Strate LL. Acute Colonic Diverticulitis. *Ann Intern Med.* 2018 May 1;168(9):ITC65-ITC80. doi: 10.7326/AITC201805010. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):640. PMID: 29710265; PMCID: PMC6430566.
4. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. *Gut Liver.* 2018 Mar 15;12(2):125-132. doi: 10.5009/gnl16552. PMID: 28494576; PMCID: PMC5832336.
5. Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA Clinical Practice Update on Medical Management of Colonic Diverticulitis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Feb;160(3):906-911.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.059. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279517; PMCID: PMC7878331.
6. Shah SD, Cifu AS. Management of Acute Diverticulitis. *JAMA.* 2017 Jul 18;318(3):291-292. doi: 10.1001/jama.2017.6373. PMID: 28719679.
7. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA.* 2014 Jan 15;311(3):287-97. doi: 10.1001/jama.2013.282025. PMID: 24430321.
8. Wilkins T, Embry K, George R. Diagnosis and management of acute diverticulitis. *Am Fam Physician.* 2013 May 1;87(9):612-20. PMID: 23668524.

9. Bugiantella W, Rondelli F, Longaroni M, Mariani E, Sanguinetti A, Avenia N. Left colon acute diverticulitis: an update on diagnosis, treatment and prevention. *Int J Surg.* 2015 Jan;13:157-164. doi: 10.1016/j.ijso.2014.12.012. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25497007.
10. Barat M, Dohan A, Pautrat K, Boudiaf M, Dautry R, Guerrache Y, Pocard M, Hoeffel C, Eveno C, Soyer P. Acute colonic diverticulitis: an update on clinical classification and management with MDCT correlation. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Sep;41(9):1842-50. doi: 10.1007/s00261-016-0764-1. PMID: 27138434.
11. Zaborowski AM, Winter DC. Evidence-based treatment strategies for acute diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar;36(3):467-475. doi: 10.1007/s00384-020-03788-4. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33156365.
12. Jaung R, Nisbet S, Gosselink MP, Di Re A, Keane C, Lin A, Milne T, Su'a B, Rajaratnam S, Ctercteko G, Hsee L, Rowbotham D, Hill A, Bissett I. Antibiotics Do Not Reduce Length of Hospital Stay for Uncomplicated Diverticulitis in a Pragmatic Double-Blind Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;19(3):503-510.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.049. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240832.
13. Buchwald P, Dixon L, Wakeman CJ, Eglinton TW, Frizelle FA. Hinchey I and II diverticular abscesses: long-term outcome of conservative treatment. *ANZ J Surg.* 2017 Dec;87(12):1011-1014. doi: 10.1111/ans.13501. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27062439.
14. Cirocchi R, Di Saverio S, Weber DG, Taboła R, Abraha I, Randolph J, Arezzo A, Binda GA. Laparoscopic lavage versus surgical resection for acute diverticulitis with generalised peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2017 Feb;21(2):93-110. doi: 10.1007/s10151-017-1585-0. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28197792.
15. Halim H, Askari A, Nunn R, Hollingshead J. Primary resection anastomosis versus Hartmann's procedure in Hinchey III and IV diverticulitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jul 11;14:32. doi: 10.1186/s13017-019-0251-4. PMID: 31338117; PMCID: PMC6625026.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 20



**Ulusal ve Uluslararası Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri
(Merve İnce Palamutoğlu, Recep Palamutoğlu)**

Ulusal ve Uluslararası Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri

Merve İnce Palamutoğlu¹, Recep Palamutoğlu²

¹*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,*

E-mail: merve.palamutoglu@afsu.edu.tr

²*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,*

E-mail: recep.palamutoglu@afsu.edu.tr

1. Giriş

İnsanların büyümesi, gelişmesi ve sağlığını koruyarak yaşamlarını devam ettirebilmeleri için yeterli ve dengeli beslenmeleri gereklidir. Bu sebeple gıdalarla karşılanacak bu gereksinim için güvenli gıda tüketimi zorunlu hale gelmiştir. İnsan yaşamının temelini oluşturan gıdaların tüketilinceye kadar ki geçen tüm üretim, işleme, muhafaza gibi aşamalarında hijyenik şartların yeterince sağlanamaması nedeniyle sağlık için zararlı hale gelen gıdalar tehlike oluşturabilmektedir. Bu nedenle üretimden tüketime kadarki sürecin tüm aşamalarında gıdanın güvenilirliği sağlanmalıdır (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015). Gıda güvenliği tüketiciler ve gıda işletmecileri için önemli bir konudur. Gıdaların güvensiz hale gelmesi gıda kaynaklı hastalıklara ve en kötü durumda ölüme neden olabilmektedir (Trienekens, 2006).

Gıda güvenliği, gıdanın kullanım amacına göre hazırlandığında ve/veya yenildiğinde tüketim noktasında tüketiciye zarar vermeyeceğini ifade etmektedir (Mensah & Julien, 2011). Günümüzde göçlerin artması ve iletişimdeki hızlı gelişmeler, işlenmemiş ve/veya işlem görmüş gıda ürünlerinin kullanımını büyük ölçüde artırmıştır. Temin edildikleri kaynaklardan başlayarak tüketime kadar geçen ve gıda zinciri olarak adlandırılan bu aşamalarda gıdalar birçok madde ve malzeme ile temas etmekte ve farklı işlemlere tabi tutulmaktadırlar. Bu sebeple insan sağlığı üzerinde doğrudan etkileri bulunmaktadır. Gıda kaynaklı oluşabilecek hastalıkların çoğu, çiftlikten sofraya kadar geçen aşamalarda titiz davranmak ve sistematik şekilde kontrol etmek suretiyle önlenmektedir (Seven & Türker, 2003).

Güvenli gıda; amaçlandığı biçimde hazırlandığında, fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri bakımından insan tüketimine uygun ve besin değerini kaybetmemiş gıdalardır. Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda Ve Yem Kanunu göre; Gıda Güvenliği: “Gıdalarda olabilecek fiziksel, kimyasal,

biyolojik ve her türlü zararların bertaraf edilmesi için alınan tedbirler bütünü” olarak tanımlanmaktadır. Gıda Kodeksi Komisyonu (CAC) tarafından ise “sağlıklı ve kusursuz gıda üretimini sağlamak amacıyla gıdaların; üretim, işleme, muhafaza ve dağıtımları sırasında gerekli kurallara uyulması ve önlemlerin alınması” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama günümüzde, “çiftlikten sofraya gıda güvenliği” olarak ifade edilmektedir (Artık, Poyrazoğlu, & Konar, 2013; Artık, Şanlıer, & Ceyhun Sezgin, 2017; Baş, 2004; Bilici, 2008; Bilici, Uyar, Beyhan, & Sağlam, 2008; Çopur, Yonak, & Şenkoyuncu, 2010).

Gıda güvenliğinin sağlanması karmaşık, uzmanlık gerektiren, süreklilik isteyen ve maliyet oluşturan bir iş olması nedeniyle gıda ürünleri üreten, işleyen, tedarik eden veya dağıtan kuruluşlar, gıda güvenliğinin standartlaştırılmış kontrolünü sağlayabilmeleri amacıyla yönetim sistemlerine ihtiyaç duymuşlardır. Gıda işletmelerinin gıda güvenliğini sağlamak amacıyla; ilke, prosedür ve faaliyetlerini yönetmesine ve sürekli olarak geliştirmeye yönelik, etkinliği kanıtlanmış çerçeve programlarına Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi (GGYS) denir. GGYS ile sağlığa zararlı olan bir gıdanın üretiminden sonra uygulanması gereken yaklaşımlardan ziyade hammadde alımından başlayarak üretim süreci ve pazara çıkışındaki her aşamada önleyici tedbirlerin alınarak insan sağlığına zararlı olacak gıdanın üretilmesinin önüne geçilebilmektedir (Koçak, 2007). GGYS uygulanmasını zorunlu kılmak, gıdanın doğası, tüketilmeden önce güvenliğinin belirlenmesiyle ilgili zorluk ve gıda güvenliği başarısızlığının insan hayatı üzerine potansiyel olarak yıkıcı etkileri göz önüne alındığında, birçok kişi tarafından gıda güvenliğini sağlamanın en kesin yollarından biri olarak görülmüştür (Mensah & Julien, 2011). Küreselleşen dünyamızda gelişmenin sürekliliği, tüketicilerin gıda güvenliği konusunda artan farkındalığı, müşteri memnuniyetinin artması, rekabette üstünlük, koşulların değişimine uyum kabiliyetinin gelişmesi sebebiyle gıda üreten firmaların GGYS sahip olmaları için pek çok neden bulunmaktadır (Çalıcıoğlu, 2013; Mensah & Julien, 2011; Seven & Türker, 2003).

2. Gıda Güvenliği Yönetim Sistemlerinin Tarihçesi

Gıda güvenliğinin tarihsel gelişimi:

- Birleşmiş Milletler nezdinde iki uzmanlık kuruluşu, Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) 1945’te, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1948’de kurulmuştur.
- 1959-1960: İlk çalışmalar; NASA (Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi)’nin, bir uzay görevi sırasında astronotları etkileyebilecek hastalıkların kökenlerine ilişkin değerlendirmesinde en önemlilerinin gıda zehirlenmesinden kaynaklananların olduğu belirlenmiştir.

Pillsbury şirketi, NASA, ABD ordusu ve ABD Hava Kuvvetleri Uzay Laboratuvarı proje ekibinin yürüttüğü çalışmalarla temel ilkeleri belirlenmiştir.

- CAC, 1962 yılında Birleşmiş Milletler FAO ve WHO tarafından düzenlenen gıda için yasal standartlar konulu bir konferansta kurulmuştur.
- FAO ve WHO, CAC'da 1963'te HACCP prensiplerini yayımlamıştır.
- 1971 yılında HACCP sistemi Pillsbury şirketi tarafından gıda güvenliği konferansında ilk kez halka tanıtılmış ve ABD'de gıda endüstrisinde uygulanmaya başlanmıştır.
- Pillsbury şirketi 1972'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi'ne (FDA) "HACCP" başlıklı ilk eğitim programını organize etmiştir.
- 1973 yıllarında NASA astronotları için yürütülen gıda tüketiminde sıfır hata projesiyle HACCP kavramı literatüre girmiştir.
- 1985 yılında Uluslararası Bilimler Akademisi (National Academy of Science-NAS) HACCP sisteminin gıdalardaki mikrobiyal kaynaklı tehlikelerden korunmak için önleyici bir sistem olduğunu yayınlarak tavsiye etmesiyle, önemi dünya çapında duyulmasını sağlamıştır.
- 1988'de Uluslararası Gıdalarda Mikrobiyolojik Spesifikasyonlar Komisyonu (ICMSF) gıda güvenliği programlarında hijyenik ve mikrobiyolojik kalite kontrolünde temel olarak HACCP sisteminin kullanılmasını tavsiye etmiştir.
- 1991'de Uluslararası FAO-WHO ortak uzmanlarından oluşan "Codex Alimentarius Committee on Food Hygiene - Gıda Kodeksi Gıda Hijyeni Komitesi" HACCP sisteminin uluslararası uygulanabilirliğinin sağlanabilmesi için kılavuz hazırlama girişimi başlatmıştır. Haziran 1993'te HACCP'in "Gıda Maddelerinin Hijyeni" direktifi ile yasal olarak Avrupa Birliği (AB) üyesi ülkelerin kanunlarında yer alarak 1996'da HACCP'in Avrupa'da yasal bir zorunluluk haline getirilmiştir.
- 1997'de CAC, yedi HACCP ilkesini yenilemiş ve kabul etmiştir. Gıda piyasası tarafından HACCP ilkelerine dayalı İngiliz Perakende Konsorsiyumu (BRC- British Retails Concorcium), Uluslararası Gıda Standardı (IFS- International Food Standards) gibi çeşitli gıda güvenliği standartları getirilmiştir.
- Türkiye'de ise 16 Kasım 1997 tarihi itibarı ile Türk Gıda Kodeksi ile gıda sektöründe HACCP zorunlu hale getirilmiştir. 09.06.1998

tarihinde yayınlanarak yürürlüğe giren “Gıdaların Üretimi ve Denetlenmesine Dair Yönetmelik” de HACCP gerekliliği belirtilmiştir. Yine aynı yönetmelik ile 15.11.2002 tarihinden geçerli olmak üzere; başta et, süt ve su ürünleri işleyen işletmeler olmak üzere, gıda üreten diğer işletmelerin de kademeli olarak HACCP sistemini uygulamaları zorunlu tutulmuştur.

- 3 Mart 2003: TS 13001 “Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktalarına (HACCP) Göre Gıda Güvenliği Yönetimi-Gıda Üreten Kuruluşlar ve Tedarikçileri İçin Yönetim Sistemine İlişkin Kurallar” adıyla HACCP standardı yayımlanmıştır.
- 30 Mart 2005: 5179 sayılı kanuna göre “Gıda ve Gıda ile Temasta Bulunan Madde ve Malzemelerin Piyasa Gözetimi, Kontrolü ve Denetimi ile İşyeri Sorumluluklarına Dair Yönetmelik” ile gıda üretim ve satış yerlerinde HACCP standartları zorunlu hale getirilmiştir.
- WHO, FAO, CAC ve Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO-International Organization for Standardization) çalışma grubu iş birliği ile 1 Eylül 2005 yılında ISO 22000:2005 “Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi-Gıda Zincirinde Yer Alan Kuruluşlar İçin Şartlar” standardı yayımlanmıştır.
- 24 Nisan 2006 tarihinde TSE (Türk Standartları Enstitüsü) Teknik Kurulu tarafından “TS EN ISO 22000:2005-Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri-Gıda Zincirindeki Tüm Kuruluşlar İçin Şartlar” standardı yayımlanmıştır. Buna bağlı olarak TS 13001 Standardı iptal edilmiştir. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ise gıda işletmelerinde HACCP ilkelerini uygulama ve sürdürmeyi zorunlu kılmıştır.
- 17 Aralık 2011: 28145 sayılı resmî gazetede Gıda Hijyeni Yönetmeliği yayımlanmıştır.
- TS 13027, “Gıda üretim ve satış yerlerinde hijyen ve sanitasyon için genel kurallar standardı” Mart 2018 tarihinde yenilenerek yayımlanmıştır.
- Ocak 2018 tarihinde ilk Türk Standardı olan TS 13811 Hijyen ve Sanitasyon Yönetim Sistemleri yayımlanmıştır.
- Haziran 2018 tarihinde, ISO 22000:2018 “Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri-Gıda zincirindeki herhangi bir organizasyon için gereksinimleri” şeklinde revize edilerek yayımlanmıştır (Anonim, 2018c, 2018d, 2018b, 2021b; Balçık Mısır, 2008; Başaran, 2015; Bucak, 2011; Eren & Şener, 2017; Papademas & Bintsis, 2010).

3. Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri Hakkında Genel Bilgi

Gıdanın çiftlikten sofraya kadar tüm gıda zinciri boyunca fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik tehlikelere karşı güvenli bir şekilde üretiminin ve tüketiminin sağlanması amacıyla dünyada ve Türkiye’de “Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri” olarak adlandırılan bir dizi araç uygulamaya koymuşlardır (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015).

İyi Tarım Uygulamaları (GAP-Good Agricultural Practice), güvenli ve sağlıklı ürün elde etmek ve olumsuz etkiyi en aza indirmek için birincil üretimde izlenmesi gereken uygulamaları içermektedir. GAP, çevreye duyarlı ve asgari hijyen ve hayvan refahı standartlarını karşılayan, verimliliği ve kaliteyi artıran ve yaygın kabul gören tarım uygulamaları olarak tanımlanmaktadır. GAP, çevre bilincinin artmasıyla, tüketici taleplerinin cevaplanabilmesi ve gıda güvenliğinin sağlanabilmesi gibi çeşitli nedenlerle başlatılmıştır (Anonim, 2007). GAP sistemleri, üretim ve depolama için asgari standartları sağlamayı amaçlayan tarımsal uygulamalar için bir dizi kılavuz içermektedir. Diğerlerinin yanı sıra haşere yönetimi (pestisitlerin optimum kullanımı), gübre işleme, su kalitesinin korunması, işçi ve tarla temizliği, hasat sonrası işleme ve nakliye için de kılavuzlardır. Son yıllarda belgelendirme, şikâyet ve geri çağırma prosedürleri, etiketleme vb. gibi yönetsel yönlere artan bir önem verilmektedir (Trienekens, 2006).

İyi Üretim Uygulamaları (GMP-Good Manufacturing Practice), çeşitli üretim tesisleri tarafından üretilen malların, belirlenen kalite standartlarına göre tutarlı bir şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan bir sistemdir. Kozmetikten farmasötik ürünlere ve özellikle gıda alanlarındaki ürünlerin kalitesinin sağlanması için hammadden, ürün geliştirme, üretim, ambalajlama, muhafaza ve dağıtım aşamalarının tümünde kesintisiz uygulanması gereken bir ön koşul programıdır. GMP, üretilen ürünlere zarar verebilecek potansiyel risklere karşı koruma sağlayabilmek amacıyla üretim sürecinin her yönü için koruyucu önlemler içermektedir (Çopur et al., 2010).

İyi Hijyen Uygulamaları (GHP-Good Hygienic Practice), güvenli ve uygun gıda sağlamak için gıda zincirinin herhangi bir aşamasında uygulanan temel önlemler ve koşullar ile ilgilidir. GHP, tüketicilere güvenli gıda sağlamak için gıdaların kontaminasyonunu önlemeye yönelik gereklilikler bütünüdür. GHP, riskleri azaltmak için HACCP tabanlı bir yaklaşım önermektedir. Gıdanın güvenli ve insan tüketimine uygun olmasını sağlama hedefine ulaşmak için gıda zinciri boyunca (birincil üretimden nihai tüketiciye kadar) geçerli gıda hijyeninin temel ilkelerini uygulamayı amaçlamaktadır (Anonim, 2007).

İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP-Good Laboratory Practice), laboratuvar çalışmalarında kalite güvenliğini sağlamak üzere tanımlanmış ve kurallara bağlanmıştır. Kalite güvence sistemlerinin tamamlayıcı öğelerinden

biri olan GLP, laboratuvar koşullarının ve işleyişinin iyileştirmesi çalışmalarının bir uygulamasıdır (Artık et al., 2017).

“Hazard Analysis of Critical Control Points”, kelimelerinin baş harflerinden oluşan ve “Kritik Kontrol Noktalarında Tehlike Analizi” olarak tanımlanan HACCP (TS 13001) sistemi üretim sürecini kontrol etmek için tasarlanmıştır ve ilkelere ve önleyici kavramlara dayanmaktadır. Gıdaların üretimi, işlenmesi, muhafazası, dağıtımı ve pazarlaması sırasında oluşabilecek ve tüketici sağlığını tehdit edebilecek mikrobiyolojik, kimyasal veya fiziksel nitelikte olabilen tehlikelerin kontrol edilebileceği nokta veya aşamaların belirlenmesi yoluyla etkin bir kontrolü garanti eden tedbirlerin uygulanması amaçlayan bir gıda güvenliği sistemidir (Anonim, 2021a; Artık et al., 2017).

HACCP, doğabilecek tehlikeleri tanımlayıp, değerlendirip ve kontrol ederek tehlikelerin oluşmadan önlenmesini amaçlamaktadır (Baş, 2004; Eren & Şener, 2017; Seven & Türker, 2003). HACCP sisteminin amacı, birincil üreticiden ürünün son tüketicisine kadar tüm gıda üretim zincirini kapsayan bir kalite sisteminin uygulanmasıyla gıda güvenliğini garanti etmektir (QUALEB, 2007). HACCP sisteminin en önemli prensibi tehlike analizidir. Bu aşamadaki herhangi bir hata veyahut eksiklik HACCP planının doğru bir şekilde sürdürülmesini engellemektedir. Buna göre öncelikle tüm fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik tehlikelerin tanımlanması gerekmektedir. Bunlar, gıdalar vasıtasıyla sağlığı tehdit eden potansiyel tehlikeleri oluşturmaktadır. Tehlike analizinin yapılması için HACCP planının ayrıntılı bir şekilde hazırlanarak gıda üretimi ve servisinin her bir aşamasında bu planının uygulanması sağlanmalıdır (Artık et al., 2017). HACCP yedi temel ilkedен oluşmaktadır ve hükümetler, ticari kuruluşlar ve gıda işletmelerince evrensel kabul görmüş bir yaklaşımdır. Sistemde izlenmesi gereken yedi ilke şu şekildedir;

1. Tehlike analizinin yapılması,
2. Kritik kontrol noktalarının belirlenmesi,
3. Kritik limitlerin belirlenmesi,
4. Kontrol ve izleme sisteminin kurulması,
5. Düzeltici faaliyetlerin oluşturulması,
6. Doğrulama prosedürlerinin oluşturulması,

7. Dokümantasyonun oluşturulması (Artık et al., 2013, 2017; Papademas & Bintsis, 2010).

HACCP standartları, süreç içinde ISO tarafından geliştirilerek 1 Eylül 2005 tarihinde ISO 22000 “Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri-Gıda Zincirinde Yer Alan Kuruluşlar İçin Şartlar” standardı yayımlanmıştır. TSE, ISO 22000 standardını 24 Nisan 2006 tarihinde kabul ederek TS 13001 (HACCP) standardını iptal etmiştir (Artık et al., 2017; Bucak, 2011).

Gıda güvenliğini sağlamak ve belgelendirmek üzere çeşitli ülkelerde HACCP standardının yanında BRC, IFS gibi standartlar kullanılmaktadır. BRC ve IFS; hammadde tedarikçileri, yem üreticileri, gıda alanında faaliyet gösteren nakliye firmaları, ambalaj üreticileri, temizlik kimyasalları üreticileri gibi sektörlerle ait tedarikçiler ile depolama ve taşıma gibi hizmet veren gıda sektörü firmaları tarafından da kullanılabilir. Standartlar arasındaki en büyük fark, bunların farklı coğrafi bölgelerdeki farklı paydaşlara ait olmaları ve bazıları değer zincirlerindeki farklı işlevsel düğümlerdeki zincir katılımcılarına uyarlanabilecek genel gereksinimleri belirlemeye çalışırken, bazıları da birincil gıda üreticilerine veya gıda işlemcilerine özeldir (Mensah & Julien, 2011).

BRC, Birleşik Krallık perakendecilerinin ve marka üreticilerinin ihtiyaçlarına cevap vermek amacıyla 1998 yılında oluşturulmuş bir standarttır (Schulze, Albersmeier, Gawron, Spiller, & Theuvsen, 2008). BRC standardı oluşturulmadan önce perakendeciler ayrı ayrı denetimler yapıyorlardı. BRC ile ortak denetimler sayesinde maliyetlerin düşmesi sağlamıştır (Trienekens, 2006). Standart, dünya çapında (Avrupa ve Kuzey Amerika'da) popülerlik kazanmıştır (Mensah & Julien, 2011). Ürünler ve ambalaj malzemeleri için gerekli şartları da içeren, gıda ürünleri tedarik eden şirketlerin denetimi için ortak bir temel sağlayarak, perakendecilerin yasal yükümlülüklerini yerine getirmelerine ve tüketicinin korunmasına yardımcı olmak için geliştirilmiştir (Manning & Baines, 2004). Bu standardın hedefi; gıda üretiminde kalite yönetimi ve HACCP prensiplerini birleştirerek, perakendecilerin yasal yükümlülüklerini yerine getirmelerini sağlamak ve nihai olarak tüketicilerin sağlığını korumalarına yardımcı olmaktır. Perakendeciler yasal olarak tüm makul önlemleri almak ve başarısızlığı önlemek için tüm gerekli özeni göstermekle yükümlüdürler. BRC, tedarikçi standartlarını iyileştirmeyi ve tutarlılık sağlamayı amaçlarken, ürünlerdeki oluşabilecek sorunları önlemeye ve gıda üreticileri için gereken denetim sayısını azaltmaya yardımcı olmaktadır (Chaoniruthisai, Punnakitikashem, & Rajchamaha, 2018; Kotsanopoulos & Arvanitoyannis, 2017).

IFS, gıda ürünü tedarikçilerinin sistematik ve tek tip değerlendirmesini mümkün kılmak için Alman Gıda Perakendecileri (HDE) ile Fransız Gıda Perakendecileri ve Toptancıları (FCD) grubunun bir araya gelerek 2002 yılında oluşturdukları bir standarttır. Gıda perakendecilerine yönelik olarak hazırlanmış bir gıda güvenliği yönetim sistemidir. IFS'nin çoğalmasının ve gelişmesinin ana nedenlerinden biri, Avrupa gıda endüstrisinde

perakendecilere ait özel markaların sayısının artmasıdır. Ürün sorumluluğu mevzuatı, üreticiyi, bir ürünü bir isim, ticari marka veya başka bir ayırt edici işaret ile etiketleyen herhangi bir kişi olarak tanımlamaktadır. Birçok tedarikçi birden fazla perakendeciye teslimat yaptığından, gereksiz çift kontroller yapılmasına ve gıda sektöründe kalite güvencesinin maliyetlerinin artmasına sebep olmuştur. IFS, maliyetleri azaltabilecek ve kaliteyi artırabilecek üçüncü taraf denetimlerine dayalı tarafsız bir araç sağlamıştır. IFS, ISO 9001 kalite yönetim sistemi (KYS) koşullarını karşıladığı gibi HACCP, hijyen ve üretim kontrolünü de kapsamaktadır (Mensah & Julien, 2011; QUALEB, 2007; Schulze et al., 2008).

Gıda Güvenliği Sistemleri Sertifikasyonu (FSSC 22000-Food Safety Systems Certification), gıda güvenliği standartlarını ve gıda üreticileri/işleyicilerine gıda zincirinin bütünlüğü konusunda tüketicinin güvenini sağlamak için ISO 22000:2005 ve PAS 220:2008 (Publicly Available Specifications) ön gereksinim programına dayalı olarak geliştirilmiştir. PAS 220, güvenli gıda üretimi için İngiliz Standartlar Enstitüsü (BSI) tarafından hazırlanmış ön gereksinim koşullarını içeren özel kurallardır (Çalıcıoğlu, 2013; Condrea, Constantinescu, Stanciu, & Constandanche, 2015). ISO 22000 belgesine sahip gıda işletmeleri, PAS 220:2008 uygun olarak ek bir denetim sonrası FSSC 22000 belgesi alabilmektedirler (Mensah & Julien, 2011). 2010 yılında Küresel Gıda Güvenliği Girişimi (GFSI-Global Food Safety Initiative) tarafından gıda güvenliği standardı olarak tanınan FSSC 22000, hem gıda endüstrisindeki üreticiler/işleyiciler hem de perakende zincirleri tarafından onaylanan bir sistemdir. Uygulama ve/veya sistem belgelendirme ve denetimlerden kaynaklanan düşük maliyetler nedeniyle, FSSC, IFS ve BRC sistemlerinin üreticileri/işleyicileri tarafından tercih edilmektedir (Papademas & Bintsis, 2010). FSSC 22000, gıda endüstrisi şirketlerinin, hayvansal gıda ürünleri işleyicileri/üreticileri ve sırasıyla bozulabilir sebzeler ve ayrıca uzun raf ömrüne sahip gıda ürünlerinin işleyicileri/üreticilerinin yanı sıra gıda katkı maddeleri, vitaminler ve biyo-kültürler vb. gıda bileşenleri gibi bileşenlerinin gereksinimlerini karşılamak üzere geliştirilmiştir. Ayrıca FSSC 22000, gıda sektöründe faaliyet gösteren firmaların üretim/işleme yaptıkları için bir parçası olan taşıma ve depolama faaliyetlerini de içermektedir. FSSC geliştirme ile ilgili olarak, Temmuz 2011'de FSSC'nin kapsamı, PAS 223:2011'e (Gıda ambalajlarının üretimi ve sağlanmasında gıda güvenliği için ön koşul programları ve tasarım gereksinimleri) uygun olarak gıda ambalajlarında kullanılan malzeme üreticileri için ve PAS 222:2011 (Hayvanlar için gıda ve yem üretimi için gıda güvenliğine ilişkin ön koşul programları) gerekliliklerine uygun olarak yem üreticileri için Şubat 2012'de genişletilmiştir (Çalıcıoğlu, 2013).

Güvenli Gıda Kalite Standartları (SQF-Safe Food Quality Standards), gıda kalitesi ve güvenliğine odaklanan karar verme sürecinde risk analizini temel alan bir standarttır (Çalıcıoğlu, 2013). SQF Programı, Gıda Pazarlama Enstitüsü'ne (FMI) aittir (Kotsanopoulos & Arvanitoyannis, 2017). SQF Avustralya'da geliştirilmiş ve uluslararası düzeyde kabul görmüştür (Trienekens, 2006). Standart, gıda üretimi ve işlenmesinde yer alan tüm zincir katılımcıları için hem gıda güvenliği hem de kalite yönetimi sertifikalarını birleştirmektedir (Kotsanopoulos & Arvanitoyannis, 2017). SQF, HACCP ve ISO 9001 prensiplerini içermekle birlikte izlenebilirlik ve takip kurallarını da içermektedir (Mensah & Julien, 2011). SQF, tedarik zincirlerinde kalite güvencesini amaçlamaktadır. SQF'nin bir avantajı da ürün etiketine dahil edilebilmesidir. SQF iki norm arasında ayrım yapmaktadır. SQF 1000 birincil üreticilere odaklanır, diğer tüm şirketler SQF 2000'e göre sertifikalandırılmıştır. Bu iki norm arasındaki önemli fark, SQF 2000 şirketlerinin HACCP'e göre çalışması gerekmesidir (Trienekens, 2006).

FSSC 22000, SQF enstitü veya BRC gibi GFSI tarafından tanınan bir standarda yönelik bir sertifika, müşterilere belirli bir gıda güvenliği ve kalitesinin sağlandığı konusunda gerekli güvenceyi sağlamaktadır. Böylece sertifikalı şirkete pazarda güvenilir bir kaynak olarak faydalı konum sunmaktadır. Gıda güvenliği sertifikasyonu, tedarik zincirindeki işlemlerin verimliliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda işletmelerin tedarikçi denetimlerinin sayısını önemli ölçüde azaltmasına olanak tanıyarak gıda güvenliği denetim sürecini daha verimli hale getirmektedir (Kotsanopoulos & Arvanitoyannis, 2017).

ISO 22000, ISO tarafından 2005 yılında geliştirilmiş bir standarttır. Dünyada en popüler ve çok kullanılan gıda güvenliği yönetim sistemidir. ISO 22000, ISO 9001 KYS prensiplerini ve HACCP prensiplerini uyarlayarak tek bir sistemde toplamıştır (Artık et al., 2017). ISO 22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi Standardı; ISO tarafından birçok ülke ile CAC, GFSI, AB Gıda ve İçecek Endüstrileri Konfederasyonu (CIAA), Uluslararası Otel ve Lokantacılar Birliği (IH&RA) ve Dünya Gıda Güvenliği Organizasyonu (WFSO) uzmanlarının birlikte yürüttüğü yoğun çalışmalar neticesinde geliştirilmiştir. Standart İngilizce, Fransızca ve Almanca olarak 1 Eylül 2005 tarihinde yayınlanmıştır. ISO 22000 GGYS; dünya çapında güvenli gıda üretim zinciri sağlamak amacıyla oluşturulmuş uluslararası bir standarttır. ISO22000 standardının yayınlanmasının en önemli gerekçelerinden biri de dış ticarete kullanılan HACCP standardının yanı sıra çeşitli ülkelerin BRC, IFS gibi standartları da ayrı ayrı talep etmesinden dolayı bunların tek çatı altında birleştirilmek istenmesidir. HACCP standartları genel olarak gıda üreticileri tarafından kullanılırken, ISO 22000 tarıma yönelik ihtiyaçlar ile gıda imalatçılarından başlayarak toptancı ve perakendeciler, paketlenme ve üretim malzemeleri üreticileri gibi gıda tedarik zinciri içinde yer alan tüm

doğrudan ve dolaylı her bir işletmeye uygulanabilen bir standarttır. Gıda güvenliği yönetimi için oluşturulan standartların fazla olması karışıklığa neden olmuştur. Bu karışıklığın giderilmesi ve gerekli uyumun sağlanması için ISO 22000 GGYS ortak standart olarak kullanılmaya başlanmıştır (Artık & Konar, 2015; Başaran, 2015; Bucak, 2011; Çopur et al., 2010; Ertürk, 2009; Koçak, 2007). ISO 22000 gıda güvenliği yönetim sistemi uygulama aşamaları, HACCP ile eşleşen 12 aşamalı plan ve 7 ilkeyi kapsamaktadır (Artık & Konar, 2015). ISO 22000, gıdalarla ilgili fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik tehlikeleri tam anlamıyla kontrol altına alan bir yöntemdir. Gelişen teknoloji ile gıda ve tarım ürünlerinde riskler artmaya ve aynı zamanda ortaya çıkan tehlikeler bilimsel olarak daha iyi anlaşılmasına başlanmaktadır. Bu sistem ile problemler ortaya çıkmadan önleyici tedbirler alınarak yiyeceklerin çiftlikten tüketime kadar geçen her aşama kontrol altında tutulur. Uluslararası ticaretin gelişmesi, tüketicinin bilinçlenmesi, gıda ürünleri satın almada çeşitlilik ve farklılık taleplerinin yanı sıra sağlık ve çevre kaygısının artması üreticilerin ve karar alıcıların konuya daha hassas ve bilinçli yaklaşımlarını sağlamaktadır (Artık et al., 2017; Başaran, 2015; Bucak, 2011; Kırdar & Kurşun, 2008). ISO tarafından Haziran 2018'de ISO 22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri standardının yeni versiyonu yayınlanmıştır. Revizyon standardın anlaşılabilirliğini ve kullanılabilirliğini geliştirmiş, gıda tedarik zincirinde yer alan tüm kurumlara uygun hale getirilmiş ve diğer yönetim sistemi standartları ile aynı yapıya ve terminolojiye sahip olmuştur (Anonim, 2018a).

Ulusal gıda güvenliği yönetim sistemlerinden 17 Aralık 2011'de yayınlanan Gıda Hijyen Yönetmeliği, tüketicinin korunması amacıyla gıda işletmecisinin, gıdanın birincil üretiminden son tüketiciye arzına kadar uyması gereken gıda hijyenine ilişkin genel kuralları belirlemektedir. Bu mevzuatımızın en önemli özelliği, gıda işletmecisinin yaptığı işten sorumlu hale geliyor olmasıdır. Bu yaklaşım ile sorumluluk gıda işletmecisine verilmiştir. Sadece gıda üreten fabrikalar ve satış yerleri değil; lokantalar restoranlar gibi toplu tüketim yerleri de bu sorumluluklarla yükümlü kılınmıştır. Gıda Hijyen Yönetmeliği, ithalat ve ihracat kontrolleri ile Hayvansal Gıdalar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliğinin uygulandığı gıda işletmecileri için de geçerlidir (Anonim, 2011).

TSE tarafından hazırlanan TS13001/Mart 2003, "Tehlike Analizi ve kritik kontrol Noktalarına (HACCP) göre Gıda Güvenliği Yönetimi-Gıda Üreten Kuruluşlar ve Tedarikçileri İçin Yönetim Sistemine İlişkin Kurallar" standardı, HACCP ilkelerini esas alarak hazırlanmıştır. Standartta başlangıçta konuyla ilgili terimler ve tanımları yer almaktadır. Daha sonra HACCP gıda güvenliği sisteminin uygulanabilmesi için gereken ön koşullar belirtilmiştir. Ön koşullar kısmında İyi Üretim Uygulaması, İyi Hijyen Uygulaması ve İyi Laboratuvar Uygulaması ilkelerinin uygulanıyor olması gerekliliği

vurgulanarak, tesisler, tedarikçi kontrolü, teknik özellikler, üretim donanımı, temizlik ve hijyen, kişisel hijyen, eğitim, kimyasal maddelerin kontrolü, teslim alma depolama ve taşıma, izlenebilirlik ve geri çağırma ve zararlıların kontrolü alt başlıkları altında ön koşullar belirtilmiştir. Ön koşullarda vurgu yapılan İyi Üretim Uygulamaları hususu, HACCP ilkelerinin uygulamaya dönük olarak ayrıntılandırılmış, standardın özünü oluşturan HACCP sistemi kuralları kısmında da ele alınmıştır. Standart, uygulanabilirliğini kolaylaştırmak ve etkinliğini sağlamak amacıyla TS-EN-ISO 9001'e benzer şekilde, yönetim sistemi tarzında hazırlanmıştır. Böylece standardın uygulanması konusunda asıl sorumluluk kuruluş yönetimine verilmiştir. Standardın ekinde ayrıca, kritik kontrol noktaların belirlenmesinde kullanılabilir karar ağacı örnekleri de verilmiştir (Seven & Türker, 2003).

TS 13027 Gıda Üretim ve Satış Yerlerinde Hijyen ve Sanitasyon İçin Genel Kurallar standardı, gıda üretim ve satış yerlerinin gıda güvenilirliği açısından tüketicinin korunmasını sağlamak amacıyla gıdanın üretiminden son tüketici arzına kadar uyması gereken hijyen ve sanitasyon ile ilgili yapısal özellik, işletmecilik, teknik donanım, çalışanlarının özellikleri, güvenlik ile ilgili genel kuralları kapsar. Bu standart; çadır, büfe ve seyyar satış araçları gibi taşınabilir ve/veya geçici gıda işletmeleri, öncelikli yerleşim amacı özel konut olan ancak içinde gıdanın düzenli olarak piyasaya arzı için hazırlandığı bina ve satış makinalarını kapsamaz. Bundan dolayı bu standart metninde “gıda üretim ve satış yerleri” ifadesi yerine “iş yeri” ifadesi kullanılmıştır (Anonim, 2018c). TS 13027 standardı gıda işletmelerinin; yapısal özellikleri, işletmecilikte genel kurallar, ham maddelerin/bileşenlerin/işlenmiş ürünlerin üretiminde kullanılan diğer yardımcı maddelerin tedarikinin genel kullanımı ve su tedariki ve kullanımı, gıdaların satış yerleri, üretimde kullanılan teknik donanım, alet ve/veya donanım, gıdaların ambalajlanması ve paketlenmesi, depolama kuralları, gıdaların taşınması, artıklar, temizlik ve dezenfeksiyon, zararlılar ile mücadele, personel hijyeni, kritik kontrol noktaları ve kontrol işlemleri ile ilgili konuları, çalışanlar ve güvenlik ile ilgili konuları içerir (Anonim, 2018c).

Hijyen bireysel boyutta başlar ve yaşamın her alanına yayılarak toplum sağlığına etki eden önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bireyin yaşadığı ve etkileşim halinde olduğu çevre de hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir etkidir. Hijyen ve sanitasyon uygulamaları önleyici ve koruyucu hekimliğin esasını oluşturur. Kuruluşlarda hijyen ve sanitasyon uygulamalarının etkili olabilmesi için yapılan uygulamaların kuruluşla entegre olmuş yapılandırılmış bir yönetim sistemi içinde icra edilmeleri gerekmektedir. Bu çerçevede TSE; 2018 yılı ocak ayında milli standart olarak yayımladığı "TS 13811 Hijyen ve Sanitasyon Yönetim Sistemleri-Şartlar" standardının eğitim ve belgelendirme hizmetlerine başlamıştır. TS

13811 standardında belirtilen hijyen ve sanitasyon yönetim sistemi şartları, ürün ve hizmet için olan şartların tamamlayıcısıdır (Anonim, 2018d; Kırbas, 2018). TS 13811 standardı, müşteri şartlarını karşılamak sureti ile müşteri memnuniyetini artırmak için hijyen ve sanitasyon yönetim sisteminin oluşturulması, uygulanması ve etkinliğinin iyileştirilmesinde proses yaklaşımının benimsenmesini teşvik eder. Birbiriyle ilişkili prosesleri bir sistem içerisinde anlamak ve yönetmek, kuruluşun amaçlanan sonuçlara erişmek için etkinliği ve verimliliğine katkı sağlar. Bu yaklaşım kuruluşa, bir sistemin prosesleri arasındaki ilişkileri ve birbirine bağılıklarını kontrol etmeyi sağlar, böylece kuruluşun tüm performansı artırılabilir. Bu standart, Planla – Uygula – Kontrol et – Önlem al (PUKÖ) döngüsü ve risk temelli düşünmeyi içeren proses yaklaşımını uygular. Proses yaklaşımı kuruluşa, prosesleri ve onların karşılıklı etkileşimlerinin planlamasını sağlar. Proses yaklaşımı, kuruluşun hijyen ve sanitasyon politikası ve stratejik yönüne göre istenen sonuçlara erişmek için proseslerin sistematik tanımlanmasını, yönetimini ve birbiri ile etkileşimini içerir. Proseslerin ve sistemin bir bütün olarak yönetilmesine, fırsatlardan avantaj sağlamayı ve istenmeyen sonuçları önlemeyi amaçlayan, risk esaslı düşünmenin bütüncül odağı olan PUKÖ döngüsü kullanılarak erişilebilir (Anonim, 2018d).

4. Sonuç

Gıda tedarik zincirindeki bireysel ortakların ihtiyaçlarını karşılamak için özel güvence planları geliştirilmiştir, ancak tüm zincir düzenleyici uyumluluğu sağlamak için geliştirilmemiştir. Bu nedenle, bireysel işletmelerin gıda güvenliği yönetim sistemlerini yalnızca özel güvence planlarının ihtiyaçlarını karşılamak için değil, aynı zamanda planda tanımlananları aştıkları durumlarda tüm yasal gereksinimleri karşıladıklarından emin olmak için geliştirmeleri gerekmektedir. Bir gıda güvenliği yönetim planı, ancak onu geliştiren ve uygulayan ekibin becerileri ve bilgisi kadar etkilidir. Potansiyel gıda güvenliği tehlikelerinin zayıf bir analizi, etkisiz bir gıda güvenliği yönetimine yol açacaktır (Manning & Baines, 2004). Standartlar, gıda güvenliği için kabul edilebilir temel minimum gereksinimlerin belirlenmesi ve üçüncü taraf denetimleri yoluyla elde edilen entegre bir sürece dayalı gıda güvenliği yönetimi yoluyla tüketici sağlığını koruması açısından, hepsinin tek bir ana amacı olması bakımından benzerdir (Mensah & Julien, 2011).

5. Referanslar

Anonim. (2007). Gıda Güvenliği, Bitki ve Hayvan Sağlığı. Özel İhtisas Komisyonu Raporu. 9. Kalkınma Planı 2007-2013, DPT 2711, 82.

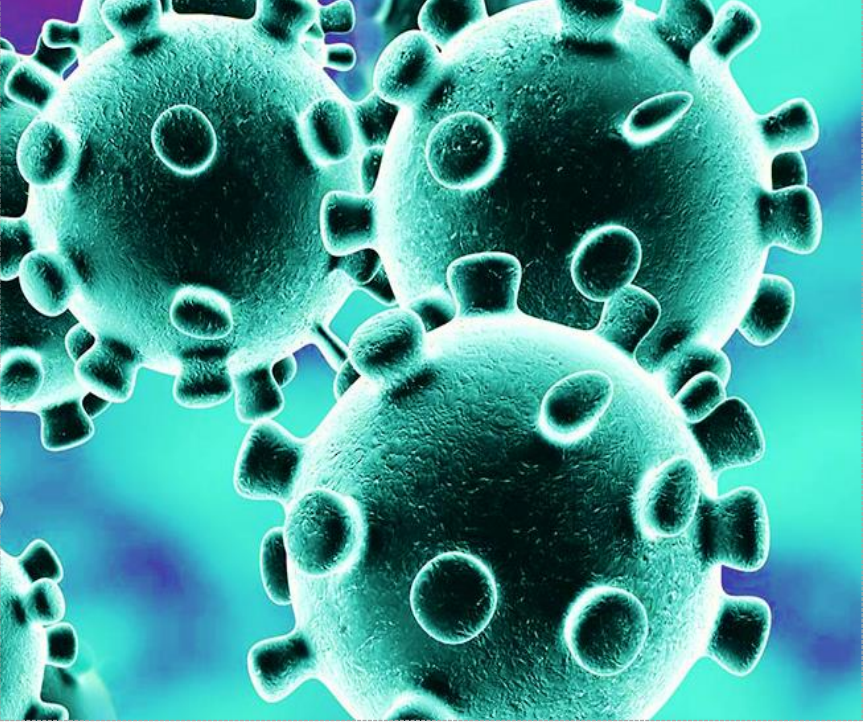
Anonim. (2011). Gıda Hijyen Yönetmeliği - 17 Aralık 2011 tarihli 28145 sayılı Resmi Gazete.

- Anonim. (2018a). DQS Türkiye. Erişim linki <https://dqs.com.tr/iso-22000-2018-revizyonu-yayinlandi/> Erişim tarihi: 28/11/2021
- Anonim. (2018b). EN ISO 22000:2018 - Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944791>
- Anonim. (2018c). Türk Standardı TS 13027- Gıda üretim ve satış yerlerinde hijyen ve sanitasyon için genel kurallar.
- Anonim. (2018d). Türk Standardı TS 13811- Hijyen ve sanitasyon yönetim sistemleri – Şartlar.
- Anonim. (2021a). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi. Retrieved from www.fda.gov
- Anonim. (2021b). evisa. Retrieved from www.evisa.gov.tr
- Anonim. (2021c). *Hijyen Belgesi White Paper*.
- Artık, N., Konar, N. (2015). ISO 22000 HACCP ve Gıda Güvenliği Uygulamaları Eğitimi. Turizm, Sağlık ve Hukuk Sempozyumu. 03-05 Nisan Nevşehir.
- Artık, N., Poyrazoğlu, E. S., Konar, N. (2013). Her Yönüyle Gıda Kitabı. Sidaş Medya Ltd.Şti. İzmir.
- Artık, N., Şanlıer, N., Ceyhan Sezgin, A. (2017). Gıda Güvenliği ve Gıda Mevzuatı. Detay Yayıncılık Ankara.
- Balçık Mısıır, G. (2008). HACCP, Gıda Güvenliği ve Risk Yönetimi Sistemi. SÜMAE YUNUS Araştırma Bülteni 8 (3), 8–10.
- Baş, M. (2004). Besin Hijyeni Güvenliği ve HACCP. Sim Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara.
- Başaran, B. (2015). ISO 22000 Food Safety Management System. Journal of Food and Health Science, (January) 9–26. <https://doi.org/10.3153/JFHS16002>
- Bilici, S. (2008). Toplu Beslenme Sistemleri Çalışanları için Hijyen El Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara.
- Bilici, S., Uyar, F., Beyhan, Y., Sağlam, F. (2008). Besin Güvenliği. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara.
- Bucak, T. (2011). Yiyecek İçecek İşletmelerinde ISO 22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi (GGYS):Bir Literatür Taraması. Aksaray Üniversitesi İİBF Dergisi, 3 (1), 1-20.

- Çalıcıoğlu, M. (2013). Gıda Güvenliği ve Kalite Kontrol Sistemleri. Erol İ. (Ed.), Gıda Güvenliği Temel Prensipleri (2. Baskı) Anadolu Üniversitesi Yayınları Eskişehir.
- Ceyhun Sezgin, A., Artık, N. (2015). Toplu Tüketim Yerlerinde Gıda Güvenliği ve HACCP Uygulamaları (Food Safety and HACCP Applications for Mass Consumption Places). *Journal of Tourism and Gastronomy Studies* 3 (2), 56–62.
- Chaoniruthisai, P., Punnakitikashem, P., Rajchamaha, K. (2018). Challenges and difficulties in the implementation of a food safety management system in Thailand: A survey of BRC certified food productions. *Food Control* 93 (May), 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.06.004>
- Condrea, E., Constantinescu, G., Stanciu, A., Constandanche, M. (2015). Particularities of FSSC 22000 - Food safety management system. *Journal of Environmental Protection and Ecology* 16 (1), 274–279.
- Çopur, Ö. U., Yonak, S., Şenkoyuncu, A. (2010). Gıda Güvenliği ve Denetim Sistemleri. Ziraat Mühendisleri VII. Teknik Kongresi 11-15 Ocak Ankara Türkiye.
- Eren, R., Şener, B. (2017). HACCP Gıda Güvenliği Yönetim Sisteminin Uygulanmasının Önündeki Engeller: Alanya Bölgesi Örneği. *Journal of Multidisciplinary Academic Tourism* 2 (1), 99–124.
- Ertürk, Y. E. (2009). Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri Gelişimi (HACCP-ISO 22000). *Üçüncü Sektör Kooperatifçilik* 44 (1), 1–17.
- Kırbaş, E. (2018). *Standard Ekonomi ve Teknik Dergisi*. Standard 669, 52–57.
- Kırdar, S. S., Kurşun, Ö. (2008). ISO 22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi. Türkiye 10. Gıda Kongresi 21-23 Mayıs Erzurum Türkiye.
- Koçak, N. (2007). ISO 22000: Gıda Güvenliği Yönetim sistemleri Uygulama Sürecinde Temel Adımlar. *Dokuz Eylül Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 9 (4), 135–159.
- Kotsanopoulos, K. V., Arvanitoyannis, I. S. (2017). The Role of Auditing, Food Safety, and Food Quality Standards in the Food Industry: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 16 (5), 760–775. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12293>
- Manning, L., Baines, R. N. (2004). Effective management of food safety and quality. *British Food Journal* 106 (8), 598–606. <https://doi.org/10.1108/00070700410553594>

- Mensah, L. D., Julien, D. (2011). Implementation of food safety management systems in the UK. *Food Control* 2 (8), 1216–1225. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.01.021>
- Papademas, P., & Bintsis, T. (2010). Food safety management systems (FSMS) in the dairy industry: A review. *International Journal of Dairy Technology* 63 (4), 489–503. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2010.00620.x>
- QUALEB. (2007). An ABC Guide on Food Safety Management Systems. <https://doi.org/EuropeAid/117725/D/SV/LB>
- Schulze, H., Albersmeier, F., Gawron, J. C., Spiller, A., Theuvsen, L. (2008). Heterogeneity in the Evaluation of Quality Assurance Systems: The International Food Standard (IFS) in European Agribusiness. *International Food and Agribusiness Management Review* 11 (3), 99–138. <https://doi.org/10.22004/ag.econ.53727>
- Seven, E., Türker, R. A. (2003). *Standard Ekonomi ve Teknik Dergisi*. Standard 500, 28–34.
- Trienekens, J. (2006). Impacts of quality standards on food chains; comparison of three regions. Iama Symposium June 10 – 13 Buenos Aires, Argentina.

CHAPTER 21



**Elektrokimyasal Biyosensörlerle ve Kromatografik
Yöntemlerle Tetrahidrokannabinol (THC) ve
Metabolitlerinin Dedeksiyonu
(Alaaddin Coşkun)**

Elektrokimyasal Biyosensörlerle ve Kromatografik Yöntemlerle Tetrahidrokanabinol (THC) ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu

Alaaddin Coşkun

*Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı,
E-mail:alaaddincoskun@yahoo.com*

1. Giriş

Esrar (marihuana), dünya üzerinde tüketimi en fazla olan yasa dışı uyuşturucu maddeler arasında yer almaktadır (1). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) tarafından hazırlanan bir rapora göre, 2016 yılında dünya nüfusunun yaklaşık % 3,9'u (~ 192,2 milyon kişi) esrar kullanmaktadır (2, 3). Esrardaki birincil psikoaktif bileşen olan Tetrahidrokanabinol (THC)'nin, tepki süresi, izleme, dikkat, karar verme, dürtü kontrolü ve hafıza dahil olmak üzere hem motor hem de bilişsel işlevleri bozduğu bilinmektedir (4). Esrar kullanmanın çeşitli kontrol mekanizmalarını etkilemesi, sürüş performansının düşmesine ve kaza riskinin artmasına neden olmaktadır (4-7) . Motorlu araç kazalarında kazaya karışan sürücülerin yaklaşık %25'inde uyuşturucu kullanımının tespit edildiğini gösteren çalışmalar vardır (8). THC, AIDS ile ilişkili anoreksiya/kilo kaybı ve kemoterapi sırasında mide bulantısının giderilmesi için medikal amaçlı olarak da kullanılmaktadır (9). Pek çok ülkede eğlence amaçlı ve medikal kullanımla birlikte yasal kullanımın yaygınlaşması, işyerlerinde ve trafikte THC kullanımıyla ilişkili kaza risklerinin arttırmaktadır (10).

Bugün halen THC ve THC metabolitlerinin analizleri, sıvı kromatografisi, gaz kromatografisi ve bu cihazlarla entegre edilmiş kütle spektrometresi (MS) gibi geleneksel analitik dedeksiyon yöntemleri ile yapılmaktadır (11). Bu teknikler zaman alıcı, pahalı ve yol kenarı testleri için verimsiz olan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde THC'yi tespit etmek için numune bir laboratuvara taşınmalı ve çeşitli ekstraksiyonlara, kimyasal seyreltmelere, inkübasyonlara, santrifüjlere ve kurutma işlemlerine tabi tutulmalıdır(10, 12). Ayrıca esrar idrar, ağız sıvısı, saç, dışkı, kan ve tırnaklar dahil olmak üzere birkaç farklı örnek üzerinden tespit edilebildiği için bu numuneleri toplamak ve numunelerin karalılığını sürdürmek oldukça risklidir (12). Aynı zamanda bu testlerin laboratuvar personeli olmadan yapılamaması bu yöntemlerin laboratuvar ortamı dışında kullanılabilirliğini de sınırlandırmaktadır(13). Günümüzde kullanılan bu geleneksel teknikler oldukça faydalı olmasına

rağmen tetkik süresinin saatler, günler ve hatta aylar alması nedeniyle anında tespit sağlamak için pratik değildirler (12, 14).

Dedeksiyon hassasiyeti yüksek, hızlı, iş yeri ve yol kenarı kullanımına uygun taşınabilir THC dedeksiyon sistemlerinin hali hazırda bulunmayışı yaygınlaşan esrar kullanımının yol açtığı sorunların giderek artmasına neden olmaktadır. Dünya çapında esrar kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte esrar etkisi altında hem işyerlerinde meydana gelebilecek iş kazalarının önüne geçilmesi hem de ölümcül trafik kazalarının önlenmesi için yol kenarı kullanımına uygun, taşınabilir, hassas ve güvenilir analitik test yöntemlerine acil ihtiyaç duyulmaktadır (15).

Bu bölümde, esrarın psikoaktif bileşeni olan THC'nin yasadışı kullanımının önüne geçilmesi, trafikte, iş yerlerinde v.s tüketiminin oluşturabileceği risklerin azaltılabilmesi için gelecekte hassasiyeti yüksek taşınabilir, güvenilir, ucuz yol kenarı testlerinin ve tekniklerin neler olabileceği konusunda yeni biyosensör yaklaşımlarına odaklanıldı. Ayrıca bu bölümde, dedeksiyonda kullanılan farklı örneklerin (idrar, kan, saç vb.) birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları üzerinde durulacaktır. Bu bölüm aynı zamanda THC dedeksiyonunda kullanılan teknolojilerin üstünlükleri, zayıf noktaları ve bu teknolojilerdeki en son gelişmeleri vurgulanmakta olduğundan bu konular üzerinde çalışma yapan araştırmacılar için bir başlangıç noktası olarak hizmet edecektir.

2. Tetrahidrokannabinol (THC) ve Etki Mekanizması

Esrar (marihuana), 61' i kannabinoid, 421' den fazla kimyasal içerene *cannabis sativa* (hint kenevir) bitkisi ve bu bitkinin bazı alt türlerinden elde edilen kullanımı en yaygın yasadışı uyuşturucu maddeler arasındadır (16-19). Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC), kannabidiol (CBD) ve kannabinol (CBN) esrarda bulunan en önemli ve en çok araştırılan kannabinoidlerdir. Bu kannabinoidler arasında en aktif psikoaktif bileşen Δ^9 -THC' dir ve davranışsal bozukluklara neden olur (16). THC davranışsal bozukluklara yol açan bu psikoaktif etkiyi endokannabinoid sistem üzerinden gerçekleştirir. Bu endokannabinoid sistem kannabinoid reseptörü 1 (CB1) ve kannabinoid reseptörü 2 (CB2) olmak üzere iki ana kannabinoid reseptöre sahiptir. CB1 en çok Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) bulunurken, CB2 öncelikle immünolojik dokularda bulunur. THC hem beyindeki kannabinoid reseptörü CB1 hemde immünolojik dokularda bulunan CB2 ile etkileşime girerek tüm vücutta psikoaktif etkilerin artmasına neden olmaktadır(20). Δ^9 -Tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC), *Cannabis sativa* L. bitkisinin birincil psikoaktif aktif bileşeni olduğundan marihuana (esrar) içmenin farmakolojik etkilerinin çoğundan sorumludur (21-23). THC'nin kannabinoid MSS reseptörlerini etkilemesi, ruh hali, bilinç ve algı üzerinde farklı etkiler meydana getirmesine sebebiyet verir (12). Öforik ve yatıştırıcı etkilere neden

olarak, kişiyi fiziksel olduğu kadar zihinsel olarak da etkileyerek düşünme ve karar verme yeteneğini bozar. Bu etki izleme yeteneği, dikkat, tepki süresi, el-göz koordinasyonu, zaman-mesafe algısının kaybına neden olabilir ve araç sürme, ağır makine kullanma ile hassas el-göz koordinasyonu gerektiren iş yeri çalışmalarında tehlike yaşanmasına sebep olabilir (8). Bu nedenle, kannabinoidler ve dolayısıyla THC esrar etkisi altında araç kullanma ve diğer adli tıp olaylarında en sık araştırılan yasadışı maddelerdendir (24-27).

2.1. Tetrahidrokannabinol (THC) ve Metabolitleri

Ana psikoaktif bileşen olan Δ^9 -THC dolaşımdaki başlıca metabolitleri 11-hidroksi- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (11-OH-THC) ve 11-nor-9-karboksi- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC-COOH)' ye dönüştür (21, 28, 29). Metabolizasyon karaciğerde sitokrom P450 CYP2C9 ve CYP2C19 enzimleri etkisiyle oksidasyon yolu ile ana aktif metaboliti 11-hidroksi- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (11-OH-THC)' ye dönüşmesiyle başlar (30). Daha sonra 11-nor-9-karboksi- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC-COOH)'a metabolizasyon gerçekleşir (24, 28, 31). Ana bileşenin lipofilik yapısı yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve dalakta uzun bir sürede metabolize olmasını sağlar (23) Yüksek lipofilisiteli aynı zamanda THC, 11-OH-THC ve THC-COOH'ın büyük ölçüde yağ dokusunda birikmesine neden olur (24, 32). Kronik esrar kullanıcılarında kullanımdan çok uzun süre geçmesine rağmen tespit edilebilmesi lipofilik dokularda birikmesi ve salınımı özelliğinden kaynaklanır. Ancak, bu özellik aynı zamanda THC, 11-OH-THC ve THC-COOH'nin tespiti için kısa zaman içerisinde esrar tüketimine ilişkin güvenilir bir sonuç alabilmemizi engellemektedir (24). Ayrıca lipofilik yapı THC'nin kan beyin bariyerini kolayca geçmesine ve kannabinoid reseptörleri tip 1 (CB1) ile etkileşimi üzerinden öforik etki meydana getirmesine sebep olur (10, 16, 33, 34).

2.2. THC Kullanımı

Esrar en sık sigara şeklinde içine çekme yoluyla uygulanmasına rağmen, rektal, intervenöz ve oral yolla kullanımları da mevcuttur (3). Esrarın intervenöz yolla uygulanması durumunda THC nin anında % 100' ü, solunma yoluyla kullanılmasıyla 10 dakikada içerisinde %-2-56 sı, oral yolla alınmasıyla 2-5 saat içinde %10-15'i, rektal yolla alınmasıyla 2-8 saat arasında % 10-15'i plazmaya karışır (3). Tüketim alışkanlıklarına ve yoluna bağlı olarak vücut sıvılarında tespit edilen konsantrasyonlar değişir. Ara sıra esrar tüketen kişilerde sigara içmeye başladıktan sadece birkaç dakika sonra THC' nin akciğerlerden kana hızla geçişiyle beraber maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır (24, 35). Kandaki THC' nin yaklaşık % 90'ı plazmada iken %10'luk kısmı kırmızı kan hücrelerine dağılır (23). İnhalasyon yoluyla kullanımdan yaklaşık 8 dakika sonra THC' de maksimum

konsantrasyonlar gözlenirken, benzer şekilde 11-OH-THC metaboliti 15 dakikada ve THC-COOH metaboliti ise 81 dakikada zirve yapar. 16 mg THC içeren bir sigara tüketildikten sonra plazma numunelerinde THC-COOH ortalama 3.5 günde belirlenebilirken, 34 mg'lık bir THC dozundan sonra ortalama 6.3 günde tespit edilebilmektedir (23). Yetişkinlerde psikotropik bir etki yaratmak isteniyorsa 1 ila 4 saat içerisinde tek oral dozda 15-20 mg THC gereklidir (36). Oral kullanımdan sonra, emilimin yavaş olmasından kaynaklı olarak genellikle 1 ila 2 saat sonra veya bazı durumlarda 4-6 saat sonra THC plazma konsantrasyonları maksimum değerlerine ulaşılır. Uzun süreli esrar kullananlarda (kronik bağımlılarda) bu süreler kısa süreli esrar kullananlara göre daha farklıdır. Uzun süreli esrar kullanan bir kişinin idrarında en az 24 gün boyunca Δ^9 -Tetrahidrokannabinol (THC) ve 11-hidroksi-THC (11-OH-THC) tespit edilebilmektedir (37, 38).

2.3. THC ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Bilim "marihuana" ve "kenevir" arasında ayırım yapmasa da, yasalar ikisini mevcut tetrahidrokannabinol (THC) düzeyine göre ayırır. THC içeriği temelinde, kenevir satıva bitkileri lif tipi ve uyuşturucu tipi olarak ikiye ayrılmaktadır. 2001'den beri Avrupa Birliği, THC içeriği %0,2'den az olan lifli kenevir çeşitlerinin yetiştirilmesine izin vermektedir. Buna göre THC içeriği %0,2'nin altında olan Cannabis sativa olarak pazarda yer alırken, %0,2'nin üzerinde THC içeriğine sahip kenevir ürünleri esrar olarak tanımlanmaktadır (39, 40). Lifli kenevir ekiminin yasallaştırılmasından sonra kenevir yaprakları, kenevir tohumu türevleri, yağ, un, içecekler (bira, limonata ve likör) ve kozmetik ürünler dahil olmak üzere çok çeşitli kenevir katkılı gıda ürünleri bir çok yerde satılmaya başlanmıştır (40). Psikoaktif madde olan THC'nin dışındaki diğer kannabinoid CBD, bazı Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde "hafif esrar" ürünleri olarak tanımlanır. CBD açısından zengin ve THC açısından düşük kenevir ürünleri yasal olarak birçok ülkede satılabilir ve satın alınabilir (41). Ancak bu ürünler yasal olarak %40'a kadar CBD içeriğine sahip olabilirken en fazla %0,2'ye kadar THC içerebilir (42, 43). İsviçre ve Almanya gibi bazı ülkeler, farklı gıdalardaki THC konsantrasyonu için maksimum yasal limitler belirlemişlerdir (36). ABD ve Kanada'da, THC konsantrasyonu \leq %0,3 olan kenevir bitkilerinin ticarileştirilmesine de izin verilmektedir (41, 44). Kannabinoid içeren ürünler, iltihap önleyici, endişe önleyici ve anti nöbet özellikleri nedeniyle pek çok ülkede medikal amaçlı olarakta kullanılmaktadır (45). Örneğin medikal amaçlı olarak 2018'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi, çocuklarda nadir görülen 2 epilepsi formunda, Dravet sendromunu ve Lennox-Gastaut sendromunu tedavi etmek için bir CBD (cannabidiol) oral solüsyonu olan Epidiolex'i onayladı (45). Medikal kullanımının dışında THC bazı ülkelerin önemli tıp dergilerinde ve bir kısım basın yayın organlarında eğlence amaçlı ve zararsız bir uyuşturucu olarak algılanmaktadır (16, 46).

Ekim 2018'de Kanada Hükümeti, ülke çapında eğlence amaçlı kullanılan esrar ürünlerinin perakende satışının yasallaştırılmasını sağladı (29). Esrarın tıbbi veya eğlence amaçlı kullanımının yaygınlaşması ile birlikte (THC olmayan) kannabinoid içeren yağların ve tıbbi ürünlerin kullanılmasından kaynaklı olarak yanlış pozitif sonuçların oluşup oluşmayacağı konusunda endişeler devam etmektedir (45). Ayrıca CBD açısından zengin ve düşük miktarda THC içeren ürünlere tekrar tekrar maruz kalmanın pozitif sonuçlar üretebileceği düşünülmektedir (41). Bu endişelerin önüne geçebilmek için düşük THC ve yüksek CBD içeren esrar bazlı tıbbi ürünlerin kullanımının bir göstergesi olarak CBD/THC oranı birçok ülkede yasal limit olarak kullanılmaktadır (47). Özetle bugün pek çok ülke yasal THC limitlerine sahip ürünlerin kullanımına ilişkin yönergeler yayınlamış ve yönetmelikler çıkarmışlardır. Özellikle ABD, Almanya, Kanada, İsviçre, Belçika, Avrupa Endüstriyel Kenevir Birliği (EIHA), Avustralya, Tayvan ve Güney Kore, kenevir tohumlarında, kenevir tohumu yağında veya işlenmiş gıdalarda izin verilen THC seviyelerine ilişkin yasal düzenlemelere sahiptir (48).

Esrar tespitinde kullanılan THC'nin eşik konsantrasyonunun belirlenmesinde bilimsel bir fikir birliği olmamasına rağmen, daha önce yapılan çalışmaların çoğu 2 ila 25 ng/mL arasında değişen sınır değerleri önermişlerdir (49). 50 ng/mL'lık bir konsantrasyonun esrarın kötüye kullanımıyla ilişkili olduğu gösterildiği için Madde Suistimali ve Ruh Sağlığı Hizmetleri İdaresi (SAMHSA) tarafından eşik değer olarak önerilmiştir (50).

3. Farklı Biyolojik Örneklerden THC Tespiti

İşyeri kullanımının tespiti, farmakokinetik çalışmalar ve esrar etkisinde araç kullanımının tespiti, THC dedeksiyonunun sağlıklı bir şekilde yapılabilmesini zorunlu kılmaktadır (16, 51). THC ve metabolitlerinin her bir vücut sıvısındaki konsantrasyonları metabolizasyona ve zamana bağlı olarak değişir. Kan THC konsantrasyonları, sigara veya elektronik sigara içilmesi esnasında zirve yapar ve 30 dakikada yaklaşık 5 ng/mL ve 180 dakikada 1 ng/mL'ye düşer (4, 52) Kullanılan doz, uygulama yolu, kullanım sıklığı, süresi, bireysel emilim-atılım oranlarını ve saptanma sürelerini etkiler (37). Örneğin, tükürükteki THC konsantrasyonu esrar içtikten 30 dakika sonra, 148 ng/L 'den 82.6 ng/L'ye düşer. Benzer şekilde, kan numunelerindeki THC konsantrasyonunun esrar tüketiminden 24 saat sonra 20 ng/mL 'den 5 ng/mL'ye düştüğü gösterilmiştir (53-56). Kronik esrar kullananların idrarında ise uzun süreli eliminasyondan kaynaklı olarak 24 güne kadar THC ve 11-OH-THC tespit edilebilmektedir (37).

Diğer uyuşturucu kullanımlarında olduğu gibi THC'nin ve merabolitlerinin tespiti de saç, idrar, dışkı, kan, oral sıvı ve tırnaklar dahil olmak üzere farklı birçok biyolojik sıvı kullanılarak yapılmaktadır (15, 57, 58). THC tespitinde birbirinden farklı vücut sıvıları kullanılmasının nedeni

dedeksiyonda her bir biyolojik sıvının birbirlerine göre farklı avantajları ve dezavantajlara sahip olmasıdır (59).

3.1. Ağız Sıvısından THC Tespiti

Esrar kullanımının adli bir olaydan kısa bir süre önce meydana gelip gelmediğinin belirlenmesi gerekebilir ve ağız sıvısından kannabinoidlerin saptanması oldukça önemli olabilir (60, 61). Ağız sıvısı; birkaç hidroliz enziminden, proteinlerden, elektrolitlerden ve %97 den fazlası sudan oluşan bir karışımıdır (60, 62). Ağız sıvısı, kandaki uyuşturucu konsantrasyonları ile önemli bir korelasyon göstermesi, invaziv olmayan bir girişim olması ve sağlık personeli olmayan polis memurları tarafından örnek toplanabilmesi avantajlarından kaynaklı olarak esrar tespiti için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (12, 63, 64). Sigara içilmesi sırasında THC ağız boşluğunda tutulur daha sonra, plazmadan ağız sıvısına çok düşük konsantrasyonlarda aktarılır (60, 62) Sigara şeklinde esrar kullanımında oral mukozada yüksek miktarda THC konsantrasyonları tespit edilebilmesi THC dedeksiyonunda ağız sıvılarının tercih edilmesinin en önemli nedenlerindedir (13, 32). Ayrıca oral sıvıda THC' den farklı olarak düşük konsantrasyonlarda, THC'nin metabolitleride tespit edilebilmektedir ve bu pasif maruziyet kaynaklı THC tespitinin önüne geçilebilmesini sağlamaktadır (60, 65). Esrar kullanımının ağız kuruluşuna neden olduğu bilindiğinden esrar testi için numune hacminin yetersiz kalabileceğiyle ilgili önemli sorunlar vardır (60, 66). Ağız sıvısındaki THC konsantrasyonlarının sigara içtikten çok kısa bir süre sonra azaldığı düşünüldüğünde çok düşük konsantrasyonlarda, hassas tespit yapabilecek analitik cihazlara ihtiyaç duyulmaktadır (63).

3.2. Kandan THC Tespiti

Esrarın kötüye kullanımı sonrası akut etkilerinin yorumlanabilmesi için genellikle kan analizi tercih edilmektedir (23). Esrar ürünlerinin ana psikoaktif bileşeni, maruziyetten sonra hızla emilen ve lipofilik yapısı nedeniyle yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve dalakta metabolize olan THC, daha sonra yavaş yavaş kana geri salınır böylece uzun bir yarı ömre neden olur. THC-COOH plazmada biriktiği için ilk kez kullanan ile düzenli esrar kullanıcısı arasında ayrımı yapma olanağı sunar (23). Teneffüs edildikten sonra plazma THC konsantrasyonlarının seyri, intravenöz kullanımdan sonrakine benzer. Kandaki THC'nin yaklaşık %90'ı plazmada ve %10'u kırmızı kan hücrelerinde dağılır (67). 16 mg THC içeren bir sigara içilmesi durumunda 0,5 ng/ml'lik plazma dedeksiyon limitine ortalama 7,2 saatte ulaşılırken, 34mg gibi daha yüksek dozda bir sigara içilmesi durumunda ise dedeksiyon limitine ortalama 12,5 saatte ulaşılır (23, 35). Ayrıca kan ve plazma numuneleri kantitatif sonuçların doğrulanması için 3 ay -20 °C'de stabil olarak saklanabilir, bu özellikleri sayesinde özellikle adli olaylarda

tekrar istenmesi durumunda ilk testten aylar sonra da tekrar analiz edilebilir (68).Ancak kan alınmasının invaziv bir girişim olması ve numunelerin taşınmasının tecrübeli sağlık personeli gerektirmesi nedeniyle kan örneklerinin THC tespitinde kullanımı önemli ölçüde sınırlanmaktadır. Esas hedef trafikte ve iş yeri kullanımında anlık yanıtı belirlemek olduğu için kan örneklerinden THC tespiti en uygun yaklaşım olamaz (10).

3.3. İdrardan THC Tespiti

İnvaziv olmayan ve uyuşturucu testinde en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesi de esrar alımından yalnızca birkaç saat sonra idrardaki THC metabolitlerinin tespit edilebilmesidir (69, 70). THC'nin birincil metaboliti THC-COOH (idrarda testinde hedef analit) olarak adlandırılan 11-nor-9-THC- Δ -karboksilik asitdir (10, 71). İdrarda kannabinoid saptama süreleri farmakolojik faktörlere (örneğin, ilaç dozu, uygulama yolu, kullanım süresi, sıklığı, bireysel emilim, metabolizma ve atılım oranları) ve değerlendirilen analitlerin tahlil metodolojilerine bağlıdır. Esrarın birincil psikoaktif bileşeni olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC), sigara içme sırasında hızla emilir ve yüksek lipofilitesi nedeniyle yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve dalakta yaygın olarak dağılır. THC'nin lipofilik yapısı nedeniyle esrar kullanımının sıklığı ve kronikliği arttıkça vücut depolarında daha çok birikmesine neden olur (37, 72).

Esrar ve metabolitlerinin idrardaki konsantrasyonlarının plazmadaki konsantrasyonlardan yüksek olması ve idrarın kolayca örneklenebilmesi nedeniyle kötüye kullanım amaçlı uyuşturucuların tespit edilmesinde idrarı avantajlı numune haline getirir (16). Esrar kullanımında idrar testi için saptama penceresi, THC için 10 saat ve THCCOOH için 25 gündür. (73).

İdrardaki kanabinoid bileşikleri nispeten kararsızdır (23). İdrarda Δ^9 -THC-COOH tespiti çok doğru ve spesifik olabilir, ancak zamana duyarlı değildir. Kenevir alımı, ilk alımdan sonraki 7 güne kadar idrarda tespit edilebilir. Ancak kullanımdan hemen sonra idrarda tespit edilemez (10, 37, 74). Ayrıca sıvı alımının etkileri nedeniyle idrar numunelerindeki ilaç konsantrasyonlarının günlük dalgalanmalar gösteriyor olması dedeksiyonda kullanılmasını sorunlu haline getirir (75). İş yerlerinde esrar kullanımının tespitinde önemli bir yer tutmasına rağmen idrar numunelerinin toplanmasındaki mahremiyet hususları, idrar testi sonuçlarının geçerliliğini tehlikeye atmaktadır (15). Ayrıca mahremiyet hususları da dikkate alındığında trafikte THC etkisinde araç kullanımının tespiti için idrar testlerinin en doğru yöntem olmadığını görülmektedir.

3.4. Saç Analizi

Saç testi, kan ve idrar analizlerini tamamlamasından dolayı klinik/adli toksikolojide rutin olarak kullanılmaktadır (76). THC, pasif maruziyetten sonra da tespit edilebildiğinden, aktif sigara içmenin göstergesi olan THC metabolitlerinin (örn., 11-nor-9-karboksi-D9-tetrahidrokanabinol, THCCOOH) tespiti birinci derecede önemlidir (65). THC-COOH esrar dumanında bulunmadığı için saçta THC-COOH tespit edilmesi genellikle THC alımının kesin kanıtı olarak kabul edilir (23, 77). Ayrıca saç testleri, daha az utanç verici müdahaleyle örnek toplanabilmesi özelliğiyle diğer testlere göre daha avantajlıdır. Bunun dışında örneklerinin oda sıcaklığında saklanabilmeleri ve alındıktan sonra doğrudan analiz edilmeleri gibi üstün özellikleri vardır. (23). Ancak karşılaştırmalı olarak yapılan birçok çok çalışmada, uyuşturucu kullanıcıların saç testinde kannabinoidler "negatif" iken, idrar testinde "pozitif" olduğu gösterilmiştir. Bu, testlerin saçtaki THC'yi tespit etme konusundaki başarısızlığının veya sınırlı başarısının bir göstergesidir (78, 79). Ayrıca, araştırmalar, esrarın eller, ter ve yan duman yoluyla bulaşması nedeniyle tüketmeyen bireylerde saçta kanabinoid tespitinin mevcut olduğunu ve bu tespit tekniğinin yanlış ve güvenilmez olduğunu göstermiştir (10). Diğer yasa dışı uyuşturucuların aksine saç, kannabinoid tespiti için bir numune görevi görecektir hassasiyetten yoksundur. Saçta marihuana kullanımının saptanması için yaklaşık 2 hafta gibi uzun bir zaman gerekir (14). Saç analizinin avantaj ve dezavantajları düşünüldüğünde dedeksiyon için en uygun yaklaşım olarak gözükmemektedir.

İdrar, saç, ağız sıvıları ve plazma yoluyla saptamayı içeren tekniklerin tümü oldukça faydalıdır ancak tipik olarak dedeksiyonun saatler, günler hatta aylar alması nedeniyle kullanımları pratik değildirler (58).

3.5. Nefesten THC Tespiti

Alkol tespitinde olduğu gibi trafikte yol kenarı testlerine uygun bir numune olması nedeniyle nefesten THC tespiti üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Nefesten, kannabinoidlerin saptanması ile ilgili 1983 yılında yayımlanan ilk çalışmada THC, sigara içtikten sadece 10 dakika sonra nefeste tespit edilmiş ve 20 dakikada konsantrasyonun analitik saptama sınırının altında düştüğü gözlemlenmiştir (4, 80). THC'nin nefesten tespiti için şu anda birçok araştırmacı tarafından yeni teknikler geliştirilmektedir ve karbon nanotüplerin kullanıldığı yeni yöntemler bunlardan sadece bir tanesidir (10, 81).

THC'nin ve metabolitlerinin tespiti bu örneklerin (idrar, kan, saç, ağız sıvısı nefes vb. biyolojik örnekler) dışında araştırmacılar tarafından ölüm sonrası sıvılarda ve dokularda dedekte edilmiştir. Özellikle bazı araştırmacılar mekonyum örneklerinde THC ve metabolitleri analiz

etmişlerdir (82). Bunun dışında ter örneklerinin THC dedeksiyonunda kullanımına yönelik çalışmalarda mevcuttur (83).

İdrar, kan, saç, ağız sıvısı, nefes gibi biyolojik örnekler, kötü amaçlı madde kullanımının nesnel göstergeleri olması açısından faydalıdır. Bununla birlikte, hepsinin uyuşturucu kullanımının zamanlamasını, süresini, sıklığını ve yoğunluğunu ölçmede çeşitli analitik sorunlardan kaynaklı olarak farklı sınırlamaları vardır.

Dedeksiyonda kullanılan biyolojik örnekler bir birinden farklı olsa da aktif tüketimi gösteren THC ve metabolitlerinin belirlenmesi gaz kromatografisi, sıvı kromatografisi ve bunların kütle spektrometrisi cihazları ile entegrasyonundan oluşan geleneksel analitik tekniklerle gerçekleştirilmektedir (16, 23, 84).

4. THC ve Metabolitlerinin Tespitinde Kullanılan Dedeksiyon Teknikleri

Kromatografik yöntemler THC ve metabolitlerinin tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kütle spektrometrisi ile birleştirilmiş gaz kromatografisi veya sıvı kromatografisi (GC/MS veya LC/MS), THC ve metabolitlerinin tespitinde "altın standart" olarak kullanılan yöntemlerdir (15, 23, 70). Avrupa Birliği kenevir çeşitlerinde THC'nin nicel tayini için resmi yöntem olarak alev iyonizasyon detektörlü gaz kromatografisini kullanmaktadır (39). Laboratuvar temelli bu yöntemler, THC tespiti için oldukça hassas ve spesifik olmakla birlikte, pahalı, karmaşık ve zahmetlidir çünkü yalnızca uzun numune hazırlama ve kromatografik ayırma prosedürlerini içermekle kalmaz, aynı zamanda kontrollü bir laboratuvar ortamında yüksek eğitimli personel tarafından yürütülürler (15).

Klinik laboratuvarlarda rutin için Gaz Kromatografi (GC), Sıvı Kromatografi (LC), Kütle Spektrometresi, HPLC, GC/MS ve HPLC/MS gibi analitik testler yaygın olarak kullanılsa da diğer immünojenik tekniklerden hızlı bir ön değerlendirme vermeleri açısından kullanılmaktadır (85).

4.1. Gaz Kromatografi (GC) ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu

Genel olarak kromatografi, herhangi bir kimyasal madde karışımının kalitatif ve kantitatif analiz için bileşenlerine ayrılmasında kullanılan biyofiziksel bir tekniktir (86). İlk olarak 1952'de James ve Martin tarafından kimyasal analiz için absorpsiyon ve dağılım farkına göre bileşikler ayırmada kullanılan bu analiz yöntemi olarak günümüzde halen yaygın olarak dedeksiyon sistemlerinde kullanılmaktadır (85). Tüm kromatografik yöntemler, akan bir sıvı veya gaz içerisinde (hareketli faz) bulunan bileşiklerin, hareketliliklerini geciktiren hareketsiz bir malzeme (sabit faz) ile fiziksel veya kimyasal etkileşmesi yoluyla ayrılması prensibine dayanır. Hareketli faz sıvı ise sıvı kromatografisi (LC), gaz ise gaz kromatografisi

(GC) olarak adlandırılır (86). Çoğu gaz kromatografi kolonunda, durağan faz bir sıvı veya katı iken hareketli faz bir inert bir gazdır, bu nedenle hareketli faza göre isimlendirilerek gaz-sıvı kromatografisi ismini almıştır (85). Genellikle helyum, hidrojen veya azot gibi inert gazlar taşıyıcı olarak kullanılırlar (87). İner bir gaz olan hareketli fazın, yüksek basınç etkisiyle bir kolondan geçirilmesi sağlanır. Ardından analiz edilecek numune ısıtılarak buharlaştırılır ve taşıyıcı gaz numuneyi kılcal bir kolona doğru sürükler. Numunede bulunan tüm bileşenler böylece hareketli faz ile sabit faz arasında dağılır. Dağılıma analitlerin boyutuna ve durağan faza olan afinitesine bağlı olarak değişir. Daha küçük ve durağan faza daha az afinitesi olan analitler daha hızlı ilerler. Durağan faza daha yüksek afiniteye sahip daha büyük analitler ise kolonla daha fazla etkileşime girerek ve daha yavaş ilerlerler. Bu yolla ilerleyen bileşikler kolondan ayrılırken dedektör tarafından algılanırlar (88, 89).

Kromatografik sistemden çıkan bileşikler tespit etmek için ultraviyole, görünür ışık spektrofotometrisi veya alev iyonizasyon dedektörü (FID) gibi basit dedektörler kullanılmaktadır (85, 89, 90). Gaz kromatografi yöntemleri diğer analitik tekniklerle birleştirilerek algılama potansiyelleri geliştirilmiştir. Örneğin; Gaz Kromatografi ve kütle spektroskopisi ile birleştirilerek Gaz Kromatografi-kütle spektroskopisi (GC-MS) adını almıştır ve böylece dedeksiyon kabiliyeti artırılmıştır. Bu teknikte gaz kromatografisi bir karışımdaki bileşenleri ayırırken, kütle spektrometrisi her bir bileşenin kimyasal yapısı belirlemeye yardım eder (91). Gaz kromatografisi ile birleştirilmiş kütle spektrometrisi (GC-MS), kenevir gıda ürünlerindeki kannabinoidlerin analizi için tercih edilen en önemli yöntemlerden biridir (39).

Gaz kromatografisi ile birleştirilmiş kütle spektroskopisinde ter numuneleri ile yapılan çalışmada 0,4 ng hassasiyete sahip THC dedeksiyonu sağlanmıştır (83).

4.2. Sıvı Kromatografi (LC) ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu

Sıvı kromatografi yöntemi hareketli fazın sıvı olduğu kromatografi tekniğidir. Kannabinoidlerin tespiti için bir çok sıvı kromatografi yöntemi kullanılmaktadır (59). Özellikle plazma, serum ve idrardaki ilaç ve metabolitlerin nicel ve nitel analizlerinde kullanılan çok sayıda yöntemin yerini son yıllarda yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi almıştır (88). HPLC, hem hareketli hem de durağan fazın her ikisinde sıvı olduğu sıvı-sıvı kromatografisi ilkesine dayanmaktadır (85). HPLC, kenevir bitkisinin doğal bileşimini analiz etmek için uygun bir araçtır, ancak ayırma süresi ve kolonların yeniden dengelenme süresinde dahil olmak üzere bir analizin toplam tespit süresi genellikle 25 dakikadan fazladır (27, 59, 92). Sıvı kromatografi (LC) ile ilgili karşılaşılan en büyük sorun, kannabinoidlerin

kromatografik ayrımı için yetersiz çözünürlüğe sahip olmasıdır (59). Gaz kromatografi yöntemlerinde olduğu gibi sıvı kromatografi yöntemleri de farklı analitik tekniklerle birleştirilerek algılama potansiyelleri artırılmıştır. Örneğin; Sıvı kromatografi kütle spektrometrisi ve kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) gibi hassas tespit aletlerinin birleşmesiyle, daha düşük konsantrasyonlarda dedeksiyon gerçekleştirebilen sistemler geliştirilmiştir (93, 94). HPLC'nin kütle spektrometrisi ile birleştirilmesi termal olarak kararsız bileşiklerin, polar bileşiklerin veya GC - GC/MS ile analiz edilemeyen yüksek moleküler ağırlıklı bileşiklerin analizini sağlar (85).Günümüzde THC tespitinde en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir ve bir çok yeni sensör geliştirilmesinde doğrulamalar bu cihazlarla gerçekleştirilmektedir.

4.3. Kütle Spektrometresi ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu

Kütle spektrometresi, numundeki yüklü parçacıkları iyonize ederek iyonları kütle/yük oranına (m/z) göre ayırarak analiz eden bir yöntemdir (85). Kütle spektrometresi ile birleştirilmiş yüksek çözünürlüklü gaz kromatografisi, esrardaki kannabinoidlerin miktarının belirlenmesi için Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) tarafından önerilen resmi analitik yöntemlerden biridir (28, 59).

Kromatografi yöntemlerinin verimli oldukları kanıtlanmış olmasına rağmen bu teknikler genellikle yüksek teknik beceri, zaman alıcı numune işleme, pahalı ve karmaşık prosedürler gerektirmektedir. Biyolojik sıvılarda THC ve metabolitlerini doğru bir şekilde algılamak için alternatif, hızlı ,kolay, hassasiyeti yüksek, anında tespit için yol kenarı uygulamaları için uygun olan yeni ve yenilikçi dedeksiyon sistemlerine acil ihtiyaç vardır (53, 54). Bu nedenle THC ve metabolitlerinin analitik yöntemlerle tespit edilmesinden farklı olarak çok sayıda immünojenik tespit yöntemleri ve biyosensör modelleri geliştirilmektedir.

Dedeksiyonda kullanılacak elektrokimyasal biyosensör çeşitlerinden önce antikor antijen afinitesine dayalı olarak THC ve metabolitlerinin değerlendirmesinde kullanılan Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) ve Radioimmunoassay (RIA) yönteminin bilinmesi biyosensör uygulamalarının anlaşılması açısından faydalı olacaktır.

4.4. Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) ve Radioimmunoassay (RIA) Tahlili ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu

İmmünojenik tespit yöntemleri radyoizotop, enzim, floresan veya kimyasal etiketler kullanarak antikor (Ab) - antijen (Ag) afinitesine dayalı olarak hedef analitin tespitinin gerçekleştirildiği biyokimyasal yöntemlerdir

(95). Antijen/antikör işaretleme yöntemi olarak radyoizotopların kullanıldığı Radioimmunoassay (RIA) ve enzimlerin kullanıldığı Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) yöntemi en yaygın kullanılan yöntemlerdendir.

İlk olarak 1959' da işaretleyici olarak radyoizotopların kullanıldığı Radioimmunoassay (RIA) tekniği geliştirildi daha sonra 1971' de radyoizotop yerine enzimlerin kullanıldığı Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) teknikler almaya başladı (96). Radioimmunoassay (RIA) yönteminde, biyolojik bir numune ile numuneye özgü radyoizotop etiketli (örn; radyoaktif iyot ^{125}I) antikör karşılaştırılarak birbirine spesifik bağ yapması sağlanır. Spesifik olmayan bağlanmalar çeşitli kimyasal yöntemlerle ortamdaki uzaklaştırılır. Bağlanan antikör miktarı ile orantılı olarak ölçülen radyoaktivite numune konsantrasyonu ile orantılıdır. Kan ve idrarda kannabinoid tespiti için RIA yöntemi uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu teknik minimum numune boyutu ve hız avantajına sahip olsa da, immünolojik prosedürler boyunca hazırlanan reaktiflerin değişkenliği nedeniyle spesifitesi ve keskinliği düşüktür (97). Ayrıca radyoizotop etiketli bileşiklerin güvenli kullanımının sınırlı olması ve pahalı olması bu testleri dedeksiyonda dezavantajlı hale getirmektedir (90).

Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) tekniği, herhangi analitinin antijeni (Ag) ve ona spesifik antikör (Ab) kompleksinin katı bir mikropłaka yüzeyde reaksiyonu sonucunda analit miktarının enzim (alkalen fosfataz, glukoz oksidaz, peroksidaz vb.) aktivitesine bağlı olarak tespit edildiği yöntemdir. Dedeksiyon, kuyucuklara belirli miktarda enzim etiketli antikör eklenmesi ve bunların inkübasyonundan oluştuğundan nispeten kolay bir yöntemdir (85, 89). Doğrudan enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) yöntemi ile idrar örneklerinde yapılan çalışmada 10 ng/mL dedeksiyon hassasiyetinde THC-COOH tespit edilebilmiştir (98).

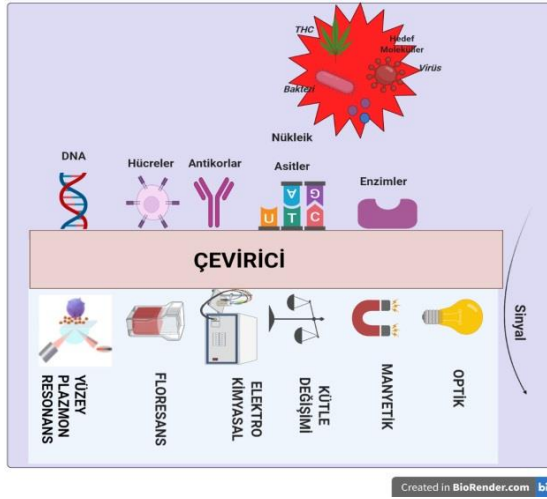
İmmünolojik test tekniklerinin en önemli dezavantajları antikör spesifitesinin düşük olması, sıcaklık ve Ph değişiminden etkilenmesidir.

Esrar tüketimini kanıtlamak için en uygun strateji, immünokimyasal bir başlangıç testinin ardından THC-COOH'nin GC/MS/MS ile onaylanmasıdır (19). Ancak son yıllarda biyolojik sensörlerin bir çok farklı özelliğe sahip analitlerin tespitini hassas şekilde yapabilmesi THC dedeksiyonunda biyosensör araştırmalarına olan ilgiyi arttırmaktadır.

5. Biyosensörler

Sensör geliştirilmesi 1900' lü yılların başında Ph dedeksiyonu ile başlamış olsa da gerçek anlamda ilk biyosensör uygulamalarının temelini Leland C. Clark tarafından atıldığı kabul edilir. Biyosensör prensibinin ilk kez glikoz algılama sistemlerinde kullanıldığı kabul edilmektedir (99).

Biyosensörler biyolojik bir materyalin konsantrasyonunu algılanabilir optik, elektrik, kalorimetrik, piezoelektrik, akustik vb. olarak ölçülebilir bir sinyale dönüştürerek ölçmeyi sağlayan dönüştürücülerdir (100). Biyosensörler, reseptör ve biyolojik bir yanıtı elektrik sinyaline dönüştüren çeviricilerden meydana gelir (Şekil 1.) (101). Geleneksel anlamda biyosensörler, algılanacak hedef analit (biyolojik bir bileşen), bu hedef analitin dönüştürücü yüzeyinde yakalanmasını sağlayan biyoreseptör (hücreler, enzimler, antikorlar, peptitler, oligonükleotitler, vb) ve hedef analit konsantrasyonunun da meydana gelen değişimleri okunabilir bir fiziksel veya kimyasal sinyale dönüştürülmesini sağlayan bir dönüştürücü (transdüser) bileşenini içerir (Şekil 1.). (12)



Şekil 1: Biyosensörün şematik gösterimi

Biyosensörler kullanılan reseptör türüne göre; enzimlerden oluşan biyokatalitik biyosensörler, antikorları ve nükleik asitleri içeren biyoafinite biyosensörleri ve mikroorganizmaları içeren mikrop bazlı biyosensörler olmak üzere üç gruba ayrılırlar (101). Etkili biyoalıcılar olarak önceleri enzimler kullanılsa da biyoalgılama endüstrisinin ilerlemesiyle birlikte sınırlı kullanıma sahip enzimlerin yerini hedef esnekliği sağlayan antikor bazlı yöntemler almıştır. Hatta son yıllarda antikorlardan daha küçük moleküller olan aptamerlerin biyoalıcılar olarak kullanılmasıyla çok yüksek seçiciliğe ve hassasiyetlere sahip olan aptasensörler adı verilen platformlar ortaya çıkmıştır (99). Biyoalıcılarda meydana gelen teknolojik gelişmelere benzer teknolojik ilerlemeler, malzeme bilimlerinde gerçekleşmiş olup üstün yapısal özelliklere sahip nanomateryallerin gelişmesine ve dolayısıyla çeviricilerde (transduser) büyük değişimlerin önünü açmıştır. Bu nanoteknolojik çeviriciler üstün optik, elektrik ve mekanik özelliklere sahip olup yeni biyosensör platformlarının geliştirilmesinde büyük rol oynamıştır. Bu yeni

biyosensör platformları etiketsiz, hızlı ve dedeksiyon kabiliyeti çok yüksek entegre biyosensör platformlarının oluşturulmasına katkı sunmuşlardır (10, 99).

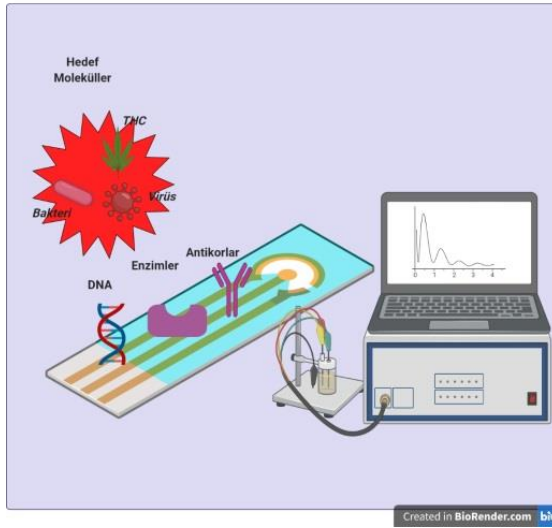
Biyosensörler genel olarak antikor ve antijenin birbirine olan yüksek afinitesinden faydalanılarak dedeksiyon gerçekleştirilmeyi hedefler. Antikor antijen afinitesine dayalı bu sistemler immunosensör veya afinite biyosensörleri olarak tanımlanabilir. Afinite biyosensörlerinde, hedef moleküle özel biyobelirteçler bir tanıma ögesi aracılığıyla algılanabilir. Hedef biyobelirteç ve tanıma elemanı arasındaki kimyasal reaksiyon sonucunda biyobelirteç konsantrasyonu ile ilişkili bir çıkış sinyali oluşur. Bu çıkış sinyalinin analiz edilmesiyle analitin konsantrasyonu belirlenir (12).

Biyosensörler reseptör türüne göre sınıflandırılmalarının dışında transdüser türüne göre Elektrokimyasal (amperometrik, impedimetrik, potansiyometrik), optik (yüzey plazmon rezonans, floresans ve kemoluminesans) biyosensörler ve kütle değişimine hassas biyosensörler (piezoelektrik vb.) olarak farklı sınıflara ayrılmışlardır. Birbirinden farklı bu biyosensör platformları gıda güvenliğinde, eczacılıkta, endüstride, tarımda, biyomedikal ve sağlık alanında önemli konumda olmayı başarmışlardır (102).

Biyosensör alanındaki önemli gelişmeler, esrar gibi yasa dışı uyuşturucu maddelerin tespitinde çeşitli sebeplerle kullanımı sınırlı olan dedeksiyon sistemlerinin yerini alabilecek yeni biyosensör platformlarının oluşturulmasını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle elektrokimyasal temelli çok sayıda biyosensör platformu geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir.

5.1. Elektrokimyasal Biyosensörler ile THC ve Metabolitlerinin Dedeksiyonu

Elektrokimyasal temelli biyosensörler en geniş uygulama aralığına ve en yaygın kullanıma sahip olan dedeksiyon araçlarından biridir (103, 104). Elektrokimyasal biyosensörler, antijen ve antikor kombinasyonunun meydana getirdiği elektrokimyasal sinyali analiz ederek hedef analitin konsantrasyonunu tespit etmeye yarayan algılama cihazlarıdır (Şekil.2) (105). Elektrokimyasal olarak en genel anlamda THC tespiti, hedef THC analiti ve THC'ye spesifik antikor arasında afiniteye dayalı olarak meydana gelen kimyasal etkileşmelerin çıkış sinyali üzerinde oluşturduğu değişiminin analiz edilmesi prensibine dayanır (3, 106). Elektrokimyasal biyosensörler elektriksel sinyalin türüne göre amperometrik, impedimetrik, potansiyometrik, kapasitif biyosensörler olarak sınıflandırılabilir. Bunlar arasında amperometrik ve impedimetrik biyosensörler, yüksek duyarlılıkları nedeniyle çok küçük moleküllerin tespiti ve analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır (105).



Şekil 2: Elektrokimyasal biyosensörün şematik gösterimi

Elektrokimyasal saptama teknikleri, çoklu analit saptama yetenekleri, hassasiyetleri, hızlı dedeksiyon kabiliyetleri, kullanım kolaylığı gibi bir çok önemli avantaja sahiptirler. Nanoteknolojik gelişmeler mükemmel elektriksel, optik ve yapısal özelliklere sahip elektrodların geliştirilmesine katkı sunmuş bununla birlikte çok daha üstün avantajlara sahip elektrokimyasal biyosensörlerin gelişmesine olanak sağlamıştır (107).

THC'nin tespiti için çift katmanlı altın nanoparçacıklarla modifiye edilmiş elektrokimyasal immünosensörler geliştirilmiştir. Bu modifiye edilmiş elektrokimyasal biyosensörlerin hassasiyetleri, seçicilikleri ve yanıt hızları oldukça gelişmiştir. THC için en düşük saptanma limiti bu biyosensörlerde 3,3 pg/mL olarak belirlenmiştir (103). Benzer şekilde manyetik nanopartiküllerle konjüge edilmiş manyetorezistif (GMR) biyosensörler platformunda 50 ng/mL hassasiyetinde THC tespit edilebilmiştir (70).

Bunun dışında tükürük numuneleri ile yapılan afiniteye dayalı bir elektrokimyasal biyosensör çalışmasında 1 dakikadan daha kısa sürede THC dedeksiyonu elde edilerek yol kenarı testlerine uygun oldukları gösterilmiştir (12).

Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar elektrokimyasal analizlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çok araştırmacı yol kenarı testleri için uygun olduğundan dolayı bu elektrodlar üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. Tek kullanımlık ekran baskılı sensörler yol kenarı testleri için uygun olması ve tükürük numunesinde 30 sn sürede 25–50 ng/mL Δ^9 -THC'nin saptanması sağlaması nedeniyle büyük ilgiyi görmektedir (108).

Bazı araştırmacılar üstün özelliklere sahip karbon nanotüpler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmış böylece Karbon nanotüpler ve yarı iletkenle zenginleştirilmiş tek duvarlı karbon nanotüplerin (s-SWCNT) hassas bir şekilde THC dedeksiyonu gerçekleştirebildiğini göstermişlerdir (10).

Malzemelerin ince film formunda biriktirilmesi optik filtreler, yüzey akustik dalga cihazları, güneş pilleri, fotoiletkenler, sensörler gibi birçok elektronik elemanın geliştirilmesine katkı sunmaktadır (109). İnvaziv olmayan bir örnek olan nefes analiziyle maruz kalınan kimyasalların tespit edilmesi gün geçtikçe daha popüler bir konu haline gelmektedir (110). Gaz sensörleri, algılayıcı yüzeyinde meydana gelen bir etkinin elektrik direncinde bir değişiklik oluşturması prensibine dayanır (111). Metal oksit bazlı gaz sensörleri de, yüksek hassasiyetleri sayesinde her geçen gün daha fazla ilgi uyandırmaktadır. Nanopartiküller, nanolifler, nanoçubuklar ve nanolevhalar gibi çeşitli algılama katmanı yapılar kullanılarak metal oksit yüzeylerin yüzey modifikasyonları sağlanmış ve algılama potansiyelleri geliştirilmiştir. Örneğin SnO₂ tabanlı bir Metal oksit yapıda THC ve metanol tespitinin yapılabildiği gösterilmiş ve çeşitli yüzey modifikasyonları ile bu algılama potansiyelinin geliştirilebileceği değerlendirilmiştir (110).

Bu biyosensörlerin dışında yol kenarı testi için geliştirilmiş ve bugün halen pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmakta olan, immünokromatografi prensibiyle çalışan birbirinden farklı bir çok POC testi (point-of-care) cihazı vardır. Bu immünokromatografi yöntemleride oldukça hassastır ve kolayca otomatikleştirilebilirler. Ancak sıcaklık değişimlerine karşı aşırı hassastırlar (3).

6. Sonuç

İdrar, kan gibi biyolojik örnekler, kötü amaçlı THC kullanımının nesnel göstergeleri olması açısından oldukça faydalı olmalarına rağmen numune toplanmasının zor olması ve invaziv girişim olmaları (kan örnekleri için) nedeniyle yerinde test uygulamaları için en uygun numuneler değildir. Bu sebeple yol kenarı testlerine uygun olarak ağız sıvısı ve nefesten dedeksiyon sağlayabilecek sistemler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Esrarın psikoaktif bileşeni olan THC'nin yasadışı kullanımının önüne geçilebilmesi, trafikte, iş yerlerinde v.s tüketiminin oluşturabileceği risklerin azaltılabilmesi için geliştirilen biyosensörlerde önemli gelişmeler kaydedilmiş olsa da halen geleneksel kromatografik yöntemlerle doğrulamaya ihtiyaç duyulması hedeflenen noktaya henüz ulaşılmadığının açık bir göstergesidir. Bu nedenle yol kenarı testlerine uygun ve geleneksel kromatografik yöntemlerle doğrulama gerektirmeden THC dedeksiyonu sağlayabilecek biyosensörlere olan acil ihtiyaç halen devam etmektedir.

7. Referanslar

1. Desrosiers N. A., Lee D., Schwope D. M., Milman G., Barnes A. J., Gorelick D. A. et al. On-site test for cannabinoids in oral fluid, *Clin Chem* 2012; 58: 1418-1425.
2. Kerr W. C., Ye Y., Subbaraman M. S., Williams E., Greenfield T. K. Changes in Marijuana Use Across the 2012 Washington State Recreational Legalization: Is Retrospective Assessment of Use Before Legalization More Accurate?, *J Stud Alcohol Drugs* 2018; 79: 495-502.
3. Klimuntowski M., Alam M. M., Singh G., Howlader M. M. R. Electrochemical Sensing of Cannabinoids in Biofluids: A Noninvasive Tool for Drug Detection, *ACS Sens* 2020; 5: 620-636.
4. Lynch K. L., Luo Y. R., Hooshfar S., Yun C. Correlation of Breath and Blood Delta(9)-Tetrahydrocannabinol Concentrations and Release Kinetics Following Controlled Administration of Smoked Cannabis, *Clin Chem* 2019; 65: 1171-1179.
5. Sewell R. A., Poling J., Sofuoglu M. The effect of cannabis compared with alcohol on driving, *Am J Addict* 2009; 18: 185-193.
6. Bondallaz P., Favrat B., Chtioui H., Fornari E., Maeder P., Giroud C. Cannabis and its effects on driving skills, *Forensic Sci Int* 2016; 268: 92-102.
7. Hartman R. L., Huestis M. A. Cannabis effects on driving skills, *Clin Chem* 2013; 59: 478-492.
8. Kelly E., Darke S., Ross J. A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions, *Drug Alcohol Rev* 2004; 23: 319-344.
9. Andrenyak D. M., Moody D. E., Slawson M. H., O'Leary D. S., Haney M. Determination of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, 11-nor-9-carboxy-THC and Cannabidiol in Human Plasma using Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, *J Anal Toxicol* 2017; 41: 277-288.
10. Ramzy V., Priefer R. THC detection in the breath, *Talanta* 2021; 222: 121528.
11. Stevenson H., Bacon A., Joseph K. M., Gwandaru W. R. W., Bhide A., Sankhala D. et al. A rapid response electrochemical biosensor for detecting THC in saliva, 2019; 9: 1-11.

12. Stevenson H., Bacon A., Joseph K. M., Gwandaru W. R. W., Bhide A., Sankhala D. et al. A Rapid Response Electrochemical Biosensor for Detecting The In Saliva, *Sci Rep* 2019: 9: 12701.
13. Gorziza R. P., Duarte J. A., Gonzalez M., Arroyo-Mora L. E., Limberger R. P. A systematic review of quantitative analysis of cannabinoids in oral fluid, *J Forensic Sci* 2021: 66: 2104-2112.
14. Shah I., Al-Dabbagh B., Salem A. E., Hamid S. A. A., Muhammad N., Naughton D. P. A review of bioanalytical techniques for evaluation of cannabis (Marijuana, weed, Hashish) in human hair, *BMC Chem* 2019: 13: 106.
15. Thapa D., Samadi N., Patel N., Tabatabaei N. Thermographic detection and quantification of THC in oral fluid at unprecedented low concentrations, *Biomed Opt Express* 2020: 11: 2178-2190.
16. Sharma P., Murthy P., Bharath M. M. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications, *Iran J Psychiatry* 2012: 7: 149-156.
17. Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove, *Br J Pharmacol* 2005: 146: 913-915.
18. Appendino G., Chianese G., Tagliatela-Scafati O. Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry, *Curr Med Chem* 2011: 18: 1085-1099.
19. Uhl M., Sachs H. Cannabinoids in hair: strategy to prove marijuana/hashish consumption, *Forensic Science International* 2004: 145: 143-147.
20. Jan T. R., Su S. T., Wu H. Y., Liao M. H. Suppressive effects of cannabidiol on antigen-specific antibody production and functional activity of splenocytes in ovalbumin-sensitized BALB/c mice, *Int Immunopharmacol* 2007: 7: 773-780.
21. ElSohly M. A., Gul W., Walker L. A. Pharmacokinetics and Tolerability of Delta9-THC-Hemisuccinate in a Suppository Formulation as an Alternative to Capsules for the Systemic Delivery of Delta9-THC, *Med Cannabis Cannabinoids* 2018: 1: 44-53.
22. Perez-Reyes M., White W. R., McDonald S. A., Hicks R. E., Jeffcoat A. R., Cook C. E. The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans, *Pharmacol Biochem Behav* 1991: 40: 691-694.
23. Musshoff F., Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use, *Ther Drug Monit* 2006: 28: 155-163.

24. Gasse A., Pfeiffer H., Kohler H., Schurenkamp J. 8beta-OH-THC and 8beta,11-diOH-THC-minor metabolites with major informative value?, *Int J Legal Med* 2018; 132: 157-164.
25. Abrams D. I., Hilton J. F., Leiser R. J., Shade S. B., Elbeik T. A., Aweeka F. T. et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial, *Ann Intern Med* 2003; 139: 258-266.
26. Jatoi A., Windschitl H. E., Loprinzi C. L., Sloan J. A., Dakhil S. R., Mailliard J. A. et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study, *J Clin Oncol* 2002; 20: 567-573.
27. Wang Y. H., Avula B., ElSohly M. A., Radwan M. M., Wang M., Wanas A. S. et al. Quantitative Determination of Delta9-THC, CBG, CBD, Their Acid Precursors and Five Other Neutral Cannabinoids by UHPLC-UV-MS, *Planta Med* 2018; 84: 260-266.
28. Saenz S. R., Lewis R. J., Angier M. K., Wagner J. R. Postmortem Fluid and Tissue Concentrations of THC, 11-OH-THC and THC-COOH, *J Anal Toxicol* 2017; 41: 508-516.
29. Bindesri S. D., Jebailey R., Albarghouthi N., Pye C. C., Brosseau C. L. Spectroelectrochemical and computational studies of tetrahydrocannabinol (THC) and carboxy-tetrahydrocannabinol (THC-COOH), *Analyst* 2020; 145: 1849-1857.
30. Cirimele V., Kintz P., Mangin P. Testing human hair for cannabis, *Forensic Sci Int* 1995; 70: 175-182.
31. Purschke K., Heinel S., Lerch O., Erdmann F., Veit F. Development and validation of an automated liquid-liquid extraction GC/MS method for the determination of THC, 11-OH-THC, and free THC-carboxylic acid (THC-COOH) from blood serum, *Anal Bioanal Chem* 2016; 408: 4379-4388.
32. Huestis M. A. Human cannabinoid pharmacokinetics, *Chem Biodivers* 2007; 4: 1770-1804.
33. Aizpurua-Olaizola O., Omar J., Navarro P., Olivares M., Etxebarria N., Usobiaga A. Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 7549-7560.
34. Serrano A., Parsons L. H. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors, *Pharmacol Therapeut* 2011; 132: 215-241.

35. Huestis M. A., Henningfield J. E., Cone E. J. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana, *J Anal Toxicol* 1992; 16: 276-282.
36. Zoller O., Rhyh P., Zimmerli B. High-performance liquid chromatographic determination of delta9-tetrahydrocannabinol and the corresponding acid in hemp containing foods with special regard to the fluorescence properties of delta9-tetrahydrocannabinol, *J Chromatogr A* 2000; 872: 101-110.
37. Lowe R. H., Abraham T. T., Darwin W. D., Herning R., Cadet J. L., Huestis M. A. Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure, *Drug Alcohol Depend* 2009; 105: 24-32.
38. Desrosiers N. A., Lee D., Concheiro-Guisan M., Scheidweiler K. B., Gorelick D. A., Huestis M. A. Urinary cannabinoid disposition in occasional and frequent smokers: is THC-glucuronide in sequential urine samples a marker of recent use in frequent smokers?, *Clin Chem* 2014; 60: 361-372.
39. Lachenmeier D. W., Kroener L., Musshoff F., Madea B. Determination of cannabinoids in hemp food products by use of headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem* 2004; 378: 183-189.
40. Pellegrini M., Marchei E., Pacifici R., Pichini S. A rapid and simple procedure for the determination of cannabinoids in hemp food products by gas chromatography-mass spectrometry, *J Pharm Biomed Anal* 2005; 36: 939-946.
41. Gerace E., Bakanova S. P., Di Corcia D., Salomone A., Vincenti M. Determination of cannabinoids in urine, oral fluid and hair samples after repeated intake of CBD-rich cannabis by smoking, *Forensic Sci Int* 2021; 318: 110561.
42. Pacifici R., Pichini S., Pellegrini M., Tittarelli R., Pantano F., Mannocchi G. et al. Determination of cannabinoids in oral fluid and urine of "light cannabis" consumers: a pilot study, *Clin Chem Lab Med* 2018; 57: 238-243.
43. Arkell T. R., Kevin R. C., Stuart J., Lintzeris N., Haber P. S., Ramaekers J. G. et al. Detection of Delta(9) THC in oral fluid following vaporized cannabis with varied cannabidiol (CBD) content: An evaluation of two point-of-collection testing devices, *Drug Test Anal* 2019; 11: 1486-1497.

44. Bridges M., Hanson K. J. N. I. Regulating Hemp and Cannabis-Based Products, 2017: 25: 1-2.
45. Kroner G. M., Johnson-Davis K. L., Doyle K., McMillin G. A. Cannabinol (CBN) Cross-React with Two Urine Immunoassays Designed to Detect Tetrahydrocannabinol (THC) Metabolite, *J Appl Lab Med* 2020: 5: 569-574.
46. Grotenhermen F. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition, *Chem Biodivers* 2007: 4: 1744-1769.
47. Lee D., Karschner E. L., Milman G., Barnes A. J., Goodwin R. S., Huestis M. A. Can oral fluid cannabinoid testing monitor medication compliance and/or cannabis smoking during oral THC and oromucosal Sativex administration?, *Drug Alcohol Depend* 2013: 130: 68-76.
48. Jang E., Kim H., Jang S., Lee J., Baeck S., In S. et al. Concentrations of THC, CBD, and CBN in commercial hemp seeds and hempseed oil sold in Korea, *Forensic Sci Int* 2020: 306: 110064.
49. Ramaekers J. G., Moeller M. R., van Ruitenbeek P., Theunissen E. L., Schneider E., Kauert G. Cognition and motor control as a function of Delta(9)-THC concentration in serum and oral fluid: Limits of impairment, *Drug Alcohol Depen* 2006: 85: 114-122.
50. Andas H. T., Krabseth H. M., Enger A., Marcussen B. N., Haneborg A. M., Christophersen A. S. et al. Detection time for THC in oral fluid after frequent cannabis smoking, *Ther Drug Monit* 2014: 36: 808-814.
51. Altunkaya D., Clatworthy A. J., Smith R. N., Start I. J. Urinary cannabinoid analysis: comparison of four immunoassays with gas chromatography-mass spectrometry, *Forensic Sci Int* 1991: 50: 15-22.
52. Ohlsson A., Lindgren J. E., Wahlen A., Agurell S., Hollister L. E., Gillespie H. K. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking, *Clin Pharmacol Ther* 1980: 28: 409-416.
53. Grauwiler S. B., Scholer A., Drewe J. Development of a LC/MS/MS method for the analysis of cannabinoids in human EDTA-plasma and urine after small doses of Cannabis sativa extracts, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007: 850: 515-522.
54. Sivashanmugan K., Zhao Y., Wang A. X. Tetrahydrocannabinol Sensing in Complex Biofluid with Portable Raman Spectrometer Using Diatomaceous SERS Substrates, *Biosensors (Basel)* 2019: 9.

55. Sultan S. R., Millar S. A., O'Sullivan S. E., England T. J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the In Vivo Haemodynamic Effects of Delta(8)-Tetrahydrocannabinol, *Pharmaceuticals* (Basel) 2018: 11.
56. Milman G., Schwope D. M., Gorelick D. A., Huestis M. A. Cannabinoids and metabolites in expectorated oral fluid following controlled smoked cannabis, *Clin Chim Acta* 2012: 413: 765-770.
57. Desrosiers N. A., Himes S. K., Scheidweiler K. B., Concheiro-Guisan M., Gorelick D. A., Huestis M. A. Phase I and II cannabinoid disposition in blood and plasma of occasional and frequent smokers following controlled smoked cannabis, *Clin Chem* 2014: 60: 631-643.
58. Musshoff F., Skopp G., Franz T. Positive THC-COOH findings in hair samples negative for THC, *Drug Test Anal* 2020: 12: 156-158.
59. Wang M., Wang Y. H., Avula B., Radwan M. M., Wanas A. S., Mehmedic Z. et al. Quantitative Determination of Cannabinoids in Cannabis and Cannabis Products Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography and Diode Array/Mass Spectrometric Detection, *J Forensic Sci* 2017: 62: 602-611.
60. Fabritius M., Staub C., Mangin P., Giroud C. Analysis of cannabinoids in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Forensic Toxicol* 2013: 31: 151-163.
61. Milman G., Schwope D. M., Schwilke E. W., Darwin W. D., Kelly D. L., Goodwin R. S. et al. Oral fluid and plasma cannabinoid ratios after around-the-clock controlled oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol administration, *Clin Chem* 2011: 57: 1597-1606.
62. Choo R. E., Huestis M. A. Oral fluid as a diagnostic tool, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004: 42: 1273-1287.
63. Gorziza R., Cox J., Limberger R. P., Arroyo-Mora L. E. Study of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) extraction FROM dried oral fluid spots (DOFS) and LC-MS/MS detection, *J Cannabis Res* 2021: 3: 30.
64. Walsh J. M., Verstraete A. G., Huestis M. A., Morland J. Guidelines for research on drugged driving, *Addiction* 2008: 103: 1258-1268.
65. Moore C., Rana S., Coulter C., Day D., Vincent M., Soares J. Detection of conjugated 11-nor-Delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in oral fluid, *J Anal Toxicol* 2007: 31: 187-194.

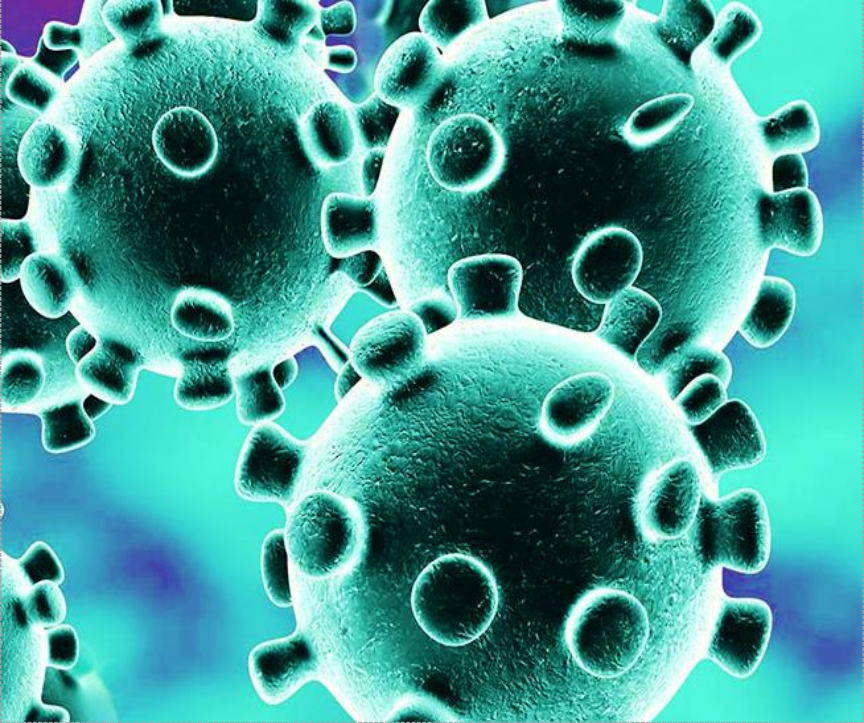
66. Molnar A., Lewis J., Doble P., Hansen G., Prolov T., Fu S. L. A rapid and sensitive method for the identification of delta-9-tetrahydrocannabinol in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Forensic Science International* 2012: 215: 92-96.
67. Wahlqvist M., Nilsson I. M., Sandberg F., Agurell S. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins, *Biochem Pharmacol* 1970: 19: 2579-2584.
68. Scheidweiler K. B., Schwoppe D. M., Karschner E. L., Desrosiers N. A., Gorelick D. A., Huestis M. A. In vitro stability of free and glucuronidated cannabinoids in blood and plasma following controlled smoked cannabis, *Clin Chem* 2013: 59: 1108-1117.
69. Kintz P., Cirimele V., Ludes B. Detection of cannabis in oral fluid (saliva) and forehead wipes (sweat) from impaired drivers, *J Anal Toxicol* 2000: 24: 557-561.
70. Lee J. R., Choi J., Shultz T. O., Wang S. X. Small Molecule Detection in Saliva Facilitates Portable Tests of Marijuana Abuse, *Anal Chem* 2016: 88: 7457-7461.
71. Kulig K. Interpretation of Workplace Tests for Cannabinoids, *J Med Toxicol* 2017: 13: 106-110.
72. Huestis M. A. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol, *Handb Exp Pharmacol* 2005: 657-690.
73. de Armendi A. J., Doulatram G. Drug Testing. Data Interpretation in Anesthesia: Springer; 2017, p. 181-185.
74. Schlien N. J., Cone E. J., Herrmann E. S., Lembeck N. A., Mitchell J. M., Bigelow G. E. et al. Pharmacokinetic Characterization of 11-nor-9-carboxy-Delta9-tetrahydrocannabinol in Urine Following Acute Oral Cannabis Ingestion in Healthy Adults, *J Anal Toxicol* 2018: 42: 232-247.
75. Vandevenne M., Vandenbussche H., Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine, *Acta Clin Belg* 2000: 55: 323-333.
76. Sachs H., Kintz P. Testing for drugs in hair - Critical review of chromatographic procedures since 1992, *J Chromatogr B* 1998: 713: 147-161.
77. Hill V. A., Schaffer M. I., Stowe G. N. Carboxy-THC in Washed Hair: Still the Reliable Indicator of Marijuana Ingestion, *J Anal Toxicol* 2016: 40: 345-349.

78. Mieczkowski T., Newel R. Comparing Hair and Urine Assays for Cocaine and Marijuana, *Fed Probat* 1993: 57: 59-67.
79. Musshoff F., Driever F., Lachenmeier K., Lachenmeier D. W., Banger A., Madea B. Results of hair analyses for drugs of abuse and comparison with self-reports and urine tests, *Forensic Science International* 2006: 156: 118-123.
80. Beck O., Sandqvist S., Dubbelboer I., Franck J. Detection of Delta9-tetrahydrocannabinol in exhaled breath collected from cannabis users, *J Anal Toxicol* 2011: 35: 541-544.
81. Hwang S. I., Franconi N. G., Rothfuss M. A., Bocan K. N., Bian L., White D. L. et al. Tetrahydrocannabinol Detection Using Semiconductor-Enriched Single-Walled Carbon Nanotube Chemiresistors, *Acs Sensors* 2019: 4: 2084-2093.
82. Peat J., Davis B., Frazee C., Garg U. Quantification of 11-Carboxy-Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC-COOH) in Meconium Using Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS), *Methods Mol Biol* 2016: 1383: 97-103.
83. Huestis M. A., Scheidweiler K. B., Saito T., Fortner N., Abraham T., Gustafson R. A. et al. Excretion of Delta9-tetrahydrocannabinol in sweat, *Forensic Sci Int* 2008: 174: 173-177.
84. Fraser A. D., Worth D. Monitoring urinary excretion of cannabinoids by fluorescence-polarization immunoassay: a cannabinoid-to-creatinine ratio study, *Ther Drug Monit* 2002: 24: 746-750.
85. Milone M. C. J. T. D. M. Analytical Techniques used in Therapeutic Drug Monitoring, 2012: 49-73.
86. Coskun O. Separation techniques: Chromatography, *North Clin Istanbul* 2016: 3: 156-160.
87. Karasek F. W., Clement R. E. Basic gas chromatography-mass spectrometry: principles and techniques: Elsevier; 2012.
88. Nikolin B., Imamovic B., Medanhodzic-Vuk S., Sober M. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses, *Bosn J Basic Med Sci* 2004: 4: 5-9.
89. Boguslaski R. C., Burd J. F. Analytical methods for therapeutic drug monitoring, *Am J Med Technol* 1983: 49: 551-556.
90. Wild D. The immunoassay handbook: theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques: Newnes; 2013.

91. Shi L., Bucknall M. P., Young T. L., Zhang M., Hu L., Bing J. et al. Gas chromatography-mass spectrometry analyses of encapsulated stable perovskite solar cells, *Science* 2020: 368.
92. Salomone A., Gerace E., D'Urso F., Di Corcia D., Vincenti M. Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples, *J Mass Spectrom* 2012; 47: 604-610.
93. Desrosiers N. A., Scheidweiler K. B., Huestis M. A. Quantification of six cannabinoids and metabolites in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Drug Test Anal* 2015; 7: 684-694.
94. Zhang Y., Liu L., Ren L. J. S. R. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) determination of cantharidin in biological specimens and application to postmortem interval estimation in cantharidin poisoning, 2020: 10: 1-8.
95. Ahmed S., Ning J., Peng D., Chen T., Ahmad I., Ali A. et al. Current advances in immunoassays for the detection of antibiotics residues: a review, 2020: 31: 268-290.
96. Mitchell J. M., Griffiths M. W., McEwen S. A., McNab W. B., Yee A. J. Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance, *J Food Prot* 1998: 61: 742-756.
97. Bergman R. A., Lukaszewski T., Wang S. Y. J. J. o. a. t. The detection of tetrahydrocannabinol in blood: a comparative study, 1981: 5: 85-89.
98. Agius R., Nadulski T., Moore C. Validation of LUCIO-Direct-ELISA kits for the detection of drugs of abuse in urine: application to the new German driving licence re-granting guidelines, *Forensic Sci Int* 2012: 215: 38-45.
99. Kaur H., Shorie M. Nanomaterial based aptasensors for clinical and environmental diagnostic applications, *Nanoscale Advances* 2019: 1: 2123-2138.
100. Templier V., Roux A., Roupioz Y., Livache T. J. T. T. i. A. C. Ligands for label-free detection of whole bacteria on biosensors: A review, 2016: 79: 71-79.
101. Mehrotra P. Biosensors and their applications - A review, *J Oral Biol Craniofac Res* 2016: 6: 153-159.

102. Suvarnaphaet P., Pechprasarn S. Graphene-Based Materials for Biosensors: A Review, *Sensors (Basel)* 2017: 17.
103. Lu D., Lu F., Pang G. A Novel Tetrahydrocannabinol Electrochemical Nano Immunosensor Based on Horseradish Peroxidase and Double-Layer Gold Nanoparticles, *Molecules* 2016: 21.
104. Wang X., Pang G. J. S. R. Amplification systems of weak interaction biosensors: applications and prospects, 2015.
105. Huang F., Zhang Y., Lin J., Liu Y. Biosensors Coupled with Signal Amplification Technology for the Detection of Pathogenic Bacteria: A Review, *Biosensors (Basel)* 2021: 11.
106. Balbino M. A., Oiyé É. N., Ribeiro M. F. M., Júnior J. W. C., Eleotério I. C., Ipólito A. J. et al. Use of screen-printed electrodes for quantification of cocaine and Δ 9-THC: adaptations to portable systems for forensic purposes, 2016: 20: 2435-2443.
107. De Rycke E., Stove C., Dubruel P., De Saeger S., Beloglazova N. Recent developments in electrochemical detection of illicit drugs in diverse matrices, *Biosens Bioelectron* 2020: 169: 112579.
108. Wanklyn C., Burton D., Enston E., Bartlett C. A., Taylor S., Raniczkowska A. et al. Disposable screen printed sensor for the electrochemical detection of delta-9-tetrahydrocannabinol in undiluted saliva, *Chem Cent J* 2016: 10: 1.
109. Pawar S., Pawar B., Kim J., Joo O.-S., Lokhande C. J. C. A. P. Recent status of chemical bath deposited metal chalcogenide and metal oxide thin films, 2011: 11: 117-161.
110. Mehrabi P., Hui J., Janfaza S., O'Brien A., Tasnim N., Najjaran H. et al. Fabrication of SnO₂ Composite Nanofiber-Based Gas Sensor using the Electrospinning Method for Tetrahydrocannabinol (THC) Detection, *Micromachines (Basel)* 2020: 11.
111. Ivanov P., Llobet E., Vilanova X., Brezmes J., Hubalek J., Correig X. J. S. et al. Development of high sensitivity ethanol gas sensors based on Pt-doped SnO₂ surfaces, 2004: 99: 201-206.

CHAPTER 22



**The Effects of Diet on Acne Vulgaris
(Özge Kaya)**

The Effects of Diet on Acne Vulgaris

Özge Kaya

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi

1. Introduction

The relationship between acne and diet has always been wondered and many studies have been done. While it was thought that there was no relationship between acne and diet in the previous years, this view has begun to change. Especially in recent years, due to the increase in adult acne, this issue has aroused more and more curiosity, and as a result of researches, it has been thought that diet is effective on acne development (1,2). As it is widely known among the people, acne is more common in western diet. It has even been reported that acne has never been seen in non-westernized populations fed a paleolithic diet devoid of carbohydrates and dairy products (3).

2. Acne Vulgaris and Etiopathogenesis

Acne is a multifactorial inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Although acne most commonly affects adolescents, it can occur in all age groups, including infants and the elderly (4). Typical sites of involvement are the face, chest, and upper back. Its characteristic lesions are comedones, papules, pustules, nodules, cysts and scars (5). Acne is not a fatal disease, but it can affect the person psychologically (6,7). The four main factors in the pathogenesis of acne are hypersecretion of sebum, abnormal proliferation in the follicle, bacterial colonization, and host inflammatory response (8). Secondary factors thought to have an effect on the pathogenesis of acne vulgaris are dietary, genetic and immunological factors, neuropeptides, cytokines, toll-like receptors, skin microbiology, mechanical obstruction, hormones, stress, cosmetics, emollients, and some drugs (9). Common belief is that eating habits and some foods have a role in the onset or aggravation of acne. Especially the effects of foods with a high carbohydrate load and dairy products have been considered recently. Studies have shown that foods with a high glycemic index increase the severity of acne, and foods with a low glycemic index reduce the severity of acne (10). In one study, 32 acne patients were given a low-glycemic load diet for 10 weeks. At the end of the study, regression in acne severity, histopathologically decreased sebaceous gland size, number of inflammatory cells and cytokines were observed (11).

As it is known, the onset of acne vulgaris is compatible with puberty. As a result of increased hormonal effect, the amount of sebum increases. The most important hormone that increases the amount of sebum is androgen. However, many hormone such as insulin, glucocorticoids, estrogen, thyroid hormones play roles in the development acne. Hyperinsulinemia increases testosterone levels and decreases sex hormone-binding globulin (SHBG). Thus, free circulating sex hormones are increased and it stimulates insulin resistance in peripheral tissues (11,12). In addition to increasing the effect of androgens, insulin also increases the production of insulin growth factor (IGF)-1 in the liver and decreases the IGF binding protein. IGF-1 increases androgen synthesis from the ovaries, adrenals, and testicles (13,14). On the other hand insulin and IGF-1 suppress the activity of FoxO1 (Forkheadbox protein O1). FoxO1 is a negative regulator of androgen receptors, peroxisomal proliferation activation receptor gamma (PPAR γ). And most importantly, FoxO1 supports rapamycin complex 1 (mTORC1), which is the main regulator of cell growth, proliferation and metabolic homeostasis. It is known that a western type diet with high carbohydrate and sugar content and excessive consumption of milk and dairy products play a role in the pathogenesis of acne by increasing the signal of insulin, IGF-1 and mTORC1 (15,16).

3. Akne and Diet

3.1 Milk and Milk Products

Many studies have shown that milk and dairy products can cause acne. Milk actually has a low glycemic index, but can increase IGF-1 levels directly independently of insulin. Also many milk proteins protect IGF-1 from being digested. Increased IGF-1 levels stimulate androgen synthesis from the ovaries, adrenal glands and testis (17). Dihydrotestosterone precursors found in milk can also trigger acne formation (18). In one study, oral androgen hormones were shown to be clinically effective in acne. Therefore, androgenic hormones from milk can also exacerbate acne (17). In previous studies, it was emphasized that especially skimmed milk triggers acne. However, recent studies have reported that full-fat dairy products can also trigger acne when consumed in excess (17-19). Postprandial hyperinsulinemia of whole and semi-skimmed milk; pasteurized daily milk is thought to cause an increase in IGF-1(3). The increase in insulin with milk consumption increases FoxO1 phosphorylation. It is stated that increased FoxO1 phosphorylation activates the mTORC1 receptor and causes stimulation of the sebaceous glands (20,21). As a result, there is a strong relationship between the consumption of milk and dairy products and acne.

3.2 Glycemic Index

The glycemic index (GI) is a system that numerically measures the blood glucose elevation triggered by the carbohydrate intake of foods. There are many biochemical and physiological mechanisms explaining the relationship between acne and GI (22). A high GI diet can cause hyperinsulinemia, which may increase androgen synthesis. Due to the increase in androgen synthesis, IGF-1 also increases and triggers acne. Androgens also stimulate sebum production, growth and hyperkeratinization of the sebaceous glands (20,23). Adiponectin; It is an adipocyte derivative, anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic hormone produced from the subcutaneous fat layer (24). Adiponectin inhibits proinflammatory cytokines, triggers anti-inflammatory cytokines and decreases adhesion molecule expression, suppresses toll-like receptors (TLR) and their binding, and increases insulin sensitivity (25). Studies have found that the concentration of adiponectin is lower in the high glycemic index diet. In addition, serum adiponectin concentration was found to be lower in individuals with acne than in healthy individuals (26,27). For these reasons, it is thought that there is a significant relationship between the diet with a high GI and the development of acne. It has been stated that a low GI diet reduces acne severity, acne number, free androgen index and increases insulin sensitivity (28). In a multicenter study conducted in Turkey, a relationship was found between body mass index and acne severity. In the same study, it was determined that there is a relationship between the consumption of chocolate, white bread, tea, dairy products, white sugar, banana, watermelon, corn chips, apple and orange and acne severity. And While more severe acne is observed in those who consume more than 3 servings of chocolate, dairy products, tea and potatoes a week; It was stated that acne was lighter in those who consumed more than 3 servings of fish, red meat and lentils per week (29). It has been reported that acne is a part of mTORC1-related diseases such as obesity, type-2 diabetes, and cancer and should be considered as the metabolic syndrome of the pilosebaceous unit (3). The fact that metformin, which is an antidiabetic agent, and oral isotretinoin, which is used in acne treatment, also act on mTORC1 and reduce acne lesions, also supports this situation (30).

3.3 Fatty Acids

Saturated fatty acid intake like omega-6 triggers mechanisms that affect acne formation (31). A diet high in saturated fatty acids increases IGF-1 concentration, while a diet low in saturated fatty acids decreases IGF-1 and androgen concentrations and increases SHBG concentration (31). The increase in dietary omega 6 intake triggers inflammation by increasing IL-8 secretion. This condition has been associated with inflammatory acne lesions (32). On the other hand, increased dietary intake of polyunsaturated fatty acid

like omega 3 prevents inflammatory reactions. It is known that omega-3 fatty acids suppress monocyte cell function and inhibit the secretion of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α , which are the main mediators of inflammation. omega 3 also suppresses the synthesis of proinflammatory eicosanoids Prostaglandin E2 and Leukotriene B4 (33). On the other hand omega 3 decreases IGF-1 levels and reduces hyperkeratinization of sebaceous follicles. It has been stated that acne formation can be reduced by decreasing the omega 6 fatty acid and increasing the omega 3 fatty acid intake (34). Polyunsaturated fatty acids increase insulin sensitivity by increasing cell membrane fluidity and the number of insulin receptors (35). It was determined that the consumption of fish rich in polyunsaturated fatty acids was less in people with acne complaints. It has also been reported that foods with high fat content, especially fried foods, are preferred more by individuals with acne complaints (36,37). For these reasons, patients with acne problems should pay attention to the amount of fatty acids and saturated fatty acid ratios in their diets.

3.4 Other Foods and Supplements

Zinc is an extremely important mineral for skin sebaceous gland function, local skin hormone activation, wound healing, skin inflammation control and skin cell regeneration (38). It is effective on the hormonal pathogenesis of acne by suppressing 5 α reductase, and on the pathogenesis of inflammation by suppressing chemotaxis, TNF- α and TLR-2. Also known to be bacteriostatic against *Propionibacterium acnes* (39,40). In many studies, it has been observed that the serum zinc level is low in people with acne complaints and a regression in the inflammatory lesions of acne with oral zinc supplementation. However, it has been shown that zinc has no effect on comedones, which are non-inflammatory lesions of acne (41,42).

Although the relationship between chocolate and acne has been a matter of curiosity for years, it has been stated in previous studies that chocolate does not trigger acne (43). However, in recent years, chocolate is thought to be one of the foods that can increase acne due to the milk and sugar it contains (44). In a study, it was found that dark chocolate without milk and sugar also triggers acne (45). As a result, the relationship between acne and chocolate has not yet been clarified.

The relationship between caffeine and acne was also investigated, but no evidence was found that caffeinated foods such as tea and coffee consumed without sugar trigger acne (46). However, there are data that green tea can be effective in acne treatment especially in topical application due to its antioxidant effect (47).

It has been reported that oxidative stress may play a role in acne formation and antioxidant supplements may be important regulators in acne treatment (48,49). In this direction, plasma and blood concentrations of vitamins and minerals with antioxidant capacity were investigated in individuals with acne complaints. It was stated that blood selenium levels were lower in individuals with acne complaints compared to healthy individuals. Since the selenium-dependent glutathione peroxidase enzyme activity is low in individuals with acne, it is thought that selenium supplementation may be beneficial in the treatment of acne (50). In addition it has been reported that plasma concentrations of vitamins A and E are significantly lower in individuals with acne complaints than in healthy individuals (51).

It is known that vitamin A and its analogs play an important role in the formation and differentiation of epithelial tissue and in the maintenance of skin health, apart from their antioxidant capacity (52). In many studies, it has been shown that the risk and severity of acne increases in those with low serum vitamin A levels. As a result, it is a matter of curiosity whether dietary vitamin A supplementation other than oral isotretinoin will have an effect on the treatment in the acne group and whether it will have an anti-acne effect in the acne-free group.

4. Conclusion

The effect of diet on acne is still controversial, but increasing data are beginning to show the importance of this issue. It is also a fact that Western type foods with high glycemic index are highly accepted especially in adolescents where acne is more common, and irregular- unbalanced nutrition increases at these ages. Recommendation to reduce the high glycemic index and dairy products in the diet during acne treatment will make a positive contribution to the treatment. On the other hand, such a diet will be beneficial in terms of possible metabolic syndrome and cancer that may develop in the following years.

5. References

1. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial *Am J Clin Nutr* 2007;86(1): 107-15.
2. Melnik BC: Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol* 2018;36:29-40.
3. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371- 88.

4. Xu H, Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *American journal of clinical dermatology*. 2019;20(3):335-44.
5. Acne vulgaris (common acne) and cystic acne. In: Wolff K, Fitzpatrick TB, Johnson RA, eds. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009:2-6.
6. Goulden, V., Stables, G.I. & Cunliffe, W.J. (1999). Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*, 41(4), 577-580.
7. Tan, J.K., Vasey, K. & Yung, K.F. (2001). Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol*, 44(3): 439-445.
8. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(5):1-7.
9. Karadağ AS, Balta İ, Sarıcaoğlu H, Kiliç S, Kelekçi KH, Yildirim M, et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study from Turkey. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:1-9.
10. Çerman AA, Aktaş E, Altunay K, Arıcı JE, Tulunay A, Öztürk FY: Dietary glycaemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:155-62
11. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH: Clinical and histologic effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: A randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012;92:241-6.
12. Wolf R, Matz H, Orion: Acne and diet. *Clin Dermatol* 2004;22:387-93.
13. Reynolds R, Lee S, Choi JY, et al: Effect of the glycaemic index of carbohydrates on acne vulgaris. *Nutrients* 2010;2:1060-72.
14. Kaymak Y, Adisen E, İter N, Bideci A, Gurler D, Celik B: Dietary glycaemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:819-23.
15. Aydoğan K, Yazıcı S. Akne ve diyet. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2016;9(2):15-9.
16. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta dermato-Venereologica*. 2014;94(5):521-6

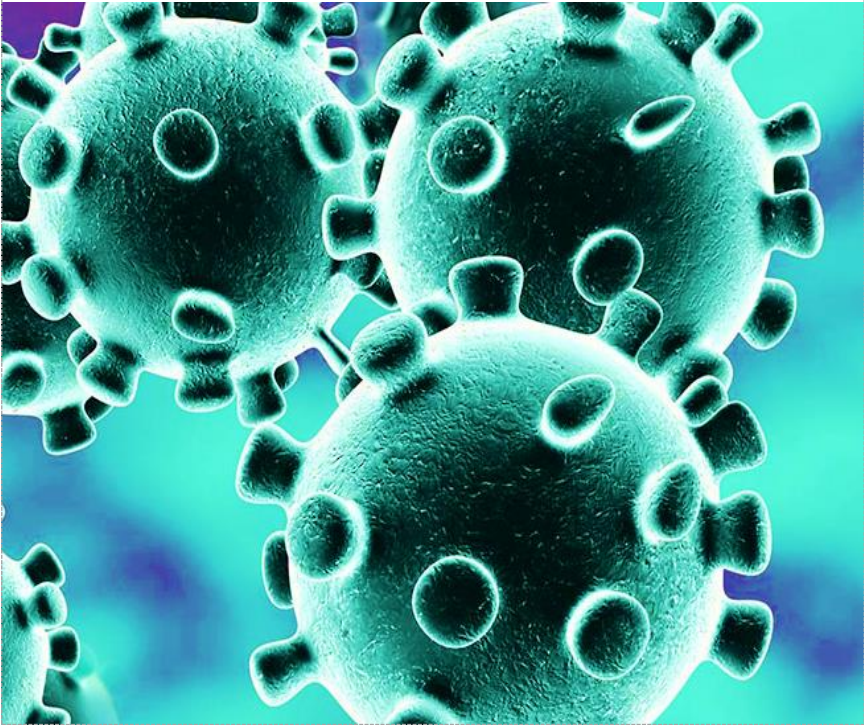
17. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(2):207-14.
18. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ: High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol* 2012;12:13.
19. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA: Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:530-5.
20. Melnik, B.C., Schmitz, G. & Zouboulis, C. (2009). Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol*, 129(8): 1868-1877.
21. Danby, W. (2013). Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol*, 22, 505-506.
22. Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2015;32(4):281-5.
23. Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S.B. & Brand-Miller, J.(2002). Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Arch Dermatol*.138; 1584- 1590.
24. Lim,S., Quon, M.J. & Kon Koh, K.(2014). Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*, 233: 721-728.
25. Szyszkowska B, Łepecka-Klusek C, Kozłowicz K, Jazienicka, I. & Krasowska, D. (2014). The influence of selected ingredients of dietary supplements on skin condition. *Postep Derm Alergol*, 31(3): 174-81.
26. Loh, B.I., Sathyasuryan, D.R. & Mohamed, H.J. (2013). Plasma adiponectin concentrations are associated with dietary glycemic index in Malaysian patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*, 22(2): 241-248.
27. Çerman, A., Aktaş, E., Altunay, İ.K., Arıcı, J.E., Tulunay, A. & Ozturk, F.Y. (2016). Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *Journal Academic Dermatology*, 75(1), 155-162.
28. Zouboulis, C.C., Xia L, Akamatsu H, Seltmann, H., Fritsch, M., Hornemann, S. ve diğerleri (1998). The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne. *Dermatology*, 196: 21–31.

29. Karadağ AS, Balta İ, Sarıcaoğlu H, et al: The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study from Turkey. *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:177- 85.
30. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168(6):960-76.
31. Kaaks, R., Bellati, C., Venturelli, E., Rinaldi, S., Secreto, G., Biessy, C. ve diğerleri. (2003). Effects of dietary intervention on IGF-1 and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr*, 57(9), 1079– 1088.
32. Makrantonaki, E., Ganceviciene, R. & Zouboulis, C. (2011). An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinology* 3(1): 41-49.
33. Ozdarska K, Osucha K, Savitskyi S, Malejczyk J, Galus R. Diet in pathogenesis of acne vulgaris. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2017; 43(256):186-9.
34. Jappe, U. (2003). Pathological Mechanism of Acne with Special Emphasis on Propionibacterium acnes and Related Therapy. *Acta Derm Venereol* , 83(4), 241-248.
35. Aksoy, M. (2008). *Diyet El Kitabı* (5.baskı). içinde Baysal, A.(Eds), *Cilt Sağlığı ve Hastalıklarında Beslenme*. (sf 417-433). Ankara: Hatiboğlu yayımları.
36. Di Landro, A., Cazzaniga, S., Parazzini, F., Ingordo, V., Cusano, F., Atzori, L. ve diğerleri (2012). Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*, 67(6), 1129- 1135.
37. Mariana, A.H.S., Hussam, A.H., Eugen, V.C., Nicolet, T., Hamida, A.H., Adriana, C. ve diğerleri (2016). Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community Based Study. *Acta Medica Marisiensis*, 62(2): 173-181.
38. Saleh, B.O., Anbar, Z.N. & Majid, A.Y. (2013). Role of some trace elements in pathogenesis and severity of acne vulgaris in Iraqi male patients. *J Clin Exp Dermatol Res*, 46(2): 98–106.
39. Bowe, W.P. & Shalita, A.R. (2008). Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg*; 27(3), 170-6.

40. Jarrousse, V., Castex-Rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M. & Dreno, B. (2007). Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *European Journal of Dermatology*, 17(6), 492–496.
41. Nasiri, S., Ghalamkarpour, F., Yousefi, M. & Sadighha, A. (2009). Serum zinc levels in Iranian patients with acne. *Clin Exp Dermatol*, 34(7): 446.
42. Dreno, B., Moyse, D., Alirezai, M., Amblard, P., Auffret, N., Beylot, C. ve diğeri. (2001). Multicenter randomized comparative double blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology*, 203(2), 135-140.
43. Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA*. 1969; 210 (11):2071-4.
44. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*. 2015;230(1):34-9.
45. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *International Journal of Dermatology*. 2016;55(5):587-91.
46. Nguyen QG, Markus R, Katta R. Diet and acne: an exploratory survey study of patient beliefs. *Dermatol Pract Concept*. 2016;6(2): 21-7.
47. Li Z, Summanen PH, Downes J, Corbett K, Komoriya T, Henning SM, et al. Antimicrobial activity of pomegranate and green tea extract on propionibacterium acnes, propionibacterium granulosum, staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(6):574-8.
48. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G, et al. Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(2):99-102.
49. Cengiz FP, Emiroğlu N, Bahalı AG, Su Ö, Onsun N. Vitamin A and E levels in patients with mild and moderate acne. *Bezmialem Science*. 2017;5(2):61-3.
50. Bowe, W.P. & Logan, A.C. (2010). Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipid Health Dis*, 9, 141.

- 51.El-Akawi, Z., Abdel-Latif, N. & Abdul-Razzak, K. (2006). Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? Clin Exp Dermatol, 31(3), 430-4.
- 52.Aksoy, M. (2008). Diyet El Kitabı (5.baskı). içinde Baysal, A.(Eds), Cilt Sağlığı ve Hastalıklarında Beslenme. (sf 417-433). Ankara: Hatiboğlu yayımları.

CHAPTER 23



Cerebral Ischemic Preconditioning and Its Neuroprotective Effects

(Ruhay Arslan, Songul Doganay)

Cerebral Ischemic Preconditioning and Its Neuroprotective Effects

Ruhat Arslan¹, Songul Doganay²

¹*Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey.*

²*Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Sakarya, Turkey.*

1. Ischemic Preconditioning (IPC)

Following cerebral ischemia, the complex and dynamic interaction of glial cells, vascular cells and neurons determines the extent of the damage. While the approach to cerebral ischemia generally focuses on the mechanism and severity of the damage, recent studies have shown that endogenous protection mechanisms are of equal importance to the mechanism and severity of the damage following cerebral ischemia (1).

Adaptation is one of the main physiological principles that can have an impact not only at the species level, as Darwin suggested, but also at the level of cells, molecules, tissues, and possibly even genes. In recent years, scientists working on stroke have demonstrated and supported with evidence that the mammalian brain can adapt to conditions such as cerebral ischemia for the survival of the cell against the injury that occurs in the next period with experimental preconditioning in the laboratory environment (2). IPC is a phenomenon that provides protection against a fatal ischemic event that can cause fatal damage to the brain in the later period following a non-fatal short-term interruption in blood flow (3). The endogenous mechanism of IPC creates increased cellular resistance to ischemia after one or more transient ischemic events (4). It is suggested that IPC can be used in the treatment approach, even if the underlying causes and symptoms of ischemia are very diverse. The ways to precondition the ischemic brain can be very diverse (5). There may be ischemia, hypothermia/hyperthermia, hypoxia, metabolic inhibitors and hyperbaric oxygenation preconditioning stimuli to activate IPC (1). Anesthetic drugs that can activate the protective mechanisms of the brain can also be stimulating. Preconditioning done in this way is called pharmacological preconditioning (5). In addition, preconditioning can protect against injuries other than the type of injury artificially made. An example for this is the protection of the central nervous system (CNS) by regulating endogenous protection mechanisms that increase susceptibility to ischemia or trauma by any stimulus that may cause neural trauma (1).

IPC, which was first defined in the heart, has been shown in many tissues, including the brain, in subsequent studies (6). Many studies conducted in the late 1990s showed that cerebral ischemic preconditioning (CIPC) can create neuroprotection against fatal ischemic injury in global and focal cerebral ischemia in different animals (7). In clinical studies, it has been shown that IPC can create resistance to ischemia and protect against fatal ischemic events that may occur in vital organs (heart, kidney, etc.). However, it is not safe and unethical to create a temporary non-fatal SPI and cerebral ischemia in the clinic (8). When it comes to brain tissue, clinical studies are not conducted like experimental studies, especially since their reliability is questioned and their beneficial effects are in a narrow window (9). In addition, one of the disadvantages of creating IPC that cannot be ignored is that it can cause serious damage with only minor changes in the timing, duration and location of ischemia (7).

IPC does not also reduce the incidence of ischemic stroke, although it provides smaller infarct volume and better post-stroke recovery by improving the pathophysiological responses after cerebral ischemia (10). IPC is divided into an early tolerance phase that lasts for a few hours and then a delayed tolerance phase that begins and continues for 2-3 days (11). The acute tolerance phase, also called the early tolerance phase, occurs a few minutes after exposure to preconditioning stimuli, and the window of occurrence is quite small and decreases after a few hours (5). In this phase, ion channel permeability and post-translational modification of existing proteins are affected (11). It is the dominant preconditioning phase in delayed or classical preconditioning, because protein synthesis and genetic changes occur. In this respect, this stage is more important in the ischemic region. It can be effective for a few days to a week; but it does not exceed a week. These two stages, brought about by the preconditioning of ischemic tolerance, operate in different tissues of the brain, possibly by different mechanisms and in various periods (5).

1.1. Neuroprotective Effects of Preconditioning

1.1.1. IPC and Changes in Cellular Energy Metabolism

With IPC, cellular energy consumption becomes optimized and more efficient, making cells more resistant to ischemia. It preserves mitochondrial function and causes an increase in the expression of genes involved in energy metabolism. Energy metabolism is maintained through improvement of glycolysis, development of respiratory chain functions and stabilization of mitochondrial membranes. IPC also includes a change in adenylate kinase equilibrium reactions to improve the production of ATP consumed during ischemia (12, 13).

1.1.2. IPC and Reducing Excitotoxicity

Various ischemic tolerance mechanisms are dependent on the glutamate (GA) receptor and on Ca^{2+} . NMDA receptor activation is required in many models of IPC (14). Ischemic tolerance can affect subunits of neurotransmitter receptors and up-regulate inhibitory neurotransmitters. IPC improves excitotoxicity by increasing the release of gamma-aminobutyric acid (GABA), an inhibitory neurotransmitter that inhibits GA release, and by increasing GABA presynaptic and postsynaptic activities. By this mechanism, it makes neurons more resistant to excitotoxic damage. This appears to support synaptic modifications that can protect functional recovery after cerebral ischemia and synaptic function (15). Particularly, the degradation products of ATP (especially adenosine), A1R and KATP channels is important in terms of preventing the cascade early events that cause ischemic cell death (14).

1.1.3. IPC and Ca^{2+} Ion

Neuroscientists investigating preconditioning consider Ca^{2+} , which is an agent of neuronal cell death in the excitotoxic environment of cerebral ischemia, as a key to IPC. Its role in IPC is complex, and it has been observed in experiments that it plays a stimulating role during and after IPC, but plays an inhibitory or regulatory role during and after lethal ischemia. Its inhibitory property aims interrupting Ca^{2+} dependent neurotoxic signals, especially in terms of the excitotoxic component (16).

1.1.4. Antioxidants and Oxidative Stress Reduction in IPC

ROS is released during IPC administration activates defense mechanisms against oxidative stress (17). It can improve the oxidative stress that develops after cerebral ischemia by increasing the production of antioxidant, the repair capacity of DNA and the suppression of inflammation, which is increased by IPC, and this provides neuroprotection (15, 18).

The nuclear factor erythroid-related factor 2 (Nrf2) senses oxidative stress in the cell. Subjecting rat astrocytes to transient ischemia resulted in increased expression of Nrf2-targeted genes involved in maintaining glutathione (GSH) and GSH-related enzymes. In addition, it has been observed in experiments that antioxidants increase following IPC and this provides neuroprotection. Therefore, antioxidant expression related amelioration of oxidative stress represents a potent neuroprotection IPC mechanism (15).

1.1.5. Nitric Oxide (NO) in IPC

NO can take a role in CIPC in several ways. One of them is that NO can act as an inducer of CIPC. NO derived from nNOS is necessary to stimulate downstream currents involved in cerebral IPC mechanisms. Another way is that NO can play a role in the protection by influencing neuronal resistance to ischemic phenomena. In another way, NO can improve perfusion and reduce the interaction between endothelium and circulating platelets and leukocytes, thereby reducing the functional effects of ischemia (19).

1.1.6. IPC and Mitochondrial Changes

IPC protects the mitochondrial membrane potential by means of protection of mitochondrial oxidative phosphorylation and protection of antioxidant enzymes (20). IPC causes prevention of mitochondrial swelling. In the same time, IPC preserves mitochondrial energy metabolism during cerebral ischemia by decreasing the rate of ATP consumption. Although the underlying mechanism remains unclear, studies have explained that activation of E-protein kinase C (EPKC) protects the mitochondria after IPC and that the EPKC signaling pathway may have an effect in the neuroprotective mechanism in IPC (21).

1.1.7. IPC and Reducing Inflammation

Stimulation of toll-like receptors (TLR) activation with IPC, and normally proinflammatory TLR, have been shown to reduce inflammation in post-IPC fatal ischemia, and it has been reported that this provides a strong neuroprotection (15). Preconditioning has various effects on the inflammatory system such as cytokine and chemokine expression. The protective effects of IPC include down-regulating the inflammation and reducing the neutrophils activation and leukocyte-endothelial interactions. Modulation of the immune response includes reduction of interleukin-1, interleukin-6 proinflammatory cytokines, and up-regulation of interleukin-10 anti-inflammatory cytokines. Many important signaling pathways can occur with tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which contributes to the formation of ischemic tolerance. TNF- α activation of NF- κ B has both pro-inflammatory and cytotoxic effects as well as anti-inflammatory and cytoprotective effects (12, 22).

1.1.8. IPC and Regulation of Blood Brain Barrier Permeability

Transmembrane tight junctions and adhesive junctions are composed of claudin-5 and cadherin-5 in an important extent, which play a role in the regulation of paracellular permeability. IPC can directly up-regulate the tight junction protein claudin-5 and the adhesive junction protein cadherin-5, and in this respect, it can protect the blood-brain barrier (BBB) and affect ENT

permeability. IPC can mediate levels of tight junctions and angiogenic factors by activating extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2), indicating that ERK1/2 plays an important role in the regulation of paracellular permeability in IPC. In addition, VEGF, Nrf2 and inflammatory pathways are among the mechanisms underlying IPC-induced ENT protection (7).

1.1.9. Epigenetic Changes of IPC

There are potential epigenetic changes that would explain the long-term ischemic tolerance provided by IPC. Histone markers and posttranslational modifications are common epigenetic changes predicted to confer long- and short-term ischemic neuroprotection. Deacetylation and desuccinylation catalyzed by the sirtuin proteins sirtuin-1 (SIRT1) and Sirtuin-5 (SIRT5), respectively, have been associated with IPC. Sirtuin activity provides protection against ischemic damage in IPC by increasing mitochondrial function, and cellular metabolism (23).

1.1.10. IPC and DNA Repair

Studies showed that the induction of IPC increases beta-polymerase-mediated apurinic/apimidinic endonuclease-mediated base excision repair, resulting in the development of ischemic tolerance in the focal cerebral ischemia model (15). It has been observed that DNA repair-mediated mechanisms are activated by increased activation of nerve growth factors and brain-derived neurotrophic factors (20). Enhancement of DNA repair by IPC has a potential to be a therapeutic target for neuroprotection (15).

1.1.11. Reducing IPC and Cell Death

Cell death and apoptotic mechanisms are suppressed by certain mechanisms. Some of these can be listed as inhibition of proapoptotic genes, caspases, activation of survival pathways, reduction of cytochrome-c release, extracellular signal-regulated kinases (ERK), serine/threonine activated kinases (Akt) and trophic factors (20). It has been observed in experiments that autophagy is activated through the tuberous sclerosis type-1-mTor (TSC1) pathway with IPC, and autophagy weakens apoptosis in lethal IR damage (24).

Acknowledgment: This study was produced from Ruhat Arslan's Master's thesis.

2. References

1. Alkan, T. (2009). Neuroprotective effects of ischemic tolerance (preconditioning) and postconditioning, *Turkish neurosurgery*, 19(4), 406-12.
2. Gidday, J. M. (2006). Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance, *Nat Rev Neurosci*, 7(6), 437-48.
3. Thompson, J. W., Dave, K. R., Young, J. I., & Perez-Pinzon, M. A. (2013). Ischemic preconditioning alters the epigenetic profile of the brain from ischemic intolerance to ischemic tolerance, *Neurotherapeutics*, 10(4), 789-97.
4. Kim, J. H., Kim, J. Y., Jung, J. Y., Lee, Y. W., Lee, W. T., Huh, S. K., & Lee, J. E. (2017). Endogenous Agmatine Induced by Ischemic Preconditioning Regulates Ischemic Tolerance Following Cerebral Ischemia, *Exp Neurobiol*, 26(6), 380-9.
5. Thushara Vijayakumar, N., Sangwan, A., Sharma, B., Majid, A., & Rajanikant, G. K. (2016). Cerebral Ischemic Preconditioning: the Road So Far, *Mol Neurobiol*, 53(4), 2579-93.
6. Schaller, B., & Graf, R. (2002). Cerebral ischemic preconditioning. An experimental phenomenon or a clinical important entity of stroke prevention?, *J Neurol*, 249(11), 1503-11.
7. Hao, Y., Xin, M., Feng, L., Wang, X., Wang, X., Ma, D., & Feng, J. (2020). Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges, *Front Neurol*, 11, 812.
8. Chen, L., Huang, K., Wang, R., Jiang, Q., Wu, Z., Liang, W., Guo, R., & Wang, L. (2018). Neuroprotective Effects of Cerebral Ischemic Preconditioning in a Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Model: The Role of the Notch Signaling Pathway, *Biomed Res Int*, 2018, 8168720.
9. Umuroglu, T., Corman, P., & Cinel, İ. (2012) Clinical Importance of Ischemic Preconditioning. *Gogus-Kalp-Damar Anestezi ve Yogun Bakim Dernegi Dergisi*, 18, 1-10.
10. McDonough, A., & Weinstein, J. R. (2016). Neuroimmune Response in Ischemic Preconditioning, *Neurotherapeutics*, 13(4), 748-61.

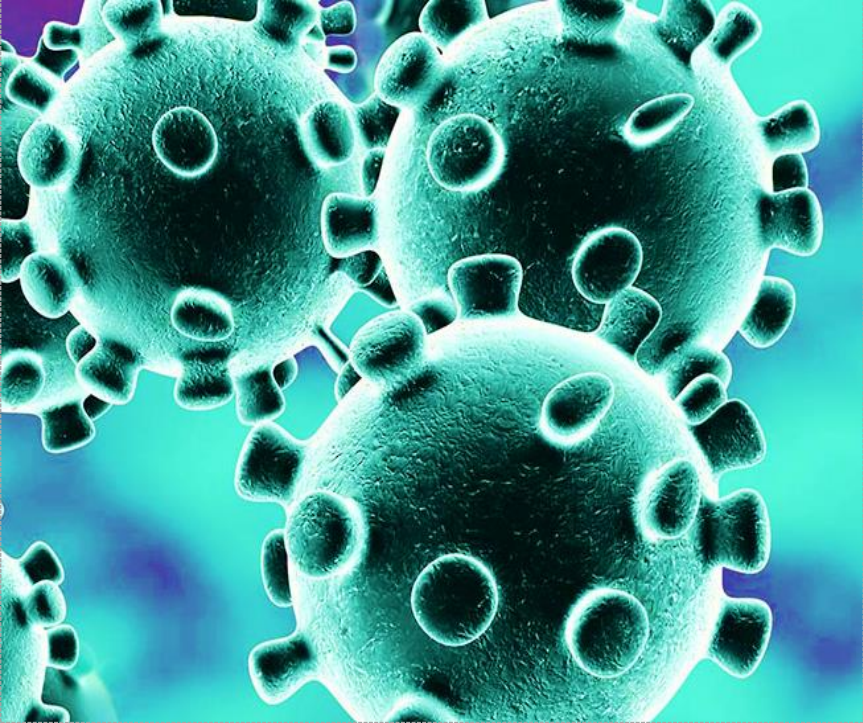
11. Lee, J. C., Shin, B. N., Cho, J. H., Lee, T. K., Kim, I.H., Noh, Y., Kim, S. S., Lee, H. A., Kim, Y. M., Kim, H., Cho, J. H., Park, J. H., Ahn, J. H., Kang, I. J., Hwang, I. K., Won, M. H., & Shin, M. C. (2018). Brain ischemic preconditioning protects against moderate, not severe, transient global cerebral ischemic injury, *Metab Brain Dis*, 33(4), 1193-201.
12. Koch, S., & Gonzalez, N. (2013). Preconditioning the human brain: proving the principle in subarachnoid hemorrhage, *Stroke*, 44(6), 1748-53.
13. Cuomo, O., Vinciguerra, A., Cerullo, P., Anzilotti, S., Brancaccio, P., Bilo, L., Scorziello, A., Molinaro, P., Di Renzo, G., & Pignataro, G. (2015). Ionic homeostasis in brain conditioning, *Front Neurosci*, 9, 277.
14. Dirnagl, U., Simon, R. P., & Hallenbeck, J. M. (2003). Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection, *Trends in neurosciences*, 26(5), 248-54.
15. Narayanan, S. V., Dave, K. R., & Perez-Pinzon, M. A. (2013). Ischemic preconditioning and clinical scenarios, *Curr Opin Neurol*, 26(1), 1-7.
16. Tauskela, J. S., & Morley, P. (2004). On the role of Ca²⁺ in cerebral ischemic preconditioning, *Cell Calcium*, 36(3-4), 313-22.
17. Glantz, L., Avramovich, A., Trembovler, V., Gurvitz, V., Kohen, R., Eidelman, L. A., & Shohami, E. (2005). Ischemic preconditioning increases antioxidants in the brain and peripheral organs after cerebral ischemia, *Exp Neurol*, 192(1), 117-24.
18. Meng, X. L., Zhang, D. L., & Sui, S. H. (2019). Acute remote ischemic preconditioning alleviates free radical injury and inflammatory response in cerebral ischemia/reperfusion rats, *Exp Ther Med*, 18(3), 1953-60.
19. Huang, P. L. (2004). Nitric oxide and cerebral ischemic preconditioning, *Cell Calcium*, 36(3-4):323-9.
20. Lehotský, J., Burda, J., Danielisová, V., Gottlieb, M., Kaplán, P., & Saniová, B. (2009). Ischemic tolerance: the mechanisms of neuroprotective strategy, *Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007)*, 292(12), 2002-12.
21. Fairbanks, S. L., & Brambrink, A. M. (2010). Preconditioning and postconditioning for neuroprotection: the most recent evidence, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 24(4), 521-34.

22. Koch, S., Della-Morte, D., Dave, K. R., Sacco, R. L., & Perez-Pinzon, M. A. (2014). Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders, *J Cereb Blood Flow Metab*,34(6), 933-41.
23. Jackson, C. W., Escobar, I., Xu, J., & Perez-Pinzon, M. A. (2018). Effects of ischemic preconditioning on mitochondrial and metabolic neuroprotection: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuins, *Brain Circ*, 4(2), 54-61.
24. Xia, D. Y., Li, W., Qian, H. R., Yao, S., Liu, J. G., & Qi, X. K. (2013). Ischemia preconditioning is neuroprotective in a rat cerebral ischemic injury model through autophagy activation and apoptosis inhibition, *Braz J Med Biol Res*, 46(7), 580-8.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 24



Erken Ergenlik
(Saliha Ahmetoğlu)

Erken Ergenlik

Saliha Ahmetoğlu

*Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi,
E-mail: salihaahmetoglu@gmail.com*

1. Tanım

Erken ergenlik, geleneksel olarak, sekonder cinsiyet karakterlerinin kızlarda sekiz yaşından ve erkeklerde dokuz yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Bu sınırlar, ortalama ergenlik başlangıç yaşının 2 ila 2,5 standart sapma altındadır.

2. Normal pubertal gelişim

Hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen biyolojik olarak in utero ve yaşamın ilk haftasında aktiftir. Daha sonra bebeklik döneminde tekrar aktif hale gelir ve bir ile üç ay arasında en yüksek aktiviteye sahiptir [1]. Bu durum, erken-orta ergenlik döneminde görülen ancak periferik etkileri olmayan seks steroid seviyeleri sağlar. Erkeklerde gonadotropin düzeyleri daha sonra altı ila dokuz aylıkken puberte öncesi seviyelere düşer. Kadınlarda, luteinize edici hormon (LH) seviyeleri erkeklerle yaklaşık olarak aynı zamanda azalır, ancak folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri yaşamın ikinci yılında yüksek kalabilir. Bebeklik dönemindeki bu hipotalamik-hipofiz-gonadal aktiviteye minipuberte denir; biyolojik önemi bilinmemektedir. Yenidoğan evresini, puberte oluşana kadar hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin aktif baskılanması izler. 1969 ve 1970'de Marshall ve Tanner, çocuklarda ve ergenlerde cinsel olgunluk dereceleri veya "Tanner evreleri" olarak bilinen normal pubertal gelişim aşamalarını tanımlamışlardır.

3. Epidemiyoloji

Kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce sekonder cinsel gelişim belirtileri gösteren çocukların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

Santral erken ergenlik (SEE) hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin erken olgunlaşmasından kaynaklanır. SEE, kızlarda sırasıyla telarş ve pubarş; erkeklerde testis ve penis büyümesi ve pubarş ile karakterizedir. SEE, erkeklerde vakaların yüzde 20 ila 75'inde [2], kadınlarda ise yüzde 10 ila 20'sinde patolojiktir. Periferik erken puberte, gonadlar veya adrenallerden, eksojen seks steroidleri kaynaklarından veya gonadotropinin ektopik üretiminden kaynaklanır. Örneğin bir germ hücreli tümörden (insan koryonik

gonadotropin) kaynaklanabilir. Benign pubertal varyantlar, kızlarda izole östrojen aracı meme gelişimini (erken telarş) veya izole androjen aracı cinsel özellikleri (örneğin telarş, aksiller kıllanma, akne ve apokrin koku) içerir.

4. Santral erken ergenlik:

Gonadotropin bağımlı erken ergenlik olarak da bilinir, hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin erken olgunlaşmasından kaynaklanır. Bu çocuklar ileri kemik yaşına sahiptir ve lineer büyüme hızlanmıştır.

SEE bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti ile tedavi edilebilir; tedaviyle prepubertal hormonal durum sağlanır. Sekonder cinsel gelişimin ilerlemesini, hızlanmış büyümeyi ve aşırı kemik yaşı ilerlemesini durdurur.

SEE, kadın vakalarının yüzde 80 ila 90'ında, erkeklerin yüzde 25 ila 80'inde idiyopatiktir [3].

4.1. Merkezi sinir sistemi lezyonları:

SEE, merkezi sinir sisteminin (MSS) lezyonları ile ilişkili olabileceğinden, klinik olarak belirgin nörolojik anormallikler olmasa bile kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilir Bununla birlikte, altı yaşından sonra erken puberte başlayan kızlarda MSS lezyonlarının düşük prevalansı, bu yaş grubundaki tüm kadınların görüntülemeye ihtiyacı olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

Tuber sineryum hamartomları, jelastik (gülme veya ağlama) ve diğer nöbet tipleri ile ilişkili olabilen iyi huylu tümörlerdir. Erken ergenliğe neden olan en sık görülen MSS tümörü tipidir, ancak çoğu durumda bu tümörlerin SEE'ye neden olduğu mekanizma bilinmemektedir. Erken ergenlikle ilişkili diğer MSS tümörleri arasında astrositomlar, endimomlar, pinealomlar ve optik ve hipotalamik gliomlar bulunur. Nörofibromatozisli hastalarda cinsel erken gelişme, her zaman olmasa da genellikle bir optik glioma ile ilişkilidir. Erken ergenlik, hidrosefali, kistler, travma, MSS inflamatuvar hastalıkları ve optik sinir hipoplazisi gibi konjenital orta hat kusurları ile ilişkilendirilmiştir.

4.2. MSS ışınlanması:

Erken ergenlik, MSS ışınlanmasının nadir görülen bir komplikasyonudur, ancak oluştuğunda genellikle büyüme hormonu eksikliği ile ilişkilidir.

4.3. Genetik sebepler:

Spesifik genetik mutasyonlar SEE ile ilişkilendirilmiştir, ancak vakaların sadece küçük bir kısmında mevcut görünmektedir. Kisspeptin1 genindeki

mutasyonlar SEE patogeneğinde suçlanmışır. KISS1R' deki (KISS1Reseptör) fonksiyon kaybı mutasyonları ise hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir.

SEE'ye ayrıca Prader-Willi sendromu kritik bölgesinde (15q11-q13) bir gen olan MKRN3'teki (makorin ring finger proteini 3) fonksiyon kaybı mutasyonları neden olabilir. Farelerde hipotalamik MKRN 3 ekspresyonunun azalması ve dişilerde puberte başlangıcından önce serum MKRN3 protein seviyeleri MKRN3'ün pubertal başlamayı baskılamada önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, bu gendeki fonksiyon kaybı mutasyonları, azalmış inhibisyona ve erken ergenliğe yol açacaktır.

4.4. Seks hormonlarına maruz kalma:

Seks steroidine maruz kalmış çocuklar, (örneğin, McCune-Albright sendromu veya kötü kontrol edilen konjenital adrenal hiperplazisi olanlar) periferik erken pubertenin indükleyici etkisinden dolayı, SEE geliştirebilirler.

4.5. Gonadotropin salgılayan tümörler:

Bu tümörler çocuklarda oldukça nadirdir ve yüksek LH ve bazen de FSH seviyeleri ile ilişkilidir.

5. Çevresel nedenler

Periferik erken puberte, gonadlardan veya adrenal bezlerden veya eksojen kaynaklardan türetilen seks hormonlarının (östrojenler ve/veya androjenler) aşırı salgılanmasından kaynaklanır. Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) seviyeleri tipik olarak düşüktür ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) stimülasyonu ile önemli ölçüde artmaz. Periferik erken puberte tedavisine yaklaşım, nedene bağlıdır. GnRH agonist tedavisi, santral erken ergenlikli hastaların aksine etkisizdir. Kızlarda over foliküller kistleri, periferik erken ergenliğin en yaygın nedenidir [5]. Etkilenen hastalar sıklıkla meme gelişimi ve ardından kist gerilediğinde östrojen çekilmesine bağlı olarak meydana gelen bir vajinal kanama ile başvurur. Bu kistler kendiliğinden ortaya çıkabilir ve gerileyebilir, bu nedenle konservatif tedavi genellikle uygundur. Büyük kistler over torsiyonuna yatkınlık oluşturabilir. Over tümörleri, kızlarda periferik erken pubertenin nadir bir nedenidir. Granüloza hücreli tümörler tipik olarak izoseksüel erken puberteye yol açar. Sertoli/Leydig hücreli tümörler (arhenoblastoma), saf Leydig hücreli tümörler ve gonadoblastomlar androjen üretebilir ve kontraseksüel erken gelişmeye neden olabilirler. Asimetrik testis büyümesi olan tüm erkeklerde Leydig hücreli tümörler düşünülmelidir. Belirgin bir kitle palpe edilemese ve ultrasonografide hiçbiri saptanmasa bile takipte daha büyük olan testisten biyopsi alınmalıdır. Testosteron salgılayan bu tümörler hemen her zaman iyi huyludur ve cerrahi olarak çıkarılarak kolayca tedavi edilir.

Radikal orşiektomi en yaygın prosedürdür; bununla birlikte, testisin geri kalanı korunarak tümörün doğrudan enükleasyonu ile başarılı tedavi bildirilmiştir. İnsan koryonik gonadotropin salgılayan germ hücreli tümörler erkeklerde Leydig hücrelerinde LH reseptörlerini aktive ederek testosteron üretiminin artmasına neden olur. Testis boyutundaki artış serum testosteron konsantrasyonu ve pubertal gelişimin derecesi için beklenenden daha azdır. Testis boyutundaki bu tutarsızlık testisin hacminin çoğunun FSH'ye bağlı olan seminifer tübüler elemanlardan oluşmasından kaynaklanmaktadır. Kadınlarda hCG salgılayan tümörler erken ergenliğe yol açmaz, çünkü östrojen biyosentezi için hem FSH hem de LH reseptörlerinin aktivasyonu gereklidir. Bu tümörler gonadlarda, beyinde (genellikle pineal bölgede), karaciğerde, retroperitonda ve anterior mediastende ortaya çıkar. Bu tümörlerin histolojisi, tedaviye kolayca yanıt veren disgerminomdan daha malign embriyonal hücreli karsinom ve koryokarsinoma kadar değişir. Anterior mediastinal germinomlu tüm erkeklerin karyotipi yapılmalıdır. Çünkü bu tümörler Klinefelter sendromu ile ilişkili olabilir.

6.Familyal male-limited (erkeğe sınırlı) erken ergenlik

Bu nadir görülen bozukluğa, (testotoksikoz) LH reseptör geninde, Leydig hücre olgunlaşması ve testosteron salgılanmasıyla sonuçlanan bir aktive edici mutasyon neden olur [6]. Otozomal dominant bir hastalık olarak kalıtsal olmasına rağmen, dişiler klinik olarak etkilenmez, çünkü östrojen biyosentezi için hem LH hem de FSH reseptörlerinin aktivasyonu gereklidir; hCG salgılayan tümörlere benzer şekilde, testis boyutundaki artış genellikle sadece erken pubertal boyuttadır. Etkilenen erkekler tipik olarak bir ila dört yaş arasında bulunur. Fiziksel değişiklikler, çocuğun cinsiyetine ve üretilen seks hormonunun türüne bağlı olarak izoseksüel veya kontraseksüel olabilir. Aşırı östrojen feminizasyona neden olurken, aşırı androjen virilizasyona neden olur.

7.Primer hipotiroidizm

Uzun süre devam eden primer hipotiroidizmi olan çocuklar erken ergenlik gösterebilirler. Kızlarda bulgular erken meme gelişimi, galaktore ve tekrarlayan vajinal kanamayı içerirken, etkilenen erkeklerde erken testis büyümesi görülür [7].Tiroksin tedavisi ile pubertal gelişim belirtileri geriler.

8.Eksojen seks steroidleri ve endokrin bozucu kimyasallar

Erkeklerde jinekomasti de dahil olmak üzere feminizasyon, kremler, merhemler ve spreylere aşırı östrojen maruziyetine bağlanmıştır. Östrojene maruz kalmanın diğer olası kaynakları arasında gıdaların hormonlarla, fitoöstrojenlerle (örneğin soyada) kontaminasyonu ve lavanta yağı, çay ağacı yağı gibi reçetesiz satılan ilaçlar yer alır. Benzer şekilde, androjen içeren

kremlere yanlılıkla maruz kalmanın ardından küçük çocukların virilizasyonu rapor edilmiştir.

9. Adrenal patolojiler:

Aşırı androjen üretiminin adrenal kaynaklı nedenleri, androjen salgılayan tümörleri ve adrenal steroid biyosentezindeki enzimatik kusurları (konjenital adrenal hiperplazi) içerir. Erken pubarş genellikle erken adrenarştan kaynaklanır, ancak 21-hidroksilaz eksikliği, 11-beta-hidroksilaz eksikliği, 3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 eksikliği dahil olmak üzere kalıtsal bir adrenal steroid metabolizması bozukluğuna da bağlı olabilir. Adrenal östrojen salgılayan tümörler feminizasyona yol açabilir. Nadiren, adrenal tümörler androjen ve östrojen üretebilir

10. McCune-Albright sendromu

McCune-Albright sendromu (MAS), kemiğin fibrodisplastik lezyonu, düzensiz sütlü kahve lekeleri şeklinde cilt lezyonları ("café au lait"), hiperfonksiyon ile seyreden bir veya birden fazla endokrinopati ile karakterizedir. Sendrom Ga proteininde aktivasyon mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Erken puberte, hipertiroidi, Cushing sendromu, akromegali veya jigantizm sıklıkla eşlik eden endokrinopatilerdir. Endokrin hiperfonksiyonlar hipotalamo-hipofizer aksdan bağımsızdır. MAS, tekrarlayan foliküler kist oluşumu ve siklik adet kanaması olan kadınlarda düşünülmelidir [8]. Deri bulguları ve kemik lezyonları zamanla artabilir. Klinik fenotip, mutasyondan hangi dokuların etkilendiğine bağlı olarak belirgin şekilde değişir, ancak erken ergenlik en sık bildirilen belirtidir. Periferik erken pubertenin diğer formlarında olduğu gibi, pubertal gelişmenin sırası anormal olabilir, vajinal kanama sıklıkla meme gelişiminden önce gelir. Yüksek seviyelerde seks steroidlerine uzun süre maruz kalmak, büyümenin hızlanmasına, ileri iskelet olgunlaşmasına ve erişkin boyunun kısa kalmasına neden olabilir. Erken ergenlik tipik olarak periferik erken puberte olmasına rağmen, hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin aktivasyonuna yol açarak SEE'e yol açabilir. MAS'lı erkeklerde, erken puberte daha az yaygın olmakla birlikte, ultrasonografide hiper ve ipoekoik lezyonlar (büyük olasılıkla Leydig hücre hiperplazisi alanlarını temsil eder), mikrolitiazis ve fokal kalsifikasyonla dahil olmak üzere testis patolojisi prevalansı yüksektir.

11. Benign pubertal gelişim

Prematür telarş: Çoğu erken telarş vakası idiyopatiktir ve iki yaşın altında bulunur. Birçok vaka kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, pediatrik endokrin ünitelerine sevk edilen çocukların yüzde 10 ila 20'sinde prematüre telarş gerçek SEE'nin ilk prezentasyonunu temsil edebileceğinden takip

gereklidir. Tek taraflı veya iki taraflı izole meme gelişimi tipik olarak Tanner evre 3'ün ötesine geçmez.

Yaşa göre normal boy hızı ve normal veya normale yakın kemik yaşı mevcuttur. Serum luteinize edici hormon (LH) ve östradiol düzeyleri tipik olarak puberte öncesi aralıktadır, ancak iki yaşın altındaki çocuklarda bu seviyelerin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır, çünkü yükselmeler normal geçici "bebeklik mini-pubertesinin" bir parçası olabilir. Prematüre telarş iki zirvede; biri yaşamın ilk iki yılında ve diğeri altı ila sekiz yaşlarında ortaya çıkar. Bebeklerde, kanıtların zayıf olmasına rağmen, soya bazlı formüller suçlanmıştır. Plasenta özü içeren lavanta yağı, çay ağacı yağı veya saç bakım ürünlerinin kullanımı da bazı prematüre telarş vakalarında rapor edilmiştir. Çoğu durumda, hiçbir neden bulunamaz.

Çoğu durumda, sadece aileyi rahatlatmak gerekir. Ancak hasta diğer pubertal gelişim belirtileri açısından muayene edilmeli ve progresif pubertesi olan hastaları belirlemek için izlenmelidir.

Yenidoğanlarda meme hipertrofisi her iki cinsiyette ortaya çıkabilir ve bazen oldukça belirgindir. Maternal hormonların geçişinden kaynaklanır ve genellikle birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden düzelir.

Prematür adrenarş kadınlarda sekiz yaşından ve erkeklerde dokuz yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma, apokrin koku ve/veya akne ile karakterizedir. Yaşa göre serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) artmıştır, ancak kızlarda daha sonra polikistik over sendromu gelişimi için bir risk faktörü olabilir.

Prematür menarş: Benign prepubertal vajinal kanama, diğer sekonder cinsel özelliklerin yokluğunda izole, kendi kendini sınırlayan vajinal kanama ile karakterizedir. Altta yatan etiyoloji bilinmemektedir, ancak potansiyel mekanizmalar arasında dolaşımdaki östrojenlere karşı artan endometriyal duyarlılık veya hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin geçici stimülasyonu yer alır [9] Pelvik ultrasonografi normaldir ve gonadotropinler prepubertaldir. Genital veya vajinal travma, enfeksiyon ve cinsel istismar dışlanmalıdır. Tekrarlayan vajinal kanama atakları olan kızlarda, tekrarlayan fonksiyonel yumurtalık kistleri veya McCune-Albright sendromu gibi diğer tanılar düşünülmelidir. Vajinal kanama yumurtalık kistinin gerilemesi ile ilişkili olduğundan bu durumlar başlangıçta fark edilmeyebilir ve bu nedenle kanama meydana geldiğinde veya sonrasında yapılan ultrasonografi normal olabilir.

Kemik yaşında önemli bir ilerleme (kronolojik yaşın ötesinde yaklaşık 2 standart sapmadan daha büyük), benign bir pubertal varyanttan ziyade SEE veya periferik erken pubertenin göstergesi olması daha olasıdır.

12.Laboratuvar

İlk adım, bazal lüteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) veya östradiol ve/veya testosteron düzeylerini ölçmektir. Sonuçlar, SEE ve periferik erken puberte arasında ayırım yapmak için kullanılır ve daha sonra ek testlere başvurulur.

Prepubertal aralıktaki (yani $<0,2$ mIU/mL) LH düzeyleri, ya periferik erken puberte ya da prematür telarş gibi benign bir pubertal varyant ile uyumludur. $0,2$ ila $0,3$ mIU/mL'den daha yüksek LH düzeyleri, ilerleyici SEE'li çocukları yüksek duyarlılık ve özgüllükle tanımlayabilir. Sekonder cinsel özelliklerde ilerleme olmaması veya gonadotropin uyarı testi sonrası düşük LH/FSH oranı gibi ek özellikler, bu çocukları ilerleyici SEE'li çocuklardan ayırt etmeye yardımcı olabilir.

İki yaşın altındaki kızlarda LH düzeylerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır, çünkü bu yaşta gonadotropin düzeyleri "bebekliğin mini-pubertesi" ile ilişkili olarak yükselebilir ve gelişimin bu evresinde SEE yanlış teşhis edilebilir [10]. Bazal FSH düzeyleri, SEE'li çocukları benign pubertal varyantlardan ayırt etmede sınırlı tanısal faydaya sahiptir. FSH düzeyleri, benign pubertal varyantlarla karşılaştırıldığında SEE'li çocuklarda sıklıkla daha yüksektir.

Baskılı gonadotropinlerle birlikte yüksek estradiol düzeyleri, genellikle bir over tümörü veya kisti gibi periferik nedenlerin göstergesidir. Yüksek testosteron düzeyleri, erkeklerde testiküler testosteron üretiminden veya adrenal testosteron üretiminden kaynaklanabilir. Her iki cinsiyette de ekzojen maruziyetin göstergesidir. Baskılı gonadotropinlerle birlikte yüksek düzeyler, genellikle periferik nedenlerin göstergesidir. Diğer adrenal steroidlerin (örneğin, dehidroepiandrosteron sülfat ölçümü, androjenlerin adrenal ve testiküler kaynakları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak için gerekli olabilir.

GnRH stimülasyon testi:

Pik LH düzeyi: SEE'li çocukları belirlemek için uyarılmış LH'nin optimum eşik değeri belirlenmemiştir ve testler arasında bir miktar değişiklik gösterir. Çoğu LH testi için, $3,3$ ila 5 mIU/mL'lik bir değer, puberte öncesi çocuklarda stimüle edilmiş LH değerleri için normalin üst sınırını tanımlar. Bu normal aralığın üzerindeki uyarılmış LH düzeyleri, SEE'yi düşündürür. Progresif SEE'li çocuklar, non-progresif erken pubertesi olanlara kıyasla stimülasyon sonrası daha belirgin LH artışına ve daha yüksek pik LH/FSH oranlarına sahip olma eğilimindedir. Kesin bir tanısal eşik iyi tanımlanmamış olsa da, SEE'de tipik olarak $>0,66$ bir tepe LH/FSH oranı görülürken, $<0,66$ bir oran ilerleyici olmayan erken ergenliği gösterir. Progresif SEE'li çocuklar, GnRH veya GnRH agonistinin uygulanmasından 24 saat sonra

ölçüldüğünde, daha yüksek uyarılmış serum östradiol ve testosteron konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir.

Bazal LH seviyelerinde olduğu gibi, iki yaşın altındaki kadınlarda GnRH stimülasyon testinin sonuçlarını yorumlarken dikkatli olunmalıdır, çünkü hem bazal hem de uyarılmış LH seviyeleri, mini-puberte ile ilişkili normal hormonal değişikliklerin bir parçası olarak yükselebilir.

Prematüre adrenarşi olan çocukların adrenal hormonlarında hafif yükselme olabilir, DHEAS düzeyleri 40 ila 135 mcg/dL (1.1 ila 3.7 mikromol/L) ve testosteron seviyeleri ≤ 35 ng/dL (1.2 nmoL/L) saptanabilir. Bu eşiklerin üzerindeki düzeyler, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve virilizan adrenal tümörler gibi periferik puberte nedenleri için daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir. Sabah ölçülen 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) 21-hidroksilaz eksikliğine sekonder klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir, tanıyı doğrulamak için hormon (ACTH) stimülasyon testi gereklidir. 17-OHP >1500 ng/dL (45 nmoL/L), klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi için temel olarak tanısaldır.

İnsan koryonik gonadotropini (hCG), periferik erken puberteye yol açan hCG salgılayan bir tümörün olasılığını değerlendirmek için erkeklerde ölçülebilir. Anterior mediastende bir tümör bulunursa, mediastinal germinoma ile ilişkisi nedeniyle Klinefelter sendromunu değerlendirmek için bir karyotip yapılmalıdır. Cinsel erken gelişimin altında yatan nedenin kronik primer hipotiroidizm olduğundan şüpheleniliyorsa, tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi ölçülmelidir.

13.Görüntüleme

Bu hasta gruplarında daha yüksek MSS anormallikleri oranları nedeniyle, SEE'li tüm erkekler ve altı yaşından küçük kızlar için kontrastlı beyin MRG yapılmasını önerilir. Altı yaşından sonra SEE başlayan kızlarda, MSS patolojisi riskine ilişkin çelişkili veriler nedeniyle beyin görüntülemenin faydası hakkında devam eden bir tartışma vardır. Altı yaşından sonra SEE ile başvuran kızlarda intrakraniyal lezyonların prevalansı yüzde 3 iken, altı yaşından önce başvuranlarda bu oran yüzde 25 rapor edilmiştir. Yine de, bu özelliklerin ve klinik şüphenin anormal beyin MRG'leri olan kızları saptamak için değişken duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiş olduğundan, bazıları SPP'li tüm kızlar için görüntüleme önermiştir [12].

Pelvik ultrasonografi, özellikle değerlendirme belirsiz kaldığında, SEE ve benign pubertal varyantları ayırt etmeye yardımcı olmak için yararlı bir yardımcı araştırma olabilir. SEE'li kızlarda, prepubertal veya prematür telarşlı kızlara kıyasla daha büyük uterus ve over hacimleri vardır.

Progresif periferik pubertesi olan kızlarda, bir over kisti veya tümörü varlığının belirlenmesine yardımcı olmak için pelvik ultrasonografi yapılabilir. Yukarıda belirtildiği gibi, normal bir yumurtalık ultrasonografi varlığı, fonksiyonel over kisti tanısını dışlamaz, çünkü kist çalışma zamanında gerilemiş olabilir.

Periferik erken puberteli erkeklerde, Leydig hücreli tümör olasılığını değerlendirmek için testislerin ultrasonografik muayenesi yapılabilir.

Adrenal tümörden şüphelenilen çocuklarda abdominal ultrasonografi ve/veya karın bilgisayarlı tomografisi (BT) yapılmalıdır.

Benign veya ilerleyici olmayan pubertal varyantları olan çocuklar için genellikle kemik yaşı dışında başka görüntüleme gerekmez.

14. Referanslar

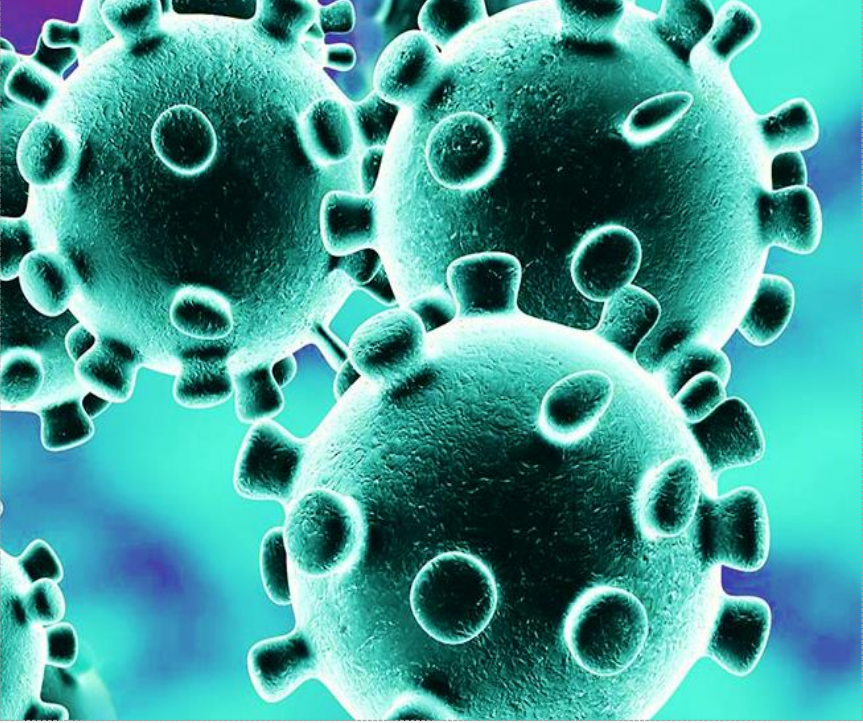
1. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:73.
2. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1:687.
3. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1:695.
4. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2276.
5. Atay Z, Yesilkaya E, Erdeve SS, et al. The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1980.
6. Shenker A, Laue L, Kosugi S, et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993; 365:652.
7. Bhansali A, Kashyap A, Lodha S, et al. Isosexual precocity: uncommon presentation of a common disorder. *Postgrad Med J* 2000; 76:177.
8. Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics* 1992; 90:102.

9. Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27:821.
10. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:433.
11. Kutlu E, Özgen İT, Bulut H, et al. Serum Irisin Levels in Central Precocious Puberty and Its Variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:e247.
12. Helvacioğlu D, Demircioğlu Turan S, Güran T, et al. Cranial MRI Abnormalities and Long-term Follow-up of the Lesions in 770 Girls With Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:e2557.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 25



**Konjenital Hipotiroidizm
(Saliha Ahmetoğlu, İsmail Topal)**

Konjenital Hipotiroidizm

Saliha Ahmetođlu¹, İsmail Topa²

¹Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi salihaahmetoglu@gmail.com

²Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi i_topal61@hotmail.com

1. Giriş

Yaklaşık 1:2000 ila 1:4000 yenidoğanda ortaya çıkan konjenital primer hipotiroidizm, dünya çapında zihinsel engelliliğin en yaygın önlenebilir nedenlerinden biridir. Tedaviye başlama yaşı ile zeka (IQ) arasında ters bir ilişki vardır, bu nedenle durum ne kadar uzun süre fark edilmez ve tedavi edilmezse IQ o kadar düşük olur.

Konjenital hipotiroidizmi olan yeni doğan bebeklerin çoğunda tiroid hormon eksikliğinin klinik belirtileri azdır veya hiç yoktur. Ek olarak, vakaların çoğu sporadiktir, bu nedenle hangi bebeklerin etkilenebileceğini tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenlerle, topuktan alınan kan örneklerinde tiroksin (T4) veya tirotropin tiroid uyarıcı hormon (TSH) llerek bu durumu olabildiğince erken tespit etmek için yenidoğan tarama programları geliştirilmiştir. Yenidoğan taramaları büyük lde başarılı olmuştur ancak ciddi şekilde etkilenen bebeklerde hızlı tanı ve tedavinin başlatılmasına rağmen hala biraz düşük IQ ve diğer nörolojik eksiklikler olabilir.

2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Ulusal ve bölgesel tarama programlarından elde edilen veriler, konjenital primer hipotiroidi insidansının küresel olarak değiştiğini göstermektedir. TSH tarama sınırının düşürülmesiyle daha hafif konjenital hipotiroidizm vakaları saptanması bu duruma neden olmuş olabilir. İnsidans coğrafi konuma ve etnik kökene göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa lkeleri, İsrail, Avustralya, Yeni Zelanda ve Japonya'daki tarama programlarından alınan raporlar, 1:2000 ila 1:4000 arasında bir insidans olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, ikiz doğumlarda (1:900) ve çoğul doğumlarda (1:600) daha da yüksek insidans bildirilmiştir[1]. Neredeyse tüm tarama programları, 2:1 kadın-erkek oranına yaklaşan bir kadın üstünlüğü bildirmektedir. Bir çalışmada, tiroid disgenezisinin beyaz bebeklerde siyah bebeklere göre daha yaygın olduğu, buna karşın dishormonogenezin her iki ırk grubunda da eşit olarak meydana geldiği bildirilmiştir[2].

Konjenital hipotiroidizme en yaygın olarak tiroid bezi gelişimindeki (disgenezi) bir embriyolojik bozukluk veya tiroid hormon sentezindeki bir bozukluk (dishormonogenez) neden olur. Çoğu tiroid disgenezi vakası sporadiktir, dishormonogenezler ise otozomal resesif olarak kalıtılır.

Tiroid hormonunun taşınması ile ilgili kusurlar, konjenital hipotiroidizmin nadir nedenleridir. Dünya çapında, iyot eksikliği konjenital hipotiroidizmin ana nedeni olmaya devam etmektedir; bu durumda, iyot replasmanı normal tiroid fonksiyonuna yol açar.

Geçici hipotiroidizmin diğer nedenleri arasında maternal antitiroid ilaçlar, maternal tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör bloke edici antikörler, aşırı iyot maruziyeti, büyük hepatik hemanjiyomlar ve bazı DUOX2 gen mutasyonları yer alır. Konjenital santral hipotiroidizme en yaygın olarak hipofiz bezinin embriyolojik gelişimindeki bir kusur veya hipofiz hormon sentezinden sorumlu genlerdeki mutasyonlar neden olur.

3. Primer Hipotiroidizm:

Primer hipotiroidizm, bezin kendisinde yetersiz tiroid hormonu üretimi anlamına gelir. Yaklaşık yüzde 85'ine tiroid disgenezisi, yüzde 15'ine ise tiroid hormon sentezindeki konjenital hatalardan biri neden olur. Takipte, bu vakaların çoğunda kalıcı hipotiroidizm vardır. Altta yatan etiyojijiyi inceleyen daha yakın tarihli çalışmalarda, normal lokalizasyondaki normal veya büyük boyutlu bir tiroid bezi (gland in situ) konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak bildirilmiştir[3].

İn situ konjenital hipotiroidizmin altında yatan neden genellikle bilinmemekle birlikte, muhtemelen hafif bir tiroid dishormonogenezi ile birlikte olabilir. Takipte, in situ konjenital hipotiroidizm vakalarının yaklaşık yarısında geçici hipotiroidizm vardır.

3.1. Tiroid disgenezi:

Kalıcı konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni, agenezi, hipoplazi veya ektopiden kaynaklanan tiroid disgenezidir (anormal tiroid bezi gelişimi). Tiroid ektopisi, dünya çapındaki disgenezi vakalarının üçte ikisinden sorumludur [4]. Tiroid disgenezi vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte, vakaların yaklaşık yüzde 2'sinde ailesel/genetik bir bileşen olduğuna dair kanıt vardır [5]. Dikkat çekici bir şekilde, çoğu ikiz (hem monozigotik hem de dizigotik) konjenital hipotiroidizm açısından uyumsuzdur [6]. Monozigotik ikizlerdeki uyumsuzluğun açıklaması bilinmemektedir, ancak ikizler arasındaki somatik otozomal monoalelik gen ekspresyonundaki farklılıklarla açıklanabilir [7].

Tiroid bezi gelişimini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar, tiroid disgenezisinin nadir nedenleri olarak rapor edilmiştir [19]. Bu mutasyonlar diğer dokulardaki konjenital anomalilerle ilişkili olabilir:

- PAX8 geni: Ürogenital sistem anomalileri (at nalı böbrek, üreteresel, inmemiş testis ve hidrosel)

- TTF2 geni (tiroid transkripsiyon faktörü 2; ayrıca FOXE1 olarak da adlandırılır): Yarı damak, dikenli saç ve bilateral koanal atrezi (Bamforth-Lazarus sendromu)

- NKX2-1 geni (NK2 homeobox 1; eskiden TTF1 olarak adlandırılırdı): Akciğer anomalileri (solunum sıkıntısı sendromu) ve merkezi sinir sistemi (ataksi) anomalileri.

- NKX2-5 geni (NK2 homeobox 5).

- GLIS3 geni: Neonatal diabetes mellitus, konjenital glokom, hepatik fibroz ve polikistik böbrekler

- JAG1 geni: Alagille sendromu tip 1

- CDCA8 geni

- TPO geni (tiroid peroksidaz): Genellikle dishormonogenez ve guatr ile ilişkili TPO mutasyonlarının, tiroid disgenezisinin bir formu olan tiroid hipoplazisine neden olduğu bildirilmiştir

Trizomi 21'li (Down sendromlu) bebeklerde, yenidoğan tarama programları tarafından saptanan hipotiroidizm insidansı daha yüksektir. Normal tiroksin (T4) seviyeleri ile hafif TSH yükselmeleri de bu popülasyonda nispeten yaygındır. Trizomi 21'li daha büyük çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı varken, yenidoğanlarda görülen hipotiroidizm, antitiroid antikorlarla ilişkili değildir [8]. Ekstra kromozom 21'in, tiroid hormonu üretimine müdahale eden doza duyarlı genlerin genomik dozaj dengesizliği ile sonuçlandığına dair spekülasyonlar vardır.

3.2. Tiroid uyarıcı hormona direnç:

Tirotropin (TSH) reseptör genindeki mutasyonlar, yüksek serum TSH ve düşük T4 seviyesi ile primer hipotiroidizm olarak ortaya çıkacaktır. Bu tür kusurlar giderek daha fazla tanınmaktadır Japonya'da yapılan bir çalışmada, konjenital hipotiroidizmi olan hastaların yüzde 4,3'ünde TSH reseptör mutasyonları mevcuttu[9]. İngilterede yapılan bir çalışmada, akraba ailelerde doğan konjenital guatr olmayan hipotiroidizmi olan çocukların yüzde 5'inde TSH reseptör mutasyonları tanımlanmıştır [10].

3.2. Tiroid hormonu sentezi ve salgısı bozuklukları

Tiroid hormon biyosentezi ve salgılanmasındaki kalıtsal kusurlar heterozigot kaynaklanan bazı durumlar dışında, otozomal resesif kalıtım ile karakterizedir. Bu kusurlar:

- SLC5A5 genindeki (sodyum/iyodür symporter) bir mutasyonun neden olduğu tiroid foliküler hücrelerine iyodür taşınmasındaki kusurlar.

- Pendrin geni SLC26A4'teki (PDS olarak da adlandırılır) bir mutasyonun neden olduğu, apikal membran boyunca taşıma kusurudur. Klorür/iyodür pompası iyotun hücre dışına taşınmasından sorumludur. Kokleada bulunur, bu gen defekti sensörinöral işitme kaybına yol açar (Pendred sendromu).

- Tiroid peroksidaz aktivitesindeki kusurlar: İyodür oksidasyonu ve organizasyonunun bozulmasıyla sonuçlanan bir kusur.

- DUOX2 genindeki (önceden tiroid oksidaz 2, THOX2) mutasyonların neden olduğu kusurlar: İyodür oksidasyonunda görevli tiroid peroksidaz için bir substrat olan hidrojen peroksit üretimindeki kusurlardır. DUOX2 mutasyonları, hafif konjenital hipotiroidizmden solunum sıkıntısına neden olan büyük bir guatr veya ömür boyu ötiroidizme kadar bir dizi tiroid bozukluğuna neden olabilir. Hidrojen peroksit oluşumundaki kusurlar (DUOX2) Japon toplumundaki en yaygın konjenital hatalar olarak rapor edilmiştir.

- TG genindeki (tiroglobulin) mutasyonların neden olduğu anormal tiroglobulin moleküllerinin üretimi.

- İyodotirosin eksikliği (DEHAL1) genindeki mutasyonlar.

Bu bozukluklar kalıcı konjenital hipotiroidizm vakalarının yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur.

3.4. Tiroid hormon taşıma bozuklukları

X kromozomunda yer alan bu tür bir taşıyıcı gen olan MCT8'de (monokarboksilat taşıyıcı 8) bir mutasyon, Allan-Herndon-Dudley sendromuna yol açar. Yüzden fazla kişide bildirilmiştir. Bu sendrom, yükselmiş T3, normal ila hafif yükselmiş TSH seviyeleri, psikomotor gerilik ve azalmış serum T4 ile karakterizedir [11].

3.5. Tiroid hormon metabolizmasının bozuklukları:

Tiroid hormonu metabolizmasındaki kalıtsal kusurları içerir.

SECISBP2 geniyle ilgili mutasyonlar: Bu gendeki mutasyonlar konjenital hipotiroidizme neden olabilir.

3.6. Tiroid hormonuna direnç:

İnsidans yaklaşık 1:40.000'dir. Normal veya hafif yüksek serum TSH seviyeleri ile yüksek total T4, serbest T4, T3 ve serbest T3 seviyeleri ile karakterizedir. Nadiren TSH düzeyi yüksek olan hastalar, yenidoğan tarama programları ile saptanabilir. Çocuklardaki tipik bulgular, gelişme geriliği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunu içerir, ancak hastalarda hipertiroidizmin klinik belirtileri olmayabilir; çoğu hasta için herhangi bir tedavi endike değildir.

THRA genindeki (tiroid hormonu reseptörü-alfa) mutasyonların neden olduğu tiroid hormonuna direnç bildirilmiştir, ancak THRB'deki (tiroid hormonu reseptörü-beta) mutasyonların neden olduğu dirençten daha az yaygındır. Kusur doğumda mevcut olmasına rağmen, çoğu vaka bebeklik veya çocukluk dönemine kadar keşfedilmez, etkilenen çocuklar büyüme geriliği, değişken motor ve bilişsel eksiklikler ve makrosefali ortaya çıkabilir. Tiroid fonksiyon testleri, düşük serbest T4, yüksek T3 ve normal ila hafif yüksek TSH düzeyini gösterir.

4. Santral Hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm, hipotalamik veya hipofiz disfonksiyon nedeniyle TSH üretimindeki kusurları ifade eder. Diğer konjenital sendromlarla, özellikle optik sinir hipoplazisi/septo-optik displazi, yarı dudak ve damak gibi orta hat defektleri ile ilişkili olabilir. Doğum travması veya asfiksiyi takip edebilir. Birkaç gendeki mutasyon, izole TSH eksikliğinden sorumludur IGSF1 genindeki mutasyonlar santral hipotiroidizm en yaygın nedeni olarak rapor edilmiştir. Bu X'e bağlı bozukluk, santral hipotiroidizm, gecikmiş pubertal testosteron üretimi, yetişkin makro-orşidizmi ve değişken prolaktin ve büyüme hormonu eksikliği ile karakterizedir [12]. Diğer nadir genetik nedenler, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) reseptörü veya TSH'nin beta alt birimi ile ilgili genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. TBL1X'deki mutasyonlar santral hipotiroidizm ve iştme kaybı olan bir ailede bildirilmiştir. POU1F1 genindeki bir mutasyonun, bir anne ve bebeğinde santral hipotiroidizme neden olduğu rapor edilmiştir. Geniş bir prospektif çalışmada, TRH'ye gecikmiş TSH yanıtı olan tüm bebeklerde çoklu hipofiz hormon eksiklikleri vardı [13]. Özellikle hipoglisemisi veya mikropenisisi olan bebeklerde başka bir hormon eksikliğinin varlığından şüphelenilmelidir. Konjenital santral hipotiroidizme ayrıca gebelik sırasında maternal Graves hipertiroidizminin yetersiz tedavisi neden olabilir

5. Geçici konjenital hipotiroidizm:

Dünya çapında, yaşamın ilk birkaç ayı veya yılında düzelen konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni iyot eksikliğidir. İyot bakımından yeterli

ülkelerde, en yaygın neden, annenin antitiroid ilaçlara veya iyodine gestasyonel maruziyettir. Yenidoğan bebeklerde guatr ile geçici hipotiroidizmin nedenleri şunlardır:

- İyot eksikliği

- İyot maruziyeti: Fetüsün veya yenidoğanın yüksek dozda iyota maruz kalması hipotiroidizme neden olabilir. Bu, amiodaron ile tedavi edilen kardiyak aritmileri olan annelerin bebeklerinde, anne veya bebekte iyot içeren antiseptik bileşikler kullanıldığında veya iyotlu bir radyografik kontrast madde ile amniyofotografiden sonra ortaya çıkabilir.

- Maternal bloke edici antikorlar: Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerinde, TSH reseptör bloke edici antikorların transplasental transferi meydana gelebilir. Bu hipotiroidizm formu genellikle yaklaşık üç aylıkken (bir ila altı ay arasında) maternal antikorlar temizlendiğinde geçer.

- Maternal antitiroid ilaçlar. Hipertiroidili annelere verilen antitiroid ilaçlar da plasentayı geçebilir. Bu ilaçlar günler içinde temizlenir; sonuç olarak, bu bebeklerin çoğu doğumdan birkaç hafta sonra ötiroiddir.

- Büyük hepatik hemanjiyomlar: Doğumdan itibaren mevcut olan büyük hepatik hemanjiyomlar, artan tip 3 deiyodinaz aktiviteyi nedeniyle "tüketici hipotiroidizmi" ile sonuçlanabilir.

- DUOX2 genindeki mutasyonlar: DUOX2'deki bialelik fonksiyon kaybı mutasyonları, geçici konjenital hipotiroidizmin nadir nedenlerinden biridir [14].

- İn situ gland: Çoğu durumda in situ hipotiroidili hastalarda altında yatan etiyojisi bilinmemekle birlikte, büyük olasılıkla yukarıda açıklanan DUOX2 gen mutasyonlarında olduğu gibi tiroid hormon sentezindeki kusurlar oluşturur.

6. Klinik Bulgular

6.1. Asemptomatik yenidoğanlar:

Konjenital hipotiroidizmi olan bebeklerin büyük çoğunluğunda (yüzde 95'ten fazlası), doğumda hipotiroidizmin klinik belirtileri varsa da çok azdır. Bunun nedeni, maternal tiroksinin(T4) plasentayı geçmesidir, böylece herhangi bir tiroid hormonu üretemeyen bebeklerde bile göbek kordonunda serum T4 düzeyleri, normal bebeklerinkinin yaklaşık yüzde 25 ila 50'si kadardır Ek olarak, doğuştan hipotiroidizmi olan birçok bebek, yetersiz de olsa, işleyen tiroid dokusuna sahiptir. Bu hafifletici etkilere rağmen, konjenital hipotiroidizmin, in utero belli belirsiz etkileri olabilir. Bir çalışmada konjenital hipotiroidizmi olan bebeklerin yaklaşık yüzde 50'sinde fetal kalp hızı izlemlerinde değişkenliğin azaldığı bildirilmiştir[15]. Doğum

boyu ve ağırlığı tipik olarak normal aralıktadır; miksödem nedeniyle doğum ağırlığı genellikle doğum boyundan nispeten daha yüksek bir persentildedir; baş çevresi de artabilir.

6.2. Semptomatik bebekler:

Tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında gelişen, uyuşukluk, boğuk ağlama, beslenme sorunları kabızlık ve/veya kaba yüz, makroglossi, göbek fitiği, büyük fontaneler, hipotoni, kuru cilt, hipotermi ve uzun süreli sarılık (öncelikle konjuge olmayan hiperbilirubinemi) hipotiroidizmi düşündürmelidir. Tiroid dishormonogenezi olan yenidoğan bebeklerde doğum öncesi ultrasonografide veya yenidoğanın klinik muayenesinde guatr saptanabilirken, diğerlerinde guatr yaşamın ilerleyen dönemlerinde keşfedilir. Bir bebekte santral hipotiroidizm varsa, diğer hipofiz hormonlarının eksiklikleri ile birlikte olabilir. Santral hipotiroidizmi olan bir bebekte işitme kaybı, bir TBL1X mutasyonunun habercisi olabilir.

7. Teşhis

Hipotiroidizm tanısı doğrulanırsa, nedeni belirlemek için başka çalışmalar (tiroid sintigrafisi, ultrasonografi, serum tiroglobulin, tiroid otoantikoları için testler veya idrarda iyot atılımı gibi) yapılabilir.

7.1. Tiroid fonksiyonunun serum testleri:

Yenidoğan taraması için anormal sonuçlar bildirildiğinde, hipotiroidizm tanısını doğrulamak veya dışlamak için kan örneği alınmalı, tirotropin (tiroid uyarıcı hormon [TSH]) ve serbest tiroksin ölçülmelidir.

Yüksek TSH, düşük serbest T4: Serum testlerindeki bu sonuçlar, primer hipotiroidizm tanısını doğrular. Tedavi gereklidir, hemen başlanmalıdır. Doğumdan hemen sonra ortaya çıkan TSH artışı nedeniyle, normal bebeklerde serum T4 düzeyi yetişkinlere göre yaşamın ilk birkaç haftasında daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Serum TSH konsantrasyonları aniden 60 ila 80 mIU/L'ye yükselir, tipik olarak doğumdan 30 dakika sonra zirve yapar. Serum TSH düzeyi doğumdan 24 saat sonra hızla yaklaşık 20 mIU/L'ye düşer ve sonra daha yavaş bir şekilde bir haftalıkken 6 ila 10 mIU/L'ye düşer.

Yüksek TSH, normal serbest T4 veya total T4: Serum testindeki bu sonuçlar, subklinik hipotiroidizmi tanımlar. TSH anlamlı düzeyde yükselirse (örn. >20 mIU/L), tedavi başlatılmalıdır Serum TSH'nin marjinal olarak yükseldiği durumlarda (örneğin, 6 ila 20 mIU/L), bir seçenek, bir hafta içinde serum TSH ve serbest T4'ü tekrarlayarak dikkatli bir şekilde izlemektir. Bazı bebekler bu yaklaşımla tedaviye gerek olmaksızın TSH normalleşir. Bununla

birlikte, serum TSH düzeyi dört haftalıkken >10 mU/L kalırsa, tiroid hormon tedavisine başlaması önerilir.

Düşük veya normal TSH, düşük serbest T4: Serum testindeki bu sonuçlar, santral hipotiroidizm olasılığını düşündürür. Bebek prematüre değilse ve/veya bulguyu açıklayan tiroid dışı bir hastalığı yoksa bu bulguları olan bebeklerde tedavi hemen başlatılmalıdır. Santral adrenal yetmezlik, santral hipotiroidizm ile ilişkili olabilir; mümkünse, bu tür bebekleri adrenal yetmezlik açısından değerlendirecek testler tiroid hormon tedavisine başlamadan önce yapılmalıdır. Birlikte var olan santral adrenal yetmezlik ekarte edilemiyorsa, olası bir adrenal kriz indüksiyonunu önlemek için levotiroksin tedavisinden önce glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır. Prematüre bebekler veya non-tiroidal hastalığı olan bebekler de normal TSH ve düşük total ve serbest T4 serum düzeylerine sahip olabilirler, bu bebekler için tedavi önerilir.

Diğer sonuçlar

- Düşük total T4, normal serbest T4 ve normal TSH: Bu bulguların birlikteliği, en yaygın olanı T4-bağlayıcı globulin eksikliği olan, yaklaşık 1:4000'de ortaya çıkan X'e bağlı resesif bir bozukluk varlığını düşündürür. Bu bebekler ötiroiddir ve tedavi gerektirmez. Bazı bebekler için ek değerlendirme yararlı olabilir. Ek testler genetik danışmanlık konusunda bilgi vererek sporadik ve kalıtsal etiyolojileri ayırt edebilir veya kalıcı vakaları geçici vakalardan ayırarak gelecekteki yönetimlerini kolaylaştırabilir. Ancak çoğu durumda bu testler yönetimi değiştirmez.

7.2. Tiroid görüntüleme:

Tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisi alta yatan etiyoloji, örneğin tiroid disgenезisi veya dishormonenez tiplerinden biri hakkında bilgi sağlar.

Tiroid ultrasonografisi

Bir ektopik tiroid bezi ultrasonografi ile tanımlanırsa (tipik olarak lingual, sublingual veya subhiyoid alanlarda bulunur), radyonüklid görüntüleme gerekli olmayacak, böylece radyasyona maruz kalma ve masraftan kaçınılacaktır. Ancak ultrasonografi, tiroid disgenезi vakalarını belirlemede radyonüklid görüntüleme kadar güvenilir değildir. İki prosedürü karşılaştıran çalışmalarda, bazı bebeklerde radyonüklid görüntüleme ile tespit edilen ektopik tiroid dokusu vardı, ancak ultrasonografi görüntülerinde ya tiroid dokusu yok ya da tiroid hipoplazisi görüldü; diğer bebeklerin bazılarında radyonüklid görüntüleme tiroid agenezisi veya hipoplazisi ortaya çıkardı, ancak ultrasonografi görüntüleri normaldi.

Tiroid sintigrafisi: Ultrasonografi ektopik tiroid dokusunu tespit etmezse, tiroid sintigrafisi tiroid disgenezi vakalarını tanımlamaya yardımcı olabilir.

7.3. Tiroid otoantikörleri:

Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerden doğan bebeklerde ve önceki bir kardeşinde geçici bir seyirle konjenital hipotiroidi saptanan ailelerde, TSH reseptör bloke eden antikörlerin (annede ve/veya fetüste) ölçümü faydalı olabilir.

7.4. Serum tiroglobulin düzeyi:

Konjenital hipotiroidizmin nedenleri arasında ayırım yapmak için serum tiroglobulin ölçümü önerilmektedir. Görüntülemeye tiroid bezi olmayan bebeklerde, düşük serum tiroglobulin seviyesi tiroid aplazisi ile tutarlıyken, görüntülemeye büyük bezi olan bebeklerde düşük serum tiroglobulin seviyesi bir tiroglobulin gen kusuruna işaret eder.

7.5. İdrar iyot düzeyi:

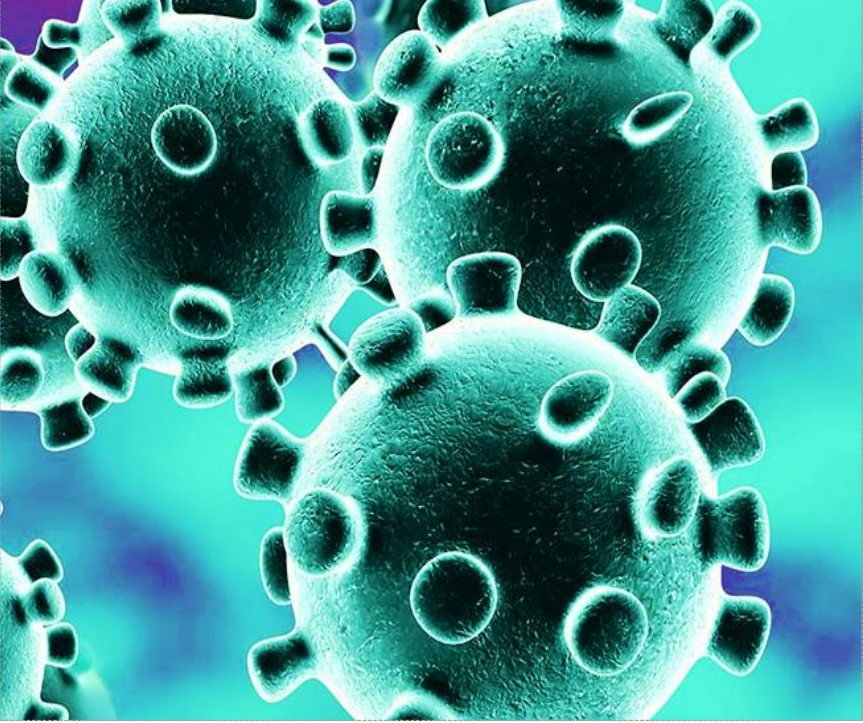
İyot maruziyeti öyküsü varsa veya bebek endemik guatrın olduğu bir bölgede doğduysa idrarda iyot düzeyi ölçülebilir. İyot kaynaklı hipotiroidizmi olduğu düşünülen bebeklerde, devam eden iyot maruziyeti kesilmelidir. Tiroid fonksiyonu birkaç hafta içinde normale dönmezse, T4 tedavisi birkaç ay verilmeli ve ardından yavaş yavaş kesilmelidir.

8. Referanslar

- 1.Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91:268.
- 2.Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoëy J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2011; 21:13.
- 3.Worth C, Hird B, Tetlow L, et al. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2021; 106:77.
- 4.Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102:653.
- 5.Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2009.

6. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4072.
7. Magne F, Ge B, Larrivé-Vanier S, et al. Demonstration of Autosomal Monoallelic Expression in Thyroid Tissue Assessed by Whole-Exome and Bulk RNA Sequencing. *Thyroid* 2016; 26:852.
8. van Trotsenburg AS, Kempers MJ, Endert E, et al. Trisomy 21 causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. *Thyroid* 2006; 16:671.
9. Narumi S, Muroya K, Abe Y, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1317.
10. Cangul H, Morgan NV, Forman JR, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:671.
11. Dufort G, Larrivé-Vanier S, Eugène D, et al. Wide Spectrum of DUOX2 Deficiency: From Life-Threatening Compressive Goiter in Infancy to Lifelong Euthyroidism. *Thyroid* 2019; 29:1018.
12. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, et al. IGSF1 Deficiency: Lessons From an Extensive Case Series and Recommendations for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1627.
13. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Vulsma T. Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:410.
14. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4261.
15. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13.

CHAPTER 26



**Kolorektal Polipler: Güncel Tanımlamalar ve Endoskopik
Tedavi Yöntemleri
(Sami Çifçi)**

Kolorektal Polipler: Güncel Tanımlamalar ve Endoskopik Tedavi Yöntemleri

Sami Çifçi

*Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği
E-mail: samicifci@gmail.com*

1. Giriş

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında zorlu bir klinik varlık olmaya devam etmektedir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Son yıllarda, KRK insidansı, büyük ölçüde erken kanserleri ve onların öncül poliplerini tespit etmek için tasarlanmış yaygın eğitim ve tarama programları nedeniyle azalmaktadır (1). KRK'in %95'inden fazlasının, genellikle değişken malignite potansiyeline sahip displastik epitelli benign lezyonlar olarak tanımlanan adenomatöz poliplerden kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu adenom-karsinom dizisi iyi tanımlanmıştır ve genellikle kademeli bir genetik değişiklik birikiminden sonra tam olarak ortaya çıkması uzun yıllar alabilen yavaş bir süreçtir (2,3).

Adenomatöz polipler yüksek dereceli displazi ve diğer invaziv olmayan histolojiyi ifade eder. Malign polipler ise, adenokarsinomun muskularis mukoza invazyonu ile tanımlanır, ancak submukoza ile sınırlıdır. Bu polipler, polipektomi serilerindeki poliplerin %12'sini oluşturur ve kolorektal kanserin önlenmesinde ve poliplerin tedavisinde temel bir araç olan kolonoskopinin (2) kullanıldığı daha etkili tarama programlarıyla görülme sıklığı artmaktadır. Adenomların yaklaşık %80-90'ı 1 cm'den küçüktür, bu nedenle konvansiyonel snare polipektomi ile eksizyonu daha kolaydır. Bununla birlikte, daha büyük lezyonların tedavisi daha zor olabilir ve uzmanlaşmış merkezlerde artan sıklıkla kullanılan endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi daha ileri teknikler gerektirebilir. Bu teknikler, lezyonun tam eksizyonuna fırsat verir. Bu, malign poliplerin genel yönetiminde kritik bir ilk adımdır çünkü tam bir eksizyon kapsamlı bir histolojik incelemeyi kolaylaştırır.

2. Polip sınıflaması ve risk değerlendirilmesi

2.1 Boyut ve morfoloji

Polipler, altta yatan maligniteyi öngörebilen ve nihayetinde poliplerin nasıl yönetileceğine rehberlik etmesi gereken iki önemli özellik olan boyutları ve morfolojisi ile endoskopik olarak karakterize edilir. Morfolojik olarak, polipler genel olarak ya saplı ya da sapsız olarak sınıflandırılabilir. Saplı polipler, kolon mukozasına değişken uzunlukta bir sap ile tutunurlar. Sesil polipler ise, adenomatöz epitel barsak duvarının alt tabakalarından daha az ayrılır ve mukozaya üzerinde daha düz bir şekilde büyürler (4). Poliplerin endoskopik değerlendirmesi, endoskopistler arasında değişebilen subjektif bir süreç olabilir. Neyse ki, görüntü çözünürlüğü geliştikçe, bu polipoid lezyonların endoskopik görünümünü daha fazla karakterize etme yeteneğinde de kayda değer bir gelişme olmuştur.

Dar bant görüntüleme ve kromoendoskopi kullanımının bu süreçte etkili yardımcı elemanlar olduğu gösterilmiştir. Dar bant görüntüleme, mukozal yüzeyin ve ilişkili damarların görselleştirilmesini geliştiren belirli dalga boylarında ışık kullanır. Rutin görüntüleme ile bağlantılı olarak, kromoendoskopide, mukozayı boyayan, normal ve anormal doku arasında kontrast sağlayan özel boyalar kullanılır (5,6). Bu yöntemler kullanılarak, Paris ve Kudo sınıflandırma sistemleri ile altta yatan malignite riskini sınıflandırmak için, düzensiz konturlar, ülserasyonlar ve depresyon paternlerinin derecesi değerlendirilir (7). Yardımcı olabilseler de, bu sınıflandırmalar küresel olarak hala yetersiz olarak standardize edilmiştir ve bu da gözlemciler arası belirgin değişkenliğe yol açabilmesine neden olabilmektedir (8).

2.2 İnvazyon derinliği

1990'ların başında Kudo (9) ve Kikuchi (10) ve arkadaşları, sesil poliplerdeki adenokarsinomun submukozal invazyonunu üç seviyede sınıflandırmıştır. Sm1-invazyonu; Submukozanın üst üçte birlik kısmının, Sm2-invazyonu; Submukozanın orta üçte birlik kısmının, Sm3-invazyonu; Submukozanın alt üçte birinin invazyonu şeklinde tanımlanmıştır. Daha ileri çalışmalar kanser hücrelerinin sapsız lezyonların submukozasının (Sm3) alt üçte birine nüfuz etmesinin daha büyük bir lenfatik yayılma riski (%23'e kadar) ile ilişkili olduğunu gösterdiğinden, görünüşte ince olan bu ayrımın oldukça önemli olduğu kanıtlanmıştır. Muskularis mukozadan itibaren submukozal invazyon derecesinin ölçülmesi sınıflandırma sistemini daha pratik hale getirmiştir (11). Bu konuyla ilgili 23 çalışmanın yakın tarihli bir sistematik incelemesinden ve meta-analizinden elde edilen sonuçlar, > 1 mm'lik bir submukozal invazyon derinliğinin, lenf nodu metastazı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (12).

3. Tarama

Pek çok gaitada gizli kan (GGK) testi vardır, ancak hepsi genel kabul görmüş kalite ve standarda sahip değildir. Farklı testlerin yakın zamanda gözden geçirilmesi ile (13), test seçiminde popülasyonun diyet uyumunu ve kolonoskopi kaynaklarının hesaba katılması gerektiği sonucunu göstermiştir. İmmünokimyasal testler kullanılarak dışkıda gizli kan testlerinin duyarlılığının artırılması genellikle özgüllüğün azalmasına neden olur ve kontrollü bir çalışma, dışkı örneklerinin dijital rektal incelemelerle alınması durumunda özgüllüğünün çok düşük (%80) olduğunu göstermiştir (14).

Genel anlamda çoğu tarama programı, 50 ila 75 yaş arasındaki genel nüfusu içerir. Erken tarama prosedürü olarak ise, genellikle kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanserli (HNPCC) aileler gibi yüksek riskli gruplarla sınırlıdır. Ancak ABD'de, genç erişkinlerde artan KRK insidansı nedeniyle, hedef grup yakın zamanda 45 yaş ve üzeri bireyleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. KRK insidansındaki aynı eğilim, son 25 yılda Avrupa'da görülmüştür (15). Ortalama riskli bireylerin GGK testi ve ardından pozitif vakalar için primer alt gastrointestinal sistem endoskopisi (kolonoskopi veya sigmoidoskopi) ile taranması, KRK insidansını ve/veya ilgili mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir (16). Bu etki, erken tanı ile mevcut KRK'in evresinin düşürülmesi ve kanser öncesi poliplerin çıkarılmasının sonucudur. Kolonoskopi taramasının etkinliği uzun sürelidir ve tarama ömür boyu sadece bir kez bile yapılabilir, ancak KRK'i önlemedeki uzun vadeli etkinlik taramanın kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (17). Kolonoskopi taramasının etkinliğinin değerlendirilmesi için sadece gözlemsel çalışmalar mevcuttur ve tarama ile KRK insidansında ve mortalitede sırasıyla %69 ve %68'lik bir azalma olduğu tahmin edilmektedir (18-20).

4. Endoskopik tedavi yöntemleri

Yukarıda bahsedildiği gibi, büyük polipler saplı veya sapsız olabilir. 10 mm'den büyük olan saplı polipler için sıcak snare polipektomi önerilir. Sapın alt ucuna doğru polipektomi yapılmaya çalışılmalıdır, böylece histolojik analizde sap invazyonu değerlendirmesi yapılabilir. Daha büyük pedinküllü poliplerde, polip başına veya sapına epinefrin verilmesi de boyutu küçültmek ve rezeksiyonu kolaylaştırmak için düşünülebilir. Diğer stratejiler, çıkarılabilir bir endo-loop kullanmak veya rezeksiyondan önce polip sapına klips yerleştirmeyi içerir. Rezeksiyondan sonra doğru histolojik değerlendirmenin yapılabilmesi için büyük pedinküllü poliplerin en-blok olarak alınması önerilmektedir (21).

Saplı olmayan poliplerin büyük çoğunluğu EMR kullanılarak çıkarılabilir. EMR de, lezyonu kastan uzaklaştırmak ve tek veya çoklu parçalar halinde rezeksiyona izin vermek için submukozal sıvı enjeksiyonu yapılır.

Submukozal enjeksiyon, serum fizyolojik ile metilen mavisi gibi boya kullanılarak veya ticari olarak temin edilebilen submukozal enjeksiyonlar ile gerçekleştirilir. Bu teknik şimdi gelişmiştir ve bu tekniğin sıcak EMR, soğuk EMR ve sualtı EMR dahil olmak üzere birkaç alt kategorisi mevcuttur. Uzman ellerde EMR güvenli ve etkilidir. 50 çalışmanın sistematik bir incelemesine göre, bildirilen ciddi advers olay oranı %10'dur ve incelemede ayrıca düşük lokal nüks oranları (%14) bildirilmiştir (22). Boyutu < 20 mm olan polipler blok halinde, > 20 mm olan polipler ise parça parça çıkarılabilir. Submukozal enjeksiyon sağlandıktan ve lezyon yeterince kaldırıldıktan sonra dokuyu yakalamak için bir snare kullanılır. Lezyon kapana yakalandıktan sonra snare mukozadan kaldırılır ve elektrokoter ile lezyon çıkarılır. Bir polip parça parça çıkarıldığında, argon plazma koagülasyonu (APC) veya snare tip soft koagülasyon kullanılarak EMR sınırlarının ablasyonu nüks riskini azaltabilir (21). Son yıllarda popülerlik kazanan bir diğer EMR tekniği soğuk snare EMR'dir. Bu teknik, elektrokoter kullanılmadan büyük poliplerin çıkarılmasına izin verir. Bu tekniğin avantajı, kanama ve perforasyon gibi elektrokoter ile ilişkili advers olayları önemli ölçüde azaltmasıdır. İlk veriler cesaret vericidir ve sıcak snare EMR'ye karşı düşük yan etki oranları ve karşılaştırılabilir nüks oranlarını göstermiştir (23,24). Sualtı EMR, büyük kolon poliplerinin rezeksiyonuna izin veren başka bir tekniktir. Polipektomi öncesi submukozal enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırır. Bazı uzmanlar, polip sınırlarını işaretlemek için APC kullanmaktadırlar (25).

Endoskopik submukozal diseksiyon ,> 20 mm boyutundaki lezyonlar için EMR'ye kıyasla daha yüksek en-blok rezeksiyon oranlarına izin verir. ESD'nin düşünülmesi gereken diğer durumlar, submukozal invazyon şüphesi olan lezyonlar, lokal erken karsinom ve psödoprese laterale yayılan tümör bulunur. ESD, mukozal bir insizyon gerçekleştirmek için submukozal enjeksiyonu takiben bir ESD bıçağının kullanılmasını gerektirir. Daha sonra submukozal diseksiyon yapılır ve bu da en-blok rezeksiyonla sonuçlanır. ESD mükemmel en-blok rezeksiyon oranlarına sahipken, EMR'ye kıyasla perforasyon, prosedürle ilgili hastaneye yatış ve maliyetler dahil olmak üzere daha yüksek advers olay oranlarına sahiptir (26,27).

5. Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. (2013 Jan). Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 63(1):11-30.
- 2 Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. (2010 Jul 7). Malignant colorectal polyps. World J Gastroenterol. 16(25):3103-3111.
- 3 Molatore S, Ranzani GN.(2004 Dec). Genetics of colorectal polyps. Tech Coloproctol. 8 Suppl 2:s240-242.

- 4 Galandiuk S. (2001 May). Neoplasms of the Colon, Rectum, and Anus. *Ann Surg.* 233(5):723.
- 5 Chiu HM, Chang CY, Chen CC, Lee YC, Wu MS, Lin JT, et al. (2007 Mar). A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut.* 56(3):373-379.
- 6 Williams JG, Pullan RD, Hill J, Horgan PG, Salmo E, Buchanan GN, et al. (2013 Aug). Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 15 Suppl 2:1-38.
- 7 Bourke M. (2011). Endoscopic mucosal resection in the colon: A practical guide. *Tech Gastrointestinal Endosc.* 13: 35-49
8. Repici A, Pellicano R, Strangio G, Danese S, Fagoonee S, Malesci A. (2009 Aug). Endoscopic mucosal resection for early colorectal neoplasia: pathologic basis, procedures, and outcomes. *Dis Colon Rectum.* 52(8):1502-1515.
- 9 Kudo S. (1993 Sep). Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy.* 25(7):455-461.
10. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. (1995 Dec) Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum.* 38(12):1286-1295.
- 11 Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. (2004 Jun). Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol.* 39(6):534-543.
- 12 Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. (2013 Jul). Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 15(7):788-797.
13. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. (2002 Oct). WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 97(10):2499-2507.

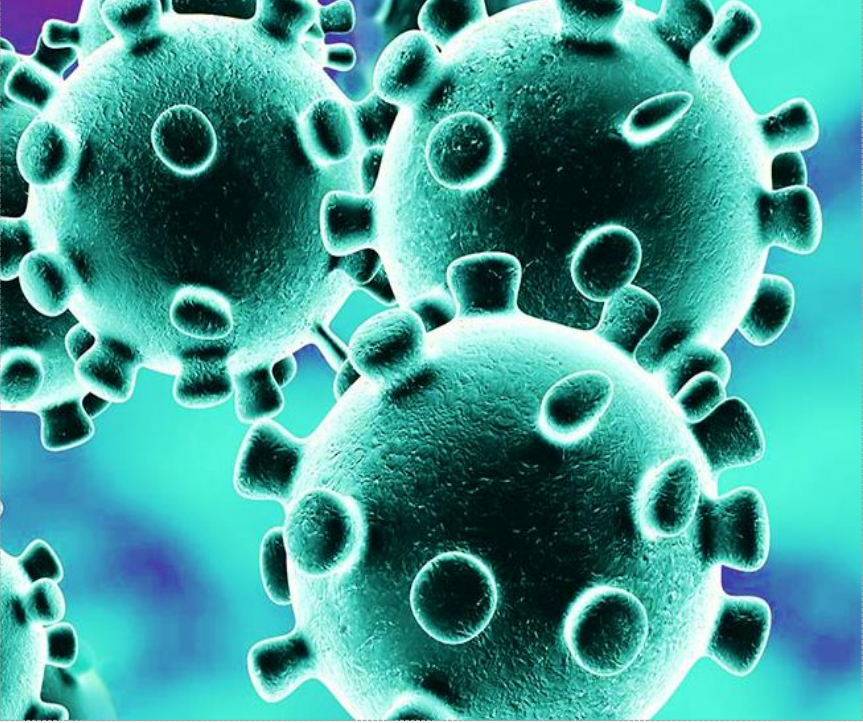
14. Zhang B, Nakama H, Fattah AS, Kamijo N. (2002 Jan-Feb). Lower specificity of occult-blood test on stool collected by digital rectal examination. *Hepatogastroenterology*49(43):165-167.
15. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. (2019 Oct). Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 68(10):1820-1826.
16. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. (2014 Apr). Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 9;348:g2467. doi: 10.1136/bmj.g2467.
17. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. (2017 Apr). Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*49(4):378-397.
18. Singal AG, Gupta S, Skinner CS, Ahn C, Santini NO, Agrawal D, et al. (2017 Sep). Effect of Colonoscopy Outreach vs Fecal Immunochemical Test Outreach on Colorectal Cancer Screening Completion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5;318(9):806-815.
19. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. (2018 May). International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*. 3;378(18):1734-1740.
20. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. (2001 Sep). Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer*. 28;85(7):972-976.
21. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, et al. (2020 Mar). Endoscopic Removal of Colorectal Lesions: Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 115(3):435-464.
22. Hassan C, Repici A, Sharma P, Correale L, Zullo A, Bretthauer M, et al. (2016 May). Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 65(5):806-820.
23. Choksi N, Elmunzer BJ, Stidham RW, Shuster D, Piraka C. (2015 Oct). Cold snare piecemeal resection of colonic and duodenal polyps ≥ 1 cm. *Endosc Int Open*. 3(5):E508-13.

24. Piraka C, Saeed A, Waljee AK, Pillai A, Stidham R, Elmunzer BJ. (2017 Mar). Cold snare polypectomy for non-pedunculated colon polyps greater than 1 cm. *Endosc Int Open*. 5(3):E184-E189.
25. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. (2012 May). "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc*. 75(5):1086-1091.
26. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, et al. (2015 Mar). Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol*. 50(3):252-260.
27. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. (2015 Mar). Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*.;81(3):583-595.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 27



**Medikal Yoga ile Bel Sağlığı, Denge, Artrit ve
Kardiyovasküler Sağlık
(Şeyma Nur Önal)**

Medikal Yoga ile Bel Sağlığı, Denge, Artrit ve Kardiyovasküler Sağlık

Şeyma Nur Önal

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

1. Giriş

Yoga genel olarak asana adı verilen duruşlardan, pranayama adı verilen nefes çalışmalarından ve meditasyon bölümünden oluşur (1).Yoganın fiziksel, bilişsel ve ruhsal olarak bütünsel uygulama pratiklerinin genel sağlığı koruyucu veya hastalıkların tedavisini destekleyici yönü ile sağlık uzmanları tarafından kişiye özel olarak kullanılmasına medikal yoga denilebilir (2). Yogada yaralanma riski bulunsa da birçok müdahale türüne kıyasla daha güvenli görünmektedir (3). Yoga egzersizlerinin bel sağlığını, dengeyi, artriti ve kardiyovasküler sisteme etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır.

2. Medikal Yoga

Medikal veya tıbbi yoga, sağlık ve hastalıkla ilgili durumların önlenmesi veya tedavisi için yoga terapisinin kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Medikal yoga ideal olarak hastanın sadece zihnini, bedenini ve ruhunu değil aynı zamanda ailesini, destek ağını da dikkate alan, bireyselleştirilmiş, kişiselleştirilmiş ve bütüncül bir yaklaşımdır (2). Medikal yoga için farklı tanımlar geliştirilebilir. Medikal yoga ‘Yoga fiziksel, bilişsel ve ruhsal olarak bütünsel bir uygulama pratikleri olan bir felsefe olmasının yanında sağlıkla ilişkili belirgin bir amaca yönelik olarak genel sağlığı koruyucu veya hastalıkların tedavisini destekleyici yönü ile sağlık uzmanları tarafından kişiye özel bir egzersiz programı olarak kullanılmasına’ veya ‘Yoganın fiziksel yönleri ağırlıklı olmak üzere bütüncül yaklaşımı temel alan yaklaşımının tıbbi durumlarda koruyucu ve destekleyici tedavi olarak kullanılmasına’ veya ‘Akut veya kronik tıbbi durumlarda cerrahi veya farmakolojik tedavilere ek olarak hastalık semptomlarına yönelik olarak uygulanan yoga terapisine’ gibi tanımlamalar veya kombinasyonları ile ifade edilebilir.

Yoganın da kendi içinde birçok farklı türü bulunmaktadır. Genel olarak asana adı verilen duruşlardan, pranayama adı verilen nefes çalışmalarından ve meditasyon bölümünden oluşur (1). Bazı yoga türleri insan vücudunu zorlamayan hafif düzeydeki pratikleri içerirken bazı yoga türleri epey kas gücü, esneklik ve endurans gerektirmektedir. Bunlardan en yaygın ve en klasik olanı Hatha yogada fiziksel hareketleri temel alarak postüral dizilim, kas iskelet kuvveti, dayanıklılık ve denge ön plana çıkmaktadır. (2, 4). Dizilime önem veren ve Hatha'nın bir türü olan Iyengar, kişiye özel pozisyonları içeren Viniyoga sıklıkla uygulanan yoga türleridir (5). Medikal yoganın, sıradan yoga eğitiminden farkı ayrıntılı bir öykü ve fiziksel değerlendirmeyi içermesi ve uygulayıcının sağlık profesyoneli olması veya insan anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili eğitimlere sahip olmasıdır (2).

Birçok yararının yanında yoga kas-iskelet sistemindeki yapıların gerilmesine bağlı olarak rahatsızlık ve ağrı, tendon kas yırtıkları, menisküs hasarı, kıkırdak yaralanmaları gibi bağ doku yaralanmalarına neden olabilir (6). Yogada özellikle zor duruşlar dolayısıyla beş kişiden birinde akut veya kronik yaralanmalar gerçekleşse de vakaların çoğu iyileşmiştir. Ayrıca 1000 uygulama saati başına toplam yaralanma oranına göre, yoga, diğer egzersiz türlerine kıyasla daha güvenli görünmektedir (3). Yaralanmaya yol açan duruşların biyomekaniğinin anlaşılması, kişiye ve hastalığa özel modifiye edilerek semptomlara yönelik uygulanması ve bir yaralanma olduğunda hızlı şekilde müdahale edilmesi ile akut ve kronik sakatlık oluşması önlenabilir (6).

2.1 Artrit ve Medikal Yoga

Yoga ve artrit ile ilgili yapılan önemli bir çalışmada sedanter olan Romatoid artrit (RA) ve osteoartriti (OA) olan hastalar için yoganın güvenliği, etkinliği ve uygulanabilirliği incelenmiştir. 8 haftalık pratikten sonra fiziksel ağrı, genel sağlık, zindelik, günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneği ve zihinsel sağlıkta iyileşmeler görülmüştür. Kazanımlar çalışmanın tamamlanmasından sonra 9 aya kadar devam etmiştir. Esneklik, fonksiyonel kapasite sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşmeler görülmüştür (7). Metaanaliz sonuçlarında RA tanılı hastalarda fiziksel işlev, hastalık semptom ve kavrama gücünü iyileştirmede yoganın faydalı olabileceği gösterilmektedir (8). Diz OA'lılarda farmakolojik olmayan ve cerrahi olmayan müdahalelerin etkinliğine ilişkin sistematik incelemede yoga orta derecede kanıtla sahiptir (9). Yoganın artritli hastalara en büyük oranda semptomlarının azalması (hassas/şişmiş eklemler, ağrı), sakatlığın önlenmesi, gelişmiş özetkililik ve zihinsel sağlık açısından faydalar sağlamıştır (10). OA'lı yaşlı yetişkinlerde yoga ile aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan bir programda her iki yöntem semptomları iyileştirmiştir ancak yoganın üstün olumlu etkileri olabileceği vurgulanmıştır (11). Yoganın

romatizmal rahatsızlıklarda kullanımı güvenli ve uygulanabilir seçenektir. Farkındalığı geliştiren ve stresi azaltan bu bütünsel yaklaşım, kapsamlı bir hastalık yönetim yaklaşımının bir parçası olarak psikolojik rahatlığı sağlamak, ağrıyı azaltmak, aktivite ve katılımı artırmak için önemli bir fırsattır. Nitelikli bir eğitmen tarafından denetimli uygulanmalıdır (12).

2.2. Bel Ağrısı ve Medikal Yoga

Bel ağrısının genel ABD yetişkin popülasyonunda yıllık prevalansı %10-30'dur ve yaşam boyu prevalansı %65-80 kadardır. Bel ağrısında kanıt değeri yüksek uygulamalar bulunsa da patofizyolojinin karmaşık olması ve birçok faktörden etkilenmesi yönetimini zorlaştırır. Multidisipliner ve multimodal tıbbi, psikolojik, fiziksel ve girişimsel yaklaşımlar faydalı olmaktadır (13-15).

Bel ağrısı için uygulanan bir yoga programı, asana, pranayama, gevşeme teknikleri, zihinsel odaklanma ve felsefeden oluşabilir. Her hafta işlenen bir tema dahilinde ağrıyı azaltan veya vücudu sakinleştiren rahatlatıcı duruşlar; oturmuş, ayakta, yüzüstü ve sırtüstü duruşlardan oluşur. Isınma ve gevşeme bölümleri 5-15 dk kadar sürmektedir. Hareketliliği, kas kuvvetini ve postürü geliştirmek ve ağrıyı azaltmak amacıyla tüm vücudun sert, zayıf ve aktif olmayan bölgelerini çalıştıran yoga duruşlarına ağırlık verilebilir. Lumbal bölgeyi traksiyona alan ve germe etkisi sağlayacak, spinal hareketliliği geliştirecek, bel ve karın kaslarını güçlendirecek duruşlar uygulanabilir. Günlük aktivitelerde güveni artırmak ve pekiştirmek amacıyla ilk derslerde öğrenilen duruşlara ilerleyen derslerde de yer verilir (16, 17).

Kronik veya tekrarlayan bel ağrısı olan yetişkinlere hafta da 2 kez 12 haftalık bir yoga programı uygulamak diğer bakımlarla karşılaştırıldığında sırt fonksiyonlarında iyileşme sağlamıştır (16). Bel ve sırt ağrısı için yoga yapan bireylerin egzersiz yapmayan bireylere göre 3 ile 6 ayda şikayetlerinde küçük ile orta düzeyde iyileşmeler olmuştur. Ayrıca bel ağrısı için yoganın etkinliği hakkında kanıtlar çok düşük veya orta derecedir (18, 19). Yoga, ağrı ve disfonksiyon üzerinde diğer herhangi bir egzersiz veya fizik tedavi ile aynı etkiye sahip olabilmektedir (19).

Yoga bel sağlığını fonksiyonel olarak kısa veya orta vadede iyileştirmektedir (5, 19). Böylelikle sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve bel ağrısı skorunda iyileşme görülür (16). Yoga terapisi hastalarda ağrıya, sırt fonksiyonuna, spinal hareketliliğe, depresyona ve anksiyeteye geleneksel fizik tedaviye benzer veya daha fazla fayda sağlayabilir (17, 20). Hareket temelli zihin beden egzersizleri farmakolojik açıdan yüksek risk taşıyan ve olumsuz etkilerine maruz kalan kişilere önerilebilir (21). Kronik bel ağrısını karmaşık ve heterojen etiyolojisine rağmen, yapılan metaanaliz yoganın ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde orta ila büyük boyutta bir etkiye sahip

olabileceğini ve uzman terapistin gözetimi altında yapıldığında olumsuz etkilerin son derece nadir olduğunu göstermektedir. Araştırmalar öz bakımla düzelmeyen bel ağrılı hastalarda nonfarmakolojik tedavilerin kullanımına yönelik mevcut önerileri desteklemektedir (18).

2.3. Denge ve Medikal Yoga

Denge bozukluğu yaşlı bireylerde ve bazı sistemik nörolojik hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Travmatik beyin hasarı (TBI), serebrovasküler kaza (CVA), demans ve Alzheimer hastalığı (AD) tipi demans, multipl skleroz (MS) ve Parkinson hastalığı (PD) olan ve düşme riski barındıran kişilerde nöromusküler bir tedavi olarak yoganın etkinliğine bakıldığında genel faydaları arasında gelişmiş duruş kontrolü, zihin ve beden esnekliği, rahatlama ve azalan kaygı ve stres sayılabilir (22-24). Çalışmalar düşük ve orta düzeyde kanıtlar sunmaktadır (7, 22). Yoga, Parkinson hastalarında dengeyi ve bel ağrısını iyileştirebilen nonfarmakolojik ve eğlenceli bir müdahaledir (25). Özellikle motor imgelemeyle pekiştirilerek yapılan yoga uygulamasının geleneksel proprioseptif denge eğitimleri ile karşılaştırıldığında yaşlı bireylerden oluşan gruplarda daha iyi sonuçları olduğu görülmüştür (26). Bazı yoga duruşlarının tek bacak dengesini geliştirebileceği gösterilmiştir (27). Yaşlı bireylerde esnekliği, saunalı veya saunasız ortamda kuvveti ve dengeyi geliştirmek amacıyla yoga önerilmektedir (28). Yoga aktif veya inaktif kontrollere kıyasla yaşlı popülasyonda çoklu fiziksel işlevi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Yaşlı yetişkinler için fiziksel aktivite kılavuzlarında yoga; güç, denge ve esneklik gibi fiziksel sağlığın yanı sıra zihinsel esenliği iyileştiren çok yönlü bir aktivitedir. Kanıtlar güçlüdür (29). Ayrıca Yoga kemoterapiye bağlı periferik nöropatik durumlarda dengeyi geliştirerek düşmeyi azaltabilir (30).

Yoga, sağlıklı çocuklarda denge ve esnekliği geliştirmek için okul temelli ortamda faydalı bir egzersiz şeklidir (31). Düzenli bir yoga seanslarının, erkek kolej sporcularının tüm vücut ölçülerinin yanı sıra esnekliği ve dengeyi artırabilir ve dolayısıyla bu özellikleri gerektiren atletik performansları geliştirebilir (32).

2.4. Kardiyovasküler Sistem ve Medikal Yoga

Yüksek riskli hastalık grubunda yoganın risk faktörleri üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların incelendiği sistematik derleme ve metaanalizde, yoga müdahalesi rutin bakım alan veya egzersiz yapmayan kontrollerle karşılaştırılmıştır. Buna göre yoga HDL, VLDL, trigliseritler ve insülin direncini iyileştirmiştir. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızını bel/kalça oranını olumlu yönde etkilemiştir (33). Başka bir sistematik derleme ve metaanalizde yoga katılımcıları, egzersiz yapmayan bireylerle

karşılaştırıldığında, HDL, LDL, toplam kolesterol, trigliseritler, sistolik kan basıncı ve kalp hızında iyileşme göstermiştir (34).

Yoganın kan basıncı üzerine etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında bir sistematik derleme ve metaanalizde, yoga ve egzersizin sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerindeki etkileri düşük kanıtla belirtilmiştir (35). Prehipertansiyonlu bireylerde yoga ve yaşam tarzı değişikliği müdahalesinden 12 hafta sonra, her iki grupta da kan basıncı ve kalp hızında önemli bir azalma olmuştur. Yoga ve yaşam tarzı değişikliğinin birlikte uygulandığı grupta kan basıncı (6 mm Hg) ve kalp hızında daha anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Ayrıca yoga grubunda daha az kişi olmak üzere her iki gruptan da hastaların eğitim sonrası normal tansiyon değerlerine indiği görülmüştür (36). Prehipertansiyonu ve evre 1 hipertansiyon tanısı olan kişilerde yoga müdahalesinin kan basıncını düşürebileceğini gösterilmiştir (37). Randomize klinik çalışmaların sistematik bir incelemesinde, 17 çalışmadan 11'i, yoga uygulaması sistolik ve diyastolik kan basıncında farmakoterapiye, tedavi verilmemesine veya olağan bakıma kıyasla önemli ölçüde daha fazla azalma gösterdi (38). Farklı yoga duruşlarının sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkileri olabilir (39). Yoga duruşlarının spesifik etkilerine bakılan bir çalışmada sırtüstü pozisyondan ziyade ayaktaki duruşlardan hemen sonra gelen sırtüstü pozisyonların kan basıncında önemli değişikliklere neden olduğu görülmüştür (40).

Yoganın kolesterol seviyesi üzerine etkisine bakıldığında stres yönetimi ve beslenme tavsiyelerinin de olduğu bir yoga programının uygulandığı randomize kontrollü bir çalışmada, HDL'de önemli bir artışın yanı sıra kan basıncı ve glikozun azalmasına ve diğer lipid profili değişkenlerinde iyileşmeye yol açmıştır. HDL-c düzeylerini 10 günlük kısa bir süre içinde etkilemiştir (41).

Koroner arter baypas greftleme (CABG) sonrası geleneksel rehabilitasyona ek olarak sadece fizyoterapi veya yoga temelindeki bir kardiyak rehabilitasyon programı risk faktörleri üzerine uzun vadeli etkilerini karşılaştırma amacıyla yapılan çalışmada yoga grubunda, 1 yıl sonra kalp sağlığı ve VKİ'de daha iyi bir iyileşme görülmüştür. Yoga grubundaki kan değerlerine bakıldığında kan glukozu, HDL, LDL, VLDL kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi iyileşmiştir. Yoga grubunda algılanan stres, kaygı, depresyon ve olumsuz duygular da azalmıştır (42).

3. Sonuç

Yoganın fiziksel, bilişsel ve ruhsal olarak bütünsel uygulama pratiklerinin genel sağlığı koruyucu veya hastalıkların tedavisini destekleyici yönü ile sağlık uzmanları tarafından kişiye özel olarak kullanılmasına medikal yoga denilebilir. Yoga egzersizlerinin bel sağlığını, dengeyi, artriti ve

kardiyovasküler sistemi olumlu etkilediği ve fiziksel hastalıklarda rutin uygulamalara ek olarak kullanıldığında sağlığa olumlu katkılar sağlayacağı yapılan araştırmalarla desteklenmiştir. Medikal yoganın klinik değerlendirme ve tedavi bilgisine sahip sağlık profesyonelleri tarafından uygulanması önerilir.

4. Referanslar

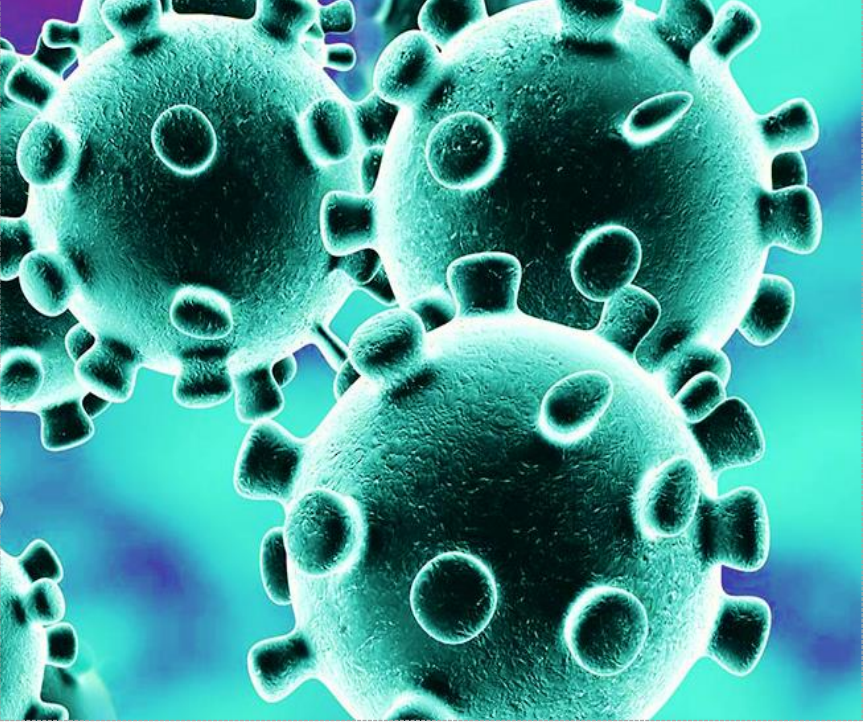
1. Mehta M. How to use Yoga: A Step-by-step Guide to the Iyengar Method of Yoga, for Relaxation, Health and Well-being: Rodmell Press; 1998.
2. Stephens I. Medical Yoga Therapy. *Children (Basel)*. 2017;4(2):12.
3. Cramer H, Quinker D, Schumann D, Wardle J, Dobos G, Lauche R. Adverse effects of yoga: a national cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):190.
4. Garfinkel M, Schumacher HR, Jr. Yoga. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(1):125-32, x.
5. Holtzman S, Beggs RT. Yoga for chronic low back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Research and Management*. 2013;18(5):267-72.
6. Awan R, Laskowski ER. Yoga: Safe for All? *Mayo Clinic proceedings*. 2019;94(3):385-7.
7. Moonaz SH, Bingham CO, 3rd, Wissow L, Bartlett SJ. Yoga in Sedentary Adults with Arthritis: Effects of a Randomized Controlled Pragmatic Trial. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1194-202.
8. Ye X, Chen Z, Shen Z, Chen G, Xu X. Yoga for Treating Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:586665.
9. Ferreira RM, Duarte JA, Gonçalves RS. Non-pharmacological and non-surgical interventions to manage patients with knee osteoarthritis: An umbrella review. *Acta Reumatol Port*. 2018;43(3):182-200.
10. Haaz S, Bartlett SJ. Yoga for arthritis: a scoping review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(1):33-46.
11. Cheung C, Wyman JF, Bronas U, McCarthy T, Rudser K, Mathiason MA. Managing knee osteoarthritis with yoga or aerobic/strengthening exercise programs in older adults: a pilot randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2017;37(3):389-98.

12. Bartlett SJ, Moonaz SH, Mill C, Bernatsky S, Bingham CO. Yoga in Rheumatic Diseases. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15(12):387.
13. Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):23.
14. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10137):2356-67.
15. Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, Van Zundert J, Meloto CB, Diatchenko L, et al. Low back pain. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):52.
16. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, Kang'ombe AR, Chuang L-H, Jayakody S, et al. Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2011;155(9):569-78.
17. Tekur P, Nagarathna R, Chametcha S, Hankey A, Nagendra HR. A comprehensive yoga programs improves pain, anxiety and depression in chronic low back pain patients more than exercise: an RCT. *Complement Ther Med*. 2012;20(3):107-18.
18. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd010671.
19. Zhu F, Zhang M, Wang D, Hong Q, Zeng C, Chen W. Yoga compared to non-exercise or physical therapy exercise on pain, disability, and quality of life for patients with chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238544.
20. Saper RB, Lemaster C, Delitto A, Sherman KJ, Herman PM, Sadikova E, et al. Yoga, Physical Therapy, or Education for Chronic Low Back Pain: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):85-94.
21. Park J, Krause-Parello CA, Barnes CM. A Narrative Review of Movement-Based Mind-Body Interventions: Effects of Yoga, Tai Chi, and Qigong for Back Pain Patients. *Holist Nurs Pract*. 2020;34(1):3-23.
22. Green E, Huynh A, Broussard L, Zunker B, Matthews J, Hilton CL, et al. Systematic Review of Yoga and Balance: Effect on Adults With Neuromuscular Impairment. *Am J Occup Ther*. 2019;73(1):7301205150p1-p11.

23. Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Chan HYL. The effects of yoga versus stretching and resistance training exercises on psychological distress for people with mild-to-moderate Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):509.
24. Youkhana S, Dean CM, Wolff M, Sherrington C, Tiedemann A. Yoga-based exercise improves balance and mobility in people aged 60 and over: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*. 2016;45(1):21-9.
25. Myers PS, Harrison EC, Rawson KS, Horin AP, Sutter EN, McNeely ME, et al. Yoga Improves Balance and Low-Back Pain, but Not Anxiety, in People with Parkinson's Disease. *Int J Yoga Therap*. 2020;30(1):41-8.
26. Wooten SV, Signorile JF, Desai SS, Paine AK, Mooney K. Yoga meditation (YoMed) and its effect on proprioception and balance function in elders who have fallen: A randomized control study. *Complement Ther Med*. 2018;36:129-36.
27. Chen XP, Wang LJ, Chang XQ, Wang K, Wang HF, Ni M, et al. Tai Chi and Yoga for Improving Balance on One Leg: A Neuroimaging and Biomechanics Study. *Front Neurol*. 2021;12:746599.
28. Bucht H, Donath L. Sauna Yoga Superiorly Improves Flexibility, Strength, and Balance: A Two-Armed Randomized Controlled Trial in Healthy Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19).
29. Sivaramakrishnan D, Fitzsimons C, Kelly P, Ludwig K, Mutrie N, Saunders DH, et al. The effects of yoga compared to active and inactive controls on physical function and health related quality of life in older adults- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2019;16(1):33.
30. Galantino ML, Tiger R, Brooks J, Jang S, Wilson K. Impact of Somatic Yoga and Meditation on Fall Risk, Function, and Quality of Life for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Syndrome in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419850627.
31. Donahoe-Fillmore B, Grant E. The effects of yoga practice on balance, strength, coordination and flexibility in healthy children aged 10-12 years. *J Bodyw Mov Ther*. 2019;23(4):708-12.
32. Polsgrove MJ, Eggleston BM, Lockyer RJ. Impact of 10-weeks of yoga practice on flexibility and balance of college athletes. *Int J Yoga*. 2016;9(1):27-34.

33. Cramer H, Lauche R, Haller H, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;173(2):170-83.
34. Chu P, Gotink RA, Yeh GY, Goldie SJ, Hunink MG. The effectiveness of yoga in modifying risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(3):291-307.
35. Cramer H, Haller H, Lauche R, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. A systematic review and meta-analysis of yoga for hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(9):1146-51.
36. Borysov M, Moramarco M, Sy N, Lee SG. Postural Re-Education of Scoliosis - State of the Art (Mini-review). *Curr Pediatr Rev.* 2016;12(1):12-6.
37. Hagins M, Rundle A, Consedine NS, Khalsa SB. A randomized controlled trial comparing the effects of yoga with an active control on ambulatory blood pressure in individuals with prehypertension and stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(1):54-62.
38. Posadzki P, Cramer H, Kuzdzal A, Lee MS, Ernst E. Yoga for hypertension: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med.* 2014;22(3):511-22.
39. Bernotiene G, Slapsinskaite A, Berškienė K, Daunoravičienė A, Vainoras A, Razón S. Yoga's Effects on the Cardiovascular System of Healthy Women: Implications for Best Practices. *Altern Ther Health Med.* 2020;26(5):18-26.
40. Bhavanani AB, Ramanathan M, Balaji R, Pushpa D. Comparative immediate effect of different yoga asanas on heart rate and blood pressure in healthy young volunteers. *Int J Yoga.* 2014;7(2):89-95.
41. Yadav RK, Magan D, Yadav R, Sarvottam K, Netam R. High-density lipoprotein cholesterol increases following a short-term yoga-based lifestyle intervention: a non-pharmacological modulation. *Acta Cardiol.* 2014;69(5):543-9.
42. Raghuram N, Parachuri VR, Swarnagowri MV, Babu S, Chaku R, Kulkarni R, et al. Yoga based cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: one-year results on LVEF, lipid profile and psychological states--a randomized controlled study. *Indian Heart J.* 2014;66(5):490-502.

CHAPTER 28



**Astımlı Çocuklarda Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi,
Önemi ve Genel Öneriler
(Şeyma Nur Önal)**

Astımlı Çocuklarda Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi, Önemi ve Genel Öneriler

Şeyma Nur Önal

*İBartın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon
Bölümü, Fizyoterapi Programı, Bartın
E-mail: seymanurelskna@gmail.com*

1. Giriş

Astım, hışıltı, öksürme, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi solunum yolu semptomları, değişken ve geri dönüşümlü ekspiratuar havayolu obstrüksiyonu, havayolu duyarlılığındaki artış ve havayolu iltihabının görüldüğü heterojen kronik bir hastalıktır. Hastalıkta sıklıkla birçok hücre ve mediatörün rol alır (1). Heterojen özelliği, farklı semptomları, klinik tiplerinin sayıca fazla olması, hastalığın progresyonunun ve tedaviye yanıtlarının bu klinik tipler arasında hayli değişiklik göstermesi gibi durumlar mevcuttur. Çeşitli tetikleyicilere cevaben hava yollarının normal hava yollarından daha kolay ve şiddetli daralma özelliği ‘havayolu aşırı duyarlılığı’ olarak tanımlanmaktadır. Semptomlar ve hava akımı kısıtlanması, viral solunum yolu infeksiyonları, iritan ya da allerjen maruziyeti, egzersiz gibi faktörler ile tetiklenebilir ve tedavi ile ya da kendiliğinden düzelmeye gösterebilir (2).

Okul öncesi dönemi çocuklarında hışıltı fenotiplerine yaşa göre bakılacak olursa 3 yaşından erken başlayıp biterse “geçici astım”, 3 yaş ve 6 yaş arasında görülürse “persistan astım” 3 yaşta başlayıp devam ederse “geç başlangıçlı astım” olarak tanımlanmaktadır. Semptoma dayalı olarak epizodik, çoklu tetikleyici olabilir. Şiddete bakıldığında “hafif, ağır atopik, ağır non-atopik” olarak belirlenebilir (3).

Okul dönemi çocuklarında astım sınıflamasında, hücreyel inflamasyon türüne göre eozinofilik tip, nötrofilik tip, mikst-granulositik tip (eozinofilik ve nötrofilik birlikte) ve “düşük miktarda granülositli (pausigranulositik)” (eozinofil ve nötrofil artmamış) olarak sınıflandırılmaktadır (4).

Alerjik astım çocukluk çağında en sık görülen astım tipidir. Alerjenik parçacıklara duyarlılığı ile karakterizedir. Özgeçmiş ve soygeçmiş hikayeleri incelendiğinde atopik dermatit, alerjik rinit ve gıda alerjisi görülme olasılığı yüksektir. Havayolu inflamasyonu eozinofiliktir. İnhalen steroid tedavisine yanıtları olumludur. Alerjik olmayan hastalar inflamasyon eozinofilik dışında nötrofilik de olabilmektedir. İnhalen steroidlere yanıt daha az olumludur (5).

Çocukluk çağında ağır astım nadir görülmektedir. Astımlı çocukların yaklaşık %2-5'i ağır astımlı olmaktadır. Sık atak geçirirler ve yaşam kaliteleri oldukça etkilenmiştir. Sağlık harcamaları da yüksektir (6).

Araştırmalardan bazıları sonuçları tutarlı olmasa da hem çocuklar hem de aileleri tarafından astım ataklarının alevlenmesi korkusu ile fiziksel aktivitenin süresini, sıklığını ve yoğunluğunun kısıtlanabileceğini öne sürmüştür (7-10). Dolayısıyla astımlı çocuklar astım olmayan çocuklara göre daha az aktif olabilirler. Düzenli yapılan fiziksel aktivite ve egzersiz akciğer fonksiyonunu geliştirebilir, genel sağlığı iyi yönde etkileyebilir ve sedanter zamanın getirmiş olduğu kötü metabolik koşulları düzenleyebilir (11, 12).

2. Fiziksel Aktivite, Fiziksel İnaktivite ve Sedanter Davranış Tanımı

Fiziksel aktivite, artan enerji harcaması ile bir kas kasılmasıyla üretilen herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanır ve mesleki, ev, ulaşım ve boş zaman olarak sınıflandırılabilir (13, 14). Fiziksel aktivite günlük adım sayısı, enerji harcaması, yürüyüş süresi, fiziksel aktivite seviyesi gibi değişkenlerle ifade edilebilmektedir. Fiziksel inaktivite enerji harcamasının 1.6-2.9 MET (düşük hızda yürümek, yazı yazmak vb.) arasında olmasıdır (15). Sedanter zaman kavramı sıklıkla fiziksel inaktivite yerine veya birlikte kullanılmaktadır. Sedanter zaman veya davranış oturma, uzanma ve yatma pozisyonlarında ≤ 1.5 MET (Metabolik eşdeğer) enerji harcaması olarak tanımlanır (16).

3. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Fiziksel aktivite subjektif ve objektif yöntemlerle değerlendirilir. Subjektif yöntemler kolay bulunma, basit uygulama ve düşük maliyet özellikleri dolayısıyla tercih edilir. Objektif yöntemlerde ise veriler daha güvenilir olmakla birlikte bazı kullanım güçlükleri bulunur ve yüksek maliyetlidir. Fiziksel aktivite direkt/indirekt kalorimetre ile çift katmanlı su yöntemi, doğrudan gözlem ile kayıt, aktivite monitörleri, günlük tutma ve anket/ölçek yöntemlerinin biri veya birkaçı ile değerlendirilir (17).

Direkt kalorimetrede ısı üretimi ölçümü yapılır ve altın standart ölçümdür. İndirekt kalorimetre O_2 ve/veya CO_2 üretimi ölçümü ile bilgisayarlı sistemlerle ölçülür. Çift katmanlı su yöntemi idrardan metabolize izotop miktarı ölçümüdür. Bu ölçümler pahalı, geniş popülasyonlarda uygulanamayan ve pratik olmayan yöntemlerdir (18). Doğrudan gözlem yönteminde uzman bir gözlemci izlem veya video kaydı alır. Aktivitenin tipi, nerede, ne zaman ve kiminle yapıldığı hakkında ayrıntılı bilgi verir. Bu yöntem zaman alıcıdır ve geniş çalışma gruplarında uygulanması zahmetlidir (19).

Aktivite monitörleri, pedometreler ve akselerometrelerdir. Adım sayısını kaydeden pedometreler ucuz, pratik ve geniş popülasyonlarda uygulama kolaylığı bulunur. Akselerometreler daha gelişmiş cihazlardır. Tek eksenli veya çok eksenli olabilir. Aktivite şiddeti ve yönü gibi bilgileri verebilen teknolojik seviyesine göre uyku zamanı gibi bilgileri de sağlayabilir. Yazılım zorunluluğu ve yüksek maliyetli olmaları dezavantajdır. Bu tür cihazların klinik olarak geçerlilikleri test edilmelidir (20-22).

Günlük tutarak fiziksel aktivitenin değerlendirilmesinde günlük yaşantıda yapılan aktivitelerin türü ve saatleri işaretlenebilir. Bunun dışında klinik çalışmalarda da sıklıkla kullanılan standart soruların sorulduğu ve skorlamasının açıklandığı, yaş gruplarına göre düzenlenmiş çok sayıda geçerli güvenilir anket bulunmaktadır. Kullanım kolaylığı, geniş popülasyonda uygulanabilirliği ve düşük maliyetli oluşu anketlerin fiziksel aktivite değerlendirmesinde sıklıkla kullanılmasına neden olmaktadır (22, 23) Aktivite monitörü ve anketlerin birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir (24).

Fiziksel aktivite değerlendirme yöntemi seçilirken dikkat edilmesi gereken hususlar sağlıkla ilgili okuryazarlık statüsü, fiziksel aktivitenin ölçülmesindeki amaç, değerlendirme süresi ve yöntemin (cihaz, anket vs.) değerlendirilen popülasyonda geçerlilik kanıtlarının bulunmasıdır (22).

Çocuklarda yapılan fiziksel aktivite validasyonu yapılmış veya yapılmamış bazı ölçek, ölçek bölümleri, kendi kendine oluşturulan anketler, nitel sorular ve günlüklerle çocuklardan veya ailelerden bilgi alınarak değerlendirilmiştir (25). Aynı zamanda çocuklarda fiziksel aktivite ve sedanter zaman objektif veri sağlayan akselerometre, pedometre veya kalp hızı monitörü kullanılarak ölçülmüştür (26-28). Fiziksel aktiviteyi objektif olarak ölçmek, özellikle çocuklarda anketler gibi subjektif ölçümlerle ilişkili potansiyel raporlama ve hatırlama yanlılıklarının üstesinden gelmek için önemlidir. Çocuklarda fiziksel aktivite, kısa ve aralıklı aktivite atakları şeklinde ortaya çıkma eğilimindedir. Ayrıca, anketlerde genellikle çocuğun aktivitesine ilişkin bir tahminde bulunmak için ebeveyn/bakıcı veya öğretmen gibi bir başkası tarafından bilgi alındığında tüm gün boyunca bir çocuğun aktivite profilini doğru bir şekilde tanımlaması pek mümkün değildir (29, 30) Akselerometre kullanımı, bu tuzaklardan bazılarının üstesinden gelmesine yardımcı olabilir ve çocuklarda fiziksel aktivitenin daha doğru değerlendirilmesini sağlayabilir (27).

4. Astımlı Çocuklar ve Fiziksel Aktivite

Astımlı çocuklar ve fiziksel aktivite özelinde bir rehber bulunmamaktadır. Global Initiative for Asthma (GINA) rehberinde astım kontrolü olan çocukların fiziksel aktiviteye teşvik edilmesi önerilmektedir(1).

Araştırmalardan bazıları sonuçları tutarlı olmasa da hem çocuklar hem de aileleri tarafından astım ataklarının alevlenmesi korkusu ile astımı çocuklarda fiziksel aktivitenin süresini, sıklığını ve yoğunluğunun sınırlanabileceğini öne sürmüştür (7-10). Genel olarak çalışmalarda astımı olan bireylerin astımı olmayanlara göre hastalığın getirmiş olduğu zorluklar dolayısıyla fiziksel aktiviteye katılma ihtimallerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Düzenli egzersiz astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonunu (bir saniyedeki tepe ekspiratuar akım (PEF), bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve zorlu ekspiratuar akım (FEF₂₅)) iyileştirebilir. Astım semptomlarının okul içindeki yönetiminde kötü astım kontrolü, erişilebilir ilaç eksikliği ve astım ilaçlarını herkesin önünde kullanma konusundaki çekinceler dolayısıyla astımlı öğrenciler genellikle fiziksel aktiviteden uzak tutulmuştur (11, 12). Bir derlemede astımlı çocukların astımı olmayan çocuklar kadar fiziksel olarak aktif olmayı zor buldukları sonucuna varılmıştır yine de belirtilmelidir ki çalışma da fiziksel aktivite nesnel olmayan ölçümlerle değerlendirilmiştir (19). Astımlı ve astım olmayan çocukların ve adölesanların fiziksel aktivite düzeylerindeki farkı ölçmek için sistematik bir inceleme yapılmıştır. Akselerometrelerle objektif olarak ölçüldüğünde astımı olan ve olmayan çocuk ve adölesanlarda farklı miktarlarda fiziksel aktivite yaptıklarına dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (27).

Astımlı çocuklarda ve adölesanlarda fiziksel aktivite ile astım prevalansı arasındaki ilişkilere ilişkin mevcut kanıtlar ve fiziksel aktivitenin rolü incelendiğinde düşük fiziksel aktiviteye sahip çocuklarda yeni başlangıçlı astım riski ortaya çıkmıştır. Çocukluk çağı astımı veya astım semptomları ile düşük fiziksel aktivite arasında anlamlı pozitif ilişkiler belirlemiştir (31). Bunun yanı sıra astımlı çocuklarda fiziksel aktivite seviyesi ile postür arasında ilişki bulunmuştur. Postüral bozuklukların önlenmesi için astım ve alerjik çocuklarda fiziksel aktivite geliştirilmelidir (32). Fiziksel egzersiz programına katılımın sadece fiziksel uygunluğu artırmakla kalmayıp kişinin psikososyal yönünü ve astımla baş etme davranışını da iyileştirir (33).

COVID-19 pandemisi ile astımlı çocuklar evde kalma tedbirlerinin uygulandığı bir dönemde ev ortamındaki tetikleyicilere maruziyet arttığı gibi okul ve ulaşım yollarından uzaklaşmaları dışarıdaki tetikleyicilerden korunmuş olabilir fakat muhtemelen artmış olan fiziksel inaktivite ve kontrol edilemeyen beslenme durumu obeziteye neden olabilir (34, 35). Adipoz doku fizyolojisi ve obezite ile ilişkili olarak fiziksel egzersizin obezitesi olan çocuklarda inflamatuvar durumu iyileştirdiği bilinmektedir (36). Obez astımlı çocuklarda fiziksel aktiviteye teşvik etmek ve motivasyon sağlamak semptom prevalansının azalmasına, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve yetişkinliğe geçerken kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin uzun vadeli azalması ve en önemlisi öz yönetimin geliştirilmesi açısından önemlidir (37). Astımlı çocuklar ve adölesanlarda, fiziksel aktivitenin artırılması için oluşturulan

politikalar veya öneriler sağlıklı çocukların teşvik edilmesine benzer şekilde geliştirilebilir (27).

5. Çocuklarda Fiziksel Aktivitenin Etkisi ve Genel Öneriler

Fiziksel aktivitenin çocuklarda motor beceri gelişimi, kardiyorespiratuar ve kas-iskelet sistem uygunluk, kardiyometabolik (kan basıncı, glikoz regülasyonu, lipid profili) durum, kemik sağlığı (kütle, mineral içeriği, güç), adipozite ve kilo kontrolü, depresif durum, bilişsel işlev ve akademik sonuçlar üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Daha fazla miktarda ve daha yüksek fiziksel aktivite yoğunluğunun, birden çok yararlı sağlık sonucu ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Fiziksel aktivite çocukların bilişsel, zihinsel ve ruhsal gelişimleri açısından önemlidir (38-40). Çocuk ve adölesanlardaki fiziksel aktivite akut olarak depresif semptomların azalmasıyla ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkilidir (25, 41, 42). Çocuklukta yüksek düzeyde fiziksel aktivite ve kardiyorespiratuar uygunluk, yaşamın ilerleyen dönemlerinde sağlığın korunmasında etkilidir (40).

Sedanter davranış veya sadece hafif yoğunlukta fiziksel aktivite yapmak, çocuklar ve adölesanlar arasında olumsuz sağlık koşullarının gelişmesine katkıda bulunur (40). Sedanter zamanın artması artan yağ oranı, zayıf kardiyometabolik sağlık, zayıf kardiyorespiratuar ve kassal uygunluk, zayıf sosyal davranış, mental sağlık ve uyku süresi ile ilişkilidir. 29 sistematik derlemenin kapsamlı incelemesinde, gençlerde sedanter davranış ile obezite belirteçleri arasında olumsuz ilişkiler olduğu sonucuna varılmıştır. Hala gelişmekte olan bir araştırma alanı olmasına rağmen, bazı kanıtlar sedanter davranış ile iyi olma hali ve yaşam kalitesi arasında olumsuz bir ilişki olabileceğini ve ayrıca depresyon ile boş zamanlarda geçirilen ekran süresi arasında olumsuz bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Fakat yine de sedanter davranış ve akademik durum arasında (Kitap okuma, ödev yapma gibi) okul ile ilgili eylemlerin yapılması veya sosyalleşme amacı (Kantinde, bahçede oturma gibi) dolayısıyla yararlı bir ilişki de bulunabilir. Bu nedenle bazı sedanter aktiviteler, çocuklarda ve adölesanlarda bilişsel işlev ve sosyal etkileşimi geliştirir (38). Sedanter zaman daha kötü ruh sağlığı (depresyon, stres, olumsuz duygular, psikolojik sıkıntı, benlik imajı/saygısı, yaşam doyumu ve mutluluk seviyeleri ve psikolojik iyilik) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, fiziksel aktivite ve zihinsel sağlık sonuçları arasındaki ilişkiler, etki büyüklükleri açısından genellikle zayıftır (40).

Tüm çocuklara ve adölesanlara, eğlenceli, çeşitlilik içeren, yaş ve yeteneklerine göre düzenlenmiş fiziksel aktivitelere katılım sağlamaları açısından fırsat eşitliğinde güvenli ve cesaret verici imkanların hazırlanması gereklidir (39).

Dünya Sağlık Örgütü Çocuklar için şunları önermektedir (43):

a) Yaşlarına göre 3-4 yaş arası çocuklarda 24 saatlik bir günde en az 60 dakikası orta ila şiddetli fiziksel aktivite olmak üzere, gün içine yayılmış, herhangi bir yoğunlukta çeşitli fiziksel aktivite türlerinde en az 180 dakika harcamalıdır. Fiziksel aktivite süresi arttıkça faydası artacaktır. Çocuk bir saatten uzun süreli hareketsiz bırakılmamalı (Örn., bebek arabaları) veya uzun süre oturtulmamalıdır. Sedanter olarak ekran süresi 1 saatten fazla olmamalıdır. Sedanter zaman ne kadar azalırca olumsuz etkilenim o kadar düşük olacaktır. Hareketsiz ve sakin olduğu bir dönemde de, ebeveyn veya bakıcı ile birlikte kitap okumak ve hikaye anlatmak gibi aktiviteler yapılmalıdır. Düzenli uyku ve uyanma saatleriyle birlikte gün içi şekerlemeleri de içeren 10-13 saat kaliteli uykuya sahip olması tavsiye edilir.

b) 5-17 yaş arası çocuklar ve adölesanlar hafta boyunca, günde en az ortalama 60 dakika orta-şiddetli yoğunlukta, çoğunlukla aerobik, fiziksel aktivite yapmalıdır.

Haftada en az 3 gün şiddetli yoğunlukta aerobik aktivitelerin yanı sıra kasları ve kemikleri güçlendiren aktiviteleri içermelidir. Hareketsiz kalmak için harcanan süreyi, özellikle eğlence amaçlı ekran zamanını sınırlamalıdır.

Çocuklar ve adölesanlarda, sedanter zaman, özellikle de eğlence amaçlı ekran süresi kısıtlanmalıdır (38). Tüm çocuklara ve adölesanlara, eğlenceli, çeşitlilik içeren, yaş ve yeteneklerine göre düzenlemiş fiziksel aktivitelere katılım sağlamaları açısından fırsat eşitliğinde güvenli ve cesaret verici imkanların hazırlanması gereklidir (39).

6. Sonuç

Astım havayolunun kronik iltihabi geri dönüşümlü daralmasıdır. Çocukluk çağında sıklıkla görülen astımda yaşa ve klinik duruma göre farklı sınıflandırmalar yapılmaktadır. Astım atakları yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler. Astımlı çocuklarda solunum ve akciğer fonksiyonunu geliştirmek, fiziksel aktivitenin genel etkilerinden faydalanmak ve aşırı kilo alınımının önlenmesi amacıyla fiziksel aktivitenin nesnel yöntemlerle değerlendirilmesi ve geliştirilmesinin teşvik edilmesi oldukça önemlidir. Sağlıklı çocuklara benzer önerilerin uygulanması ve politikaların geliştirilmesi astımlı çocukların egzersize aktivite ve katılımlarının desteklenmesi açısından önemli olacaktır.

7. Referanslar

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021, Son Erişim Tarihi: 15.11.2021

2. Aydın Ö, Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Erdiñ M, Gemiciođlu B, et al. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Güncellemesi 2020.
3. Çocukluk Çağı Astım Tanı ve Tedavi Rehberi El Kitabıçığı 2020
4. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):733-43.
5. Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, Belgrave D, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clinical & Experimental Allergy.* 2018;48(1):39-47.
6. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal.* 2015;46(5):1322-33.
7. Mancuso CA, Choi TN, Westermann H, Wenderoth S, Wells MT, Charlson ME. Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity. *Journal of Asthma.* 2013;50(1):103-7.
8. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *Journal of Asthma.* 2013;50(2):109-16.
9. Bloomberg GR, Banister C, Sterkel R, Epstein J, Bruns J, Swerczek L, et al. Socioeconomic, family, and pediatric practice factors that affect level of asthma control. *Pediatrics.* 2009;123(3):829-35.
10. Eijkemans M, Mommers M, de Vries SI, van Buuren S, Stafleu A, Bakker I, et al. Asthmatic symptoms, physical activity, and overweight in young children: a cohort study. *Pediatrics.* 2008;121(3):e666-e72.
11. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *J Asthma.* 2013;50(2):109-16.
12. Walker TJ, Reznik M. In-school asthma management and physical activity: children's perspectives. *J Asthma.* 2014;51(8):808-13.
13. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports.* 1985;100(2):126.

14. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & science in sports & exercise*. 2003;35(8):1381-95.
15. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE, editors. *Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk*. Mayo Clinic proceedings; 2010: Elsevier.
16. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary behavior research network (SBRN)–terminology consensus project process and outcome. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2017;14(1):1-17.
17. Can S. Fiziksel aktivite ölçümü: Objektif ve sübjektif yöntemler. *Spor Hekimliği Dergisi*. 2019;54(4):296-307.
18. Ainslie PN, Reilly T, Westerterp KR. Estimating human energy expenditure. *Sports medicine*. 2003;33(9):683-98.
19. McKenzie TL. 2009 CH McCloy lecture seeing is believing: observing physical activity and its contexts. *Research quarterly for exercise and sport*. 2010;81(2):113-22.
20. Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, Bell RC, Croteau KA, De Bourdeaudhuij I, et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2011;8(1):1-19.
21. Ward DS, Evenson KR, Vaughn A, Rodgers AB, Troiano RP. Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37(11 Suppl):S582-8.
22. Ainsworth B, Cahalin L, Buman M, Ross R. The current state of physical activity assessment tools. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):387-95.
23. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2011;8:115.
24. Skender S, Ose J, Chang-Claude J, Paskow M, Brühmann B, Siegel EM, et al. Accelerometry and physical activity questionnaires - a systematic review. *BMC Public Health*. 2016;16:515.
25. Korczak DJ, Madigan S, Colasanto M. Children's Physical Activity and Depression: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;139(4).

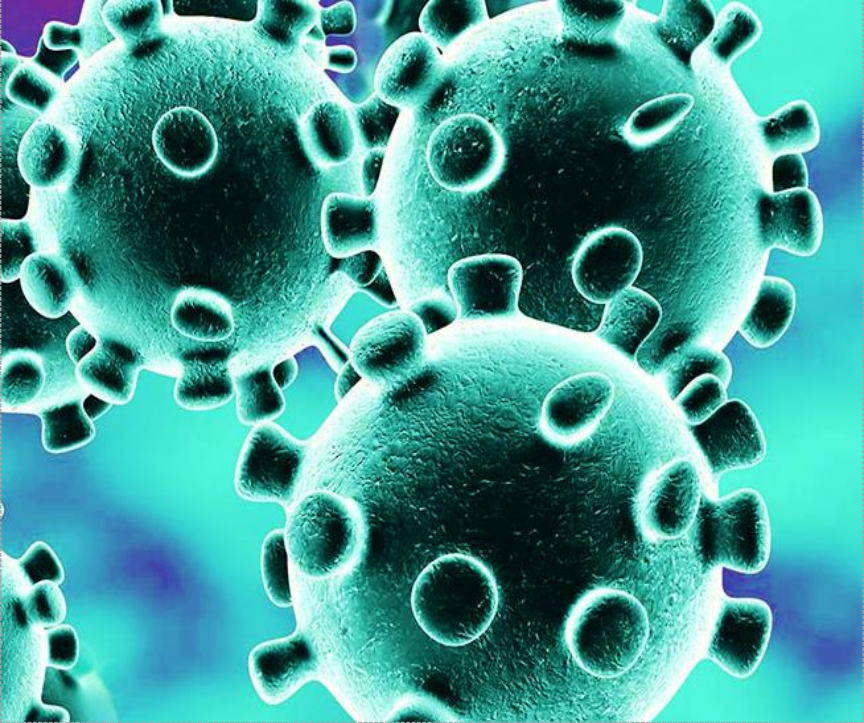
26. Renninger M, Hansen BH, Steene-Johannessen J, Kriemler S, Froberg K, Northstone K, et al. Associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and the metabolic syndrome: A meta-analysis of more than 6000 children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2020;15(1):e12578.
27. Cassim R, Koplun JJ, Dharmage SC, Senaratna BC, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. The difference in amount of physical activity performed by children with and without asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2016;53(9):882-92.
28. Hollis JL, Sutherland R, Williams AJ, Campbell E, Nathan N, Wolfenden L, et al. A systematic review and meta-analysis of moderate-to-vigorous physical activity levels in secondary school physical education lessons. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity.* 2017;14(1):52.
29. Baquet G, Stratton G, Van Praagh E, Berthoin S. Improving physical activity assessment in prepubertal children with high-frequency accelerometry monitoring: a methodological issue. *Preventive medicine.* 2007;44(2):143-7.
30. Corder K, Ekelund U, Steele RM, Wareham NJ, Brage S. Assessment of physical activity in youth. *Journal of applied physiology.* 2008;105(3):977-87.
31. Lochte L, Nielsen KG, Petersen PE, Platts-Mills TA. Childhood asthma and physical activity: a systematic review with meta-analysis and Graphic Appraisal Tool for Epidemiology assessment. *BMC Pediatr.* 2016;16:50.
32. Brząk A, Knapik A, Sołtys J, Gallert-Kopyto W, Famuła-Waż A, Plinta R. Body posture and physical activity in children diagnosed with asthma and allergies symptoms: A report from randomized observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14449.
33. Harvey A. Stability of parent-reported manual ability and gross motor function classification of cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology.* 2010;52(2):114-5.
34. Oreskovic NM, Kinane TB, Aryee E, Kuhlthau KA, Perrin JM. The Unexpected Risks of COVID-19 on Asthma Control in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2489-91.
35. Ding B, Lu Y. A Suggested Approach for Management of Pediatric Asthma During the COVID-19 Pandemic. *Front Pediatr.* 2020;8:563093.

36. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, et al. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes.* 2018;14(4):207-17.
37. Nichols M, Teufel R, Miller S, Madisetti M, Giovanni CS, Chike-Harris K, et al. Managing Asthma and Obesity Related Symptoms (MATADORS): An mHealth Intervention to Facilitate Symptom Self-Management among Youth. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21).
38. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance. 2020.
39. Orhan R. Çocuk gelişiminde fiziksel aktivite ve sporun önemi. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi.* 2019;9(1):157-76.
40. Chen P, Wang D, Shen H, Yu L, Gao Q, Mao L, et al. Physical activity and health in Chinese children and adolescents: expert consensus statement (2020). *British journal of sports medicine.* 2020;54(22):1321-31.
41. Marker AM, Steele RG, Noser AE. Physical activity and health-related quality of life in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol.* 2018;37(10):893-903.
42. Bermejo-Cantarero A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaino V, García-Hermoso A, Torres-Costoso AI, Sánchez-López M. Association between physical activity, sedentary behavior, and fitness with health related quality of life in healthy children and adolescents: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6407.
43. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Dünya Sağlık Örgütü, Fiziksel Aktivite Son Erişim Tarihi 10.11.2021

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 29



Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in Dentistry
(Taha Özer)

Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in Dentistry

Taha Özer

*Hacettepe University, Faculty of Dentistry,
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
E-mail:taha.ozer@gmail.com*

1. Introction

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is a method used in various fields to relieve acute (laceration, fracture, hematoma, contusion, postoperative pain, etc.) and chronic (osteoarthritis, phantom limb pain, neuropathic pain syndrome, etc.) pain. Especially in recent years, it has been frequently used in the field of dentistry for pain relief during various dental procedures or for the treatment of maxillofacial pain caused by various reasons.

This review aims to outline analgesic and non-analgesic use of TENS on adult and pediatric patients in dentistry in the light of current clinical studies. The history of therapeutic electricity, the mechanism of action and types of TENS, administration techniques, indications, and contraindications are also discussed. Moreover, it is aimed to raise awareness about TENS in dentistry and to increase its use.

1.1. TENS

TENS was developed as an important method for the treatment of pain and introduced into clinical practice shortly after the definition of pain by 'Melzack and Wall' with the 'gate-control theory' in 1965 and Shealy's developmental study on neuromodulation techniques in 1967.

Initially used for various physical disabilities, electrical stimulation has recently been used to modulate pain, which is an area of greatest interest. TENS is defined as a method of delivering a controlled, low-voltage electrical current through the skin to the nervous system with electrodes attached to the skin surface. Since it is safe and effective, TENS, a non-pharmacological method for pain relief, has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for use after numerous surgical interventions and in acute and chronic pain caused by various diseases and was classified as class II device in 1972 [1]. During TENS therapy, pulsed electrical current is generated either by alternating current or using batteries [usually 9 V] and delivered across the intact skin surface [2].

1.2. History of Electricity

Electricity has been used to relieve pain since the times of the ancient Greeks, Romans, and Egyptians. In the modern era, John Wesley introduced electrotherapy in the 18th century for the relief of pain caused by sciatica, headaches, kidney stones, gout, and angina pectoris. The use of electricity to relieve toothache was first described in the 19th century by a physician named Francis. In the 20th century, various dental hand instruments were used to deliver an electric current to the tooth through the dental bur to relieve pain during cavity preparation. TENS, which is known as electronic dental anesthesia in dentistry after many kinds of research, has proven itself as an anesthetic agent [3].

1.3. Mechanism of Action

Although various theories have been proposed to explain the effect of TENS on pain, the most important one is the "gate-control" theory, which also has an important role in the development of TENS. It was introduced by Melzack and Wall in 1965. This theory asserts that pain sensation originating from the nociceptors is prevented from traveling to the higher centers of the brain where the pain is perceived. According to this theory, stimulation of large-diameter peripheral A-beta fibers activates inhibitory interneurons in the substantia gelatinosa of the spinal cord posterior horn. Thus, the transmission of nociceptive signals carried by small-diameter A-delta and C fibers is attenuated. In brief, the gate to the painful stimulus is closed and segmental inhibition is achieved [4].

The second theory is based on the increased release of endogenous opiates in the body with the effect of TENS. In 1969, Reynolds showed that electrical stimulation of the periaqueductal gray region of the midbrain provided analgesia equivalent to that provided by morphine [5]. This study led to the discovery of morphine-like chemicals called endorphins, which are found at various levels of the pain control pathway. Stimulation of sensory nerves with low-frequency TENS increases the release of endogenous opiates, which have analgesic effects, from the spinal cord. Thus, the perception of pain is reduced as well.

The third theory is that TENS produces local vasodilation in patients with myofascial symptoms. In this theory, it is argued that local vasodilation affects the pain produced by trigger points.

The fourth theory proposes that TENS is used to stimulate acupuncture points that will affect the energy flow, thereby changing the condition that causes pain [6].

1.4. Classification of TENS

Clinically, TENS is administered with stimulations of varying frequencies, intensities, and pulse durations. Depending on the stimulation frequency, TENS is generally divided into 2 categories. High-frequency TENS (>50Hz) acts through gate-control theory, producing short-term analgesia. Low-frequency TENS (<10Hz) acts through the release of endogenous opioids, which causes a more systemic and prolonged response [6-8].

1.5. TENS Modalities

Conventional TENS: Conventional TENS is most the commonly used technique. It provides high-frequency and low-amplitude stimulation with a short pulse duration. Its frequency should generally be 60-80 Hz, pulse duration 50-100 microseconds, and amplitude intensity 10-30 mA without causing contractions and excessive discomfort to generate mild tingling. It mainly affects the transmission of pain by stimulating the thick myelinated afferent A-alpha and beta fibers (according to the gate control theory). TENS has a rapid onset of action and likewise, its effect disappears shortly after treatment is stopped. Treatment duration can range from 30 minutes to several hours. There is no harm in repeating it. Although conventional TENS is used for all kinds of pain, it is mostly preferred for postoperative pain and acute pain.

Acupuncture-like TENS: Acupuncture-like TENS provides low-frequency, high-intensity stimulation. In a way, it is the administration of acupuncture with electrodes. Its frequency is 2-4 Hz (1-10 Hz), pulse duration is 150-200 microseconds (100-400 microseconds), and current intensity is at the maximum level that the patient can tolerate. It usually causes a visible contraction (50-60 mA). Pain control can take up to several hours. However, its effect continues until a few hours after the treatment is stopped. The treatment duration is usually 30-60 minutes. This type of TENS mostly affects small diameter C fibers and acts by increasing the release of beta-endorphins and enkephalins.

Brief Intense TENS: This method produces counter-irritation by irritating the C fibers with high-frequency, high-intensity stimulation. It is a difficult method to endure since it delivers short and strong stimulation. Its frequency is usually more than 80 Hz (50-150 Hz), pulse duration is usually longer than 150 microseconds (100-200 microseconds), and the amplitude which causes tetanic and significant muscle contraction is applied at the maximum tolerable intensity by the patient. The treatment duration is usually 10-15 minutes.

Burst TENS: With this method, successive stimulations are delivered at high (50-100 Hz) and low (1-10 Hz) frequencies. Visible muscle contractions occur with this type of stimulation. As noted in acupuncture-like TENS, pain relief may take several hours and may persist for hours after treatment is stopped. The treatment duration is between 30-60 minutes.

Modulated TENS: In these TENS units, which are developed to prevent the accommodation and sensory adaptation that occur during stimulation, the frequency and amplitude automatically change randomly. It is believed to have longer-term pain relief efficacy [1, 9].

1.6. Advantages of TENS

It is non-invasive, safe, and can be used to provide anesthesia in patients with needle phobia.

Compared to local anesthesia, it does not provide postoperative anesthesia. The effect disappears after the TENS unit is turned off.

Patients can self-administer TENS therapy and adjust dosages accordingly to manage their painful condition [10-12].

1.7. TENS Indications

- Acute and chronic pain
- Musculoskeletal pain (muscle strain, contusion, fracture, low back, and neck pain)
- Postoperative pain control
- Pain control during and after birth
- Phantom pain
- Postherpetic neuralgia
- Trigeminal neuralgia
- Reflex sympathetic dystrophy
- Arthritis
- Brachial plexitis

1.8. TENS Contraindications

- Use of cardiac pacemaker
- Anterior chest wall interventions in patients with cardiac disease
- Hypotensive vasovagal reflex on the carotid sinus

- Interventions on the uterus during pregnancy
- Interventions on eyes and mucous membranes
- Interventions on irritating skin
- Uncooperative patients
- Patients with cerebrovascular problems
- Epilepsy [3]

2. Use of Tens in Dentistry

Besides its analgesic effects, TENS can also be used to produce different physiological effects. It has been shown to be quite successful in different temporomandibular disorders and in the treatment of xerostomia.

2.1. Dental Treatments in Adult Patients

In adults, TENS has been used successfully as a highly effective method of analgesia during various procedures such as rubber dam placement, cavity preparation, endodontic procedures, prosthetic tooth preparations, and tooth extractions. It has also been used to reduce discomfort caused by the local anesthetic injection and to alleviate periodontal pain associated with orthodontic separation.

In their 1986 study, Roth and Trash used TENS to relieve pain caused by orthodontic separators and showed a significant decrease in pain score compared to the control group in 24, 36, and 48-hour periods [13].

According to Malamed, TENS was more effective in anterior teeth than posterior teeth. In addition, its efficacy was lower in deep cavities prepared in dentin than in superficial cavities [10].

Studies comparing TENS with local anesthetics have found that local anesthetics are more effective for both the patient and the physician. However, it has been reported that 93.3% of patients prefer TENS [11]. Another study comparing topical anesthetics used for pain relief during local anesthesia and TENS reported that patients felt less pain after TENS use and TENS was preferred by patients three times more than topical anesthesia [14, 15]. Another study showed that TENS combined with diazepam provided adequate analgesia in procedures such as tooth extraction, third molar surgery, and prosthetic preparations [16]. Another study by Quarnstrom et al. reported that the efficacy of TENS was 84% when used in combination with nitrous oxide without local anesthesia during restorative procedures, while the efficacy of TENS alone was 55% [17].

2.2. Dental Treatments of Pediatric Patients

Common negative behavior in pediatric patients is needle phobia. The use of TENS has positive effects on the behavior of the pediatric patient and reduces anxiety levels as it eliminates needle phobia. Studies have shown that children prefer TENS to local anesthesia with a rate of 53-78% [18-20]. In pediatric patients, TENS is effectively used to control pain during various procedures such as pit and fissure sealant applications, cavity preparations, minor tooth extractions, and endodontic procedures.

2.3. Treatments of Chronic Maxillofacial Pain

In temporomandibular joint syndrome, Katch et al. administered three TENS sessions of 20 minutes each with cold ice to control pain and achieved a 50-75% success rate [21].

In their study on patients with trigeminal neuralgia, Singla et al. used TENS on the affected nerve trace for 20 minutes every day for a period of 20-40 days. The one- and three-month evaluations showed a significant decrease in visual analogue scale (VAS), verbal pain scale (VPS), and functional outcome scale scores [22]. Yameen et al also used TENS to treat trigeminal neuralgia pain in 31 patients who were refractory or partially responsive to drug therapy and evaluated the severity of pain with VAS before and 15 days after treatment. They showed that 83.7% of the patients had a significant improvement in their symptoms with the use of TENS, with the conventional mode yielding better therapeutic results than the burst mode [23].

2.4. Treatments of Acute Orofacial Pain

In their study examining the effect of high frequencies [100Hz] and low frequencies [2Hz] for the relief of acute orofacial pain in 62 patients who had pain for 1-4 days, Hansson et al. found a reduction in pain intensity exceeding 50% in 38% of patients with both TENS modes. This study also included a placebo TENS group and 10% of patients in this group showed more than %50d reduction in pain [24].

2.5. Treatments of Postherpetic Neuralgia

In postherpetic neuralgia, most of the larger myelinated afferent nerve fibers are damaged and therefore normal presynaptic inhibition of C fibers by incoming inputs does not occur. For this reason, pain and sensitivity develop on the skin surface. TENS is used for postherpetic neuralgia as it contributes to restoring normal inhibition by increasing the activity of the remaining large fibers. In the literature, it is recommended to be used for 20 minutes per day at a frequency of 70 Hz for a total of ten days. In addition, studies have

shown that patients with a shorter duration of postherpetic neuralgia have a better response to TENS treatment [25].

2.6. Postoperative Pain

Surgical procedures with natural complications such as pain, edema, trismus, and minor bleeding may affect postoperative patient comfort. In order to reduce these complications, postoperative medications (analgesics/anti-inflammatories) have been used safely for many years. On the other hand, these drugs also have various side effects, especially gastrointestinal complications or allergic reactions. For these reasons, in recent years, researchers have been using different local applications instead of using systemic drugs to eliminate postoperative complications that may adversely affect patient comfort. For this purpose, TENS therapy with known efficacy of pain relief is also used in addition to applications such as local cryotherapy or low-dose laser therapy (LLLT). TENS is a physical therapy modality that is frequently used for the relief of postoperative pain. It has been previously shown to relieve pain both in line with the gate-control theory and by releasing endogenous opiates [4, 5].

2.7. Xerostomia Treatment

TENS increases the salivary flow rate in xerostomia patients as well as in healthy individuals. According to Hargitai et al., the use of TENS on the skin overlying the parotid gland increases the salivary flow of healthy individuals. They also suggested that some salivary flow must be present for TENS to be effective [26]. In numerous studies, TENS therapies have also been shown to increase the salivary flow of patients with Sjögren's syndrome [27, 28].

In their 2003 study, Wong et al. evaluated the efficacy of TENS, which they used in the acupuncture-like TENS mode, to relieve dry mouth in 46 patients with radiation-induced xerostomia and residual salivary function. TENS therapy administered to pre-selected acupuncture points based on traditional Chinese medicine principles continued for a period of 12 weeks, after 6 weeks of treatment at 2-week intervals. The results of the study showed that this treatment modality improved whole saliva production, with its effects persisting for at least 6 months after the completion of treatment [29].

3. Conclusion

In conclusion, TENS can be used as a pain reliever during or after various dental procedures although it cannot replace local anesthesia. Its analgesic and non-analgesic physiological action can be used for the treatment of various conditions affecting the maxillofacial region.

4. Referanslar

1. Kasat, V., et al., *Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) in dentistry- A review*. J Clin Exp Dent, 2014. **6**(5): p. e562-8.
2. Dissanayaka, T.D., G. Banerjee, and M.I. Johnson, *A survey of the attitudes and beliefs about the use of TENS for pain management by physiotherapists working in two cities in Sri Lanka*. Patient Relat Outcome Meas, 2014. **5**: p. 35-41.
3. Quarnstrom, F., *Electronic dental anesthesia*. Anesth Prog, 1992. **39**(4-5): p. 162-77.
4. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
5. Reynolds, D.V., *Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation*. Science, 1969. **164**(3878): p. 444-5.
6. Sluka, K.A. and D. Walsh, *Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness*. J Pain, 2003. **4**(3): p. 109-21.
7. Sluka, K.A., et al., *Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **289**(2): p. 840-6.
8. Kalra, A., M.O. Urban, and K.A. Sluka, *Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. **298**(1): p. 257-63.
9. Dhindsa, A., et al., *Comparative evaluation of the effectiveness of electronic dental anesthesia with 2% lignocaine in various minor pediatric dental procedures: A clinical study*. Contemp Clin Dent, 2011. **2**(1): p. 27-30.
10. Malamed, S.F., et al., *Electronic dental anesthesia for restorative dentistry*. Anesth Prog, 1989. **36**(4-5): p. 195-8.
11. Yap, A.U. and H.C. Ho, *Electronic and local anesthesia: a clinical comparison for operative procedures*. Quintessence Int, 1996. **27**(8): p. 549-53.
12. Yap, A.U. and G. Ong, *An introduction to dental electronic anesthesia*. Quintessence Int, 1996. **27**(5): p. 325-31.

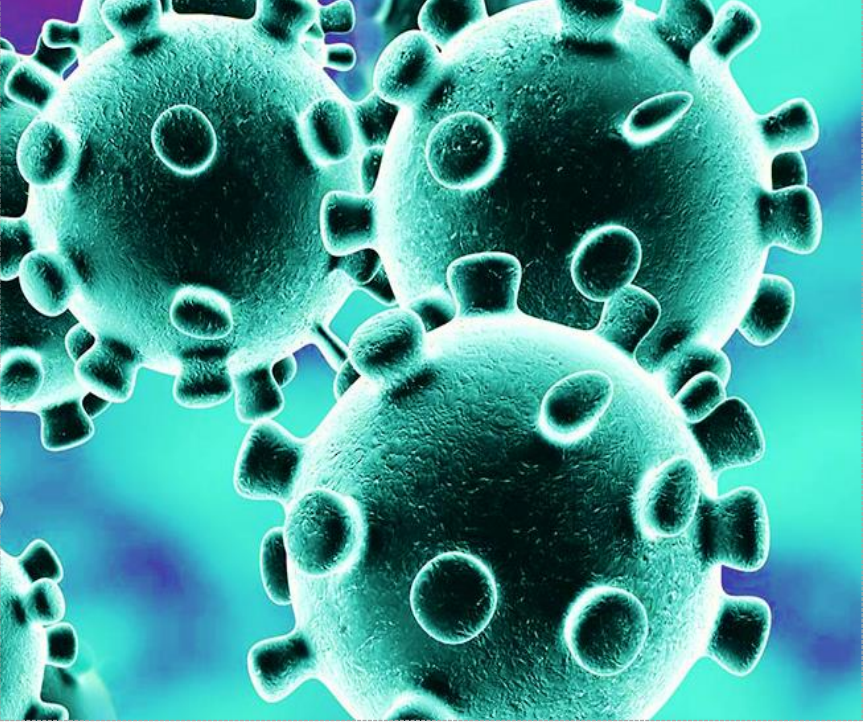
13. Roth, P.M. and W.J. Thrash, *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for controlling pain associated with orthodontic tooth movement*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1986. **90**(2): p. 132-8.
14. Quarnstrom, F. and E.N. Libed, *Electronic anesthesia versus topical anesthesia for the control of injection pain*. Quintessence Int, 1994. **25**(10): p. 713-6.
15. Meechan, J.G., A.J. Gowans, and R.R. Welbury, *The use of patient-controlled transcutaneous electronic nerve stimulation (TENS) to decrease the discomfort of regional anaesthesia in dentistry: a randomised controlled clinical trial*. J Dent, 1998. **26**(5-6): p. 417-20.
16. Varrese, M. and G. Guerrini, *Approach to electrical anesthesia: nine years of experience in odontostomatological surgery*. Anesth Prog, 1992. **39**(4-5): p. 185.
17. Quarnstrom, F.C. and P. Milgrom, *Clinical experience with TENS and TENS combined with nitrous oxide-oxygen. Report of 371 patients*. Anesth Prog, 1989. **36**(2): p. 66-9.
18. Baghdadi, Z.D., *Evaluation of electronic dental anesthesia in children*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999. **88**(4): p. 418-23.
19. teDuits, E., et al., *The effectiveness of electronic dental anesthesia in children*. Pediatr Dent, 1993. **15**(3): p. 191-6.
20. Oztas, N., A. Olmez, and B. Yel, *Clinical evaluation of transcutaneous electronic nerve stimulation for pain control during tooth preparation*. Quintessence Int, 1997. **28**(9): p. 603-8.
21. Katch, E.M., *Application of transcutaneous electrical nerve stimulation in dentistry*. Anesth Prog, 1986. **33**(3): p. 156-60.
22. Singla, S., V. Prabhakar, and R.K. Singla, *Role of transcutaneous electric nerve stimulation in the management of trigeminal neuralgia*. J Neurosci Rural Pract, 2011. **2**(2): p. 150-2.
23. Yameen, F., et al., *Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and its different modes in patients with trigeminal neuralgia*. J Pak Med Assoc, 2011. **61**(5): p. 437-9.
24. Hansson, P. and A. Ekblom, *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as compared to placebo TENS for the relief of acute oro-facial pain*. Pain, 1983. **15**(2): p. 157-65.

25. Mittal, A., B.L. Masuria, and P. Bajaj, *Transcutaneous electrical nerve stimulation in treatment of post herpetic neuralgia*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 1998. **64**(1): p. 45-7.
26. Hargitai, I.A., R.G. Sherman, and J.M. Strother, *The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. **99**(3): p. 316-20.
27. Steller, M., L. Chou, and T.E. Daniels, *Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjogren's syndrome*. J Dent Res, 1988. **67**(10): p. 1334-7.
28. Talal, N., J.H. Quinn, and T.E. Daniels, *The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjogren's syndrome patients. A placebo controlled study*. Rheumatol Int, 1992. **12**(2): p. 43-5.
29. Wong, R.K., et al., *A Phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(2): p. 472-80.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 30



**Tiyoller ve Sülfidler Üzerine Yeni Perspektifler
(Saadet İbiş)**

Tiyoller ve Sülfidler Üzerine Yeni Perspektifler

Saadet İbiş

*29 Mayıs Devlet Hastanesi Dikmen/Ankara,
E-mail:saadetkader@hotmail.com*

1. Giriş

Oksidatif stresin etkileri, hücre zarlarının hücre bileşenlerinde peroksidatif hasar ve metabolik aktivitelerin bozulması sonucu makromoleküler düzeyde ortaya çıkabilir. İnsan vücudunda oksidatif stresin yüksek olduğu durumlarda ise doku ve organ patolojileri ortaya çıkabilir. Sülfür ve tiyoller, insan vücudunun oksidatif strese karşı temel koruyucu mekanizmalarından biridir. Tiyoller ve sülfürlerin enzimatik reaksiyonlarda, apoptozda, detoksifikasyonda ve antioksidan korumada önemli roller üstlendiği görülmektedir. Birçok çalışmada üriner sistem, metabolik hastalıklar, sindirim sistemi, solunum sistemi, üreme ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda tiyol durumu ve tiyol/disülfid homeostazında farklılıklar olduğu bildirilmektedir.

Disülfid bağı oluşumu, birçok proteinin yapısı, stabilitesi ve işlevi ile önemli bir translayon sonrası modifikasyondur. Disülfid bağı oluşumu birçok protein için gerekli bir süreç iken, diğerleri için zararlı ve yıkıcı olabilir. Disülfidlerin oksidasyon/indirgenme derecesinin incelenmesi, kısmen tiyol/disülfid değişim reaksiyonlarının oluşması nedeniyle devam eden bir zorluktur. Tiyoller ve disülfidlerin metabolik karşılıklı dönüşümü ile ilgili çözülmemiş birçok soru vardır. Örneğin, redoks çiftlerinin havuz boyutları ve bunların hücre içi dağılımı ortaya çıkarken, tiyol-disülfid değişim yollarındaki akış hakkında çok az şey bilinmektedir. Hücre metabolizmasının bu önemli yönünü ele almak için yeni bilgilere de ihtiyaç vardır.

2. Tiyollerin/Sülfidler Yapısı

Bir tiyol, -SH fonksiyonel grubuna sahip kimyasal bir bileşik olarak karakterize edilir. Merkapto grubu -SH grubu ile aynıdır. Disülfid ise yapısında -S-S- bağlantısı olan bir bileşiktir. Eterlerin kükürt analogları, R-S-R' biçimindeki (organik) sülfürlerdir. Bir tiyol, aynı zamanda bir hidroksil veya alkol grubunun kükürt eşdeğeri olan -SH fonksiyonel grubunu içeren bir bileşiktir. Bu nedenle, tiyol grubu veya bir sülfhidril grubu, fonksiyonel grubun genel adıdır. Kükürt içeren organik bileşiklerin kimyası, organik

kimyada genellikle göz ardı edilir. Eterlerin kükürt analogları da R-S-R' biçimindeki (organik) sülfürlerdir. Sözkonusu eterlerin isimlendirilmesi biliniyorsa, sülfürlerin isimlendirilmesi kolaylıkla kavranabilir.

Tiyo'nun inorganik kimyada da kullanılan bir kavram olduğu belirtilmektedir. Ayrıca sülfat iyonu SO_4^{2-} 'dir. Tiyosülfatın kimyasal formülü $S_2O_3^{2-}$ (bir sülfat iyonunun oksijen atomlarından birinin yerini bir kükürt atomu alır) olarak verilir. Tiyolat anyonları RS-' ye benzer. alkoksi anyonları, RO-, Alkoksi anyonları, tiyolat anyonlarından daha zayıf nükleofillerdir. Sülfürleri adlandırmanın en kolay yolu, iki karbon grubunun her birini ayrı ayrı adlandırmak ve ardından bir boşluk ve sülfid terimi eklemektir. Etil metil sülfür ($CH_3-CH_2-S-CH_3$) tiyoller, doğrudan karbona bağlı birincil grup olarak -SH'ye sahip bileşiklerdir. İsimleri, terminolojide ana bileşiğin adına "-tiyol" eki getirilerek oluşturulmuştur (Kroptf, 1996).



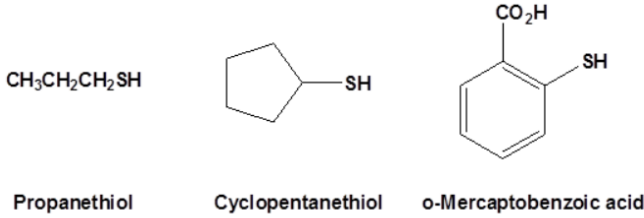
Şekil 1: Organic Chemistry, Libretexts (Kennepoh D, 2020).

Oksijen, organik bileşiklerde peroksitlerde -1 ve diğer bileşiklerde -2 olmak üzere sadece iki oksidasyon durumuna sahiptir. Ancak kükürt oksidasyon durumlarında -2 ile +6 arasında değişmektedir (basit inorganik bileşikler turuncu renkle gösterilmiştir) (Tablo 1).

Tablo 1. Organic Chemistry, Libretexts (Kennepoh D, 2020).

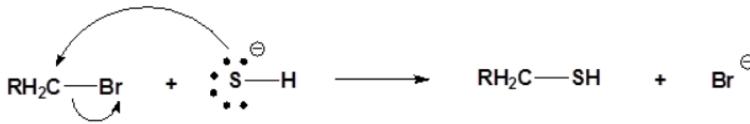
-2	-1	0	+2	+4	+6
H_2S $R-\overset{\cdot\cdot}{S}-H$ thiols $R-\overset{\cdot\cdot}{S}-R$ sulfides $R-\overset{\oplus}{S}-R$ $ $ R sulfonium ions	$R-\overset{\cdot\cdot}{S}-\overset{\cdot\cdot}{S}-R$ disulfides	S elemental $R-\overset{O}{\parallel}{S}-R$ sulfoxides $R-\overset{\cdot\cdot}{S}-OH$ sulfenic acids	$R-\overset{O}{\parallel}{S}-R$ sulfones $R-\overset{O}{\parallel}{S}-OH$ sulfonic acids	SO_2 $R-\overset{O}{\parallel}{S}-OH$ sulfonic acids $R-O-\overset{O}{\parallel}{S}-O-R$ sulfite esters	SO_3 $R-O-\overset{O}{\parallel}{S}-O-R$ sulfate esters

Merkaptanlar olarak adlandırılan tiyoller, alkollere benzer -ol yerine -tiol son ekinin kullanılması dışında alkollere benzer şekilde adlandırılırlar. -SH grubu kendi başına merkapto grubudur.



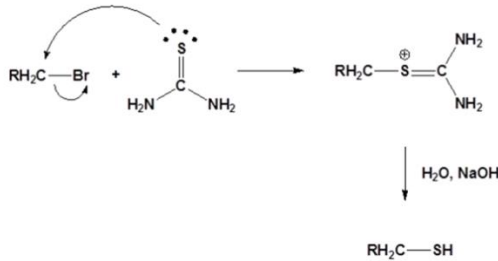
Şekil 2: Organic Chemistry, Libretexts (Kennepoh D, 2020).

Tiyoller, yaygın olarak alkil halojenürler ile bir SN2 reaksiyonunda bir nükleofil olarak hidrosülfür anyonu (-SH) kullanılarak hazırlanır.



Şekil 3. Organic Chemistry, Libretexts (Kennepoh D, 2020).

Genel bir problem olarak, tiyol ürünü bir kükürt yan ürünü üretmek için ilave bir alkil halojenür ile ikinci bir SN2 reaksiyonuna girebilir. Sözü edilen problem, nükleofil olarak tiyoüre, (NH₂)₂C=S kullanılarak çözülebilir. Reaksiyon ilk önce bir ara ürün ve alkil izotiyoüre tuzu üretilir. Elde edilen tuz daha sonra sulu baz ile reaksiyona sokularak hidrolize edilir.



Şekil 4. Organic Chemistry, Libretexts (Kennepoh D, 2020).

Tiyollerin ve diğer kükürt bileşiklerinin oksidasyonu, karbondan ziyade kükürtün oksidasyon durumunu değiştirir. İlk durumda, hafif oksidasyon tiyolleri disüfidlere dönüştürülür. Alkollerin peroksitlere eşdeğer oksidasyonu anormal gözlemlenirken, bu farklı davranışın nedenlerini

belirlemek zor değildir. S-S tekli bağı, peroksitlerdeki O-O bağının neredeyse iki katı kadar güçlüdür ve O-H bağı, bir S-H bağından 25 kcal/mol'den daha güçlüdür. Bu nedenle termodinamik, peroksit üzerinde disülfid oluşumunu desteklemektedir (James, 2017).

Tiyoller, biyolojik sistemlerdeki diğer türlerin çoğuna kıyasla nispeten yüksek reaktiviteleri nedeniyle doğrudan belirlenir. Disülfidler, güçlü bir kimyasal işarete sahip değildir ve bu nedenle en yaygın olarak karşılık gelen tiyollerine indirgendikten sonra tespit edilir. Bu nedenle, tiyol ve disülfid miktar tayini için en yaygın yöntemler, serbest tiyol konsantrasyonunun tahmini ve ardından alkilasyonu içerir.

İndirgeme ve alkilasyon süreçleri bu nedenle tiyol tayini için önemlidir. Disülfidlerin tespitinde, tiyol tayini için kullanılan reaktif ve indirgeyici arasında çapraz reaksiyon oluşmaması için tespitten önce indirgeyici türlerin tamamen ortadan kaldırılması oldukça önemlidir (James, 2017).

3. Tiyoller/Sülfidler Üzerine Araştırmalar

Son zamanlarda tiyol-disülfid homeostaz (TDH) daha kapsamlı olarak belirlenmeye başlanmıştır. Böylece TDH daha çok anlaşılmaya başlamıştır. Düzensiz TDH, etiyojisi bilinmeyen çeşitli hastalıklarla da ilişkilidir. Son araştırmalar, tiyol-disülfid homeostazının hipertansiyon, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, diyabetes mellitus, seditious barsak koşulları, mesleki koşullar, preeklampsi ve ağır diyabetes mellitus gibi çeşitli koşullarda rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar doğal tiyol (NT), toplam tiyol (TT), disülfid durumlarında ve/veya oranlarındaki değişiklikleri belirlemektedir. Bu sonuçların çeşitli patojenik mekanizmaları aydınlatılabileceği veya bireysel endikasyon, biyobelirteç veya iyileştirici ipucunun bir göstergesi olabileceği de belirtilmektedir.

Kundi ve ark.' ı TDH ile koroner aterosklerozun esnek olmayışı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, düşen NT ve NT/disülfid hızı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Kundi, 2015). Ayrıca miyokard enfarktüsü ve akut stabil angina pektorisli olguların NT, TT ve disülfid seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Altıparmak, 2016; Kundi 2015). Elmas ve ark.' ı çocukluk çağı obezitede okside tiyol parametrelerinin arttığı, redükte tiyol parametrelerinin ise azaldığını ifade etmektedirler (Elmas, 2017).

Yapılan bir çalışmada otoimmün subklinik hipotiroidili hastalarda disülfid konformasyonuna doğru yapılan TDH' nin ve tiroid otoantikörlerinin disülfid-NT oranı ile tanımlandığını açıkladılar (Ates, 2018). Gümüşşayla ve ark.' ı epileptik olgularda TDH'nin etkilenmediğini göstermişlerdir. Bu değişmeyen homeostaz, hem mono- ve/veya poli-antiepileptik ilaç alan

vakaları tercih ederken, hem de vaka örneklerinin toplanmasında nöbetsiz dönemin tercih edilmesini etkileyebilir (Gümüşyayla, 2016).

Yapılan bir çalışmada, migren olgularında NT ve TT durumlarının yükseldiği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olduğu ortaya konmuştur (Avçıl, 2017; Gümüşyayla, 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalarda mevsimsel alerjik rinit, Bell paralizisi, benign paroksizmal pozisyonel vertigo, nazal polipozis ve obstrüktif uyku apnesi olgularında NT' nin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Şahin 2017; Ulusoy 2016; Babademez, 2017; Dinç, 2017; Şimşek, 2016).

Çölyak, akut pankreatit ve inflamatuvar barsak hastalıklarında NT ve TT düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük, disülfid düzeyi ise yüksek düzeydedir (Kaplan, 2017; Yüksel, 2016, Köseoğlu, 2018). Araştırmalar, MEFV genindeki farklı mutasyonların TDH üzerindeki etkisi açısından FMF'yi araştırmaktadırlar. Balta ve ark.' ı MEFV genindeki farklı mutasyonlarda TDH' nin yeterli indeks olmadığını öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, FMF olgularında NT, TT ve disülfid düzeylerinin, disülfid' in NT' ye ve disülfid'in TT' ye oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Disülfidin S-nitrosothiol, sülfenik asit, sülinik asit ve süfonik aside dönüşümden bu azalan seviyeler ifade edilmektedir (Köseoğlu, 2018).

Seboreik dermatit, bazal hücreli melanom ve sedef hastalığı olan olgularda tiyol-disülfid homeostazi, birikmiş NT olarak değerlendirilmektedir. Artmış NT seviyelerinin birikime yol açtığı, devalüe edilmiş NT' nin birikmiş disülfid ile birlikte hücre apoptozisine neden olduğu ileri sürülmüştür (Balta, 2018; Emre 2017; Emre, 2020). İdiyopatik intermittan gebelik kaybı, preeklampsi, FMF, vajinit ve fetal nöral tüp yanıklığı olan gebelerde TDH oksidatif durumun ön değerlendirme olarak yapılmıştır (Desdicioğlu, 2018; Özler, 2015; Yücel, 2016; Erkenekli, 2016; Özyer, 2019).

TDH ve ağır diyabetes mellitus arasındaki bağlantıyı araştıran çeşitli tartışmalar vardır. Çalışmalar, 50 gr glukoz yükleme testi pozitif olan gebelerde başlangıca benzetilerek glukoz yüklemesi sonrasında disülfid düzeylerinin defigüre edildiğini göstermiştir (Mertoğlu, 2018). Çalışmalar, kontrol grubuna göre hiperemezis gravidarum, intrahepatik kolestazlı gebelerde ve ilişki sırasında ense kordu olan fetüste NT/TT düzeylerinin daha az ve disülfid düzeyinin yüksek olduğunu belirtmektedir (Ergin, 2015; Sanhal, 2018; Akkaya, 2019).

Bir başka çalışmada, Çetin ve ark.' ı, sağlıklı deneklere asimile edilen intrauterin büyüme kısıtlaması ile kompleks gebeliklerde maternal NT' nin TT'ye oranının, NT ve TT düzeylerinin daha düşük, disülfid' in NT' ye ve disülfidin TT' ye oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalar, düşen NT ve TT düzeylerinin maternal serum H₂S düzeyini

azaltabileceğini ve nitrik oksit sentezi yoluyla vazodilatasyon etkisini kaybedebileceğini öne sürmektedir (Çetin, 2018). Çalışmalar, mesleki olarak arsenik maruziyetine maruz kalan çalışanları TDH, disülfid düzeyi, disülfid-NT oranı ve disülfid-TT oranı açısından incelemiştir ve idrar arsenik düzeyi/disülfid düzeyi ile idrar arsenik düzeyi/NT oranı arasında pozitif korelasyonlar olduğunu açıklamaktadır. Ayrıca disülfid ve kurşun seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Büyükşekerci, 2018; Bal, 2017; Bal, 2018).

Başka bir çalışmada Büyükaslan ve ark.' ı, ateşli silah hasarlarında TDH parametrelerini incelediler. Ateşli silah yaralanması durumunda NT, TT ve disülfid düzeylerinin düştüğü, disülfid' in NT' ye ve disülfid' in TT' ye oranlarının yükseldiğini açıklamaktadırlar. Büyükaslan ark.' ı, NT düzeylerinin travma nedeniyle üretilen oksidatif stres ve ROS'u detoksifiye etme olgusundan etkilenebileceğini ifade etmektedirler (Büyükaslan, 2019). Bazı çalışmalar tiyol-disülfid homeostazının yanıkların şiddetini değerlendirmek ve sağkalımı tahmin etmek için dikkate değer bir anahtar olabileceğini öne sürmüşlerdir (Tuncay, 2020). Son zamanlarda birçok hastalığın tanı ve prognozunda yeni tanımlanmış araçlar kullanılmaktadır. Bu nedenle hassas yeni biyobelirteçler klinik kararlar için oldukça önemlidir (Akdağ, 2020).

Burada farklı biyokimyasal gelişmelerle bağlantılı önemli bir parametre olan tiyol-disülfid homeostazının sunulması amaçlanmaktadır. Düzensiz tiyol-disülfid homeostazi, etiyojisi bilinmeyen birçok hastalıkla iç içe geçmiştir. Şimdiye kadarki kanıtlar, tiyol-disülfid homeostazi değerlendirilmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

4. Referanslar

- Kropf, KS. (1996). An alternative approach to zoning in France: typology, historical character and development control. *European Planning Studies* 4 (2), 717-37.
- James G. S. (2017). *Organic Chemistry in Environmental Organic Chemistry for Engineers*.
- Kundi H. (2015). Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scandinavian Cardiovascular Journal* (49), 95–100.
- Altıparmak IH. (2016). The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease *Kardiologia Polska* (74), 1346–1353.

- Kundi H. (2015) A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American Journal of Emergency Medicine* (33), 1567–1571.
- Elmas B. (2017). Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *The Anatolian Journal of Cardiology*. (18), 361–369.
- Ates I. (2016). Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. *Endocrine Research*. (41), 343–349.
- Gümüşyayla Ş. (2016). Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society* (22), 86–92.
- Avcil S. (2017). Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with attention deficit hyperactivity disorder and its relation with disease subtypes. *Comprehensive Psychiatry*(27), 53–60.
- Gumusyayla S. (2016). A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Neurological Sciences* (37), 1311–1317.
- Şahin E. (2018). Oxidative status in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. (14), 299–303.
- Ulusoy S. (2016).C A new oxidative stress marker for thiol-disulphide homeostasis in seasonal allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, (30),53–57.
- Babademez MA. (2017). Thiol/disulphide homeostasis in Bell’s palsy as a novel pathogenetic marker. *Clinical Otolaryngology*, (42): 239–244.
- Dinc ME. (2017). Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope*, (127), 244–250.
- Simsek E. (2016). A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress: the thiol/disulphide homeostasis. *Acta Oto-Laryngologica*(136), 1180–1183.
- Kaplan M. (2017). Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* (8), 120–126.

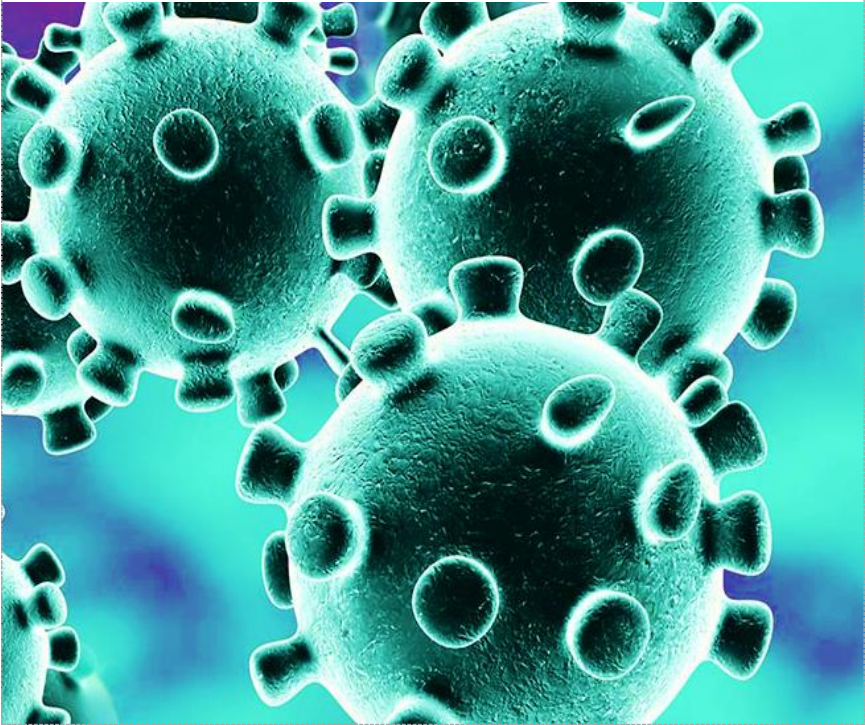
- Yuksel M. (2016). The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *International Journal of Colorectal Disease*, (31), 1229–1231.
- Koseoglu H. (2018). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turkish Journal of Gastroenterology*. (29),348–353.
- Balta B. (2018). Does thiol-disulphide balance show oxidative stress in different MEFV mutations? *Rheumatology International*.(38), 97–104.
- Demirseren DD Cicek C Alisik M Demirseren ME Aktas A Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, (36), 278–282.
- Emre S. (2017). Dynamic thiol/disulfide homeostasis and effects of smoking on homeostasis parameters in patients with psoriasis. *Cutaneous and Ocular Toxicology* (36), 393–396.
- Emre S. (2020). Kalkan G Erdoğan S Akta A Ergin M. Dynamic thiol/disulfide balance in patients with seborrheic dermatitis: a case–control study. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences* (2020), 8:12–12.
- Desdicioglu R. (2018). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with vaginitis. *Journal of Gynecology and Obstetrics*. (6), 1–1.
- Ozler S. (2015). Serum thiol/disulphide homeostasis in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*.(34), 474–485.
- Yucel A. (2016). Thiol/disulphide homeostasis in pregnant women with familial Mediterranean fever. *Redox Report* (21), 287–291.
- Erkenekli K. (2016). Thiol/disulfide homeostasis in patients with idiopathic recurrent pregnancy loss assessed by a novel assay: Report of a preliminary study. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* (42), 136–141.
- Ozyer S. (2019). Oxidative-Antioxidative Markers in Pregnant Women with Fetal Neural Tube Defects. *Fetal and Pediatric Pathology*,1–10.
- Mertoglu C. (2018). The effect of the 50 g glucose challenge test on the thiol/disulfide homeostasis in pregnancy. *Fetal and Pediatric Pathology*, 1–10.
- Ergin M. (2015). Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *Journal of Perinatology*, (35)788–792.

- Sanhal C. (2018). An alternative method for measuring oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy: thiol/disulphide homeostasis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–6.
- Akkaya H. (2019). Evaluation of fetal serum thiol/disulphide homeostasis in deliveries complicated by nuchal cord. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–5.
- Cetin O. (2018). The maternal serum thiol/disulfide homeostasis is impaired in pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* (31), 607–613.
- Buyukseker M. (2018). Alteration of thiol-disulfide homeostasis in workers occupationally exposed to arsenic. *Archives of Environmental and Occupational Health* (73), 90–95.
- Bal C. (2017). Dynamic disulfide/thiol homeostasis in lead exposure denoted by a novel method. *Toxicology and Industrial Health*, (33) 426–430.
- Bal C. (2018). Occupational exposure to asphalt fume can cause oxidative DNA damage among road paving workers. *American Journal of Industrial Medicine*. (61), 471–476.
- Buyukaslan H. (2019). Serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis in gunshot injuries. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, (45), 167–174.
- Tuncay ME. (2020). A remarkable point for evaluating the severity of burns: thiol-disulfide profile. *Burns*.
- Akdağ T. (2020). An overview of diagnostic values of irisin and cystatin C. *Current Biochemical Studies*, Akademisyen Publishing.
- Kennepoh D. (2020). *Organic_Chemistry/Thiols_and_Sulfides*, <https://chem.libretexts.org/@go/page/31762>

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 31



**Testicular Torsion
(Ahmet Yunus Hatip)**

Testicular Torsion

Ahmet Yunus Hatip

*Nigde Omer Halisdemir University, Training and Research Hospital
E-mail: ahmetyunushatip@gmail.com*

1. Introduction and Purpose

Testicular torsion is common in pediatric and teenage boys. This pathology, which has an acute course, requires urgent early diagnosis and treatment as soon as possible. Its incidence in men younger than 25 years is 1/4000. Despite a successful surgical intervention, testicular atrophy and infertility in the following years can be seen in 40-60% of these patients. It is known that 61% of patients with testicular torsion are younger than 21 years old.(1) The incidence of testicular torsion peaks twice, one in the neonatal period and the other around the age of 13.(2) Ischemia / reperfusion (I/R) caused by testicular torsion-detorsion causes tissue damage in the testicles. During ischemia, the amount of oxygen remains insufficient compared to metabolic needs. During the reperfusion phase, there is a significant increase in both reactive oxygen radicals (ROS) and reactive nitrogen derivatives (RNS). These free radicals cause cell destruction.(3)

The human testicular parenchyma is supplied with approximately 9 ml of blood per 100 mg of tissue per minute. The testicular arteries originate from the abdominal aorta and travel through the retroperitoneal region to reach the internal inguinal ring. The vessels at the level of the internal ring meet with the genital branch of the genitofemoral nerve, the ilioinguinal nerve, the cremasteric artery, and the vasdeferens. When the testicular artery enters the testis, it divides into three branches: the internal artery, the inferior testicular artery, and the capital artery to the epididymis head. The level of this branching varies widely and it has been reported that it occurs within the inguinal canal in 31%-88% of cases.(4)

2. Clinical Findings and Diagnosis

The presence of acute onset scrotal pain and testicular pain is the most common cause of emergency admission, seen in 4 out of 5 cases. Most acute pain occurs while the patient is lying down.(5)

Symptoms such as abdominal pain and fever may also be present. Patients may express that the pain started after trauma or strenuous physical activity. An increase in temperature and an erythematous appearance may develop on

the skin on the side of the torsion, and these changes in the skin may show the degree of inflammation and its change over time.(6)

The cremasteric reflex is the pulling of the ipsilateral testis upwards into the inguinal canal after touching or scratching the medial thigh. The cremasteric reflex may be lost in testicular torsion. Loss of cremasteric reflex is a simple test with 100% sensitivity and 66% specificity in the diagnosis of testicular torsion. Torsion, when the developed testicle is elevated, pain in testicular torsion is observed to be exacerbated.(7,8)

Color Doppler ultrasonography is the most commonly used imaging method in the diagnosis of torsion. Testicular size, shape, echogenicity and blood supply are evaluated with Doppler USG. Decreased or absent blood supply in the torsioned testis is expected, and failure to improve in the case is an indication for surgical exploration. The important point here is that the continuation of arterial blood flow does not rule out testicular torsion.

3. Treatment

The blood flow of the ischemic testis should be restored as soon as possible. (11) While preparing for surgery, manual detorsion can be applied first in the treatment, but it should not replace or delay the surgical treatment. (12) Manual detorsion should be done laterally as long as pain and resistance in the testis do not increase. The regression of the patient's pain and physical examination findings can be accepted as successful detorsion. (13) Since it is important to monitor the patient's pain, anesthesia should not be performed while performing manual detorsion. If the patient's pain is at a level that limits manual detorsion and if it is possible to follow the detorsion with Doppler USG, analgesia and anesthesia can be given to the patient.

Urgent surgical treatment is required in testicular torsion. Survival of the testis in surgical treatment depends on the following factors: detorsion, the time the symptoms begin, and the degree of torsion. While severe testicular atrophy was observed in torsions greater than 360 degrees for more than 4 hours, atrophy was not detected in cases with torsion between 180-360 degrees and lasting less than 12 hours. Therefore, it is difficult to determine the viability of testicular tissue. Surgical treatment should be performed in the first 4-8 hours. (14)

Orchiectomy is performed if the torsioned testis appears completely necrotic. In addition, fixation should be applied to the contralateral testis regardless of the condition of the torsioned testis. (15)

4. References

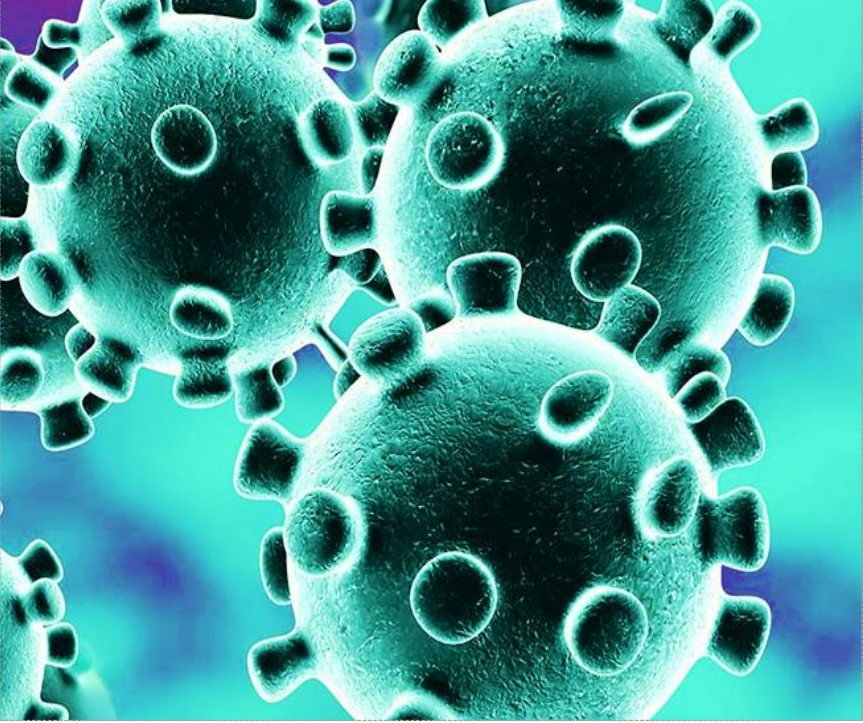
1. Cummings JM, Boullier JA, Sekhon D, Bose K. Adult testicular torsion. *Journal of Urology*, 2002, 167: 2109-2110.
2. Davol P, Simmons J. Testicular torsion in a 68-year-old man. *Urology*, 2005, 66: 195.
3. Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, Nativ O, Shiloni E, Sukhotnik I. Effect of diclofenac on germ cell apoptosis following testicular ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatric Surgery International*, 2006, 22: 99-105.
4. Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. *Journal of Urology* 43 1991, 145: 777-779.
5. Marcozzi D, Suner S. Testicular torsion: a non-traumatic acute scrotal emergency. *Emergency medicine clinics of North America* 19(3):547-568 2001.
6. Srinivasan, A., et al., History and physical examination findings predictive of testicular torsion: an attempt to promote clinical diagnosis by house staff. *Journal of pediatric urology*, 2011. 7(4): p. 470-474.
7. Nelson, C.P., J.F. Williams, and D.A. Bloom, The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. *Journal of pediatric surgery*, 2003. 38(8): p. 1248-1249.
8. Watkin, N., N. Reiger, and C. Moisey, Is the conservative management of the acute scrotum justified on clinical grounds? *British journal of urology*, 1996. 78(4): p. 623-627.
9. Castagnetti, M. and A. El-Ghoneimi, Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *The Journal of urology*, 2010. 184(4): p. 1469-147.
10. Kalfa, N., et al., Multi-center assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *The Journal of urology*, 2007. 177(1): p. 297-301.
11. Romeo, C., et al., Late hormonal function after testicular torsion. *Journal of pediatric surgery*, 2010. 45(2): p. 411-413.
12. Kapoor, S., Testicular torsion: a race against time. *International journal of clinical practice*, 2008. 62(5): p. 821-827.
13. Cornel, E. and H. Karthaus, Manual derotation of the twisted spermatic cord. *BJU international*, 1999. 83: p. 672-674.

14. Visser, A. and C. Heyns, Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU international*, 2003. 92(3): p. 200-203.
15. Mansbach JM, Forbes P, Peters C. Testicular torsion and risk factors for orchiectomy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(12):1167-1171.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 32



**İlaca Bağlı Uzun QT Sendromu
(Nuran Günay)**

İlacı Bağlı Uzun QT Sendromu

Nuran Günay

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji
Bölümü, İstanbul, Türkiye,
E-mail:nurangunaydr@gmail.com*

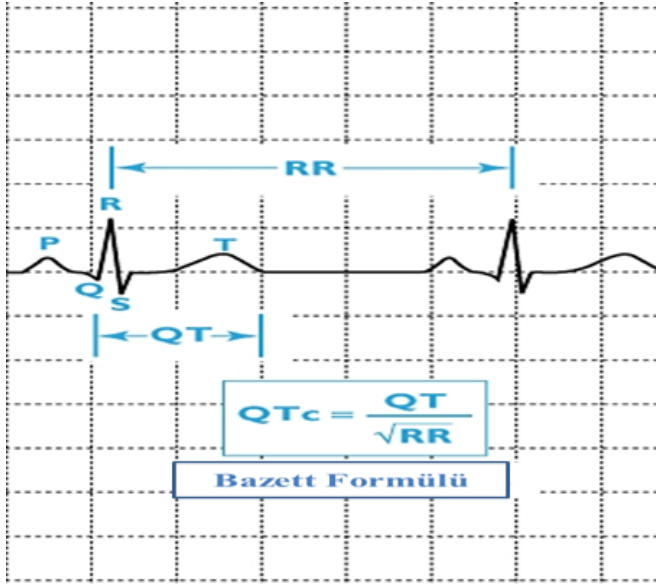
1. Giriş

Uzun QT sendromu (UQTS) elektrokardiyografide (EKG) QT mesafesinin uzamasıdır. UQTS bir repolarizasyon bozukluğudur ve ventriküler aritmiler için risk oluşturmaktadır. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes (TdP) ve ani kardiyak ölüme yol açabilir. Akkiz veya konjenital nedenlere bağlı QT mesafesinde uzama olabilir. Konjenital UQTS kalp kası hücre membranındaki iyon kanallarını (özellikle sodyum ve potasyum) kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu olmaktadır. Akkiz UQTS en sık elektrolit eksikliği ve ilaçlara bağlı görülmektedir. Kardiyak ilaçlar UQTS'ye neden olmasına rağmen, nonkardiyak ilaçların da UQTS'ye neden olabileceği unutulmamalıdır.

2. Genel Bilgiler:

QT mesafesi, Q dalga başlangıcından, T dalga sonuna kadar geçen süredir. Bu süre içerisinde ventriküllerin depolarizasyonu (QRS Kompleksi) ve repolarizasyonu (ST/T dalgası) olmaktadır. QT mesafesi en iyi D2, V5-6 derivasyonlarında ölçülebilir. Kalp hızı, yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Kalp hızı arttıkça QT mesafesi kısalırken, kalp hızı azaldıkça QT mesafesinde uzama olmaktadır. Bu yüzden düzeltilmiş QT (QTc) kullanılmaktadır (1-3).

En sık QTc Bazett formülü ile hesaplanmaktadır (Şekil 1). Bu formüle göre düzeltilmiş QT mesafesi, QT uzaklığının RR aralığının (sn) kareköküne bölünmesiyle hesaplanır. Kullanılan diğer formüller ise Frederica, Framingham ve Hodges formülleridir (4-6).



Şekil 1: Bazett Formülü

Uzun QTc, QTc'nin erkeklerde 440 ms, kadınlarda ise 460 ms'den büyük olması olarak tanımlanmaktadır. QTc'nin 500 ms'nin üstüne çıkması, artmış TdP riski ile ilişkilidir (4-6). QT mesafesindeki her 10 ms'lik artış, TdP gelişme riskinde %5-7'lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır (7).

UQTS kalp kası hücrelerinin aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını etkileyen, iyon kanallarının fonksiyon bozukluğudur. Bu akkiz veya konjenital nedenlere bağlı olabilir. En sık akkiz nedenlere bağlı UQTS görülmektedir. Konjenital UQTS kalp kası hücre membranındaki iyon kanallarını (özellikle sodyum ve potasyum) kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu olmaktadır (7-9). On beşten fazla konjenital UQTS'na neden olan mutasyon saptanmıştır (10).

UQTS bazı bireylerde asemptomatikken, bazı bireylerde ise aritmiye bağlı senkop, tonik-klonik epileptik nöbet, nefes darlığı, baş dönmesi ve çarpıntı ve ani ölüme neden olabilir. Ani ölüme ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve TdP yol açabilir (1). Epileptik nöbet, ventriküler aritmiye bağlı beynin oksijensiz kalması nedeniyle olmaktadır. Bu semptomlar kendiliğinden olabileceği gibi, stres, ani bir gürültü, uyku sırasında kalp hızının azalması ve özellikle yüzme gibi yorucu egzersiz sonrası ortaya çıkabilir (1,9-12). Kadın cinsiyeti, ileri yaş, elektrolit eksiklikleri gibi bazı faktörler, TdP'in daha sık görülmesine neden olabilir (4,10). Tablo 1'de TdP gelişmesine neden olan predispozan faktörler belirtilmiştir.

Tablo 1: TdP gelişmesine neden olan predispozan faktörler

1. Kadın cinsiyeti
2. >65 yaş
3. Elektrolit eksiklikleri (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi) ve bunlara yatkınlık oluşturan alkol kötüye kullanımı, anoreksiya nervoza, akut pankreatit ve diüretik kullanımı
4. QT aralığını uzatan ilaçlar
5. Kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi,
6. Bozulmuş böbrek ve karaciğer fonksiyonu
7. Bradikardi
8. AV blok
9. Uyku apnesi
10. Hipotiroidizm
11. Merkezi sinir sistemi patolojisi (iskemik inme, subaraknoidal ve kafa içi kanama, kraniyoserebral travma, epilepsi, akut menenjit, kafa içi tümörler, beyin cerrahisi prosedürleri sırasında)

3. Akkiz Uzun QT Sendromu

Birçok nedene bağlı akkiz UQTS oluşabilir. En sık elektrolit eksikliklerine ve ilaçlara bağlı akkiz UQTS görülmektedir (7-9) (Tablo 2) .

Tablo 2: Akkiz Uzun QT Sendromu Nedenleri

1. İlaçlar (En Sık Antiaritmikler)
2. Elektrolit Anormalliği (Hipokalemi, Hipomagnezemi, Hipokalsemi)
3. Kalp Patolojisi (Kalp Yetersizliği, İskemi, Miyokardit)
4. Şiddetli Bradikardi (Özellikle 3. Derece AV Blok)
5. Serebrovasküler Hastalık (İskemik İnme, Subaraknoid Kanama)
6. Hipertiroidizm/Hipotiroidizm

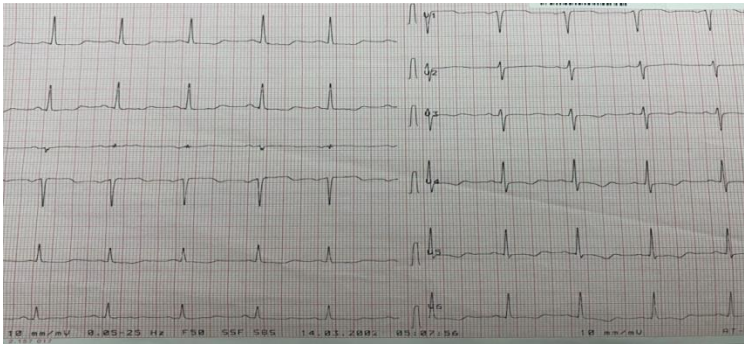
3.1. İlaça Bağlı Uzun QT Sendromu:

Akkiz UQTS'na neden olan ilaçlar potasyum ve sodyum kanallarını inhibe etmektedir. QT mesafesindeki uzama ilaçların dozuna bağlıdır ve ilaç kesilince düzelmektedir (4,9). Yaş, kadın cinsiyeti, kalp yetersizliği, bradikardi, konjenital UQTS, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, renal ve hepatik disfonksiyon ilaçlara bağlı UQTS oluşmasına yatkınlığı artırmaktadır (8-12).

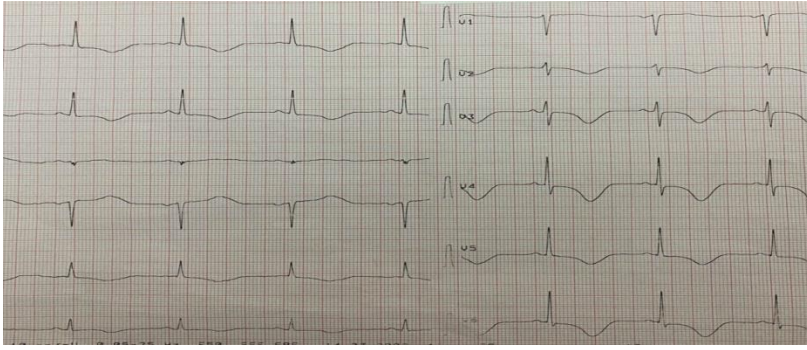
QT mesafesini uzatan ilaçların birlikte kullanılması aritmi sıklığını artırabilir (4,13). QTc mesafesindeki uzama en sık sınıf I ve sınıf III antiaritmik ilaçlarda görülmektedir. UQTS'na neden olan diğer ilaç sınıfları antihistaminikler, antidepresanlar, antipsikotikler, antibiyotikler, bronkodilatörler ve antifungallerdir (1,10,14,15) (Tablo 3). Şekil 2 ve 3'de bir hastamızın salbutamol tedavisi öncesi ve UQTS olması sonrası çekilen EKG örnekleri görülmektedir. Bu hastanın elektrolit düzeyleri üst sınıra yakın değerdedi. Salbutamol tedavisinin kesilmesi sonrası, QT mesafesinin 450 ms'nin altına indiği görüldü.

Tablo 3: Uzun QT'ye neden olan ilaçlar

Antiaritmikler	Antipsikotikler	Antidepresanlar	Antibiyotikler	Antihistaminikler	Diğerleri
Amiodaron	Haloperidol	Amitriptilin	Eritromisin	Loratadin	Metadon
Sotalol	Fenotiyazinler	Desipramin	Siprofloksasin	Difenhidramin	Droperidol
Disopiramid	Sitalopram	İmpramin	Levofloksasin	Hidroksizin	Ondasentron
Prokainamid	Ziprasidone	Doksepin	Moksifloksasin	Astemizol	Probucol
Kinidin	Klorpromazin	Fluoksetin	Azitromisin	Terfanadin	Flukonazol
Dronedaron		Sertralin	Klaritromisin		Ketokonazol
Dofetilid		Venlafaksin			Ranolazin
İbutilid		Trisiklik			Salbutamol
Propafenon					Arsenic trioxide



Şekil 2: Salbutamol tedavisi öncesi çekilen EKG örneği



Şekil 3: Salbutamol tedavisi sonrası çekilen EKG örneği

Sınıf Ia (kinidin, disopiramid, prokainamid) ve sınıf III (amiodaron, sotalol) antiaritmik ilaçlar, aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını uzatmaktadır. Sotalol ve amiodaron genellikle atriyal veya ventriküler taşiaritmileri tedavi etmek için kullanılmaktadır. Sotalolün yüksek dozları genellikle QT uzamasına neden olabilir. Amiodaron, QT aralığını uzatmasına rağmen, nadiren TdP yol açar. Bunun nedeni amiodaronun kalsiyum kanallarını ve beta adrenerjik reseptörleri bloke etmesidir (4,14-16). QT mesafesini uzatan antiaritmikleri yüksek doz kullanırken sık EKG takibi yapılmalıdır. Bu ilaçlar acil durumlar dışında, hızlı infüzyonla verilmemelidir.

Greyfurt suyu, amiodaron metabolizmasını inhibe ederek, QT mesafesinde uzatma riskini artırabilir. Greyfurt suyu ile etkileşen ilaçlar Tablo 4'te belirtilmiştir. Bu nedenle QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (17).

Tablo 4: Greyfurt suyu ile etkileşen ilaçlar

Kalsiyum kanal blokerleri	HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	Psikiyatrik ilaçlar	İmmünsüpresanlar	Diğer
Nimodipin	Atorvastatin	Karbamazepin	Takrolimus	Metadon
Verapamil	Simvastatin	Midazolam	Siklosporin	Sildenafil
Nifedipin		Diazepam		
		Triazolam		

İlaçlara bağlı UQTS'na duyarlı bireyler vardır. Bu bireyler belirli ilaçlara maruz kaldıklarında ortaya çıkan subklinik bir genetik mutasyona sahip

olabilirler. Hastalara QT uzamasına neden olduğu bilinen bir ilacı reçete etmeden önce, geçmişlerinde herhangi bir senkop veya kardiyak arrest öyküsü olup olmadığını sorgulanmalıdır. Soy geçmişlerinde genç yaşta ani ölüm ve sağlıklı olması konjenital UQTS açısından önemlidir. Konjenital UQTS şüphesi ve tanısı olan hastalara QT uzaması yapabilecek ilaçlar reçete edilmemelidir (14,16,18).

İlaçların büyük çoğunluğu karaciğerdeki P450 enzimi ile elimine edilmektedir. QT mesafesini uzatan ilaçların çoğu ise hepatik sitokrom izoenzimleri CYP3A4, 1A2 ve 2D6 tarafından metabolizasyonları yapılmaktadır. CYP3A4 izoenzimi bu ilaçların yaklaşık %50'sinin metabolizmasından sorumludur. UQTS neden olan ilaçların metabolizmalarında rol oynayan enzimlerin, başka bir ilaç tarafından inhibe edilmesi veya ilaçların hepatik metabolizmalarının azalması sonucu plazmada seviyeleri artabilir. Örneğin eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, fluoksetin, proteaz inhibitörleri ve greyfurt suyu CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek QT uzamasına neden olan ilaçların etkisini artırabilir (16-19).

QT mesafesini uzatan ilaçlar reçete edilirken dikkat edilmelidir. QT mesafesini uzatabilecek risk faktörleri olan hastalara, bu ilaçlar verilmemelidir. Değiştirilebilir risk faktörleri düzeltilmelidir. Reçete edilmek zorunda kalınır ise birkaç QT uzatan ilaç birlikte yazılmamalı, beraberinde greyfurt suyu içmemeleri gerektiği hatırlatılmalıdır.

3.2. Tedavi

Akkiz UQTS'nda tedavi nedene yönelik yapılmalıdır. UQTS'na neden olan ilaç kesilmeli, elektrolit bozuklukları tedavi edilmelidir. Konjenital formda propranolol gibi beta blokörler medikal tedavide verilebilir. Medikal tedaviye yanıt alınmaz ise sol servikal torasik sempatektomi, geçici kalp pili ve ICD takılması diğer alternatif tedavi yöntemleridir (1,19,20).

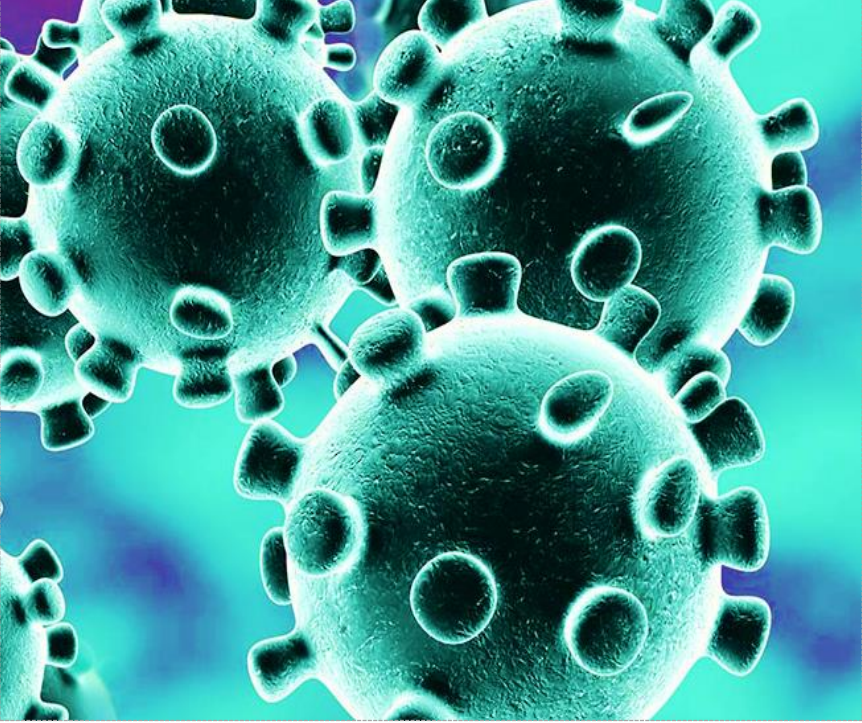
4. Kaynaklar:

- 1) Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug-and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;70(1):16-23.
- 2) Al-Khatib SM, Allen LaPionte N, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA.* 2003;289:2120-2127.
- 3) Neira V, Enriquez A, Simpson C, Baranchuk A. Update on long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Dec;30(12):3068-3078.

- 4) Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021 Jul;97(1149):452-458.
- 5) Luo S, Michler K, Johnston P, et al. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*. 2004;37 (Suppl):81–90.
- 6) Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med*. 2009;43(9):657–662.
- 7) Food and Drug Administration, HHS. International conference on Harmonisation; guidance on E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; availability. Notice. *Fed Regist*. 2005;70(202):61134–61135.
- 8) Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:183–91. 10.1007/s00228-017-2381-5.
- 9) Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* . 2004;350:1013-1022.
- 10) Uvelin A, Pejaković J, Mijatović V. Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. *J Anesth*. 2017 Jun;31(3):413-423.
- 11) Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol* 2016;594:2459–68.
- 12) Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *AmTher* 2003;10:452–7.
- 13) Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*, 2013 Jul;76(1):48-57.
- 14) Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/ HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e73-e189.
- 15) Hondeghem LM, Snyders DJ, et al. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation*. 1990; 81:686-90.

- 16) Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur Heart J Supplements* . 2001;3(suppl K):S93-S100.
- 17) Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc*. 2000 Sep;75(9):933-42.
- 18) Shah RR, Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing, *Drug Saf*. 2004;27(3):145-72.
- 19) Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med*. 2004;36 Suppl 1:47-52.
- 20) Krisai P, Vlachos K, Ramirez FD, et al. Evaluation of the QT interval in patients with drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Oct;31(10):2696-2701.

CHAPTER 33



**Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokullarında Mesleki
Uygulama ve Yardımcı Eğitim Materyalleri
(Şebnem Bukavaz, Enes zgen, İrfan Coşkun)**

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokullarında Mesleki Uygulama ve Yardımcı Eğitim Materyalleri

Şebnem Bukavaz¹, Enes Özgenç², İrfan Coşkun³

¹Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

E-mail: sbukavaz@trakya.edu.tr

²Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

E-mail: enesozgenc@trakya.edu.tr

³Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

E-mail: irfancoskun@trakya.edu.tr

1. Giriş

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulları Uluslararası Eğitim Standartlarında, bilimsel ve teknolojik gelişmeleri yakından takip eden, iş hayatında yüksek nitelikli ve performanslı teknikerlerin yetiştirilmesi için hizmet veren eğitim ve öğretim kurumlarıdır. Türkiye'de Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulları, en yaygın sağlık ilişkili meslek gruplarından hekimlik, mühendislik, diş hekimliği ile mesleki anlamda sürekli iletişimde olan ve kendilerinden sağlık hizmeti alan insanların ya da kurum ve kuruluşların arasında iletişimi ve temel bilgi geçişini sağlayan yardımcı sağlık ve çevre personellerinin akademik olarak en iyi hedeflere ulaşmasını sağlamak için sürekli gelişim göstermektedir. Bu hedeflere ulaşabilmek için akreditasyon standartlarına uygun eğitim ve öğretim imkanlarına sahip olması gerekmektedir.

Günümüzde özellikle yükseköğretimde bilimsel yaklaşımla teknoloji ve yenilikçi bakış açısını geliştirmek ve faydaya dönüştürmek, eğitimde uluslararası rekabet gücüne erişilmesine yardımcı olmaktadır (1). Öğrencilerin mezuniyet sonrası profesyonel çalışma hayatlarında uygulayacakları mesleki teknik analizleri öğrenmeleri, bire-bir uygulamayla ileride muhtemel mesleki hata paylarının azaltılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, sağlıkla ilişkili kritik alanlardaki görevlerinde kendilerini ve diğer ekip çalışanlarını olduğu kadar toplumu da oluşturabilecek tıbbi hatalardan koruyacaklardır. Bununla birlikte, sağlık alanında eğitim alan öğrencilerin araştırma ve uygulama becerilerinin gelişmesi, laboratuvar çalışmaları sayesinde bilime daha yakın olmaları hedeflenmektedir.

Özellikle sağlık hizmetleri meslek yüksekokullarında dört öğretim dönemini kapsayan kısa süreli eğitimlerin verimliliğinin artırılması, ancak mezunların sahada yapacakları uygulamaların, mesleki eğitimleri sırasında bire-bir öğrenilmesiyle, eğitimdeki başarının artırılması hedeflenmektedir.

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu bünyesindeki İlk Acil Yardım, Radyoloji Teknikerliği, Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik gibi hasta ile bire-bir temasta olan programlara kayıtlı öğrencilerin eğitimleri sırasında sahada karşılaşmaları muhtemel sorunlara hazırlıklı olarak paramedik, radyoloji teknikerliği ve tıbbi sekreterlik gibi görevlerine başlamaları toplum sağlığını koruma açısından da oldukça önemlidir.

Günümüzde sürdürülebilir kalkınma ve rekabet edilebilirliğin temel koşullarından biri, nitelikli insan gücüne sahip olmaktır. İş dünyasının ihtiyaç duyduğu bu nitelikli insan gücünün yetiştirilmesinde mesleki ve teknik eğitim çok büyük öneme sahiptir (1). Öğrencilerin mesleki beceri anlamında öğrenme süreçlerini tamamlaması, teorik bilgilerin laboratuvarında uygulamalar ile desteklenmesi, iş sahasındaki talebi karşılayabilir donanımda yetişmesi ve eğitim kalitesini artırması açısından da meslek yüksekokullarında (MYO) uygulama eğitimlerinin yeterliliğinin ve etkin olarak yapılabilirliğinin gözden geçirilmesi gerekmektedir (2).

Özellikle Covid-19 pandemi dönemi, öğrencilerdeki motivasyon eksikliğini tetiklemiştir. Bu motivasyon eksikliğine sebep olarak, fiziki eğitim ortamından uzak kalmanın yanında Abraham Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisinde olduğu gibi, motivasyon sağlayan olguların başında ait olma, sevgi ihtiyacı, güvenlik ve saygı görme ve kendini gerçekleştirme ihtiyacı gelmektedir (2). Meslek yüksekokullarında iki yıllık hızlı ve yoğun eğitim dönemine sahip olmaları, öğrencilerin aidiyet duygusunun oluşmasını olumsuz etkilerken, hızlı ve yoğun bir eğitim programı altında ezilmektedirler (3). Uygulama becerilerinin gelişmesi teorik bilgilerin resmedilmesi ve öğrenilmesini kolaylaştırıcı bir faktör olarak görülmelidir (4). Meslek yüksekokullarında kalitenin sağlanabilmesi için öğrenci memnuniyet anketlerinin değerlendirilerek iyileştirmelerin yapılması, beklenti ve ihtiyaçlarının karşılanması gerektiğini ayrıca, teorik eğitimden daha çok, uygulamalı eğitime önem verilmesi gerektiği belirtilmektedir (5). Mesleki eğitimleri sırasında, uygulayarak öğrenmenin mesleki özgüvenlerini arttırdığı, pratik bilgilerin kazanılması için faydalı olduğu ve öğrenmeyi kolaylaştırdığı belirtilmektedir (Tablo. 1).

Çin'in Wuhan şehrinde 1 Aralık 2019 tarihinde ilk Covid-19 vakası görüldükten sonra (6), Dünyada ve Türkiye'de etkisini sürdüren Covid-19 ile birlikte olumsuz etkilenen konuların başında eğitim gelmektedir. Mart 2020 tarihinden itibaren yüz-yüze eğitime ara verilerek, online eğitim için alt yapı hazırlıkları oluşturulmuş, eğitimde yeni kullanılmaya başlanan bir uygulama olan online-eğitim modeline zorunlu olarak geçilmiştir. Covid-19 pandemisi tüm dünyada öğrencileri; hem sağlığı hem de ülke ekonomisini tehdit edici durum karşısında zorlamıştır (7). Online eğitim modelinde motivasyonu olumsuz etkilenen öğrenciler arasında, en belirgin olarak öğrencilerin derslerden kopmaları, mesleki uygulamaları yapamadıkları için öğrenememe

endişesi, mesleki beceri geliştirmede eksiklik ve üniversite ortamından uzak kalmanın motivasyon düşüklüğüne sebep olduğu gösterilmiştir (8).

Makalemizin konusu; iki yıllık meslek yüksekokullarındaki hızlı ve yoğun bilgi ve uygulama becerilerinin kazanılmasını kolaylaştıracak çözüm önerilerine odaklanmaktadır. Mesleki uygulamanın meslek yüksekokullarındaki önemi ve hastaneler ve sağlık merkezlerinde yaşanan sorunlara çözüm üretecek eğitime yardımcı sistemler önerilebilir. Öncelikle mesleki uygulama alanlarında yaşanan sorunları anlamak gerekmektedir.

Mesleki beceri kazanmada en etkili öğrenme metodu uygulayarak öğrenmenin yaygın olarak kullanıldığı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokullarında, Yükseköğretimde Uygulamalı Eğitimler Çerçeve Yönetmeliğinde belirtildiği gibi, Staj, uygulamalı ders ve 3+1 Eğitim sistemi olarak tanımlanan eğitim modellerinden biri seçilerek uygulanmaktadır. Her üç model için de mesleki teorik eğitimlerinin mesleki uygulamalarla desteklendiği görülmektedir. Uygulama alanları olarak belirtilen Devlet Hastaneleri, Üniversite Araştırma ve Uygulama Merkezleri, diğer Sağlık Merkezlerinde mevcut sorunların en önemlisi uygulama alanlarındaki hasta yoğunluğu ve yüksek öğrenci sayılarının fazlalığıdır. Pandemi döneminde henüz aşı yaygınlaşmadan önce, öğrencilerin sahada bulunması riskli görülerek, kendi istekleri dışında uygulama alanlarındaki eğitim zorunluluğu üniversitelerce kaldırılmış ve uzaktan eğitim modeline geçilmiştir. Alanda uygulama dersleri ve stajlar bazı programlar için tamamen online ödev şekline dönüştürülmüş, bazı programlar için de kısmen yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda pandemi dönemi uygulamaya gidemeyen öğrencilerde, mesleki yetersizlik duygusu gelişerek, motivasyon düşüklüğü ve mesleki güdülenmede değişime neden olduğu saptanmıştır (9).

Özellikle öğrencilerin uygulama alanlarında pandeminin normalleşme süreçlerinde ve salgınlarda tıbbi güvenliği ve mesleki başarısı için, uygulayacağı teknik ve pratik bilgilerin önceden yardımcı eğitim materyalleriyle (online eğitim modülleri, atölye ve laboratuvar çalışmaları) desteklenmesi ve bu konuda pratiklik kazanması, mezuniyet sonrası uygulamalarda tıbbi hata oranını düşüreceğinden oldukça avantajlı gözükmektedir (10). Ulusal Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulları Koordinatörlüğüne yapılan sempozyumlarda en önemli ortak problem olarak saptanan; fiziksel alt yapı eksikleri, öğrenci-öğretim elemanı arasındaki etkin iletişim ve eğitim kalitesinde standartlara ulaşılmasını geciktirmektedir (1). Bu amaçla, üniversite ve kurumlarda online eğitimi destekleyici yardımcı reformlar yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Güncel koşullarda, Yükseköğretim Kurumu (YÖK) tarafından yayınlanan normalleşme sürecinde eğitim güvenliği kılavuzunda belirtildiği üzere, yükseköğretimde eğitime hibrit model olarak tanımlanan; yüz-yüze ve uzaktan eğitim şeklinde karma bir model uygulanmaktadır. Bu süreçte sağlık

eğitimi açısından öğrencilerin eğitiminde mesleki motivasyonu arttırıcı uygulamalara ihtiyaç vardır.

Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda, Mesleki uygulama/Stajın eğitime katkısı ve Covid 19 Pandemisi sırasında eğitim motivasyonu konusunda yapılan ğrenci anket verileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

2. Gereç ve Yöntem

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu bünyesinde uygulanan anket katılımı 444 ğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Microsoft forms üzerinden online olarak düzenlenen anket 04-11 Kasım 2021 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

Ankette değerlendirilen 22 sorunun leklendirilmesi, Cronbach's Alpha istatistiği kullanılarak yapılmış ve genel olarak literatürde kabul görülmüş değer 0,7 nin üzerinde olması şeklinedir (11). Güvenilirlik testlerinde anket sorularımız için bulunan bu değer 0,96 olarak analiz edilmiştir. Ankette, ğrencilerin Mesleki uygulama/Staj hakkında gdmlenmelerini (1-19) ve Covid 19 pandemi döneminde eğitim motivasyonlarını (20-22) lmek amacıyla 22 soruluk anket düzenlenmiştir. Öğrenci görüşleri 5’li likert ile puanlanmıştır. (Hiç katılmıyorum: 1; Katılmıyorum:2; Kararsızım:3; Katılıyorum:4; Kesinlikle katılıyorum:5). Anket değerlendirmesinde; yüzde değerlerini yansıtan; 4 ve 5 puanlamalarının toplamı ve yüzde olarak ifadeleri tabloya yansıtılmıştır. 3 numaralı kararsız seçeneğini işaretleyenler ayrıca değerlendirilmiştir.

Araştırma Helsinki Deklarasyonu gereğince gönüllülük esasına uygun olarak yapılmıştır.

3. Veri Analizi

Veriler SPSS 26.0 programı kullanılarak lineer regrasyon analizi yapılmıştır. Tanımlayıcı testlerden yüzde ve ANOVA istatistiği kullanılarak ğrenci yanıtları değerlendirilmiştir.

4. Bulgular

Tablo 1’e göre; öğrencilerin % 59’u, kayıtlı bulunduğu programa bilgi sahibi olarak geldiğini ve % 22’si ise kararsız olduğunu belirtmektedir. Mesleki uygulama eğitimi/stajın teorik bilgiyi tamamlayıcı olduğunu (%88), ders konularının daha iyi öğrenilmesini sağladığını (%85), eğitim kalitesini arttırdığını (%90) göstermektedir. Anket sonuçları, stajın iş bulmayı kolaylaştırıcı etkisi olduğunu (% 81) ve stajın zorunlu olması gerektiğini (%86); mesleki uygulama/stajın iş hayatı konusunda zgven arttırdığını (%79), mesleki görev ve sorumluluklarını öğrettiğini (%85), iletişim

yeteneğine katkı sağladığını (%79) göstermektedir. Ayrıca sonuçlar; mesleki uygulama sırasında kurumun bir çalışanı olarak hissettiğini (%67), mesleki uygulama/stajın problem çözme yeteneğini geliştirdiğini (%69), kişisel gelişim ve kariyer planlamalarına olumlu katkı sağladığını (%79), mesleki uygulama/stajın üniversiteye aidiyet güdümü geliştirdiğini (%76) göstermektedir. Anket sonuçları Covid-19 ile ilgili olarak; pandemi sürecinde online/çevrimiçi eğitimi %29'u oranında yeterli bulurken, %15'inin kararsız kaldığını göstermektedir. Pandemi döneminin öğrencilerin eğitim motivasyonunu %29 oranında olumlu etkilediği ve %15'i kararsız olduğunu; bu sürecin eğitim motivasyonunu %17 oranında olumsuz etkilediğini ve %13'ünün kararsız kaldığını belirtmektedir.

Günümüzde eğitim ve öğretim sürecinde farklı teknolojilerin kullanılmasıyla birlikte özellikle sağlık alanında klinik becerinin geliştirilmesi ve yetkinlik kazanması için geliştirilen yöntemlerden birisi de simülasyondur. Simülasyon, öğrencinin meslek hayatında uygulayacağı gerçek koşulları yansıtan bir ortamda, gerçek hata yapma riski olmadan sanal deneyim kazandığı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (12). Özellikle Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu İlk Acil Yardım Programında öğrencilerin maket üzerinde, öğrencilerin bilişsel, duyuşsal ve psikomotor öğrenme becerilerini geliştirmeyi sağlayan Simülasyon Merkezleri yaygınlaşmaktadır. Bu merkezlerin avantajları olduğu kadar, maliyet, uygun alan, öğrenci yoğunluğundan kaynaklanan kullanım problemleri ve pandemi gibi toplum sağlığını tehdit eden dönemlerde kullanılamamaları gibi dezavantajları da mevcuttur. Günümüzde kullanılmaya başlanan; Midwifery Nursing, Midwifery Educator, Bishop Score Calculator, Midwifery Quiz, Guide to Clinical Midwifery gibi mobil uygulamalar mevcuttur.(13). Simülasyon destekli mesleki uygulamaların eğitime entegre bir şekilde yürütülmesinin, eğitsel yöntem ve teknikleri, simülasyon araçlarını tanımaya ve öğrenmeye katkı sağlayarak mesleki açıdan fayda sağlayacak uygulamaların gerçekleştirilmesine olanak tanıdığı belirtilmiştir (14). Sağlık alanında simülasyon eğitimlerinin nitelikli, teknolojik ve donanımlı sağlık personellerinin iş gücü sayesinde hastanelerde ve diğer özel kuruluşlarda başarılı hizmetlerin sunulmasına önemli oranda katkı sağlayacağı ön görülmektedir. Öğrenciler mesleki hayatlarından önce birçok farklı senaryo ile temellendirilen simülasyon uygulamaları ile gerçek çalışma ortamını kavrayarak mesleki beceri eğitimlerini daha ileri seviyelerde gerçekleştirebildikleri görülmüştür (15). Dolayısıyla, özellikle hastane gibi mesleki uygulama alanlarında öğrenci sayı ve hasta yoğunluğundan kaynaklanan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulları öğrencileri için uygulama ile ilgili öğrenimlerini geliştirici maksimum tecrübe kazanmalarını ve bunu arttırmaya dayalı hedefler geliştirebildiği online simülasyon programlarına önemli ölçüde gereksinim duyulmaktadır.

Çalışma hayatında hastaya karşı doğru ve etkili hizmeti sunan sağlık zincirindeki en önemli taraf olarak bilinen yardımcı sağlık personelleri doğrudan hastayla temas halinde olduğu düşünüldüğünde simülasyon eğitimi bir olgu ya da problem üzerinden, farklı ortam ve yöntemlerle; öğrencilerin bir konu hakkındaki görüşleri, farklı bakış açısı ya da noktalarını anlamalarını geliştirmek amaçlı, öğrenci katılımıyla olgu çözümü ile ilerlediği, iletişimi ve değişen koşullar altında karar verme becerilerini geliştirdiği, birlikte çalışmanın sağlayacağı hız ve doğru yaklaşımlar sayesinde bilişsel olarak kavramanın gerçekleştiği ve teorik bilgilerin ise uygulama senaryolarının sonucunda çözümlendiği belirtilmiştir (16). Dolayısıyla simülasyon temelli uygulamaların yaygınlaşmasıyla SHMYO'larda eğitim kalitesinde ve akademik başarıda artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (17). Bu sebeple, eğitimde özellikle insan hayatının söz konusu olduğu alanlarda, mesleki uygulamanın gerçekleştirilebileceği simülasyon programları gelecek vaat etmekte ve eğitimde içine düşülen zorlukların hafifletilmesi için tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık eğitiminde zaruri bir ihtiyaç haline gelmiştir.

Sadece online eğitimde teorik derslerin yapılabilmesini sağlayan platformlar ve online sınav platformları, alanda uygulamanın çok önemli olduğu sağlık eğitimi için yeterli olmamakla birlikte, video ve bire-bir eğitim tekniklerin uygulanmasını destekleyecek online program alt yapılarıyla güçlendirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde ve dünyada Tıp Eğitimi ve Acil Uygulamalar için oluşturulan sınırlı sayıdaki simülasyon merkezlerinin yaygınlaştırılması için gereken finansal ihtiyaçların oldukça yüksek olması ve gerekli alt yapı ve fiziki imkanlar düşünüldüğünde, online simülasyon eğitim platformlarının genişletilmesi ve detaylandırılması daha kısa sürede kullanıma sunulabileceği için tercih edilebilir. Eğitimde, özellikle sağlık hizmetlerinde özelleştirilmiş video oyunları, sanal hasta uygulamaları, eğitim video kayıtları gibi teknoloji içeren online eğitim uygulamalarına daha fazla yer verilmelidir (18). Bu teknolojiler öğrencilerin mesleki uygulama alanlarında özellikle hastane ve sağlık merkezlerindeki hastane enfeksiyon riskleri açısından güvenli bir şekilde öğrenme hedeflerine ulaşmalarını sağlarken, alan içi uygulamalar öncesi bilgi ve becerilerinin eksiksiz olmasına katkıda bulunarak, tıbbi hataların azaltılmasına yardımcı olmaktadır.

Tablo 1: Staj/Uygulama eğitimi ve pandemi dönemi online eğitim değerlendirmesi, öğrenci anket sonuçları

	CİNSİYET	N	%		p
	Kadın	346	77,4		
	Erkek	98	22,6		
	TOPLAM	444			
		(4+5)*		3*	
1	Okuduğum programı önceden bilgi sahibi olarak tercih ettim.	262	59	100 (%22)	p<0,01
2	Mesleki uygulamalar/Staj teorik ders konularını daha iyi kavramamı sağladı	377	85	42 (%9)	p<0,01
3	Mesleki uygulamaların/Stajın yükseköğretimde tamamlayıcı bir eğitim olduğunu düşünüyorum	394	88	33 (%7)	p<0,01
4	Mesleki uygulamalar/Staj eğitim kalitesini arttırmaktadır.	402	90	27 (%6)	p<0,01
5	Mesleki uygulamalar/Staj pratik bilgilerimi arttırdı	379	85	43 (%10)	p<0,01
6	Mesleki uygulama/Satajın eğitim için faydalı olduğunu düşünüyorum.	404	90	30 (%7)	p<0,01
7	Mesleki uygulamaların/Stajın iş bulma konusunda avantaj sağlayacağını düşünüyorum.	362	81	50 (%11)	p<0,01
8	Stajın mesleki eğitim için zorunlu olması gerektiğini düşünüyorum.	385	86	35 (%8)	p<0,01
9	Mesleki uygulamalar/Staj iş hayatı konusunda özgüvenim arttı.	353	79	68 (%15)	p<0,01
10	Mesleki uygulamalar/Staj mesleki görev ve sorumluluklarımı öğrenmemi sağladı.	378	85	48 (%11)	p<0,01
11	Mesleki uygulamalar/Staj mezuniyet alanım ile ilgili teorik bilgiyi uygulama imkanı sağladı.	352	79	61 (%14)	p<0,01
12	Mesleki uygulamalar/Staj mesleki görev ve sorumluluk bilincimin oluşmasına katkı sağladı.	379	85	49 (%11)	p<0,01
13	Mesleki uygulamalar/Staj iletişim yeteneğime katkı sağladı.	347	79	64 (%14)	p<0,01
14	Staj uygulamasının eğitim için gerekli olduğunu düşünüyorum.	396	89	31 (%7)	p<0,01
15	Mesleki uygulamalar/Staj süresince kurumun bir personeli gibi hissettim.	299	67	91 (%20,4)	p<0,01
16	Mesleki uygulamalar/Staj problem çözme yeteneğimi geliştirdi.	310	69	94 (%21)	p<0,01
17	Mesleki uygulamaya/Staja gittiğim için memnunum.	376	84	44 (%9,8)	p<0,01
18	Mesleki uygulamalar/Staj kişisel gelişimim ve kariyer planlamalarıma olumlu katkı sağladı.	353	79	65 (%15)	p<0,01
19	Mesleki Uygulamalar üniversitemize aidiyet hissime katkı sağladı.	340	76	70 (%16)	p<0,01
20	Covid-19 Pandemi sürecinde online eğitimi yeterli buluyorum.	160	29	68 (%15)	p<0,01
21	Covid-19 pandemi sürecinde evde geçirdiğim sürelerin eğitim motivasyonumu olumlu etkiledi	285	29	69 (%15)	p<0,01
22	Covid-19 pandemi sürecinde evde geçirdiğim sürenin mesleki eğitim motivasyonumu olumsuz etkiledi	100	22	68 (%15)	p<0,01

(4+5)*: %'li likert yönetminde 4: Katılıyorum, 5: Kesinlikle katılıyorum seçeneklerinin olumlu güdülenmeyi yansıtan değerleri toplamını ifade eder.

Teşekkür

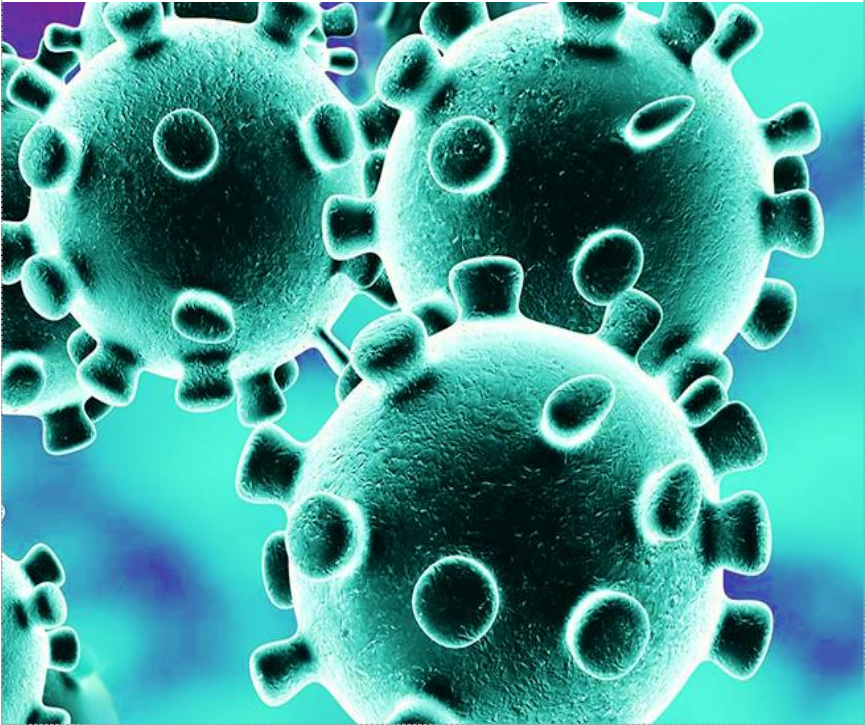
Bu çalışmanın yazımı sırasında yorumlarıyla bize destek veren Trakya Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi UNESCO Eğitimde Kalite ve Dijital Dönüşüm Kürsüsü başkanı Dr. Öğr. Üyesi Erdem DEMİRÖZ'e, anket hazırlanmasında emeği geçen Öğr. Gör. Şevki Kiremitçioğlu' na ayrıca Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim elemanlarına ve ankete gönüllülük esasına göre katılım sağlayan öğrencilerimize teşekkür ederiz.

5. Referanslar

- Castro, M. A. B. E. & Lucchetti, G. (2020). Simulation in healthcare education during and after the covid-19 pandemic. *Simulation in Healthcare*, 15(4), 298-299. doi: 10.1097/SIH.0000000000000492.
- Daştan, K., Güder, A., Yılmaz, T. & Yıldırım, A. D. (2021). Avrasya Üniversitesi Sağlık Eğitiminde Simülasyon Ulusal Kongresi (Ses 2021) Bildiri Kitabı, ISBN 978-605-74827-3-0.
- Deniz, S. (2017). Sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu öğrencilerinin simülasyon uygulamalarının eğitime katkısı ile ilgili görüşleri. *Euras J. Fam Med*, 6(3), 127-131.
- Dieckmann, P., Friis, S. M., Lippert, A. & Østergaard, D. (2012). Goals, success factors, and barriers for simulation-based learning: A qualitative interview study in health care. *Simulation & Gaming*, 43(5), 627-647. doi:10.1177/1046878112439649.
- Djakasaputra, A., Wijaya, O. Y. A., Utama, A. S., Yohana, C., Romadhoni, B. & Fahlevi, M. (2021). Empirical study of Indonesian SMEs sales performance in digital era: The role of quality service and digital marketing. *International Journal of Data and Network Science*, 5(3), 303-310.
- Göriş, S., Bilgi, N. & Bayındır, S. K. (2014). Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(2), 25-29.
- Kahraman, M. E. (2020). Covid-19 salgınının uygulamalı derslere etkisi ve bu derslerin uzaktan eğitimle yürütülmesi: Temel tasarım dersi örneği. *Medeniyet Sanat - İMÜ Sanat Tasarım ve Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 6(1), 44-56.
- Karatuzla, M. & Bağcı, E. (2020). Evaluation of practice internship of health vocational school students in terms of quality and productivity. *Journal of Health Services and Education*, 4(1), 1-7. doi: 10. 35333/JOHSE.2020.188.

- Khalili, H. (2020). Online interprofessional education during and post the covid-19 pandemic: A commentary. *J. Interprof Care*, 34(5), 687-690. doi: 10.1080/13561820.2020.1792424.
- Kılıç, Y. & Ercan, Y. (2018). Meslek yüksekokulu öğrencilerinin perspektifinden mesleki eğitime ilişkin bir durum çalışması. *Academia Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 2018, 3(1), 1-16.
- McDonald, L. T. (2020). Healing after covid-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 320(2), L257-L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.
- Mıdık, Ö. (2016). Tıp eğitiminde olgu yazımı ve kullanımı. *Nobel Med.*, 12(3), 5-11.
- Mıdık, Ö. & Kartal, M. (2010). Simülasyona dayalı tıp eğitimi. *Marmara Medical Journal*, 23(3), 389-399.
- Özgüler, D., Koca, T., & Özgüler, A. T. (2013). Meslek yüksekokullarında eğitim öğretim süresinin irdelenmesi. *Electronic Journal of Vocational Colleges- Aralık 2013, UMYOS Özel Sayı*, 1-4.
- Palancı, Ö. & Palancı Ay, Ö. (2021). Sağlık alanında simülasyon eğitimine genel bir bakış. *Hastane Öncesi Dergisi*, 6(1), 87-93.
- So, H. Y., Chen, P. P., Wong, G. K. C. & Chan, T. T. N. (2019). Simulation in medical education. *J. R. Coll Physicians Edinb*, 49(1), 52-57. doi: 10.4997/JRCPE.2019.112. PMID: 30838994.
- Taş, A. S. & Dalcalı, B. K. (2021). Covid-19 pandemisi döneminde hemşirelik öğrencilerinde mesleki güdülenme. *Acıbadem Univ. Sağlık Bilim. Derg.*, 12(2), 418-424.
- Taştan, R. (2017). Türkiye’de önlisans sağlık meslekleri eğitimi 35 yaşında: Sevgiçiçeği açan tarlalardan, portakal çiçeği kokan bereketli topraklara kısa bir sağlık meslekleri eğitimi tarihi yolculuğu. *Marmara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1(1), 1-12. doi: 10.26567/marsag.201713005.

CHAPTER 34



**The Relationship of Athletic Skill and Genetic
(Soner Akkurt)**

The Relationship of Athletic Skill and Genetic

Soner Akkurt

*Erciyes University, Faculty of Medicine,
Department of Sports Medicine, Kayseri, Turkey,
E-mail: drsonerakkurt@hotmail.com*

1. Introduction

Today, wars of between countries have been replaced by sports competitions. For this reason, countries are doing everything to bring successful athletes to the sports arena. In order to be a successful athlete, it is necessary to have some skills and to start a good education from a young age. In the selection of athletes, they use some skill tests as well as the observations of the coaches. These tests generally include tests such as anthropometric measurements, endurance, anaerobic capacity, vertical jump, and muscle strength (Ali, 2011). In addition, test batteries that measure the skill of the athlete are also used. Test batteries include features such as balance, coordination, and correctness of the given movement.

Whether the athletic skill is genetically or after training is still a matter of debate among sports scientists. The saying "Champions are born" still holds true today. Because it is a known fact that there is a limit in the development of athletic performance and this limit can not be exceeded no matter how much training is done (Tucker and Collins, 2012). This shows that some genetic characteristics are effective in athletic success (Drozdovska et al., 2013). However, it is a well-known fact that a single gene can not be effective in this success.

It is known that the human genome is 99% identical. It is stated that the most important factor in the emergence of differences between people is single nucleotide polymorphism (SNP). It is known that there are approximately 10 million SNPs in the human genome (Goldstein and Cavalleri, 2005). It has been thought that some of these SNPs may be related to sportive skill and many studies have been conducted. It has been determined that as a result of SNPs, changes occur in the expression of many genes and some behavioral, physiological and cognitive changes occur in humans (Greenwood and Parasuraman, 2003).

2. The Relationship of Physiological Properties and Genetic in Athletes

Parameters such as endurance (VO₂ max), muscle strength, flexibility, balance, coordination, agility and speed determine the physiological performance of athletes. Many studies have been conducted on the genetic properties of these parameters and their relations with some genes have been determined. In studies on the angiotensin-converting enzyme gene (ACE), it was found that the DD genotype was higher in athletes with good endurance (Amir et al., 2007) and lower in strength athletes (Jacob et al., 2018). The I allele of ACE was found to be high in Spanish elite male cyclists and handball players (Jacob et al., 2018). The ID allele was higher and the DD allele was lower in Lithuanian football players (Jacob et al., 2018). ACTN3 gene RR genotype was found to be higher in football players than in the control group (Santiago et al., 2008). In power sports, the XX genotype was low and the RR genotype was high (Eynon et al., 2012; Kim et al., 2014). In the study on the ADRB1 gene, the C allele was found to be high in those with high VO₂ max value, and the G allele was found to be high in those with low VO₂ max value (Hagberg et al., 2001). In studies on the peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha gene (PPARGC1A), the GG genotype was found to be high in endurance athletes and in speed athletes, and the A allele was found to be low (Jacob et al., 2018), PPARG Ala allele was found to be high in Ukrainian athletes who require power and strength (Drozdovska et al., 2013). It has been found that the AA allele of the PPARGC1A gene correlates with high VO₂ max values in European men (Jacob et al., 2018).

3. The Relationship of Skill and Genetic in Athletes

Although the number of publications examining the relationship between the physiological characteristics of athletes and genetics has increased recently, the number of publications investigating the genetic relationship between athletic skills is few. In this area, there are studies on the relationship between BDNF, COMT and DRD2 genes and athletic skills.

3.1. BDNF Gene

The most researched gene is BDNF (Brain derived neurotrophic factor) in this area. The BDNF gene controls the BDNF protein, which is a neurotrophin (Cunha et al., 2010; Jacob et al., 2018). It is stated that different exons of the BDNF gene synthesize different proteins (Cunha et al., 2010). The BDNF protein is synthesized from proBDNF and exerts its effects via tropomyosin related kinase (TrkB) and p75 neurotrophin receptor (p75 NTR) (Reichardt, 2006). Neurotrophins are very important substances for the survival, development, synapse formation and synaptic plasticity of neurons (Reichardt, 2006). BDNF plays an important role in the survival and

protection of neurons in the central nervous system, differentiation of neurons, synaptogenesis and synaptic plasticity in learning and memory (Cunha et al., 2010). It is stated that BDNF plays a critical role in long-term potentiation (LTP) (strengthening of synapses using recently learned movement patterns) and synaptic plasticity (changes in neuronal connections that allow newly learned things to be stored in long-term memory) (Cunha et al., 2010). In addition, it is suggested that BDNF plays an important role in axonal pathway finding and activity-dependent synaptic plasticity (Zhang and Poo, 2002). BDNF plays an important role in the differentiation of neurons and prolonging their life span (Reichardt, 2006). In addition, BDNF plays a functional role in increasing long-term potentialization in the hippocampus (Korte et al., 1995). It was determined that some regeneration markers in the muscle and fibrillary regeneration were decreased in BDNF protein deficient mice, and it was determined that BDNF given externally to these mice accelerated the regeneration. Accordingly, it has been stated that BDNF plays a role in muscle regeneration as well as nerve plasticity and regeneration (Clow and Jasmin, 2010).

Studies on exercise and BDNF have shown that exercise increases the level of BDNF, and as exercise intensity increases, the level of BDNF increases (Babaei et al., 2013; Babaei et al., 2014; De Smedt et al., 2007; Griffin et al., 2011; Helm et al., 2017; Jiménez-Maldonado et al., 2018; Van Cutsem et al., 2015; Zoladz et al., 2008). It is also stated that physical activity reduces the risk of developing neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and dementia (Blondell et al., 2014). It has been observed that exercise and balance training increase BDNF levels in elderly individuals (Forti et al., 2015; Kubica et al., 2019). It has been observed that aerobic exercise prevents or even reverses the deterioration of hippocampus functionality in late middle age, and preserves memory, and a positive correlation between hippocampus functions and BDNF levels has been found (Erickson et al., 2011). It is stated that exercise also reduces the decrease in hippocampal volume due to aging (Firth et al., 2018). Studies in the elderly have found that aerobic exercise increases BDNF levels (Birinci et al. 2019). In a study conducted on competitive sprinters at national and international level, it was determined that basal BDNF levels were higher than sedentary, and international sprinters were higher than those at national level (Correia et al., 2011). On the contrary, it was found that the basal BDNF values of table tennis players who train regularly are lower than those of sedentary (Kim, 2016). Again, in a study comparing the basal BDNF levels of athletes and sedentaries, it was found that the values of sedentary people were higher, and it was observed that the values of both groups increased after aerobic and anaerobic training (Babaei et al., 2014). There is also a study showing that basal BDNF levels do not change after 12 weeks of aerobic exercise (Williams & Ferris, 2012).

There are a limited number of studies showing the relationship between BDNF and athletic skill. It was determined that BDNF levels increased in men and women after judo-specific training and after maximum incremental ramp exercise in judo athletes, and this increase was higher in judo-specific training (Schor et al., 2019). The higher BDNF increase in judo-specific training was explained by the fact that these trainings included skill patterns. Likewise, it was observed that badminton training increased BDNF levels more than running training (Hung et al., 2018).

Substitution of methionine for valine in the BDNF gene is defined as the val66met polymorphism. Carriers of the val66met polymorphism have shown a reduction in activity-related BDNF secretion (de las Heras et al., 2020). In the study of Sanchez et al. on 144 healthy pilots, it was found that the standardized flight simulator scores of the val66met (rs6265) polymorphism in the BDNF gene were low. In addition to low scores, it was determined that there was a decrease in hippocampal volume and it was suggested that BDNF was associated with skill (Sanchez et al., 2011). It is stated that there is a decrease in BDNF availability in val66met carriers, and accordingly cognitive functions decrease (Brooks et al., 2014). Fritsch et al. observed that there was an increase in BDNF secretion and TrkB activation with direct electrical stimulation, and they observed that this increase led to an increase in synaptic plasticity and increased motoric learning skills. In addition, it is stated that there is a decrease in the motoric learning ability of BDNF due to activity in the BDNF val66met polymorphism (Fritsch et al., 2010). Kleim et al. determined that training-related motoric learning levels were lower in the val66met polymorphism of the BDNF gene than in those without polymorphism, thus BDNF was an important mediator in experiential learning (Kleim et al., 2006). Morin-Moncet et al. found that short-term motoric learning and interhemispheric transfer were weaker in the BDNF gene val66met polymorphism (Morin-Moncet et al., 2014). According to these results, it is seen that the BDNF protein secreted by the BDNF gene is an important substance in newly learned skills and memory of these skills, and this process is partially impaired in val66met carriers. It has been found that exercise increases cognitive functions more in val66val carriers than in val66met polymorphism (Liu, Li, Colton, Ge, & Li, 2020). In a study conducted in the elderly, it was observed that val66val carriers benefited more from exercise than those with val66/met polymorphism (Canivet et al., 2015). In a study conducted in basketball players, it was suggested that the val66met allele achieved lower scores after basketball shooting exercise than the val66/val allele, and this was associated with learning (Deveci et al., 2020). Although there is insufficient evidence that val66met carriers are more difficult to learn, it is accepted that learning is more difficult in those with the val66met polymorphism (de las Heras et al., 2020).

3.2. DRD2, COMT Genes

Other genes studied related to the genetic relationship of skill are the DRD2 (Dopamine receptor D2) gene and the COMT (Catechol-O-methyltransferase) gene. Performing newly learned skills without errors and quickly is defined as sequential motoric learning (Doyon J., 2008). Accurate and fast hand movements while playing the guitar, hand and foot movements while driving, ball control while playing football and dribbling can be given as examples of sequential motoric learning. Learning sequential movements is associated with corticostriatal pathways (Rieckmann A., 2010) and visuospatial working memory capacity (Bo & Seidler, 2009). Dopamine is used as a neurotransmitter in corticostriatal pathways (Noohi et al., 2014). It has been suggested that genetic variations in the COMT and DRD2 genes are effective in cortical and striatal dopamine availability. COMT is an enzyme that ensures the elimination of dopamine. It has been reported that carriers of homozygous COMT val158met (rs4680) polymorphism show lower COMT levels than heterozygous met-val or val-val carriers, thus reducing the breakdown of dopamine, resulting in higher levels of dopamine in the cortical and prefrontal areas (Dennis et al., 2010.). Likewise, it was determined that homozygous carriers of the DRD2 G allele show higher striatal dopamine levels than carriers of the T allele (Noohi et al., 2014). Sequential learning and complex movements and performing them quickly without errors were better in COMT met-met carriers, but lower in val-met and val val carriers. Likewise, it was determined that carriers of the DRD2 GG allele achieved better learning outcomes than carriers of the TT allele (Noohi et al., 2014). It has been determined that homozygous C carriers with the C957T polymorphism (rs6277) in the DRD2 gene show better motoric learning (Huertas et al, 2012).

4. Summary

As a result, it is not correct to claim that only genetic characteristics determine athletic skills.

The training performed by the athlete, environmental and epigenetic factors have the potential to affect athletic skills. More studies are needed on athletic skill and genetic traits.

5. Referencess

- Ali, A. (2011). Measuring soccer skill performance: a review. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 21(2), 170-183.
- Amir, O., Amir, R., Yamin, C., Attias, E., Eynon, N., Sagiv, M., Meckel, Y. (2007). The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Experimental Physiology* 92(5), 881-886.

- Babaei, P., Azali Alamdari, K., Soltani Tehrani, B., & Damirchi, A. (2013). Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum brain derived neurotrophic factor and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 53(4).
- Babaei, P., Damirchi, A., Mehdipoor, M., & Tehrani, B. S. (2014). Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. *Neuroscience Letters* 566.
- Birinci, Y. Z., Sahin, S., Vatansever, S., & Pancar, S. (2019). The Effect of Physical Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Elderly: a Systematic Review of Experimental Studies. *Turkish Journal of Sports Medicine* 54(4), 276–287.
- Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health* 14(1), 1–12.
- Brooks, S. J., Nilsson, E. K., Jacobsson, J. A., Stein, D. J., Fredriksson, R., Lind, L., & Schiöth, H. B. (2014). BDNF polymorphisms are linked to poorer working memory performance, reduced cerebellar and hippocampal volumes and differences in prefrontal cortex in a Swedish elderly population. *PLoS ONE* 9(1).
- Bustin, S. A., Benes, V., Garson, J. A., Helleman, J., Huggett, J., Kubista, M., Vandesompele, J. (2009). The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. *Clin Chem* 55(4):611-22
- Canivet, A., Albinet, C. T., André, N., Pylouster, J., Rodríguez-Ballesteros, M., Kitzis, A., & Audiffren, M. (2015). Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. *European Review of Aging and Physical Activity* 12(1).
- Clow, C., Jasmin, B. J. (2010). Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration, *Molecular biology of the cell* 21(13), 2182-2190.
- Correia, P. R., Scorza, F. A., Da Silva, S. G., Pansani, A., Toscano-Silva, M., De Almeida, A. C., & Arida, R. M. (2011). Increased basal plasma brain-derived neurotrophic factor levels in sprint runners. *Neuroscience Bulletin* 27(5), 325–329.
- Cunha, C., Brambilla, R., Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in molecular neuroscience* 3, 1.

- de las Heras, B., Rodrigues, L., Cristini, J., Weiss, M., Prats-Puig, A., & Roig, M. (2020). Does the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Modulate the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognition? *Neuroscientist* 1073858420975712.
- De Smedt, T., De Jong, A., Van Leemput, W., Lieven, D., & Van Glabbeek, F. (2007). Lateral epicondylitis in tennis: Update on aetiology, biomechanics and treatment. *British Journal of Sports Medicine* 41(11), 816–819.
- Deveci, S. (Şule), Matur, Z., Kesim, Y. (Yeşim), Senturk (Şentürk), G. (Gökçe), Sargın-Kurt, G. (Gülcan), Ugur (Uğur), S. A., & Oge (Öge), A. E. (2020). Effect of the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism on sensory-motor integration during a complex motor learning exercise. *Brain Research* 1732.
- Drozdovska, S. B., Dosenko, V. E., Ahmetov, I. I., Ilyin, V. (2013). The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians, *Biology of sport* 30(3), 163.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(7).
- Eynon, N., Ruiz, J. R., Femia, P., Pushkarev, V. P., Cieszczyk, P., Maciejewska-Karłowska, A., Birk, R. (2012). The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PloS one* 7(8), e43132.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66(2), 198-204.
- Goldstein, D. B., Cavalleri, G. L. (2005). Understanding human diversity. *Nature* 437(7063), 1241-1242.
- Greenwood, P. M., Parasuraman, R. (2003). Normal genetic variation, cognition, and aging. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 2(4), 278-306.
- Griffin, É. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O'Mara, S. M., & Kelly, Á. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology and Behavior* 104(5).

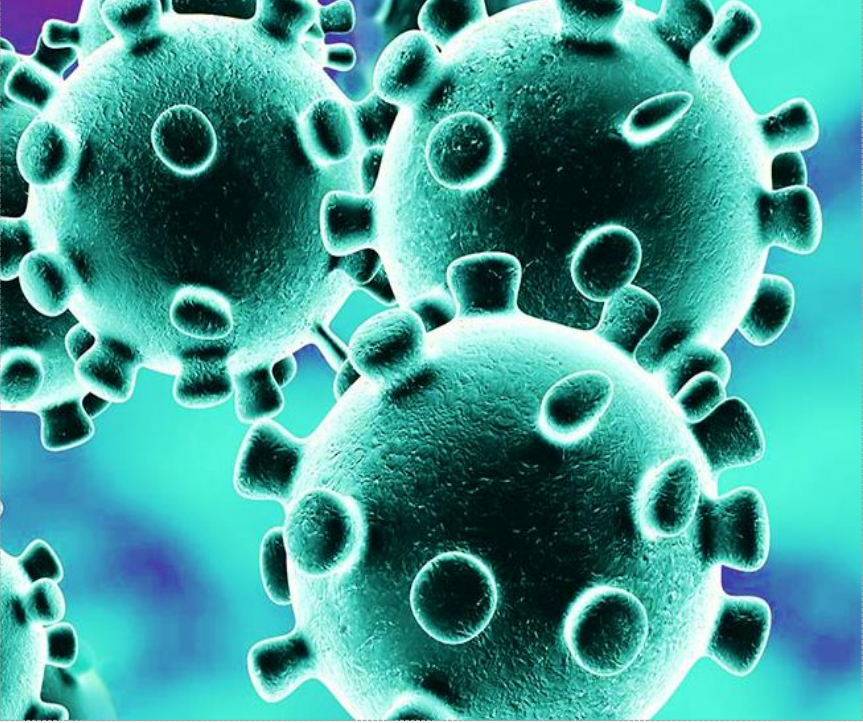
- Hagberg, J. M., Moore, G. E., Ferrell, R. E. (2001). Specific Genetic Markers of Endurance Performance and O₂max, Exercise and sport sciences reviews 29(1), 15-19.
- Helm, E. E., Matt, K. S., Kirschner, K. F., Pohlig, R. T., Kohl, D., & Reisman, D. S. (2017). The influence of high intensity exercise and the Val66Met polymorphism on circulating BDNF and locomotor learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 144.
- Hung, C.-L., Tseng, J.-W., Chao, H.-H., Hung, T.-M., & Wang, H.-S. (2018). Effect of Acute Exercise Mode on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Task Switching Performance. *Journal of Clinical Medicine* 7(10).
- Jiménez-Maldonado, A., Rentería, I., García-Suárez, P. C., Moncada-Jiménez, J., & Freire-Royes, L. F. (2018). The impact of high-intensity interval training on brain derived neurotrophic factor in brain: A mini-review. *Frontiers in Neuroscience* Vol. 12.
- Jacob, Y., Spiteri, T., Hart, N. H., Anderton, R. S. (2018). The potential role of genetic markers in talent identification and athlete assessment in elite sport. *Sports* 6(3), 88.
- Kim, H., Song, K. H., Kim, C. H. (2014). The ACTN3 R577X variant in sprint and strength performance. *Journal of exercise nutrition & biochemistry* 18(4), 347.
- Kim, Y. II. (2016). The impact of exercise training on basal bdnf in athletic adolescents. *Journal of Physical Therapy Science* 28(11), 3066–3069.
- Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R., Cramer, S. C. (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature neuroscience* 9(6), 735-737.
- Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H., Bonhoeffer, T. (1995). Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92(19), 8856-8860.
- Liu, T., Li, H., Colton, J. P., Ge, S., & Li, C. (2020). The BDNF Val66Met Polymorphism, Regular Exercise, and Cognition: A Systematic Review. *Western Journal of Nursing Research* 42(8), 660–673.

- Morin-Moncet, O., Beaumont, V., De Beaumont, L., Lepage, J. F., Théoret, H. (2014). BDNF Val66Met polymorphism is associated with abnormal interhemispheric transfer of a newly acquired motor skill. *Journal of neurophysiology* 111(10), 2094-2102.
- Reichardt, L. F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 361(1473), 1545-1564.
- Sanchez, M. M., Das, D., Taylor, J. L., Noda, A., Yesavage, J. A., Salehi, A. (2011). BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. *Translational psychiatry* 1(10), e51-e51.
- Santiago, C., González-Freire, M., Serratos, L., Morate, F. J., Meyer, T., Gómez-Gallego, F., Lucia, A. (2008). ACTN3 genotype in professional soccer players. *British journal of sports medicine* 42(1), 71-73.
- Schor, B., da Silva, S. G., de Almeida, A. A., Pereira, C. A. B., & Arida, R. M. (2019). Plasma brain-derived neurotrophic factor is higher after combat training (Randori) than incremental ramp test in elite judo athletes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 52(4).
- Tucker, R., Collins, M. (2012). What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. *British journal of sports medicine* 46(8), 555-561.
- Van Cutsem, J., Pattyn, N., Vissenaeken, D., Dhondt, G., De Pauw, K., Tonoli, C., Roelands, B. (2015). The influence of a mild thermal challenge and severe hypoxia on exercise performance and serum BDNF. *European Journal of Applied Physiology* 115(10).
- Williams, J. S., & Ferris, L. T. (2012). Effects of endurance exercise training on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Exercise Physiology Online* 15(4).
- Zhang, X. H., Poo, M. M. (2002). Localized synaptic potentiation by BDNF requires local protein synthesis in the developing axon. *Neuron* 36(4), 675-688.
- Zoladz, J. A., Pilc, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of Physiology and Pharmacology* 59(SUPPL. 7).

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 35



**Farklı Diz Patolojilerinde Nöromusküler Egzersiz Eğitimi
(Gülfem Ezgi Özaltın)**

Farklı Diz Patolojilerinde Nöromusküler Egzersiz Eğitimi

Gülfem Ezgi Özeltin
İnönü Üniversitesi,
E-mail: gulfemezgi@gmail.com

1. Giriş

Dejeneratif diz hastalıklarına baktığımızda kıkırdak yapının bozulması, eklem bütünlüğünün bozulması (series 2018), bağ yaralanmaları, ve menisküs problemleri (Ageberg and kinesiology 2002) sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Dizde görülen farklı patolojiler ağrı, fonksiyon kaybı, hareket bozukluğu, yürüme ve denge problemleri gibi bir çok fiziksel koşulları beraberinde getirir (Ageberg and Roos 2015). Kas kuvvet kaybı, denge bozukluğu ve proprioseptif kayıp eklem binen yüklerin yanlış dağılımına neden olur bu da sensorimotor kontrolü yetersiz kılar (Ageberg and kinesiology 2002).

Normal hareket esnasında diz eklemine fonksiyonel stabilitesi sensorimotor sistem tarafından sağlanır. Periferik afferentlerle gelen uyarılar proprioseptif girdiyi oluşturur. Oluşan proprioseptif girdi medulla spinalis, beyin sapı ve serebral korteks de değerlendirilir ve böylece dinamik nöromusküler yanıt ortaya çıkar (Schultz, Miller et al. 1984). Medulla spinalis motor kontrolün ilk seviyesi olarak adlandırılabilir. Medulla spinalise gelen uyarılar spinal refleksler aracılığı ile değerlendirilir. Germe refleksi ile ekstrasfuzal kas lifi, gama refleksi ile de intrafuzal kas lifleri uyarılarak kassal tonus ayarlanır. İkinci seviye olan beyin sapı düzeyinde periferden gelen duysal uyarılar denge ve postural stabilite için değerlendirilir. Nöromusküler kontrolün üçüncü seviyesi olan serebral korteks düzeyinde istemli hareket ve bilinçli vücut farkındalığı oluşturulur (Voight and Cook 2001).

Farklı diz patolojilerine bağlı olarak sensori motor yetersizliği olanlarda nöral inhibisyon nedeniyle kasın uyarılabilirliği azalır. Bu o kasta kuvvet kaybına, anatomik ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir (Stillman 2002). Sensori motor sistemin tüm seviyelerindeki bozukluğun daha iyi anlaşılması ve sensorimotor sistemin iyileştirilip fonksiyonel stabilitenin sağlanması nöromusküler egzersizlere olan ihtiyacı ortaya çıkarmış ve uygulanmasını sağlamıştır (Ageberg and kinesiology 2002) .

1990'larda bağların duysal rolü hakkındaki bilgiler, diz yaralanması olan hastalar için kuvvete dayalı eğitim programlarından nöromusküler eğitim programlarına geçişe yol açmıştır (Nyland, Brosky et al.

1994). Ligamentlerin, kasların sadece pasif eklem stabilitesi için çok önemli olmadığı, aynı zamanda fonksiyonel eklem stabilizasyonunu da sağladığı görülmüştür. Bu nedenle, afferent nöral girdiyi etkin bir şekilde kullanmak ve sensorimotor işlevi geliştirmek için eğitimde sadece mekanik yönlerin değil, aynı zamanda motor öğrenme yoluyla sensorimotor entegrasyonun da önemli olduğu düşünülmüştür (Wilk, Reinold et al. 2003).

2. Nöromusküler Egzersiz

Nöromusküler egzersiz fonksiyonel ağırlık aktarma durumunda doğru eklem dizilimi içeren; stabilizasyon, denge, propriosepsiyon, esneklik ve mobilitenin korunmasına ve sürdürülmesine yardımcı olan hareketler bütünüdür. Nöromusküler egzersiz eğitimi bu hedeflere gerçekleştirmek için nöromusküler kontrol mekanizmasını kullanır (Achenbach, Krutsch et al. 2018). Fonksiyonel pozisyonda birden fazla eklemi ve kas gruplarını içine alarak onların düzgün bir şekilde dizilimini sağlar. Konvansiyonel egzersizlerin aksine hareketin verimliliği ve kalitesine odaklanır. Biyomekanik ve nöromusküler temellere dayanan bu yöntem sensörimotor kontrolü iyileştirmeyi ve fonksiyonel stabilitenin sağlanmasını sağlar (Fitzgerald, Childs et al. 2002).

Nöromusküler egzersiz dinamik ısınma, fonksiyonel egzersiz ve dinamik soğuma olarak şekillendirilir. Nöromusküler eğitim motor öğrenme prensiplerine dayanır. Fonksiyonel egzersizler fonksiyonel mobilite, fonksiyonel stabilite, sensorimotor eğitim, proprioseptif nöromusküler eğitim, plyometrik egzersizler, reaktif nöromusküler kontrol eğitimi ve teknik eğitim olmak üzere 7 alt ana başlıkta incelenebilir.

2.1. Fonksiyonel Mobilite

Fonksiyonel hareket sırasında vücut yapılarını harekete kolaylık sağlamak için dinamik ısınma ve esneklik egzersizlerini kapsar (Andrews, Harrelson et al. 2012)

2.2. Fonksiyonel Stabilite

Fiziksel aktivite için uygun postür ve postüral kontrolün sağlanarak eklem stabil kalabilmesini sağlamaktır (Williams, Chmielewski et al. 2001). Fonksiyonel eklem stabilizasyonunun korunması için eklem ligamanlar, eklem kapsülü, kıkırdak gibi statik ve eklem etrafındaki periartiküler kaslarının üzerindeki nöromotor kontrolü sağlayan dinamik bileşenlerinin koordineli çalışması gerekir (Riemann and Lephart 2002). Dizle ilgili yaralanmalara bakıldığında sorun sadece diz ekleminden değil kalça ekleminden de kaynaklanıyor olabilir. Bu yüzden nöromusküler kontrolün ve fonksiyonel stabilitenin sağlanması için kinetik zincirin

düzensizliğini koruması oldukça önem arz etmektedir (Daniel, Akeson et al. 1990).

2.3. Sensorimotor Eğitim

Doğru duysal uyarılar ile uygun motor çıktılarının entegrasyonunu kapsar. Koordineli kas aktivasyonu sonucunda uygun hareket oluşturabilmeyi sağlar. Sensorimotor kontrol koordineli kas aktivitesi ve fonksiyonel stabilite sağlanarak kaliteli hareket üretme yeteneğidir (Ageberg and Roos 2015). Eğitim sırasında uygun duyu uyarıları ile motor cevapların koordinasyonu gereklidir. Sensörimotor sistem eğitiminin amacı eklem etrafındaki kasların uygun duyu girdisi ile koordineli çalışmasını sağlamak ve vestibüloserebellar sistemi uyarıp dengenin itileştirilmesini sağlamaktır (Page and therapies 2006). Bu amaçla egzersizler ağırlık merkezi, destek yüzeri ve pozisyonlar değiştirilerek progresif bir ilerleyiş uygulanır (Page and therapies 2006).

2.4. Proprioseptif Nöromusküler Fasilitasyon

Belirli diagonal paternler içerisinde proprioseptörlerin uyarılması ile nöromusküler mekanizmadan cevap elde etmek için uygulanan egzersiz teknikleridir

2.5. Plyometrik Egzersizler

Patlayıcı güç ve kuvvet üzerine odaklanan ileri derece egzersiz yöntemidir (McNeely 2005).

2.6. Reaktif Nöromusküler Kontrol

Statik stabilizasyon, transiyonel stabilizasyon ve dinamik stabilizasyon olarak üç fazdan oluşan ve motor öğrenme prensipleri üzerinde duran egzersiz yöntemidir (Wulf, Höß et al. 1998).

2.7. Teknik Eğitim

İşitsel ve görsel feedback'lerle doğru tekniğe odaklanarak hareketi iyileştirmeyi amaçlar (Wulf, Höß et al. 1998).

3. Osteoartrit

Osteoartrit kıkırdak matriksinde başlayıp kondrosit yanıtları takiben progresif olarak subkondrol kemik sklerozu, kıkırdak harabiyetine bağlı sinovit ile karakterize olup yalnızca eklemi değil aynı zamanda kemik, ligament ve kasları da etkileyen progresif ilerleyiş gösteren yaşa bağlı olarak artan orta ve yaşlı nüfusu en sık rastlanan hastalıklardan biridir (Dieppe and Lohmander 2005). Prevelansı %10- 12 arasında görülmektedir (Haq and Davatchi 2011). Hastalık ilerleyen yaş, cinsiyet, kilo artışı, mesleki

zorlanmalar, inaktif yaşam tarzı, kemik mineral yoğunluğunda azalma, hipermobilitate, eklemdeki bozukluklar ve daha önce oluşan travmalar, genetik faktörler, propriosepsiyon kaybı, ırklar, etnik kökenler, sportif aktiviteler gibi risk faktörlerine bağlı olarak gelişen dinamik bir süreçtir (Zhang, Moskowitz et al. 2008). Hastalığın en sık görülen belirtisi dejeneratif menisküs yırtılmasıdır (Englund, Roemer et al. 2012). Gençlerde ise daha çok travmatik diz yaralanması ile birlikte görülmektedir (Lohmander, Englund et al. 2007). Hastalığın en belirgin semptomu ağrı olarak karşımıza çıkmaktadır ve bunun yanı sıra eklem sertliği, ödem, krepitasyon, günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel kayıp ve denge kaybı görülür (Ageberg and Roos 2015). Zamanla meydana gelen dejenerasyon sonrasında ağrı, ödem, inflamasyonun neden olduğu duysal hassasiyet sinirsel inhibisyona bu da kasın tam olarak uyarılabilirliğinin azalmasına sebep olur (artrojenik inhibisyon) (Rice and McNair 2010). Kuvvet kaybının yanı sıra kas aktivasyon paterninin bozulması da koordineli kas kasılmasını değiştirerek diz eklemine binen yüklerin dağılımını etkiler. Fiziksel olarak hareket kısıtlaması, etkilenen tarafta kas güçsüzlüğü, kas aktivasyon paterninin değişmesi nedeniyle osteoartrite yatkınlığı olan veya osteoartrit olan bireylerde sensorimotor kaybın olduğu da tespit edilmiştir (Ageberg and kinesiology 2002, Bennell, Wrigley et al. 2013). İstemi hareketleri gerçekleştirmek ve postürü devam ettirmek için merkezi sinir sistemindeki bilgilerin motor output ile entegrasyonunda bozukluk olduğu bildirilmiştir (Sabharwal and Joshi 2021). Bu sensorimotor disfonksiyon hastalığın daha hızlı ilerlemesine ve fonksiyonel kayba neden olur.

Osteoartritin birinci basamak tedavisinde kanıt dayalı klavuzda hasta eğitimi, kilo kontrolü ve egzersiz eğitimi önerilir (Fernandes, Hagen et al. 2013). Literatür incelendiğinde yapılan egzersizlerin ağrı, kuvvet kaybı ve fonksiyon kaybı gibi semptomların giderilmesine yönelik kuvvet eğitimi gibi lokal egzersiz programlarını ve aerobik egzersizler gibi genel egzersiz programlarını kullandıkları görülmüştür. İleri seviyedeki, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlere yanıt alınamayan hastalarda cerrahi tedavi uygun bir seçenek olarak görülmüştür (Uthman, Van Der Windt et al. 2013)

Şimdiye kadar yapılan egzersiz tedavilerinde ise kas kuvvet eğitiminin ön planda olduğu, normal eklem hareketini koruma dirençli egzersizler aerobik eğitim semptomların giderilmesinde kullanılmıştır (Fernandes, Hagen et al. 2013). Nörol inhibisyon üzerine çalışmalar genellikle kuadriceps femoris kası üzerine odaklanmıştır. Dolayısı ile kuvvet eğitimi egzersizlerinde de kuadriceps femorise yönelik egzersiz programları oluşturulmuştur. Fakat baktığımızda kalça abduktörleri, hamstringler, gastrocnemius da alt ekstremité stabilizasyonunun sağlanmasında önem taşımaktadır (Bennell, Wrigley et al. 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarda egzersiz eğitiminin sadece kuvvet performansını arttırdığı değil; aynı zamanda hareket sırasında

kasların koordineli çalışmasını ve kas aktivasyon paterninin doğru oluşması gerektiğini savunmaktadır (Bennell, Wrigley et al. 2013). Bundan dolayı nöromusküler egzersiz eğitimi de sensörimotor kontrolü sağlama ve fonksiyonel performansı artırma üzerinde durmuştur. Nöromusküler egzersizin ağrı fiziksel fonksiyon üzerine incelendiği çalışmada diz osteoartriti olan ve varus dizilim bozukluğu olan hastalara bir gruba nöromusküler egzersizler diğer gruba ise kuadriceps güçlendirme egzersizleri uygulanmıştır. Diz adduksiyon momenti açısından her iki grupta da fark görülmezken ağrı ve fonksiyonel iyileşme de her iki grupta da iyileşme olmuş nöromusküler egzersiz uygulanan grupta daha büyük oranda iyileşme olduğu görülmüştür (Bennell, Kyriakides et al. 2014). Nöromusküler egzersiz bazı kaynaklarda fonksiyonel egzersiz olarak da geçmektedir. Asıl amaç yine fonksiyonel stabiliteyi ve sensörimotor kontrolü iyileştirmektir (Williams, Chmielewski et al. 2001). Menisektomi geçirmiş orta yaşlı bireylerde fonksiyonel egzersiz müdahalesinin kas kuvveti ve fonksiyonel performans üzerine önce ve sonra etkilerinin incelendiği bir çalışmada fonksiyonel egzersiz eğitimi kapsamında esneklik/koordinasyon, fonksiyonel kuvvet egzersizleri, propriosepsiyon/denge ve fonksiyonel stabilite egzersizlerini içeren bir program oluşturulmuş fonksiyonel performansın, izokinetik kas gücü ve yaşam kalitesi değerlerinde tedavi sonrasında iyileşme görülmüştür (Ericsson, Dahlberg et al. 2009). Clausen ve ark. Hafif ve orta derecede diz osteoartritli hastalarda nöromusküler egzersizin etkilerini incelediği vaka çalışmasında nöromusküler egzersizin hafif ve orta dereceli osteoartritli hastalarda ağrı kontrolünde güvenli bir yol olduğunu savunmuşlardır (Clausen, Holsgaard-Larsen et al. 2017). Yine hafif ve orta dereceli osteoartritli hastalarla yapılan başka bir çalışmada fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğu görülmüştür (Ageberg, Nilsson et al. 2013). Nöromusküler egzersiz eğitimi yalnızca kas kuvvetini arttırmaya değil aynı zamanda fonksiyonel eklem stabilitesi üzerine de odaklanır. Wang K. Ve diğerleri nöromusküler egzersizin eklem stabilitesi üzerine etkilerini incelediği çalışmada yüz on diz osteoartritli hasta da nöromusküler eğitimden 6 hafta ve 3 ay sonra eklem stabilitesi, ağrı ve yaşam kalitesi değerlendirmiştir. 6 haftalık ölçümlerde tüm parametrelerde büyük oranda iyileşme görmüş; 3 ay sonraki değerlendirme de ise düşüş görülse de başlangıçtan daha iyi olduğu görülmüştür (Wang, Chen et al. 2021).

4. Bağ yaralanmaları

Orta yaşlı ve genç popülasyonda en sık karşılaşılan yaralanmalardan biri ön çapraz bağ yaralanmalarıdır (Noyes, Mooar et al. 1983). Ön çapraz bağın gerek anatomik gerek fonksiyonel yapısından dolayı yaralanmaya oldukça açıktır. Orta ve yaşlı popülasyonda dejeneratif yaralanmalarla birlikte sıklıkla görülmesinin yanı sıra genç popülasyonda da travmatik olarak sıklıkla yaralanabilir (Rice and McNair 2010). Yaralanma genellikle yarışma

sırasında ani sıçrayış, ani yavaşlama veya temas sporları sırasında meydana gelir (Acevedo, Rivera-Vega et al. 2014). Bundan dolayı yaralanma mekanizması nöromusküler kontrol mekanizması ile doğrudan ilişkilidir. Ön çapraz bağda bulunan özelleşmiş reseptörler sayesinde diz proprioepsiyonunu sağlamada büyük rol oynar (Lephart and stability 2000). Pacinian kapsülleri, düşük dereceli eklem stresine hızla adapte olur, hızlanmalardaki hızlı değişikliklere duyarlıdır ve dinamik reseptörler olarak sınıflandırılır (Johansson, Sjölander et al. 1991) ; ruffini sonlanmaları ve golgi tendon organları, yüksek bir stres eşiği ile yavaş adapte olurlar ve diz eklemine konumu hakkında bilgi sağlarlar. Bağ yaralanması olan kişilerde paccini korpuskülleri, ruffini sonlanmaları ve golgi tendon organı gibi proprioseptif reseptörler azalır (Johansson, Sjölander et al. 1991). Ön çapraz bağ yaralanması sonrası akut inflamasyon veya ağrı, instabil kapsülden dolayı proprioseptif girdi etkilenir. Bu durumda merkezi sinir sisteminde oluşan somatosensör girdi değişik bu da proprioepsiyonun azalmasına neden olur (Dhillon, Bali et al. 2012). Tedavi edilmezse zaman içinde eklem yeni durumuna yavaşça adapte olur (nöroplastisite) ve bozulmuş sensöriyal girdi ve bu da yanlış eklem dizilimine neden olur. Nöroplastisite, nöronların işlevlerini, kimyasal profillerini (üretilen nörotransmitterlerin miktarı ve türleri) veya yapılarını değiştirme yeteneği olarak tanımlanır ve yaralanmayı takiben meydana gelen hem merkezi hem de periferik sinir sistemindeki adaptif değişiklikleri yansıtır (Bennett, Diamond et al. 1964). Nöroplastisite kapsamında yapılan fonksiyonel MRG çalışmaları ön çapraz bağ yaralanması olan kişilerde diz fleksiyon ekstansiyon görevi sırasında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında birçok sensorimotor kortikal alanda azalma ve presuplementar motor alanda, posterior sekonder somatosensöri alanda ve posterior inferior temporal gyrus da aktivasyon artışı görülmüştür (Kapreli, Athanasopoulos et al. 2009). Ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu olan bireyler anormal duysal feedback nedeniyle görsel-duyusal-motor stratejisini benimsiyor gibi görünmektedir. Bundan dolayı ön çapraz bağ yaralanmaları nöromusküler kontrolü oldukça etkiler (Faltus, Criss et al. 2020). Ön çapraz bağ yaralanması olan kişilerde kas kuvveti veya eklem hareket açıklığının kazanılmasından ziyade düzgün eklem diziliminin sağlanıp fonksiyonel stabilize ve mobilitenin sağlanması ve kapsamlı şekilde nöromusküler kontrolün tekrar elde edilmesi önem arz eder (Arumugam, Björklund et al. 2021).

Alessandro de Sire ve arkadaşları bir futbol maçı öncesi nöromusküler ısınmanın kas aktivasyonunu iyileştirerek bağ yaralanmalarını önlemede rolünü araştırmışlardır. Çalışmaya 11 profesyonel futbolcu dahil edilmiş, hepsine ilk gün standart ısınma egzersizleri uygulanmış daha sonra 1. Haftada alınan değerlendirmelerde nöromusküler ısınma egzersizleri uygunlamıştır. Sonuçlar rektus femoris, vastus medialis, biceps femoris ve medial hamstringlerin aktivasyon öncesi süresini ölçülerek

değerlendirilmiştir değerlendirilen kasların ön aktivasyon süresinin yalnızca nöromusküler ısınmadan önce önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür (de Sire, Demeco et al. 2021). Yine başka bir çalışmada nöromusküler egzersizlerin hentbol oyununda diz yaralanmalarını etkileyip etkilemediği araştırılmış ve oyuncular 10-12 haftalık eğitime tabi tutulmuştur. Yapılan çalışmanın sonunda nöromusküler egzersiz uygulanan oyuncularda diz yaralanmasının ciddi derecede önlenildiği görülmüştür (Achenbach, Krutsch et al. 2018). Bazı atletler ön çapraz bağ yaralanmasının ardından dinamik stabiliteyi hemen sağlayabilirken bazen de cerrahi işleme ihtiyaç duyulmaktadır çünkü rehabilitasyona rağmen instabilite gösterirler. Thoma ve arkadaşları ön çapraz bağ yaralanmasından hemen sonra uygulanan nöromusküler egzersiz programı ve kuvvet antrenmanı ile sınıflandırmasının tutarlılığını tedaviden önce ve 2 yıllık takip sonrası durumu değerlendirmişlerdir. Sonuçta nöromusküler egzersiz programı ve kuvvet antrenmanının Coper kriterlerini iyileştirdiğini görmüşler ve cerrahi olup olmamasına bakılmaksızın eğitim uygulananların iki yıl sonra dahi başarılı olduğu görülmüştür (Thoma, Grindem et al. 2019). Ön çapraz bağ yaralanmasına bağlı yaralanma risk faktörlerini azaltmada nöromusküler eğitim programının etkilerini tanımlamak için yapılan çalışmanın sonucunda ön çapraz bağ yaralanma risklerini azalttığı bulunmuştur (Carrasco-Huenulef and Moran 2019). Ön çapraz bağ yaralanması olan bireylerde proprioepsiyonun büyük ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Ghaderi M ve arkadaşları ön çapraz bağ renkonstriksiyonu geçiren bireylerde 8 hafta nöromusküler eğitim programı uygulamış ve tedavi sonunda alınan ölçümlerde diz proprioepsiyonunun büyük ölçüde iyileştiği görülmüştür (Ghaderi, Letafatkar et al. 2020). Kaya D. Ve ark. Ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu olan hastalarda alt ekstremite nöromusküler eğitiminin proprioepsiyon, kas gücü ve fiziksel fonksiyon üzerine etkilerini incelemiş; çalışmaya katılan hastaları iki gruba ayırmış ve her iki gruba da standart egzersiz tedavisi uygulamış yalnızca bir gruba nöromusküler egzersiz eğitimi vermiştir. Çalışmanın sonucundan alınan ölçümlere göre kas gücü, fizisel fonksiyon ve proprioepsiyon üzerinde nöromusküler egzersiz eğitiminin etkili olduğu görülmüştür (Kaya, Guney-Deniz et al. 2019).

5. Referanslar

- Acevedo, R. J., A. Rivera-Vega, G. Miranda and W. J. C. s. m. r. Micheo (2014). "Anterior cruciate ligament injury: identification of risk factors and prevention strategies." **13**(3): 186-191.
- Achenbach, L., V. Krutsch, J. Weber, M. Nerlich, P. Luig, O. Loose, P. Angele and W. J. K. s. Krutsch, sports traumatology, arthroscopy (2018). "Neuromuscular exercises prevent severe knee injury in adolescent team handball players." **26**(7): 1901-1908.

- Ageberg, E., A. Nilsson, E. Kosek and E. M. J. B. m. d. Roos (2013). "Effects of neuromuscular training (NEMEX-TJR) on patient-reported outcomes and physical function in severe primary hip or knee osteoarthritis: a controlled before-and-after study." **14**(1): 1-14.
- Ageberg, E. and E. M. Roos (2015). "Neuromuscular Exercise as Treatment of Degenerative Knee Disease." **43**(1): 14-22.
- Ageberg, E. J. J. o. e. and kinesiology (2002). "Consequences of a ligament injury on neuromuscular function and relevance to rehabilitation—using the anterior cruciate ligament-injured knee as model." **12**(3): 205-212.
- Andrews, J. R., G. L. Harrelson and K. E. Wilk (2012). Physical Rehabilitation of the Injured Athlete: Expert Consult-Online and Print, Elsevier Health Sciences.
- Arumugam, A., M. Björklund, S. Mikko and C. K. J. B. o. Häger (2021). "Effects of neuromuscular training on knee proprioception in individuals with anterior cruciate ligament injury: a systematic review and GRADE evidence synthesis." **11**(5): e049226.
- Bennell, K. L., M. Kyriakides, B. Metcalf, T. Egerton, T. V. Wrigley, P. W. Hodges, M. A. Hunt, E. M. Roos, A. Forbes, E. J. A. Ageberg and Rheumatology (2014). "Neuromuscular versus quadriceps strengthening exercise in patients with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomized controlled trial." **66**(4): 950-959.
- Bennell, K. L., T. V. Wrigley, M. A. Hunt, B.-W. Lim and R. S. J. R. D. C. Hinman (2013). "Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis." **39**(1): 145-176.
- Bennett, E. L., M. C. Diamond, D. Krech and M. R. J. S. Rosenzweig (1964). "Chemical and anatomical plasticity of brain." **146**(3644): 610-619.
- Carrasco-Huenulef, C. and J. J. G. M. I. A. p. I. S. M. Moran (2019). "Effects of a neuromuscular training program on anterior cruciate ligament injury risk factors in youth female basketball players: a pilot study." **178**(3): 137-144.
- Clausen, B., A. Holsgaard-Larsen and E. M. Roos (2017). "An 8-Week Neuromuscular Exercise Program for Patients With Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Case Series Drawn From a Registered Clinical Trial." Journal of Athletic Training **52**(6): 592-605.
- Daniel, D. M., W. H. Akeson and J. J. O'Connor (1990). Knee ligaments: structure, function, injury, and repair, Lippincott Williams & Wilkins.

- de Sire, A., A. Demeco, N. Marotta, L. Moggio, A. Palumbo, T. Iona and A. J. A. S. Ammendolia (2021). "Anterior Cruciate Ligament Injury Prevention Exercises: Could a Neuromuscular Warm-Up Improve Muscle Pre-Activation before a Soccer Game? A Proof-of-Principle Study on Professional Football Players." **11**(11): 4958.
- Dhillon, M. S., K. Bali, S. J. M. Prabhakar, ligaments and t. journal (2012). "Differences among mechanoreceptors in healthy and injured anterior cruciate ligaments and their clinical importance." **2**(1): 38.
- Dieppe, P. A. and L. S. J. T. L. Lohmander (2005). "Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis." **365**(9463): 965-973.
- Englund, M., F. W. Roemer, D. Hayashi, M. D. Crema and A. J. N. R. R. Guermazi (2012). "Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy." **8**(7): 412-419.
- Ericsson, Y., L. Dahlberg, E. J. S. j. o. m. Roos and s. i. sports (2009). "Effects of functional exercise training on performance and muscle strength after meniscectomy: a randomized trial." **19**(2): 156-165.
- Faltus, J., C. R. Criss and D. R. J. C. s. m. r. Grooms (2020). "Shifting focus: a clinician's guide to understanding neuroplasticity for anterior cruciate ligament rehabilitation." **19**(2): 76-83.
- Fernandes, L., K. B. Hagen, J. W. Bijlsma, O. Andreassen, P. Christensen, P. G. Conaghan, M. Doherty, R. Geenen, A. Hammond and I. J. A. o. t. r. d. Kjeker (2013). "EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis." **72**(7): 1125-1135.
- Fitzgerald, G. K., J. D. Childs, T. M. Ridge and J. J. J. P. t. Irrgang (2002). "Agility and perturbation training for a physically active individual with knee osteoarthritis." **82**(4): 372-382.
- Ghaderi, M., A. Letafatkar, T. G. Almonroeder and S. J. C. B. Keyhani (2020). "Neuromuscular training improves knee proprioception in athletes with a history of anterior cruciate ligament reconstruction: A randomized controlled trial." **80**: 105157.
- Haq, S. A. and F. J. I. j. o. r. d. Davatchi (2011). "Osteoarthritis of the knees in the COPCORD world." **14**(2): 122-129.
- Johansson, H., P. Sjölander, P. J. C. o. Sojka and r. research (1991). "A sensory role for the cruciate ligaments." (268): 161-178.

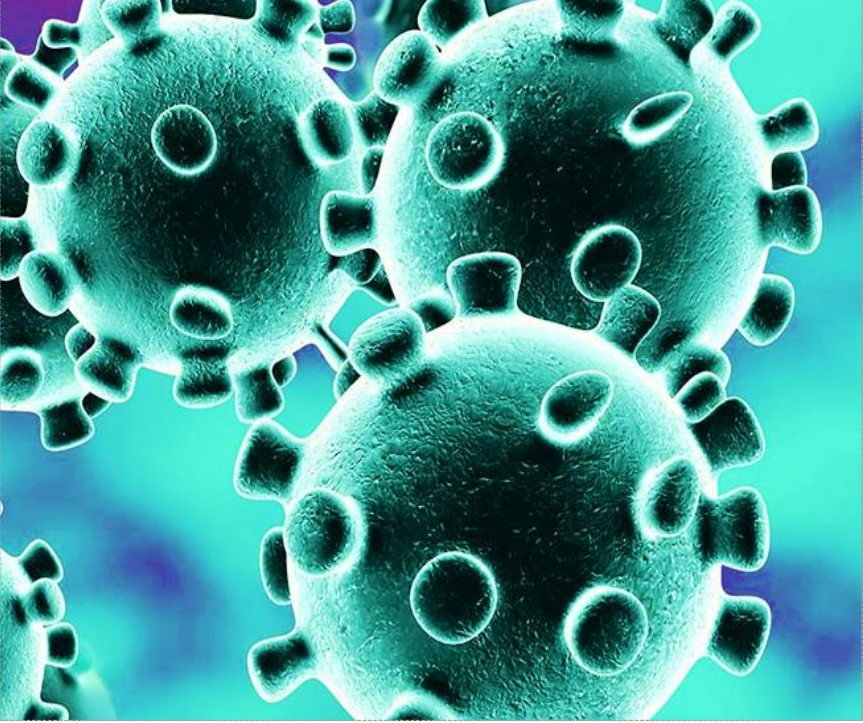
- Kapreli, E., S. Athanasopoulos, J. Gliatis, M. Papathanasiou, R. Peeters, N. Strimpakos, P. Van Hecke, A. Gouliamos and S. J. T. A. j. o. s. m. Sunaert (2009). "Anterior cruciate ligament deficiency causes brain plasticity: a functional MRI study." **37**(12): 2419-2426.
- Kaya, D., H. Guney-Deniz, C. Sayaca, M. Calik and M. N. J. B. r. i. Doral (2019). "Effects on lower extremity neuromuscular control exercises on knee proprioception, muscle strength, and functional level in patients with ACL reconstruction." **2019**.
- Lephart, S. J. P. and n. c. i. j. stability (2000). "Introduction to the sensorimotor system." 16-26.
- Lohmander, L. S., P. M. Englund, L. L. Dahl and E. M. J. T. A. j. o. s. m. Roos (2007). "The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis." **35**(10): 1756-1769.
- McNeely, E. J. N. s. P. T. J. (2005). "Introduction to plyometrics: Converting strength to power." **6**(5): 19-22.
- Noyes, F. R., P. Moorar, D. Matthews and D. J. J. Butler (1983). "The symptomatic anterior cruciate-deficient knee. Part I: the long-term functional disability in athletically active individuals." **65**(2): 154-162.
- Nyland, J., T. Brosky, D. Currier, A. Nitz, D. J. J. o. O. Caborn and S. P. Therapy (1994). "Review of the afferent neural system of the knee and its contribution to motor learning." **19**(1): 2-11.
- Page, P. J. J. o. b. and m. therapies (2006). "Sensorimotor training: A "global" approach for balance training." **10**(1): 77-84.
- Rice, D. A. and P. J. McNair (2010). Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. Seminars in arthritis and rheumatism, Elsevier.
- Riemann, B. L. and S. M. J. J. o. a. t. Lephart (2002). "The sensorimotor system, part I: the physiologic basis of functional joint stability." **37**(1): 71.
- Sabharwal, J. and S. J. R. J. o. n. Joshi (2021). "Neuromuscular exercises: A new perspective in knee osteoarthritis." **20**(3): 311.
- Schultz, R. A., D. C. Miller, C. Kerr, L. J. T. J. o. b. Micheli and j. s. A. volume (1984). "Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study." **66**(7): 1072-1076.

- series, H. Q. O. J. O. h. t. a. (2018). "Structured education and neuromuscular exercise program for hip and/or knee osteoarthritis: a health technology assessment." **18**(8): 1.
- Stillman, B. C. J. P. (2002). "Making sense of proprioception: the meaning of proprioception, kinaesthesia and related terms." **88**(11): 667-676.
- Thoma, L. M., H. Grindem, D. Logerstedt, M. Axe, L. Engebretsen, M. A. Risberg and L. Snyder-Mackler (2019). "Coper Classification Early After Anterior Cruciate Ligament Rupture Changes With Progressive Neuromuscular and Strength Training and Is Associated With 2-Year Success: The Delaware-Oslo ACL Cohort Study." **47**(4): 807-814.
- Uthman, O. A., D. A. Van Der Windt, J. L. Jordan, K. S. Dziedzic, E. L. Healey, G. M. Peat and N. E. J. B. Foster (2013). "Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis." **347**.
- Voight, M. and G. J. T. i. m. r. Cook (2001). "Impaired neuromuscular control: reactive neuromuscular training." 213-240.
- Wang, K., Y. F. Chen, H. B. Wang, J. Zhang, Q. Liu, Z. Y. Yang, X. Xing, S. L. An and J. H. Lin (2021). "[Effects of neuromuscular exercise therapy on the joint stability of patients with knee osteoarthritis]." *Zhonghua yi xue za zhi* **101**(11): 786-791.
- Wilk, K. E., M. M. Reinold and T. R. J. O. C. Hooks (2003). "Recent advances in the rehabilitation of isolated and combined anterior cruciate ligament injuries." **34**(1): 107-137.
- Williams, G. N., T. Chmielewski, K. S. Rudolph, T. S. Buchanan, L. J. J. o. o. Snyder-Mackler and s. p. therapy (2001). "Dynamic knee stability: current theory and implications for clinicians and scientists." **31**(10): 546-566.
- Wulf, G., M. Höß and W. J. J. o. m. b. Prinz (1998). "Instructions for motor learning: Differential effects of internal versus external focus of attention." **30**(2): 169-179.
- Zhang, W., R. Moskowitz, G. Nuki, S. Abramson, R. Altman, N. Arden, S. Bierma-Zeinstra, K. Brandt, P. Croft, M. J. O. Doherty and cartilage (2008). "OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines." **16**(2): 137-162.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 36



**Akut Kolesistitte Kişiyeye Özel Tedavi Yaklaşımı
(Server Sezgin Uludağ, Nazım Güreş)**

Akut Kolesistitte Kişiyeye Özel Tedavi Yaklaşımı

Server Sezgin Uludağ¹, Nazım Güreş²,

¹*İ.Ü-Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,*

E-mail: sszgn.uludag@gmail.com

²*Balıkesir Şehir Hastanesi,*

E-mail: guresnazim@yahoo.com

1. Patogenez

Akut kolesistit, safra kesesinin inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla safra taşlarına bağılı olarak gözlenmektedir(%90-95). Safra kesesi taşları %80'e varan oranda asemptomatiktir. Her sene, safra kesesi taşı olan bireylerin yaklaşık % 1-2 'si semptomatik hale gelmektedir ve semptomatik safra taşı olan hastaların da %10'unda akut kolesistit gelişmektedir. Safra taşı veya çamuru ile sistik kanal obstrüksiyonu, inflamasyonu başlatmaktadır. Buna bağılı olarak safra kesesi içindeki basınç artmakta ve kolesterolle süpersatüre olan safra inflamasyonu tetiklemektedir.

2. Klinik

Hastalar çoğunlukla sağ üst kadranda ağrısı, ateş yüksekliği, iştahsızlık, bulantı kusma ve sağ üst kadranda(Murphy bulgusu)ağıri şikayetleri ile başvururlar. Ciddi akut kolesistitli hastaların bir kısmında hafif düzeyde sarılık görülebilir (serumdaki konsantrasyon <60mmol/l yada <3,5mg/dl). Eğer >3,5 mg /dl serum bilirubin konsantrasyonu mevcutsa koledokolitiazis veya Mirizzi sendromundan şüphelenilmedir(1-3).

3. Tanı

Tokyo kılavuzu(2018)'na göre aşağıdaki tabloda belirtilen, (diğer akut karın sebepleri, akut hepatit ve kronik kolesistit dışlandıktan sonra) inflamasyonun lokal bulgularından, sistemik bulgularından ve görüntüleme bulgularından bir adet bulunması kesin tanı olarak tanımlanır. Yalnızca inflamasyonun lokal ve sistemik bulgularından birinin tanımlanması şüpheli tanı olarak kabul edilmektedir. Bu sistemin duyarlılığı %91.2, özgüllüğü %96.9 olarak tanımlanmıştır.

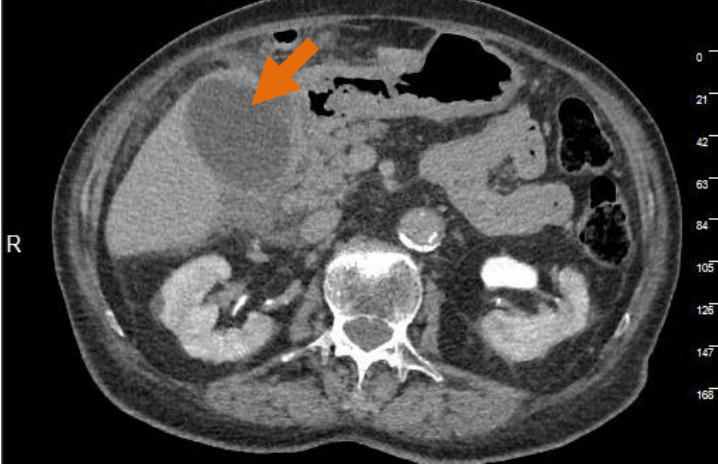
<p>A. İnflamasyonun lokal bulguları</p> <p>1)Murphy işareti</p> <p>2)Sağ üst kadranda ağrı, hassasiyet, kitle</p>
<p>B. Sistemik inflamasyon bulguları</p> <p>1)Ateş</p> <p>2)Artmış CRP (3 mg/dl)</p> <p>3)Artmış WBC (10,000/mm³)</p>
<p>C. Görüntüleme bulguları</p> <p>1) Safra kesesi duvar kalınlığının 4 mm ve üzeri olması</p> <p>2) Safra kesesi boyutlarının artmış olması (8*4cm)</p> <p>3) Usg Murphy işareti</p> <p>4) Debris eko görülmesi</p> <p>5) Safra kesesi lümeni veya duvarında gaz görünümü</p> <p>6) Perikolesistik sıvı</p>
<p>ŞÜPHELİ TANI = A'dan 1 + B'den bir bulgu</p> <p>KESİN TANI= A+B+C'den birer bulgu</p>

Görüntüleme ilk tercih edilecek yöntem ultrasonografidir. Kolesistite neden olan taş yada sistik kanal USG ile her zaman görüntülenemeyebilir, bu durumda MRI/MRCP yada kontrastlı Batın BT kullanılabilir. Ancak bu teknikler USG ile kesin tanı konulamıyorsa kullanılmalıdır. Gangrenöz kolesistit şüphesinde önerilen yöntem kontrastlı BT ve MRI iken amfizematöz kolesistit tanısında önerilen yöntem kontrastlı BT'dir.

Gangrenöz kolesistit, akut kolesistit olgularının %2-30'unda görülmektedir. 50 yaş üzeri kardiyovasküler hastalık öyküsü olan erkekler ve lökosit değerinin 17000/mm³ üzerinde olması risk faktörüdür. Gangren çoğunlukla fundusta görülür(1). Gangrenöz kolesistitte görüntüleme bulguları: Düzensiz duvar kalınlık artışı, safra kesesi duvarında kontrast tutulumunun azalması (interrupted rim sign), safra kesesi çevresinde yağlı dokuda dansite artışı, safra kesesi lümeninde ya da duvarında gaz görülmesi, lümen içinde membranöz yapılar ve safra kesesi çevresinde apseler görülmesidir(2-4).



Fotoğraf 1. Akut gangrenöz kolesistit laparoskopik görüntüsü (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Genel Cerrahi Arşivi)



Şekil 1. Akut kolesistit abdominal BT görüntüsü. Okla gösterilen alan duvar bütünlük kaybı.

Amfizematöz kolesistit ise aerop bakterilerin yol açtığı bir inflamasyondur. İntraabdominal apseler, jeneralize peritonit, abdominal duvarda gazlı gangren ve sepsis gelişebilir. Görüntülemelerde tipik bulgusu intramural gaz görünümüdür.

Safra kesesi perforasyonu medikal tedaviye yanıtız yada gecikmiş vakalarda görülebilir, hastaların klinik semptomları perforasyon sonrası rahatlayabilir. Jeneralize peritonit gelişmesi halinde mortalite %30'a ulaşabilir. Akut kolesistit ve pnömobilite görülmesi kolesistoenterik fistül göstergesi olabilir(1-3).

4. Tedavi

Cerrahi tedavi veya acil drenaj kararı verilirken, bu sırada genel destek tedavisine başlanmalıdır. Genel destek tedavisinde izlenecek yol hastanın oral stop, uygun hidrasyonla takip edilmesi, elektrolit imbalansının düzeltilmesi, antimikrobiyal ajanlar ve analjezik tedavinin düzenlenmesi, hemodinamik ve respiratuvar durum takibi yapılmasıdır.

Akut kolesistit tedavi planlanmasında Tokyo Kılavuzu(2018) önerisine göre kolesistit ciddiyet sınıflaması ve hastanın fiziksel durum değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Evre 3 (ciddi) akut kolesistit tanısı şu durumlarından en az birinin olması olarak tanımlanır: Kardiyovasküler disfonksiyon (dopamin $>5\text{mcg/kg}$ ya da herhangi bir dozda norepinefrin ihtiyacı), nörolojik disfonksiyon (bilinç bulanıklığı), respiratuvar disfonksiyon ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı $<300\text{mmHg}$), renal disfonksiyon (oligüri, $\text{kre}>2\text{ mg/dl}$), hepatik disfonksiyon ($\text{INR}>1,5$), hematolojik disfonksiyon ($\text{PLT}<100,000/\text{mm}^3$).

Evre 3 kolesistit; 30 günlük mortalite, hastanede yatış süresi, laparoskopik kolesistektomiden açığa dönülmesi ve komplikasyon (safra yolu yaralanması) gelişmesi açısından istatistiksel olarak evre 1 ve 2'ye göre daha risklidir.

Evre 2 (orta) akut kolesistit ise WBC'nin $18000/\text{mm}^3$ üzerinde oluşu, sağ üst kadranda palpe edilebilen kütle, şikayetlerin 72 saatten uzun sürmesi, lokalize inflamasyon bulgularının olması (gangrenöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, biliyer peritonit, amfizematöz kolesistit vb) olarak tanımlanır.

Evre 1 (hafif) kolesistit ise evre 2 ve 3 kriterlerini karşılamayan akut kolesistit olgularıdır.

Hastaların fiziksel durumlarının belirlenmesinde Tokyo Kılavuzu ASA(Amerikan Anestezistler Derneği) skoru veya Charlson Komorbidite İndeksinin (CCI) kullanılmasını önermektedir.

Toplum kaynaklı akut kolesistit tedavisi antibiyoterapi seçiminde sefalosporin(evre bir için birinci ve üçüncü kuşak; evre 2 için daha çok üçüncü kuşak) grubu yada florokinolon grubu (siprofloksasin/levofloksasin/pazufloksasin) metronidazol ile kombine edilerek yada tek başına kullanılabilir. Karbapenem grubu antibiyotiklerden ertapenem daha çok evre 1 ve 2'de tercih edilirken imipenem/silastatin ve meropenem evre 3 kolesistit vakaları için kullanılmaktadır. Mutlaka antibiyoterapi başlanmadan kan kültürü gönderilmelidir.

Cerrahi tedavide seçkin yöntem laparoskopik kolesistektomidir. İlk 72 saatte yapılan laparoskopik kolesistektomi tercih edilmekle beraber ilk bir hafta içinde yapılan operasyon erken kolesistektomi kabul edilmektedir.

Laparoskopik kolesistektomide ciddi cerrahi zorlukta her zaman kaçış prosedürleri (subtotal kolesistektomi, fundustan başlama, açığa dönme, kolesistostomi) göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastanın fiziksel durumu ve akut kolesistit şiddeti belirlenerek kişiye özel bir tedavi planı yapılabilmektedir:

Hafif (evre 1) kolesistit tedavisinde eğer hasta düşük riskli (CCI 5 ve altı ve/veya ASA 2 ve altı hasta) ise erken laparoskopik kolesistektomi düşünülmelidir. Eğer yüksek riskli bir hastada (CCI 6 ve üstü ve/veya ASA 3 ve üstü hasta) hafif kolesistit bulguları mevcutsa antibiyotik ve genel destekleyici bakım verilmeli, hasta tedavi cevabı açısından izlenmelidir. Eğer 24 saat içinde genel durumda kötüleşme mevcutsa yada iyileşme yoksa laparoskopik kolesistektomi yada biliyer drenaj gerçekleştirilmelidir.

Orta (evre 2) şiddetli kolesistit tedavisinde öncelikle antibiyoterapi ve destek tedavi başlanmalı, antibiyoterapi başlanmadan kan kültürü gönderilmelidir. Antibiyotik ve destek tedavisi başarılı, hasta düşük riskli ve laparoskopik kolesistektomi yapılabilecek yetkin bir merkeze ulaşılabiliyorsa erken-acil laparoskopik kolesistektomi düşünülmelidir. Antibiyotik ve destek tedavisi başarılı ancak hasta yüksek riskli ise ertelenmiş- elektif laparoskopik kolesistektomi yapılmalıdır. Antibiyotik ve destek tedavi inflamasyonu durdurmada yetersiz ise erken-acil safra kesesi drenajı sağlanmalı, safra kültürü gönderilmeli ve elektif kolesistektomi planlanmalıdır.

Ciddi kolesistit (evre 3) tedavisinde de öncelikle kan kültürü gönderilmeli antibiyoterapi ve genel destek tedavisine başlanmalıdır. Negatif prediktif değerler yoksa (sarılık total bilirubin > 2 mg/dl, nörolojik disfonksiyon, solunum disfonksiyonu) ve geridönüşümlü (tercih edilen) organ disfonksiyonları (FOSF: favorable organ system failure) varsa (kardiyovasküler ve renal sistem bozuklukları) hasta yüksek riskli değilse ve gelişmiş üst merkeze ulaşılabiliyorsa erken laparoskopik kolesistektomi uygulanabilir. Eğer hasta yüksek riskliyse safra kesesi drenajı yapılmalı ve elektif laparoskopik kolesistektomi planlanmalıdır. Negatif prediktif faktörlerin varlığında ve FOSF yokluğunda acil safra kesesi drenajı yapılmalıdır. Hasta yüksek riskli ise (CCI 4 ve üstü, ASA 3 ve üstü) takip edilmeli; düşük riskli ise elektif laparoskopik kolesistektomi planlanmalıdır. Elektif kolesistektominin zamanı genelde biliyer drenaj katateri takıldıktan 4-6 hafta sonrası olarak planlanmaktadır (2-6).

Amerikan Travma Cerrahisi Derneği'nin (ATCD) akut kolesistit evrelemesinde Tokyo Kılavuzuna (2018) göre farklar bulunmaktadır (5).

Evre	ATCD* akut kolesistit evresi	Tokyo Kılavuz (2018) Akut kolesistit evresi	ATCD'ye Göre Tedavi Yönetimi
1	Lokal hastalık; organla sınırlı, minimal anormallik	1	Eğer semptomlar 10 gün içinde başladıysa kolesistektomi (tercihen laparoskopik); eğer semptom başlangıcı 10 günü geçtiyse antibiyoterapi ve kolesistostomi göz önünde bulundurulmalı.
2	Lokal hastalık, organla sınırlı, ciddi anormallik	2	Operasyon (laparoskopik tercih edilir ancak peroperatif bulgulara göre açığa dönme ve subtotal kolesistektomi göz önünde bulundurulmalı) antibiyoterapi ve kolesistostomi yapılabilir ancak bu hasta grubunda faydasını gösteren kanıtlar sınırlıdır.
3	Organı aşan, ancak sadece lokal	2	Operasyon (laparoskopik tercih edilir ancak peroperatif bulgulara göre açığa dönme ve subtotal kolesistektomi göz önünde bulundurulmalı) antibiyoterapi ve kolesistostomi yapılabilir ancak bu hasta grubunda faydasını gösteren kanıtlar sınırlıdır.
4	Organı aşan, bölgesel	2	Operasyon (laparoskopik tercih edilir ancak peroperatif bulgulara göre açığa dönme ve subtotal kolesistektomi göz önünde bulundurulmalı)
5	Organı aşan, yaygın	3	Operasyon (laparoskopik tercih edilir ancak septik şok bulgularına göre açık teknik göz önünde bulundurulmalı, laparoskopik peroperatif bulgulara göre açığa dönme ve subtotal kolesistektomi şiddetle önerilir.
*ATCD: Amerikan Travma Cerrahisi Derneği			

ATCD'ye göre Child A ve B siroz hastalarında, 80 yaş üzerinde veya gebelerde akut kolesistit için laparoskopik kolesistektomi güvenli uygulanabilir.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı 2014 tarihli metaanalizde 14645 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 65 yaş üstü, erkek, safra kesesi duvar kalınlığı

artmış, diabetes mellitus tanılı ve daha önce abdominal cerrahi geçirmiş hastalarda anlamlı olarak açığa dönülme riski yüksek bulunmuştur (7).

Hastalığın şiddetini belirlemede nomogram oluşturma fikri gündeme gelmiş Portinari ve arkadaşlarının 2010-2015 tarihleri arasında 393 hastada retrospektif olarak yaptıkları çalışmada gangrenöz ve flegmanöz kolesistit tanısını ameliyat öncesi dönemde %78 duyarlılıkla %78 özgüllükle tanınabileceği gösterilmiştir. Bu nomogramda yaş, WBC sayısı ($\geq 12.4 \times 10^3/\mu l$), CRP(9.9 mg/dl), USG'de safra kesesi duvarında kalınlaşma parametreleri göz önüne alınmıştır(8).

5. Özel Durumlar

Gebelerde akut kolesistit ile ilgili yapılan bir çalışmada 23,939 akut kolesistitli gebe çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama yaş 26 olarak saptanmıştır. Hastaların %36,3'ü konservatif tedaviyle izlenmiş, %59.6'sı laparoskopik kolesistektomi ve %4.1'i açık kolesistektomi operasyonu geçirmiştir. Non-operatif takibe göre laparoskopik kolesistektomi geçiren akut kolesistitli gebelerde daha düşük preterm doğum eylemi ve abortus görülmüştür. Laparoskopik kolesistektominin geciktirildiği her gün fetal komplikasyon riski istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir. Jelin ve ark analizinde laparoskopik kolesistektomi uygulanan olgularda fetal ölüm riski (%2,2) , uygulanmayan olgulara göre (%7) daha az bulunmuştur ve gebeliğin ilk iki trimesterinde yapılan laparoskopik kolesistektominin konservatif tedaviye üstün olduğu sonucuna varmışlardır (9,10).

Nötropenik hastalarda gangrenöz kolesistit , safra kesesi ampiyemi , perforasyon ve peritonit varlığında cerrahi gerekliliği açıktır ve mortalite oranları yüksektir . Daha az şiddetli vakalar için ise optimal bir cerrahi zamanlaması için çalışmalar sürmektedir (11) .Clemente-Gutiérrez ve arkadaşlarının(2019) nötropenik hastalar üzerine yaptığı retrospektif çalışmaya göre(2000-2007) merkeze başvuran ateşi olan nötropenik hastaların 12'sine akut kolesistit tanısı konmuş; bu hastaların 11'i Tokyo kılavuzu(2013)'na göre ciddi akut kolesistit olarak değerlendirilmiştir. Hastaların altısında akalkülöz kolesistit saptanmıştır. Hastaların dokuzuna kolesistostomi takılmış, ikisine laparoskopik kolesistektomi yapılmış ve biri medikal tedaviyle takip edilmiştir. Medikal tedaviyle takip edilen hasta ve kolesistostomi takılan hastaların üçü septik şoka bağlı olarak kaybedilmiştir. Akalkülöz kolesistit geçiren grupta kalkülöz olan gruba göre mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur(12). Varga ve arkadaşlarının yaptığı 2016 tarihli retrospektif(2006-2013) bir çalışmada renal transplantasyon sonrası akut kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan 31 hasta greft fonksiyonları ve akut kolesistitin seyri açısından değerlendirilmiştir. İmmünsüpresyon altında olan hastalarda akut kolesistit tanısının konması daha güç olmuştur ki söz edilen çalışmada hastaların %40'ından fazlasında beyaz kürede yükselme

saptanmamış; %30'unda ılımlı bir CRP yüksekliği olmuştur. %30 hastada sepsis mevcutken ağrı şikayeti yoktur ve ek olarak hastaların 15'inde(%48,4) ciddi kolesistit, 4 hastada safra kesesi perforasyonu, 1 hastada ise kolesistoduodenal fistül saptanmıştır. Akalkülöz kolesistit ise 13 hastada (%41,9) saptanmıştır(13). Bahsedilen çalışmalar her ne kadar küçük örneklem gruplarına sahip olsa da immünsüpresif hastalarda akalkülöz kolesistit saptanma oranının daha sık oluşunu ve klinik bulguların akut kolesistitin ciddiyetini yansıtmadığını göstermesi açısından önemlidir. Bu hastalarda konservatif izlemden ziyade erken kolesistektominin ön planda düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Diyabetes Mellitus'un safra taşı oluşumunda bir risk faktörü olduğunu bildirilmektedir. Mikroanjiyopati ve diyabetik nöropati nedeniyle safra kesesi distansiyonu ve duvar kalınlığı artışı diyabetik hastalarda daha belirgin olmaktadır . Diyabetik hastalarda akut kolesistit genellikle lokal ileri hastalık olarak görülmekte, CRP değerleri hastalığın şiddetini yansıtmamakta, komplikasyon oranları daha yüksek olmakta, hastanede yatış süresi uzamaktadır. Akut kolesistitli diyabetik hastalarda acil cerrahi ön plana alınmalıdır. Bir zamanlar gold standart tedavi olan interval kolesistektominin yerini acil laparoskopik kolesistektomi almıştır . (14,15).

Yaşlı hastalarda akut kolesistektomide uygulanan laparoskopik kolesistektomi için yapılan çalışmalarda yaşlılık için bildirilen eşik değer 65-80 arasında değişmektedir. Yokota ve ark 80 yaş üzerindeki akut kolesistitli hastalarda yapılan laparoskopik kolesistektomilerde morbidite ve mortalite açısından daha genç gruba göre anlamlı bir fark saptamamışlardır (16) . Yaşlılarda erken kolesistektomi üzerine Hollanda'da 592 hastayla yapılan bir metaanalize göre, 70 yaşın üzerindeki hastalarda akut kolesistit için yapılan acil kolesistektominin perioperatif morbiditesi %24 iken; mortalitesi %3.5 olarak saptanmıştır. Bu oranlar yaşlı olmayan hastalarda sırasıyla %15 ve %1 bulunmuştur. Ancak metaanalizde dahil edilen 5 çalışmanın 4'ünde anlamlı bir fark saptanmazken sadece bir çalışmada ileri yaşın bağımsız bir morbidite risk faktörü olduğu saptanmıştır. Yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha çok morbidite eşlik etmiş ve ciddi kolesistit bulguları daha çok görülmüştür. Çoğu komplikasyon hatta ölüm operasyonun kendisinden ziyade eski komorbiditeler ve azalmış fizyolojik rezervlerle ilişkili bulunmuştur. Yara yeri enfeksiyonu gibi minör komplikasyonların yaşlılarda görülme ihtimali daha fazla olmakla beraber bunlar genel duruma etki etmemiştir. Yaşlı olmayan hastalarda laparoskopik kolesistektomiden açığa dönülme oranı % 13 olarak bulunmakla beraber metaanalize konu olan çalışmada bu oran yaşlılarda %23 olarak bulunmuştur. İleri yaşın sebep göstermeksizin açığa dönülmede etkili olduğu da belirtilmiştir. Yaşlılarda acil kolesistektomiye alternatif olarak kullanılabilir yöntem perkütanöz drenaj, antibiyotik ve destek tedavisidir. Bu minimal invaziv teknik genel anestezi risklerinden

kaçınmayı sağlar ve bir köprü tedavisi yada kesin tedavi olarak iş görür. Literatürde bu işlem komplikasyonsuz yada düşük komplikasyonlu olarak tanımlanmakla beraber bu hastalarda 30 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlk önce hasta seçimiyle ilgili bir BIAS olduğu düşünülmüş ancak sonrasında yapılan CHOCOLATE çalışması bu bulguyu doğrulamıştır. Yaşlı hastalar dikkatli hasta seçimi sonrası yapılan kolesistektomiden fayda görebilirler ancak perioperatif hazırlık ve bakım sırasında özel bir dikkat gerektiği göz ardı edilmemelidir(17).

11 Hollanda eğitim hastanesinde 2011-2016 yılları arasında 142 hastada yapılan CHOCOLATE ‘Yüksek riskli akut kolesistit hastalarında laparoskopik kolesistektomi ile perkutanöz drenaj katateri karşılaştırılması’ çalışması çok merkezli randomize kontrollü bir klinik çalışmadır. APACHE II skoru 7-15 arasındaki hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Median yaş laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda 71.4 perkütan drenaj yapılan hastalarda 74.9 saptanmıştır. Kolesistektomi yapılan hastalarda perkütan drenaj yapılanlara göre: Major komplikasyonlar (bir ay içindeki infeksiyöz ve kardiyovasküler olaylar, bir yıl içindeki yeniden cerrahi/endoskopik/radyolojik girişim, rekürren biliyer hastalık) daha az olarak saptanmıştır ve kolesistektomi yapılan hastaların hastanede kalış süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Tokyo Kılavuzu(2018)’nda bazı durumlarda önerilen acil kolesistostomi bu çalışmayla sorgulanmaktadır(18).

Sonuç olarak akut kolesistit hastalığın şiddeti ve hastanın fiziksel koşulları göz önüne alınarak yönetilmesi gereken bir hastalıktır. Tanıdan sonra her zaman destek tedavisi ile başlanmalı, antibiyoterapiye başlanmadan kan kültürü gönderilmelidir. Ön planda eğer yapılabilirse erken laparoskopik kolesistektomi önerilmektedir ancak şartlar doğrultusunda biliyer drenaj ve elektif kolesistektomi göz önünde bulundurulmalıdır. Nötropenik, diyabetik, gebe akut kolesistit hastalarında olabildiğince erken laparoskopik kolesistektomi önerilmektedir.

6. Kaynaklar

1. Indar AA, Beckingham IJ. Clinical review Acute cholecystitis. 2002;325(September):639–43.
2. Mou D, Tesfasilassie T, Hirji S, Ashley SW. Advances in the management of acute cholecystitis. Ann Gastroenterol Surg. 2019 Feb 19;3(3):247-253. doi: 10.1002/ags3.12240.

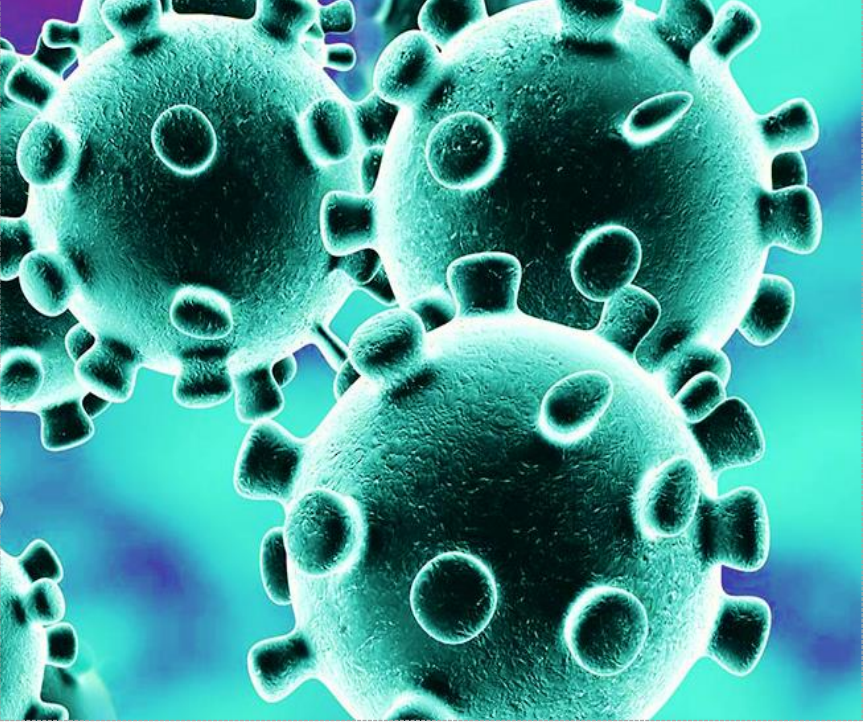
3. Gomes CA, Junior CS, Di Saverio S, Sartelli M, Kelly MD, Gomes CC, Gomes FC, Corrêa LD, Alves CB, Guimarães SF. Acute calculous cholecystitis: Review of current best practices. *World J Gastrointest Surg.* 2017 May 27;9(5):118-126. doi: 10.4240/wjgs.v9.i5.118. Erratum in: *World J Gastrointest Surg.* 2017 Oct 27;9(10):214.
4. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). Vol. 25, *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences.* Japan; 2018. p. 41–54.
5. Schuster KM, Holena DN, Salim A, Savage S, Crandall M. American Association for the Surgery of Trauma emergency general surgery guideline summaries 2018: acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis, acute pancreatitis, and small bowel obstruction. 2019;
6. Buckman SA, Mazuski JE. Review of the Tokyo Guidelines 2018: Antimicrobial Therapy for Acute Cholangitis and Cholecystitis. *JAMA Surg.* 2019 Sep 1;154(9):873-874. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2169. PMID: 31268508.
7. Yang TF, Guo L, Wang Q. Evaluation of Preoperative Risk Factor for Converting Laparoscopic to Open Cholecystectomy: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2014;61(132):958–65. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/26158149>
8. Portinari M, Scagliarini M, Valpiani G, Bianconcini S, Andreotti D. Do I Need to Operate on That in the Middle of the Night? Development of a Nomogram for the Diagnosis of Severe Acute Cholecystitis. 2018;
9. Cheng V, Matsushima K, Sandhu K, Ashbrook M, Matsuo K, Inaba K, et al. Surgical trends in the management of acute cholecystitis during pregnancy. *Surg Endosc.* 2020;1–8.
10. Jelin EB, Smink DS, Vernon AH, Brooks DC. Management of biliary tract disease during pregnancy: a decision analysis. *Surg Endosc.* 2008 Jan;22(1):54-60. doi: 10.1007/s00464-007-9220-1. Epub 2007 Aug 23. PMID: 17713817.
11. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schepke M, Lamberti C, Sauerbruch T, Glasmacher A. Cholecystitis in neutropenic patients: retrospective study and systematic review. *Leuk Res.* 2006 May;30(5):521-8. doi: 10.1016/j.leukres.2005.08.029. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16483649.

12. Clemente-Gutiérrez U, Sánchez Morales GE, Moctezuma Velazquez P, Rueda de León Aguirre A, Morales Maza J, Dominguez-Rosado I, et al. Acute cholecystitis in neutropenic patients. *Ann hepato-biliary-pancreatic Surg.* 2019;23(3):234–9.
13. Varga M, Kudla M, Vargova L, Froněk J. Cholecystectomy for Acute Cholecystitis After Renal Transplantation. *Transplant Proc [Internet].* 2016;48(6):2072–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.079>
14. Łącka M, Obłój P, Spsychalski P, Łaski D, Rostkowska O, Wieszczy P, et al. Clinical presentation and outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis in patients with diabetes - A matched pair analysis. A pilot study. *Adv Med Sci.* 2020;65(2):409–14.
15. Serban D, Balasescu SA, Alius C, Balalau C, Sabau AD, Badiu CD, Socea B, Trotea AM, Dascalu AM, Motofei I, Ardeleanu V, Spataru RI, Sabau D, Smarandache GC. Clinical and therapeutic features of acute cholecystitis in diabetic patients. *Exp Ther Med.* 2021 Jul;22(1):758. doi: 10.3892/etm.2021.10190. Epub 2021 May 13. PMID: 34035855; PMCID: PMC8135114.
16. Yokota Y, Tomimaru Y, Noguchi K, Noda T, Hatano H, Nagase H, Hamabe A, Hirota M, Oshima K, Tanida T, Morita S, Imamura H, Iwazawa T, Akagi K, Dono K. Surgical outcomes of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients. *Asian J Endosc Surg.* 2019 Apr;12(2):157-161. doi: 10.1111/ases.12613. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29931750.
17. Loozen CS, van Ramshorst B, van Santvoort HC, Boerma D. Early cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2017;34(5):371–9.
18. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, Besselink MGH, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *bmj.* 2018;363:k3965.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 37



**COVID 19 İmmünopatolojisi ve Romatizmal Hastalıklar
(Esra Dilşat Bayrak)**

COVID 19 İmmünopatolojisi ve Romatizmal Hastalıklar

Esra Dilşat Bayrak

Medical Park Gebze Hastanesi,

E-mail: idilsat@gmail.com

1. Giriş

SARS COV2 (severe acute respiratory syndrome) insanları enfekte eden ve insandan insana bulaşan 3. koronavirüs oldu. Diğer koronavirüsler (SARS COV, MERS) bölgesel düzeyde etki ederken SARS COV2 tüm dünyada halen devam eden bir pandemiye yol açtı ve COVID 19 olarak adlandırıldı(1). Büyük oranda asemptomatik seyreden hastalık yaklaşık %15 hastada semptomlara (öksürük, dispne, akciğerde infiltrat) yol açmaktadır(2). COVID-19'un ilk aşaması, doğrudan virüs tarafından yönlendirilen hasar ile karakterizedir. Yaklaşık 7-10 günlük semptomlardan sonra (ateş, öksürük, yorgunluk, anoreksi ve kas ağrıları dahil), bir grup hasta ciddi hastalığa ilerler ve hipoksemi ve dispne geliştirir(3). Histopatolojik incelemelerde ise yaygın alveolar hasar, fibrin depozitleri, pulmoner damarlarda immün hücreler ile yaygın infiltrasyon ve tromboz görülmektedir(4).

Özellikle kritik hastalarda görülen sitokin fırtınası ve ARDS nin diğer ARDS li hastalardan farklı özelliklerinin göstermesi bizlere immünopatogenezi daha detaylı araştırma ihtiyacı doğurmuştur.

2. COVID 19 İmmünopatolojisi

2.1. COVID 19'da Alveoler İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu

Koronavirüsün ana hedefi epitel hücresidir. Enfeksiyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) hücresel ekspresyonu ile sağlanır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin spike proteinlerine bağlanan bir karboksi peptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2); ağız, dil ve üst solunum yollarının epitel tarafından eksprese edilir ve virüsün hücre içine girişi sağlanır(16). Virüsün invazyonundaki en kritik adım, ACE2 eksprese eden alveolar tip 2 (AT2) hücrelerinin enfeksiyonudur(5). Başlangıçta, SARS virüsleri tarafından enfekte edilen epitel hücreleri, IL-6 ve IL-1'in yanı sıra IL-8 ve makrofajları aktive edebilen, nötrofilleri çekebilen ve monositlerin ve makrofajların inflamatuvar bölgelere yönlendirilmesini düzenleyebilen diğer birkaç kemokini salan bir sitokin kaynağı görevi görür(24). Alveolar hasara

karşı ilk inflamatuvar yanıtı oluşturduktan sonra, monositler ve makrofajlar sitokin üretimine katkıda bulunmaktadır. Yani SARS-CoV, makrofajları belirli kemokinlerin (örneğin MIP1 α) ve ayrıca IL-6 ve TNF'nin üretimini artırmaları için uyarır(6). Bu etki, alveollerdeki nötrofillerin ve makrofajların infiltrasyonunu ve aktivasyonunu daha da artırarak doku yıkımına daha fazla katkıda bulunur.

Diğer yandan endotelial disfonksiyonun, endotel hücrelerini doğrudan enfekte edebilen diğer koronavirüslerin neden olduğu enfeksiyonlarda önemli bir patofizyolojik olay olduğu öne sürülmüştür(7). SARS-CoV-2, vasküler endotel hücrelerini doğrudan enfekte eder ve hücresel hasara ve apoptoza yol açarak normal endotelin antitrombotik aktivitesini azaltır. Akciğer vasküler endotel hücreleri, şiddetli COVID-19'da yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF) ve ferritin tarafından aktive edilebilir(8). Endotelin hemostaz, fibrinoliz ve damar duvarı geçirgenliğini düzenlemedeki önemli rolü göz önüne alındığında, pulmoner mikrodamarlardaki endotel disfonksiyonu, immünotromboz için bir tetikleyici görevi görür ve COVID-19 hastalarında gözlenen koagülopati ile sonuçlanır.

2.2. COVID-19 ile İlişkili ARDS

COVID19 ile ilişkili ARDS, ana özelliği hipoksemi şiddeti ile nispeten iyi solunum mekaniği arasında bir ayrışma olması ile diğer ARDS lerden ayrılır(9). Bu klinik tablo endotel hasarı, pulmoner vazoregülasyonun bozulması, esas olarak hipoksemiden sorumlu olan ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun uyarılması ve immünotrombozun desteklenmesi ile birleşir. Bu, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun ve pulmoner mikrotrombozun ilerleyici kötüleşmesini açıklayabilen vasküler endotel disfonksiyonu ve alveolar hücre hasarı ile ciddi bir doku hasarı ile sonuçlanır.

2.3. Sitokin Salınım Sendromu

Hastalığın bu aşaması, interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-18 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler ile karakterize edilir(10). Bu olay sitokin fırtınası olarak adlandırılmıştır, ancak son kanıtlar COVID-19 hastalarındaki sitokin düzeylerinin COVID-19 olmayan ARDS, sepsis, influenza virüsü enfeksiyonu ve kimerik antijen reseptörü (CAR) hastalarında bildirilenlerden daha düşük olduğunu göstermektedir(11).

Makrofaj aktivasyon sendromunda gözlenene benzer şekilde, COVID-19 hastalarında da artan ferritin seviyeleri gözlenmiştir(12). Makrofaj aktivasyon sendromunda gözlemlenen ferritin seviyeleri, şu anda COVID-19'da gözlemlenenlerden belirgin şekilde daha yüksek olsa da ($\geq 10.000-00.000$

ngml-1'e karşı 500–3.000 ngml-1), ferritin seviyeleri COVID-19'daki kötü sonuçların öngörüsü olmaya devam etmektedir(13).

2.4. COVID-19 ile İlişkili Koagülopati

COVID-19'un önemli bir patofizyolojik özelliği, protrombotik bir durumun gelişmesidir. Özellikle, pıhtılaşma ve intravasküler pıhtılaşmanın aktivasyonu, esas olarak inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği sepsiste organ hasarının bir özelliğidir(14). Artmış pıhtılaşma durumuna yol açan inflamasyon ile indüklenen pıhtılaşmanın başlamasına hemen hemen her zaman doku faktörü (TF; ayrıca CD142 veya pıhtılaşma faktörü III olarak da adlandırılır) yolağının ifadesi aracılık eder(15).TF, pro-inflamatuvar sitokinlere (esas olarak IL-6) yanıt olarak mononükleer hücrelerde eksprese edilir. Antitrombin veya TF yolu inhibitörü gibi ana doğal antikoagülan yollar, inflamasyon sırasında hemen hemen her zaman bozulur ve pıhtılaşmanın yayılmasına daha fazla katkıda bulunur. Vasküler hasarın yokluğunda, pıhtılaşmanın başlaması, tamamen aktive endotel hücreleri tarafından TF eksprese eden inflamatuvar monositlerin alınmasına bağlıdır(16).

Kandaki yüksek fibrinojen, von Willebrand faktörü (VWF) ve fibrin bozunma ürünü D-dimer seviyeleri, COVID-19'a özgü bir koagülopatinin ortaya çıktığını düşündürür(17). DIC hastalarından farklı olarak, COVID-19 hastalarında fibrinojen seviyeleri genellikle yüksektir Bu özellikler, klasik dissemine intravasküler koagülasyondan (DIC) ziyade şiddetli bir inflamatuvar durumla birleşen bir hiperkoagülasyon durumu ile daha tutarlıdır(18). Makrofaj aktivasyon sendromunda, karaciğer fonksiyon bozukluğu tipik bir özelliktir ve koagülopatiyeye katkıda bulunabilir, ancak COVID-19'daki karaciğer bozukluğu, belirgin akut karaciğer hasarı olmaksızın genellikle hafif ve geçicidir(19).

Kanıtlar COVID-19 ile ilişkili trombozun, doğrudan daha yüksek bir ölüm riski ile ilişkili olduğu için klinik olarak önemli olduğunu göstermektedir (20). Ek olarak COVID-19 olmayan ARDS'li hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanıldığında mortalitenin azaldığı da doğrulandı(21).

Nisan 2020'nin sonundan itibaren, hem Amerikan Hematoloji Derneği hem de Amerikan Kardiyoloji Koleji, önemli bir kanama riski yoksa (COVID-19'da rapor edilmemesine rağmen DIC'nin bir özelliği) COVID-19'lu hastanede yatan tüm hastaların tromboprofilaksi almasını tavsiye etti(22).

2.5. COVID 19 ve Otoimmünite

Viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar arasında karmaşık ilişkiler dizisi bulunur. Vücudun viral enfeksiyona karşı oluşturduğu tepki doğal ve kazanılmış bağışıklığın kombinasyonuna benzer. Bireylerin çoğunda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, asemptomatik ve pauci-septomatik formlar dahil olmak üzere hafif olduğu ve bu kişilerin doğal bağışıklığı tetikleyerek kendilerini virüse karşı başarılı bir şekilde savunduğudur(Faz1). Erken IFN yanıtından sonra T hücre aktivasyonu ile spesifik immünglobulin üretimi ve hafıza hücrelerin oluşmasıyla zamanla adaptive immün yanıt baskın olur(Faz 2)(23). Bununla birlikte, enfekte bireylerin azınlık bir kısmı pnömoniye ve daha küçük bir kısmı da ciddi komplikasyonlarla (ARDS, şok, immünotromboz,MODS,ölüm) seyreder (Faz 3)(24). Bu 3. Fazdaki immün yanıtta hiperinflamasyon,sitokin fırtınası-sitokin salınım sendromu eşlik eder(25). Hiperinflamasyona giden yolda immünopatolojik mekanizma net bilinmemekte. Varsayılan hipotezlerden ilki Tip 1 ve 3 IFN yanıtında defekt olması, ikincisi ise disregüle doğal ve kazanılmış bağışık yanıt durumu(26). Hiperinflamasyonun persistansı artmış viral yükü ilişkili olabilir(27). Diğer yandan hasarla ilişkili ürünler (yani DAMPS), özellikle ileri pnömoni durumunda, hiperinflamasyonun itici gücü olabilir(28).

Viral enfeksiyonların immünolojik toleransı bozduğu uzun zamandır bilinmektedir. COVID-19 hastalarında antinükleer antikolar ve antifosfolipid antikolar dahil otoantikoların varlığı birçok çalışmada belgelenmiştir(29,30). COVID 19 da otoantikoların varlığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır, özellikle ciddi hastalıkta ANA %40-50 , anti SS-A %25,RF %19 ve IFN-1 antikoları %10 oranında görülebilmektedir(31). Ancak bu otoantikoların klinik otoimmüniteyle ilişkili olup olmadığı net değildir.

SARS-COV2 enfeksiyonu sonrası klinik otoimmün hastalık (otoimmün sitopeni, ITP, Guillain-Barre sendromu, Miller Fisher sendromu, akut dissemine ensefalomyelit)geliştiğini bildiren vaka sunumları da olmuştur(32). Ancak bu küçük vaka sunumlarına göre SARV-COV2 nin otoimmün hastalıklara sebep olacağını söylemek mümkün değildir bunları koinsidans olarak değerlendirmek uygun olacaktır.

SARS COV2 enfeksiyonu ile birlikte romatizmal hastalıklarda alevlenme bildiren küçük vaka çalışmaları da bulunmakta(33). Ancak Covid -19 enfeksiyonu sırasında immünomodülatuar ilaçların kesilmesi bu verilerin doğru yorumlanmasına engel olmaktadır.

3. COVID-19'un İmmün Belirtileri

3.1. Sitokin Salınım Sendromu

CRS (sitokin salınım sendromu), kimerik antijen reseptör T (CAR-T) hücre tedavilerinin en sık görülen ciddi yan etkilerinden biridir ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu tanımlayan temel semptomlar olan ateş, taşikardi, takipne ve hipotansiyon ile karakterizedir(34). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6, ARDS ve CRS'deki akut inflamatuvar yanıtın önemli bir aracısıdır ve ayrıca yüksek C-reaktif protein konsantrasyonlarına, hiperkoagülasyon ve hiperferritinemiye katkıda bulunmaktadır (35).

3.2. Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom

Nisan 2020'de, Birleşik Krallık'ta, Kawasaki hastalığına benzeyen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu özellikleriyle başvuran, ciddi şekilde hasta olan çok sayıda çocuk rapor edilmiştir; bunlardan bazıları, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için pozitif olarak test edilmiştir; bu durum, pediatrik inflamatuvar multisistem inflamatuvar sendromu olarak adlandırılmıştır(34). ABD'deki geniş bir vaka serisi de dahil olmak üzere 700'den fazla MIS-C vakasının raporları, gastrointestinal(%92), kardiyovasküler (%80), mukokutanöz (%74) ve solunum (%70)dahil olmak üzere multisistemik bir tutulum göstermektedir. Bununla birlikte, MIS-C'nin sistemik fenotipi ve koroner arterler gibi bazı organların spesifik tutulumu, Kawasaki hastalığı ile yakın bir bağlantı olduğunu (36) ve aslında MIS C (%8–23) tanısı konan en geniş çocuk serisinde bildirilen koroner anevrizmaların sıklığı klasik Kawasaki hastalığı olan çocuklarda (%6–17) bildirilene oldukça benzerdir(37).

3.3. Hemofagositik Sendrom

Birincil ve ikincil HLH, virüsler dahil olmak üzere farklı patojenetik köklere sahip hiperferritinemik hiperinflamatuvar sendromlardır(38). COVID-19 hastalarında HLH sıklığı muhtemelen çok düşüktür. Muhtemel HLH olarak sınıflandırılan bildirilen 20 vakadan sadece %20'si HLH için gerekli beş tanı kriterini karşılamıştır(39). Sonuç olarak, bazı yazarlar, bu hastaların aslında sistemik makrofaj aktivasyonu (HLH'nin ayırt edici özelliği) yerine bazı HLH özellikleriyle ARDS geliştirdiğini öne sürmektedir(40). Muhtemelen COVID-19 ile ilgili HLH, pandemi öncesi dönemde teşhis edilen virüse bağlı HLH kadar nadir görülen bir durumdur, ancak pandeminin boyutu nedeniyle dünya çapında raporlar çok sayıda vaka vermektedir. Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, periferik kanda en az iki hücre dizisini etkileyen sitopeni (özellikle trombositopeni dahil), hiperferritinemi (özellikle çok yüksek seviyeler, yani, >2.000 ng/ml) ve

hipofibrinogeneminin yanı sıra hayatı tehdit eden sistemik COVID-19 (MIS-C) ile başvuran çocuklarda göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur.

3.4. Antifosfolipid Sendrom

COVID-19 olmayan ARDS hastalarında da bildirildiği gibi, şiddetli COVID-19 hastalarında aPL antikorları sıklıkla saptanır(41). Ancak SARS-Cov-2'nin bir APS tetikleyicisi olarak olası rolüyle ilgili kesin bir kanıt yoktur. COVID-19'lu bazı hastaların aPL antikorları ile ilişkili tromboz ile ortaya çıkabileceği göz ardı edilemese de, gözden geçirdiğimiz kanıtlar merkezi bir rolü desteklememektedir. Bugüne kadar bildirilen hemen hemen tüm çalışmalar, ağır hastalığı olan (çoğu yoğun bakımda uzun süre kalan) hastalarda yapıldığından, aPL antikorları dışındaki protrombotik faktörler her zaman dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

3.5. Sistemik Vaskülit

Ortaya çıkan kanıtlar, MIS-C'li çocukların önemli bir yüzdesinde bildirilen Kawasaki hastalığı fenotipi, yetişkinlerde bildirilen artan sayıda vaskülit vakası , çeşitli organları içeren vaskülit açıklamaları ve ölüm sonrası dahil olmak üzere, SARS-Cov-2 ile sistemik vaskülit arasında potansiyel bir bağlantıyı desteklemektedir(42). Yetişkinlerde en sık cilt tutulumu (lökositoklastik vaskülit) bildirilmiştir,bunun yanında gastrointestinal,retinal, santral sinir sistemi gibi çeşitli organ tutulumları vaka sunumu olarak rapor edilmiştir. Esas olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk semptomlarından 2 hafta sonra ortaya çıkar.

3.6. Miyozit

Hastanede yatan COVID 19 hastalarında myozit sıklığını araştıran 2 çalışmada myozit sıklığı%3-11 bulunurken rabdomyoliz oranı oldukça düşük görülmüştür(%0,2-1,1) (43). Çoğu durumda COVID-19 ilişkili kas hasarının patogenezi muhtemelen çok faktörlüdür ve kritik hastalık miyopatisi ve üst üste binen steroid miyopatisi ve uzun YBÜ yatışları ile bağlantılı faktörleri içerebilir(43).

3.7. Artrit

COVID 19 hastalarında inflamasyon bulgusu olmadan fizik muayenede eklem ağrısı olan hastaların oranı yaklaşık%36dır(44).

İnflamatuvar olmayan eklem ağrısının aksine, çok çeşitli (örneğin simetrik poliartrit, monoartrit, entezit veya psoriatik artrit) izole artrit vakaları nadir

olarak bildirilmiştir ve esas olarak COVID-19 semptomları geriledikten sonra ortaya çıkmaktadır.

3.8. Hematolojik Tutulum

Lenfopeni, yalnızca sık görülmesi (COVID-19 vakalarının yaklaşık yarısı) nedeniyle değil, aynı zamanda prognozla ilişkisi nedeniyle (yoğun bakım ihtiyacı olan ARDS gelişimi ile bağlantılıdır) COVID-19'un öne çıkan bir özelliğidir. Bunun yanında trombositopeni ve anemi COVID-19 vakalarının sırasıyla %24 ve %59'unda bildirilmiştir(45). Sitopeni çoğunlukla asemptomatiktir ve COVID-19 hastalarında semptomatik otoimmün vakalar (trombositopenik purpura veya hemolitik anemi gibi) seyrek olarak bildirilmiştir. COVID-19'lu hastalar, immün trombositopenik purpura (ITP) ve trombotik trombositopenik purpura dahil semptomatik trombositopeni ile başvurabilir. COVID-19 ile ilişkili ITP ağırlıklı olarak 50 yaşından büyük (~%75) trombosit sayısı 10.000mm³'ün altında (~%80) dır ve Covid semptomlarının başlangıcından en az 2 hafta sonra ortaya çıkar.

3.9. Nörolojik Tutulum

SARS-CoV-2'nin neden olduğu nörolojik belirtiler çeşitlidir ve nöroinvasyon veya nörotropik hasar (ensefalopati, ensefalit ve serebrovasküler patolojiler dahil) veya nöroinflamatuvar hasar (Guillain-Barré sendromu (GBS) veya akut miyelit) ile ilişkilidir(46). COVID-19 hastalarında bildirilen ensefalit vakaları, ortalama tanı yaşı 55 (11 ila 84 yaş arası hastalardaki vakalar dahil) ile kadınlar ve erkekler arasında benzer bir tutulum derecesini ortaya koymaktadır. Vakaların üçte birinde nörolojik semptomlar COVID-19 başlangıcından en az 2 hafta sonra başlamıştır(47). COVID-19 ile ilişkili GBS'nin sıklığı bilinmemektedir ve hastaneye yatırılanlar arasında GBS sıklığının ~%0,1 olduğunu tahmin eden bir çalışma bulunmaktadır(43) Diğer nörolojik belirtiler arasında kraniyal nöropatiler ve optik nörit, pleksopati veya miyastenia gravis bulunmaktadır (48)

3.10. Akciğer Tutulumu

Bugüne kadar COVID-19 pnömonisi çalışmaları arasında, pulmoner hasarın uzun vadeli doğal seyrini değerlendirenlerin çok azı vardır ve bunların genellikle kısa bir takip süresi vardır (COVID-19 semptomlarının başlamasından ~1 ay sonra). Bu çalışmalar, hastaların önemli bir yüzdesinin(hastaların %54'ünde anormal pulmoner fonksiyon testi (SFT) sonuçları ve %40-94'ünde anormal BT görüntüleme çalışmaları) anormal pulmoner bulgulara sahip olduğunu bildirmiştir(49,50). Şiddetli COVID-19 pnömonisinden etkilenen çok sayıda hasta nedeniyle, uzun vadeli solunum komplikasyonları beklenebilir. Plevral tutulum da COVID-19 ile

bağlantılıdır ve plevral kalınlaşma için %27 ve plevral efüzyon için %5-6 olarak tahmin edilmektedir(51). Bazı hastalarda COVID-19'un ilk belirtisi olarak plörezi semptomları olabilir ve diğerlerinde ilk muayenede olmamasına rağmen plevral efüzyon gelişebilir.

3.11. Kardiyovasküler Tutulum

COVID-19'lu hastalarda, anormal laboratuvar parametreleri, kardiyak görüntüleme çalışmaları ve in vivo ölüm sonrası veriler miyokardiyal hasarın geliştiğini göstermektedir. COVID-19 hastalarında akut miyokardit vakalarına ilişkin raporlar, geniş bir yaş aralığının (17 ila 79 yaş arası) dahil olduğunu, erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğünü ve ana semptomların (göğüs ağrısı ve dispne) COVID-19'un ilk 2 haftasında izlendiği görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, COVID-19'dan iyileşen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları daha düşük ve sol ventrikül hacimleri daha yüksekti; ayrıca, %32'sinde miyokardiyal geç gadolinyum artışı ve %22'sinde perikardiyal tutulum vardı. Bu bulguların klinik önemi belirsizliğini koruyor, ancak COVID-19'un klinik başlangıcından birkaç ay sonra kronik inflamasyon ve sol ventrikül disfonksiyonu gösteren bulgular, yeni başlangıçlı kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların gelişme riskinin artmasını temsil edebilir(52).

3.12. Böbrek Tutulumu

COVID-19 hem tübüler hem de glomerüler böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, nötr aminoasidüri ile başvuran COVID-19 hastalarının bir alt grubunda proksimal tübül disfonksiyonu bildirilmiştir(53). Glomerüler hastalıkla ilgili olarak, birkaç çalışma, akut böbrek yetmezliği (bazı durumlarda hematüri ve/veya nefrotik sendromun eşlik ettiği) ile başvuran biyopsi ile kanıtlanmış podositopatiler ve diğer glomerülonefrit türleri rapor edilmiştir. COVID-19 hastalarında podositopatilerden sonra en sık bildirilen glomerülonefrit tipi, biri hariç tüm vakalarda kadınları etkileyen otoantikörlerle ilişkili pauci-immün kresentik glomerülonefrittir. Bazı hastalarda akut böbrek hastalığı, COVID-19 semptomlarının başlamasından 2 hafta sonra ortaya çıkar ve negatif PCR sonuçları ve pozitif serolojik testler gösterir. Glomerülonefrit ile başvuran COVID-19 hastalarının prognozu kötüdür ve bildirilen vakaların yarısından fazlasının (çoğu hastaneden taburcu edildikten sonra bile) diyaliz ihtiyacı olmuştur.

3.13. Endokrin tutulumu

COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada %20'sinde tirotoksikoz ve %5'inde hipotiroidizm bulunurken, başka bir çalışmada hastaların %56'sında düşük konsantrasyonlarda tiroid uyarıcı hormon bulundu . Bugüne kadar, bildirilen tüm COVID-19 ile ilişkili tiroid disfonksiyonu vakaları , çoğunlukla klinik tirotoksikoz semptomları ve ağrılı tiroid bezi büyümesi ile ortaya çıkan aşikar hipertiroidizm ile büyük ölçüde tutarlıdır. Anti-tiroid antikorları için test edilen hastaların çoğu negatif sonuç vermiştir(54).

3.14. Oküler tutulum

COVID-19 hastalarında, çoğunlukla Asya ülkelerinden 50'den fazla yetişkin hastada bildirilen bilateral ön üveit ve konjonktivit vakası dahil olmak üzere bazı inflamatuvar oküler hastalıklar teşhis edilmiştir(55).

4. COVID 19 Sürecinde Romatizmal Hastalıklar

Romatizmal hastalıklar gibi önceden var olan immün aracılı inflamatuvar hastalıkları olan hastaların artmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya ciddi COVID-19 sonuçları için risk altında olup olmadığı belirsizliğini koruyor.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus veya psöriatik artrit olan hastalar, kombine bir grup olarak analiz edildiklerinde, bu hastalıkları olmayanlara kıyasla COVID-19'dan ölüm riski bir miktar daha yüksek görülmektedir, ancak bu risk değerlendirmesinde hastalık aktivitesi ve tedavinin rolü dikkate alınmamıştır(56). Bu yüzden sonuçlar dikkatli değerlendirilmeli, bu konuda hastalık alt grupları, hastalık aktivitesi ve tedavileri içeren daha detaylı çalışmalarla desteklenmelidir.

COVID 19 sürecinde romatizmal hastalıklarla ilgili en büyük kayıt kütüğü COVID-19 Global Rheumatology Alliance ile oluşturuldu. Buradaki verilerin analizlerinde COVID 19 nedeniyle ölümlerde risk faktörü olarak yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyonla birlikte kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve >10 mg prednizolon kullanımı gösterildi. Orta-yüksek romatizmal hastalık aktivitesi yüksek oranda ölümle korele bulundu. Rituksimab, sulfasalazin ve immünsüpresifler(azatiopürin,siklofosamid, siklosporin, mikofenolat, takrolimus) ölüm oranında artışla ilişkilendirildi. Diğer sentetik/biyolojik ajanlarla ölüm riskinde artış bulunmamıştır(57).

5. İmmünsüpresif Tedaviler ve COVID 19

CGRA (7000 HASTA) ve SECURE-IBD(4000 hasta) çalışmalarının analizinde günlük orta-yüksek doz glukokortikoid (prednizolon>10 mg)alan hastalarda COVID 19 şiddetinde anlamlı artış olduğu görülmüştür(58). Glukokortikoidler dışındaki spesifik tedavilere bakıldığında metotreksata kıyasla rituksimab ve sulfasalazin alan hastalarda ölüm oranı daha yüksek görünmektedir. Sulfasalazinde görülen bu etki şaşırtıcı olmuştur çünkü diğer tedavilere oranla daha zayıf bir immünomodülatuar ajan olduğu bilinmektedir ancak SECURE-IBD çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir(59). Bunun yanında antisitokin tedaviler(anti-TNF, IL-6 inhibitörleri) ile ciddi COVID 19 görülmemekte ve TNF inhibitör tedavisi hastane yatışını azalttığı görülmektedir(60). PsoProtect çalışmasında da TNF inhibitörü olan psöriazis hastalarında da COVID 19 daha iyi seyretmektedir(61).

6. COVID 19 Enfeksiyonunda Antisitokin Tedavilerin Yeri

4 yeni randomize kontrollü çalışma tosilizumabın 21,28 ve 90. günde(sırasıyla RR 0,27, RR0,82, RR 0.79) mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(62-66). Ek olarak 21 ve 90. günlerde invaziv mekanik ventilasyona progresyonu azalttığı ve kardiyovasküler ve respiratuar desteksiz gün sayısının arttığı gözlemlendi. Ancak çalışmalar içinde glukokortikoid kullanım oranı oldukça heterojendi. JAMA da yayınlanan bir meta analizde tosilizumab ile tüm nedenli ölümlerde, invaziv mekanik ventilasyona progresyonda ,ekstrakorporal membran oksijenasyonu ve ölümden azalma gösterildi(67).

Anakinra ile yapılan randomize kontrollü çalışmada hafif-orta şiddetli en az 3L/min oksijen ihtiyacı olan ancak NIVM ya da IMV ihtiyacı olmayan COVID pnömonisinde anakinra 4-6 gün boyunca yüksek dozda (400 mg/gün) kullanılmış ancak anakinra kullanımıyla fayda gösterilememiştir. (CORIMUNO-19 ANA)(68). Ek olarak yüksek soluble ürokinaz plazminojen aktivatör düzeyine sahip COVID 19 da (kötü sonuçlanım için prediktif bir faktör olarak kabul edilmiştir) 7-10 gün 100 mg anakinra kullanımı 28 . günde mortaliteyi azaltmıştır(69). Benzer olarak canakimab çalışması da primer ve sekonder sonlanım noktalarını karşılayamamıştır(70). Bu ajanlarla ilgili ciddi COVID 19 hastalarında çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Barisitinib in remdesivir ile kombinasyonu (tek başına remdesivire göre) sonlanım noktalarını karşılamış ve klavuzlarda yerini almıştır(71,72). COV-BARRIER çalışmasında barisitinibin standart tedaviye(%80 hasta hasta glukokortikoid alıyor) eklenmesi 28. Günde progresyonu(high-flow oksijen, NIV/IMV , ölüm) azaltmamış,ancak tüm nedenli ölümlerde anlamlı düşüş görülmüştür(73).

Tofasitinibin standart tedaviye eklenmesi ise 28. Günde solunum yetmezliği ve mortaliteyi azalttığı görülmektedir(74). Böylece son klavuzlarda JAK inhibitörleri tedaviye eklenmesi önerileri kuvvet kazanmıştır

7. Romatizmal Hastalıklarda Aşılama

ACR (American College of Rheumatology) aşılama önerilerinde otoimmün ve inflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalara COVID aşılmasında öncelik verilmesi gerektiği vurgulanmıştır(75). Komplike olmayan COVID 19 hastalarında 7-14 gün sonra romatizmal hastalık tedavilerine (DMARDs, immümsüpresifler,biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörleri) tekrar başlanabilir. SARS-COV2 PCR testi pozitif olup asemptomatik olan hastalarda PCR testinden 10-17 gün sonra yine bu tedaviler tekrar başlanabilir Ciddi COVID 19 geçiren hastalar da ise tedavi kararı hastaya göre verilmelidir(76).

8. Referanslar

- 1-Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–269 (2020)
- 2-Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *JAMA* **323**, 1239–1242 (2020).
- 3-Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinicaltherapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transpl.* 39, 405–407 (2020).
- 4-Wichmann, D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-2003> (2020).
- 5- Liu, J. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 92, 491–494 (2020).
6. Law, H. K. et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood* 106, 2366–2374 (2005).
- 7- Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020).

- 8- Levi, M. & van der Poll, T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 149, 38–44 (2017).
- 9- Gattinoni, L., Chiumello, D. & Rossi, S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit. Care* 24, 154 (2020). 77. Gattinoni, L. et al. COVID-19 does not lead to a ‘typical’ acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201, 1299–1300 (2020).
- 10- Buckley, L. F. et al. Role for anti-cytokine therapies in severe coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor.* 2, e0178 (2020).
- 11- Kox, M., Waalders, N. J. B., Kooistra, E. J., Gerretsen, J. & Pickkers, P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA* 324, 1565–1567 (2020).
- 12- Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
- 13- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M. & Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*
- 14- Levi, M., Nieuwdorp, M., van der Poll, T. & Strokes, E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* 34, 26–32 (2008).
- 15- Simmons, J. & Pittet, J.-F. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 28, 227–236 (2015). 50. Iba, T., Levy, J. H., Raj, A. & Warkentin, T. E. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Clin. Med.* 8, 728 (2019).
- 16- von Brühl, M.-L. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp. Med.* 209, 819–835 (2012).
- 17- Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb.*
- 18- Lodigiani, C. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 191, 9–14 (2020).
- 19- Wang, Y. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 73, 807–816 (2020).

- 20- Tang, N., Li, D., Wan, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847 (2020).
- 21- Li, J., Li, Y., Yang, B., Wang, H. & Li, L. Low-molecularweight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 11, 414–422 (2018).
- 22- American Society of Hematology. Covid-19 and coagulopathy: frequently asked questions. <https://hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (2020).
- 23- Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6). doi: 10.1084/jem.20200678. PubMed PMID: 32353870; PMCID: PMC7191310
- 24- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;383(25):2451-60. doi: 10.1056 /NEJMcp2009575. PubMed PMID: 32412710
- 25- Wilson JG, Simpson LJ, Pathogens and Immunity - Vol 6, No 1 45 Blish CA, Rogers AJ. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight.* 2020;5(17). doi: 10.1172/jci.insight.140289. PubMed PMID: 32706339; PMCID: PMC7526438.
- 26- Abers MS, Delmonte OM. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI insight.* 2021;6(1). doi: 10.1172/jci.insight.144455. PubMed PMID: 33232303
27. Rydzynski Moderbacher C. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996- 1012 e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038. PubMed PMID: 33010815; PMCID: PMC7494270.
- 28- Perlman S. COVID-19 poses a riddle for the immune system. *Nature.* 2020;584(7821):345-6. doi: 10.1038/d41586-020-02379-1. PubMed PMID: 32807916.
- 29- Gao Z-W, Zhang H-Z, Liu C, et al. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev* 2021;102754:102754.

- 30- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020;12. doi:10.1126/scitranslmed.abd3876. [Epub ahead of print: 18 Nov 2020]
- 31- Woodruff MC, Ramonell RP, Lee FE, Sanz I. Broadly-targeted autoreactivity is common in severe SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.21.20216192. PubMed PMID: 33106819; PMCID: PMC7587839.
- 32- Saad MA, Alfishawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A. Covid-19 and Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Reported Cases. *Curr Rheumatol Rev*. 2020. doi: 10.2174/1573397116666201029155856. PubMed PMID: 33121413.
- 33- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776. PubMed PMID: 33332890.
- 34- Sinha, P., Matthay, M. A. & Calfee, C. S. Is a ‘Cytokine Storm’ relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med*. 180, 1152–1154 (2020).
- 35- McElvaney, O. J. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 202, 812–821 (2020).
- 36- Valverde, I. et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation* 143, 21–32 (2020). 23. Whittaker, E. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 324, 259–269 (2020).
- 37- Friedman, K. G. et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *J. Am. Heart Assoc*. 5, e003289 (2016).
- 38- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A. & Bosch, X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 383, 1503–1516 (2014).
- 39- Wood, H. et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *Br. J. Haematol*. 190, e283–e285 (2020).
- 40- Loscocco, G. G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore and COVID-19. *Int. J. Hematol*. 112, 125–126 (2020). 50. Leverenz, D. L. & Tarrant, T. K. Is the HScore useful in COVID-19? *Lancet* 395, e83 (2020).

- 41- Masi, P. et al. Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to COVID-19- associated coagulopathy: insights from a prospective, single-center cohort study. *Circulation* 142, 611–614 (2020).
- 42- Fox, S. E. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 8, 681–686 (2020).
- 43- Romero-Sánchez, C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology* 95, e1060–e1070 (2020).
- 44- Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324, 603–605 (2020).
- 45- Terpos, E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 95, 834–847 (2020).
- 46- Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V. & Ait Benali, S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.* 41, 2657–2669 (2020).
- 47- Perrin, P. et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur. J. Neurol.* 28, 248–258 (2021).
- 48- Guilmot, A. et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J. Neurol.* 268, 751–757 (2021).
- 49- Liu, D. et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir. Res.* 21, 125 (2020).
- 50- Pan, F. et al. Different computed tomography patterns of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) between survivors and non-survivors. *Sci. Rep.* 10, 11336 (2020).
- 51- Zhu, J. et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 92, 891–902 (2020).
- 52- Yancy, C. W. & Fonarow, G. C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart-is heart failure the next chapter? *JAMA Cardiol.* 5, 1216–1217 (2020).
- 53- Werion, A. et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 98, 1296–1307 (2020).

- 54- Lania, A. et al. Thyrotoxicosis in patients with Covid-19: the Thyrcov Study. *Eur. J. Endocrinol.* 183, 381–387 (2020). 150. Chen, M., Zhou, W. & Xu, W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid* 31, 8–11 (2021).
- 55- Bettach, E., Zadok, D., Weill, Y., Brosh, K. & Hanhart, J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.26229> (2020). 156. Ozturker, Z. K. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: a case report and review of literature. *Eur. J. Ophthalmol.* 93, 139–140 (2021).
- 56- Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020)
- 57-Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80:930–942.
- 58-Gianfrancesco M, Hyrich KL Alliance C-GR. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. PubMed PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648
- 59-Ungaro RC, Brenner EJ. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut.* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322539. PubMed PMID: 33082265.]
- 60- Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(5):434-40. doi: 10.1097/BOR.0000000000000725. PubMed PMID: 32675715.
- 61- Mahil SK, Dand N. PsoProtect study g. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):60-71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.007. PubMed PMID: 33075408; PMCID: PMC7566694.]
- 62-Rosas IO, Bräu N, Waters M. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid19 pneumonia. *NEnglJMed* 2021. doi:10.1056/NEJMoa2028700

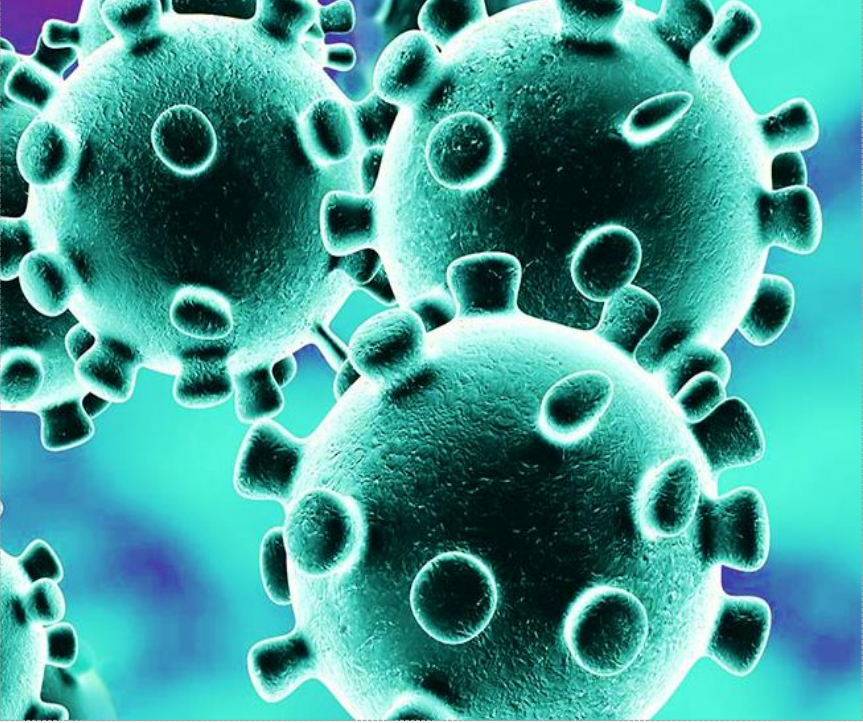
- 63-Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, *et al.* Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:511–21.doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3 pmid: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676589](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676589)
- 64-Gordon AC, Mouncey PR, *etal.*, REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;**384**:1491-502.doi:10.1056/NEJMoa2100433 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>
- 65- Abani O, Abbas A, Abbas F, *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;**397**:1637–45.doi:10. 1016/S0140-6736(21)00676-0pmid:<http:// www.ncbi.nlm.nih. gov/ pubmed /33933206>
- 66-Mariette X, Hermine O, Tharaux P-L, *et al.* Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;**181**:1241–3.doi:10.1001/jamainternmed. 2021.2209pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34028504>
- 67- Shankar-Hari M, Vale CL, *et al.*, WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2021;**326**:499–518.doi:10.1001/jama.2021.11330pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34228774>
- 68- Tharaux P-L, Pialoux G, Pavot A, *et al.* Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:295–304.doi:10.1016/S2213-2600(20)30556-7pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/33493450>
- 69- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, *et al.* Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021. doi:doi:10.1038/s41591-021-01499-z. [Epub ahead of print: 03 Sep 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34480127>

- 70-Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, *et al.* Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;**326**:230.doi:10.1001/jama.2021.9508pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34283183>
- 71-Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, *et al.* Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;**384**:795–807.doi:10.1056/NEJMoa2031994pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33306283>
- 72-Statement—NIH closes enrollment in trial comparing COVID-19 treatment regimens. Available: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/statement-nih-closes-enrollment-trial-comparing-covid-19-treatment-regimens>
- 73-Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (cov-barrier): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;**S2213-2600**:00331–3.doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34480861>
- 74-Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, *et al.* Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;**385**:406–15.doi:10.1056/NEJMoa2101643pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34133856>
- 75-Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, *et al.* American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Version 4. *Arthritis Rheumatol* 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41928>
- 76-Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, *et al.* American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73; e1–e12. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41596>)

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 38



**Anne ve Bebek İçin Oksitosin Mucizesi
(Esin eber Turfan, Meryem zdemir)**

Anne ve Bebek İçin Oksitosin Mucizesi

Prof. Dr. Esin Çeber Turfan¹, Meryem Özdemir²

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, İzmir,

E-mail: esin.ceber@ege.edu.tr

²Ankara Şehir Hastanesi-Kadın Doğum Hastanesi, Ankara,

E-mail: meryem.4214@gmail.com

1. Giriş

İnsan, intrauterin hayattan yaşlılık döneminin sonuna kadar birçok farklı yaşamsal evrelerden geçmektedir. Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemler her ne kadar doğal süreçler olarak değerlendirilse de kadın yaşam döngüleri içinde en önemli evreleri oluşturmaktadır. Bu süreçler içinde kadın hayatında önemli değişimleri beraberinde getiren “annelik” karakteristik davranışların sergilendiği fizyolojik bir durumdur. Oksitosin sistemi ise anneliğin ayrılmaz bir parçasıdır (Taşkın, 2020; Scatliffe et al, 2019).

Oksitosin, ilk olarak 1906 yılında Hanry Dale tarafından, yaptığı bir çalışmada hipofiz ekstatının uterus kontraksiyonları oluşturduğunu fark etmesi üzerine keşfedilmiştir (Dale, 1906). Vincent du Vigneaud tarafından 1953 yılında doğum eylemi indüksiyonunda kullanılmak üzere sentezi yapılmıştır. Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptit hormondur. (Du Vigneaud et al, 1953).

Anne ve bebeği için büyük öneme sahip olan oksitosinin, yarılanma ömrünün kısa olması, pulsatil salınması ve diğer hormonlara göre plazma konsantrasyonunun daha düşük olması, dolaşımdaki düzeyinin ölçülmesini ve standart aralığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalar yüksek maternal plazma oksitosin düzeylerinin daha olumlu annelik davranışları ve daha güçlü anne bebek bağlanma duygusu ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (Levine et al, 2007; Scatliffe et al, 2019). Çalışmalar ayrıca doğum sonrası erken dönemde oksitosin düzeylerinin, sevgi, dokunma seslenme, anne-bebek bakışlarının uyumu gibi hassas ve duyarlı doğum sonrası bakım davranışlarıyla pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (Galbally et al,2011; Kohlhoff et al, 2017). Sunulan bu bölümde oksitosin ve nörofizyolojisinin anne-bebek üzerinde bağlanma ve emzirmeye etkileri anlatılmıştır.

2. Oksitosin Sentezi ve Kan Plazma Düzeyleri

Oksitosin, 6 amino asit halkası (ring) ve 3 amino asit kuyruğundan (tail) oluşan 9 amino asitlik yapıda, sinir sisteminde nöromodülatör olarak görev yapan bir peptid hormonudur. Klasik bir nörotransmitter gibi işlev görmeyip nöronal somadan, aksondan ve dendritten salınmaktadır (Carter, 2014).

Hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde hem anneden hem de fetüs tarafından üretilir. Bununla birlikte over, testis, adrenal bez, pankreas gibi nöral olmayan kaynaklarda da periferik olarak sentezlenmektedir. Oksitosin, hipotalamik çekirdek nöronlarının aksonları aracılığıyla taşınmaktadır ve çeşitli uyaranlara yanıt olarak nörohipofizden ekzositoz yoluyla kan dolaşımına salınır. Oksitosinin sentezlenmesinden kan dolaşımına salınmasına kadar geçen bu süreç nörohipofizde doğum, emzirme, cinsel uyarılma, stres ve sosyal etkileşimler gibi durumlar sırasında gerçekleşir. Bu durum, oksitosinin vücutta farklı amaçlar doğrultusunda kullanıldığını göstermektedir (Ragusa, 2015).

Oksitosin düzeylerindeki değişiklikler ve oksitosin düzeylerini etkileyen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Doğum eylemi, emzirme, uterus involüsyonu, stres, cinsel uyarım ve farklı sosyal etkileşimler gibi değişkenler oksitosin düzeylerini etkilemektedir. Bu faktörlere bağlı olarak ölçülen oksitosin düzeyleri de farklılık gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra oksitosin salınımının pulsatil olması kanın ne zaman alındığına bağlı olarak çalışmalarda farklı düzeylerde oksitosin düzeyleri ölçülmesine neden olmaktadır (Prevost et al, 2014; Olza et al, 2020).

Gebelikte, doğumda ve postpartum dönemde farklı yöntemler kullanılarak oksitosin düzeylerine bakılmış ve çalışmalar sonunda çeşitli oksitosin düzeyleri rapor edilmiştir. Oksitosin düzeylerinin ölçülmesi için kullanılan teknikler kritik öneme sahip olmakla birlikte yaygın olarak RIA (Radyoimmunoassay) veya ELISA (Enzyme Linked Immunoassay) teknikleri kullanılmıştır. Moberg ve arkadaşlarının (2020) yayınlamış oldukları bir sistematik derlemede, ELISA yöntemi ile elde edilen oksitosin düzeylerinin, RIA yöntemi ile elde edilen oksitosin düzeylerinden yaklaşık olarak 10-100 kat daha yüksek sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir. Bununla birlikte RIA tekniği kullanarak oksitosin düzeylerini inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre bazal oksitosin seviyesi 0-20 pg/ml, ELISA yöntemi kullanan çalışmalardan elde edilen bazal oksitosin düzeylerinin ise 132-1642 pg/ml olduğu rapor edilmiştir (Moberg et al, 2020).

Oksitosin keşfedildiğinden günümüze kadar geçen süre içinde çok sayıda çalışmada araştırma konusu olmuştur. Yirmi yıldan daha fazla bir süre önce yapılan çalışmalarda gebelikte, doğum sırasında ve doğumdan sonra plazma oksitosin düzeylerinin arttığı sonucuna varılmıştır. Doğumun başlangıcında

ve doğum sırasında bakılan oksitosin düzeylerinin, doğumdan bir veya iki hafta öncesine kadar bakılan oksitosin düzeylerine kıyasla daha yüksek olduğu (Fuchs et al, 1983), bebeğin başının doğumundan sonra ise oksitosin düzeylerinin zirve yaptığı (Leake et al, 1981) bildirilmiştir. Bir başka çalışma, oksitosin düzeylerinin gebeliğin başlangıcından doğuma kadar geçen süre içinde yavaş olarak arttığını ve doğumdan sonra sekizinci haftaya kadar yavaşça düştüğünü rapor etmiştir (Stock, et al, 1991). Benzer bir çalışma, gebelik sürecinde oksitosin düzeyinde sabit bir artış, doğumdan sonra 7 ile 42. gün arasında oksitosin düzeylerinde gerileme olduğunu bildirmiştir (Van der Post et al, 1997). Çalışmalar doğuma kadar geçen süreçte ve doğumda oksitosin düzeylerinde bir artışın olduğunu bildirirse de daha yakın zamanda yapılan çalışmalara göre gebeliğin birinci trimester, üçüncü trimester ve doğum sonrasında ilk altı ay içinde bir değişiklik olmadığını raporlamışlardır (Feldman et al, 2007; Levine et al, 2007; Zelkowitz et al, 2014).

Kadının yaşadığı stres, sosyal çevre ve sosyal ilişkileri (Olza et al, 2020; Lara-Cinisomo et al, 2018) doğumun sezaryen ile gerçekleşmesi (Prior et al, 20212) doğumda sentetik oksitosin kullanılması (Erickson and Carter, 2017) gibi değişkenler oksitosin literatüründeki sonuçların büyük bir aralıkta seyretmesinin nedeni olarak açıklanabilir. Bu faktörlerle birlikte oksitosinin bir iki dakikalık bir yarı ömrünün olması ve pulsatil olarak salınması da çalışmalarda oksitosin düzeylerinde farklılıklara sebep olmaktadır.

2.1. Oksitosinin Anne-Bebek Bağlanmasına Etkisi

Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönem kadınlarda anatomik, biyolojik ve psikolojik değişimleri beraberinde getiren eşsiz süreçlerdir. Bu dönemlerde annelik davranışları oluşmaya başlamakta ve bu davranışların oluşmasında genetik, çevresel ve hormonal faktörler etkili olmaktadır (Moberg and Primi, 2013).

Doğumu başlatmasındaki önemli görevinin yanı sıra annelik davranışlarının gelişmesinde ve anne bebek bağlanmasında oksitosin önemli role sahiptir. Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde annenin merkezi sinir sisteminde meydana gelen fizyolojik değişimler sonucu yükselen oksitosin düzeyleri, bu dönemlerde anne-bebek arasındaki bağlanma, anneliğe adaptasyon, yenidoğan bakımı ve olumlu sosyal ilişkilere katkı sağlamaktadır (Eapen et al, 2014; Buckley, 2015). Doğum sonrası ilk saatlerde salgılanan oksitosin annelik rolüne geçişi kolaylaştırır, kalp atım hızını ve kan basıncı düzeyini düşürür, stres hormonlarının yükselmesini engelleyerek anksiyeteyi azaltır ve annenin sakin kalmasını sağlar. Bu dönemde başlayan erken ve güvenli bağlanma anne ve bebeğine büyük katkı sağlamakla birlikte yenidoğanın ileriki yaşantısında önemli etkiler oluşturmaktadır. Bu yönüyle oksitosin nörofizyolojisi, anne ve bebeğin

fizyolojik olarak iyi olmasında etkili olmakla birlikte mental ve ruh sağlığındaki uzun dönem etkileriyle de klinik öneme sahiptir (Eşel, 2010; Moberg and Primi, 2013).

Bağlanma bebek için güven ve güvensizlik duygularının öğrenildiği, fiziksel ve duygusal ihtiyaçların karşılandığı bir süreçtir. Bu süreçte gerçekleşen bağlanmanın niteliği bağlanmayı olumlu ya da olumsuz yönde etkilemektedir. Bebeğin tüm ihtiyacı anne tarafından yeterli ve tatmin edici bir şekilde karşılanırsa bağlanma olumlu yönde gerçekleşecektir. Anne ve bebeğin karşılıklı tatmin olması sonucu oluşan bu deneyimin kalitesi, bebeğin daha sonraki yaşantısında başkaları ile ilgili algısının temelini oluşturur. Bunun yanı sıra güvensiz bağlanma yenidoğanlarda çocukluk ve yetişkinlik döneminde depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklara karşı da yatkınlığı artırabilmektedir. Bu durum bağlanmanın sadece yenidoğan dönemini etkileyen bir olgu olmadığını, aynı zamanda bireyin çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki hayatı üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bağlanma, yenidoğanın ilerleyen yaşantısında sosyal ilişkileri ve sosyal hayatın sağlıklı sürdürülebilmesi üzerinde büyük etkiye sahiptir (Nacar ve ark. 2019; Akarsu ve ark. 2017; Eapen et al, 2014).

Bağlanmanın olumsuz yönde gerçekleşmesi annede stres düzeyinin artmasına, ruhsal sorunlar yaşamasına ve oksitosin düzeylerinin düşmesine neden olabilmektedir. Konuya ilişkin Stuebe ve arkadaşlarının (2013) yapmış oldukları bir çalışmada, düşük oksitosin düzeylerinin daha zayıf bağlanma ve annelik davranışları, postpartum depresyon ve yüksek stres düzeyleriyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Stuebe et al, 2013). Güvenli bağlanma sonucunda maternal oksitosin düzeyleri artmakta, anksiyete ve stres düzeylerinde ise azalma görülmektedir (Eapen et al, 2014). Gebelikte yüksek oksitosin düzeylerinin düşük oksitosin düzeylerine göre doğumdan sonra annelerde daha olumlu annelik davranışları ve uzun dönem güvenli bağlanma gösterdikleri öngörülmektedir (Prevost et al, 2014).

2.2. Oksitosinin Emzirmeye Etkisi

Oksitosin, emzirme döneminde anahtar role sahiptir. Emzirme eylemi, annenin beynindeki nöronlardan oksitosin salınımını uyarır. Dolaşıma salınan oksitosin, prolaktin salınımını ve dolayısıyla süt üretimini teşvik eder. Bununla birlikte güçlü anti-stres etkiler de gösterir. Bu yönüyle oksitosin hem fizyolojik hem de psikolojik olarak anneliğe adaptasyonu kolaylaştırır ve annenin bebeğine karşı olumlu davranışlar sergilemesine katkıda bulunur (Moberg et al, 2020).

Oksitosinin doğum eylemindeki rolünden sonra belki de en bilinen rolü süt atma refleksini oluşturmasıdır. Bebeğin annesini emmesiyle birlikte

salınan oksitosin, sütü alveollerden süt kanallarına ve meme ucuna doğru iten memedeki miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını sağlar. Bebeğin annesini emmesi veya memenin bir pompa yardımıyla uyarılmasından yaklaşık bir dakika sonra süt çıkışı gerçekleşmektedir. Bununla birlikte anneler süt atma refleksine kolayca koşullanabilmektedir. Bebeğin görüntüleri, sesi, kokusu veya düşüncesi annelerde süt çıkışına neden olabilmektedir. Bu durum, anneye bebeğin fiziksel temaslarından önce de süt çıkışının olabileceğini göstermektedir (Prime et al, 2009; Moberg et al 2013).

Bebeğin annesini emmesiyle uyarılan oksitosin salınımı da pulsatil olarak gerçekleşmektedir. Doğumdan sonraki ilk birkaç gün emzirmenin ilk 10 dakikasında 90 saniyelik aralıklarla oksitosin salınımları gerçekleştiği ve emzirmenin ilk 10 dakikasında salınan oksitosin miktarı ile oksitosin pulsatil salınım sayısı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Moberg et al, 2013). Oksitosinin dolaşıma ve beyne salınması, her emzirme dönemine paralel olarak gerçekleşmektedir. Emzirme sırasında yükselen oksitosin seviyeleri annelik davranışının gelişmesine katkı sağlarken, annelerin anksiyete düzeyini azaltmakta, maternal bağlanma isteklerini artırmaktadır (Buckly, 2015). Maternal davranışların ve emzirmenin incelendiği bir çalışmada, emziren annelerin bebeğinin ağlama sesini duyduklarında hipotalamuslarında daha fazla aktivasyon görüldüğünü bildirilmiştir (Stuebe et al, 2013).

Anne ve bebeği arasında kalıcı ve derin bir bağ oluşmasını sağlayan ve bağlanmayı arttıran en önemli faktör emzirmedir. Anne ile bebeğin yakın temasını sağlayan emzirme eylemi bağlanmayı da olumlu yönde etkilemektedir. Doğumdan hemen sonra yenidoğan meme arama, başı döndürme, emme, yutma gibi reflekslerle dünyaya gelir. Bu refleksler sayesinde yenidoğan anneye yönelme, beslenmeye hazırlanma, yapışma gibi davranışlar sergileyerek annesi ile arasındaki özel iletişimi başlatır ((Nacar ve ark. 2019; Akarsu ve ark. 2017; Köse ve ark. 2013). Erken dönemde ten tene temas sağlanarak emzirmenin gerçekleştirilmesi ve emzirme sırasında dokunma, koku gibi duygusal uyaranlar annede oksitosin salınımının artmasını ve anne bebek arasındaki etkileşimin güçlenmesini sağlamaktadır (Kınık ve Özcan, 2020).

3. Sonuç

Oksitosinin, doğum, emzirme, duygu durum regülasyonu, cinsel işlevler ve ebeveynlik davranışları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar insanlarda oksitosin fonksiyonu ile anne bebek bağlanması arasında bir bağlantının olduğuna dair kanıtlar sunmuştur. Çalışmalar ayrıca doğum sonrası erken dönemde oksitosin düzeylerinin, sevgi, seslenme, anne-bebek bakışlarının uyumu gibi hassas ve duyarlı doğum sonrası bakım

davranışlarıyla pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (Galbally et al,2011; Kohlhoff et al, 2017).

Oksitosinin, emzirme için sütün salgılanması, maternal davranışın gelişmesi ve sağlıklı anne bebek bağlanmasının gerçekleşmesi gibi önemli rollerinin olduğu konusunda ortak görüşler bildirilmesine rağmen insanlarda oksitosinin nörofizyolojisi üzerinde ve anne ile bebeği arasındaki gelişen duyguların nasıl gerçekleştiğine dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle anne ve bebeği için hem kısa dönem hem de uzun dönem ruh ve biyolojik sağlıkları üzerinde önemli etkileri olan oksitosinin, bilim alanında önemli konulardan biri olarak ele alınması önerilmektedir.

4. Referanslar

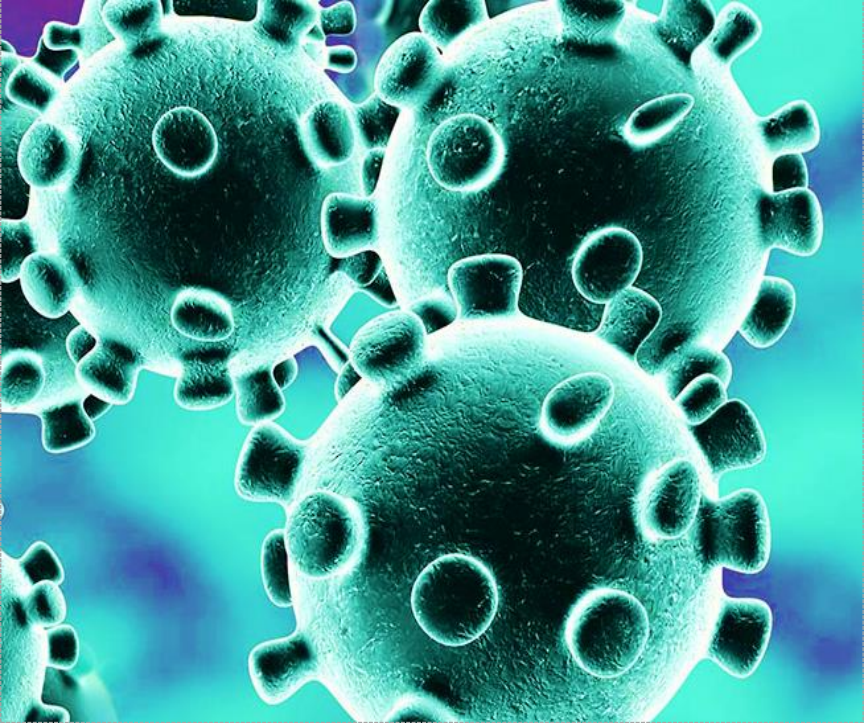
- Akarsu, R. H., Tunca, B., Alsaç, S. Y. (2017). Anne-Bebek Bağlanmasında Kanıta Dayalı Uygulamalar. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(4), 275-279.
- Ragusa, A. (2015). How to reduce synthetic oxytocin administration and stimulate the production of endogenous oxytocin in childbirth. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 4(2), e040228-e040228.
- Buckley, S. J. (2015). *Hormonal Physiology of Childbearing: Evidence and Implications for Women, Babies, and Maternity Care.* (<https://www.nationalpartnership.org/our-work/resources/health-care/maternity/hormonal-physiology-of-childbearing.pdf>) adresinden 13.12.2021 tarihinde erişilmiştir.
- Carter, S. (2014). Oxytocin Pathways and the Evolution of Human Behavior. *The Annual Review of Psychology*, 65, 17-39.
- Dale, H. H. (1906). On Some Physiological Actions Of Ergot. *The Journal Of Physiology*, 34(3), 163-206.
- Du Vigneaud V., Ressler, C., Trippett, S. (1953). The Sequence of Amino Acids in Oxytocin, With a Proposal for the Structure of Oxytocin. *J Biol Chem.* 205:949-957.
- Eapen, V., Dadds, M., Barnett, B., Kohlhoff, J., Khan, F., Radom, N., Silove, D. M. (2014). Separation anxiety, attachment and interpersonal representations: disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. *PLoS One*, 9(9), e107745.
- Eşel, E. (2010). Anneliğin Nörobiyolojisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 21(1).

- Erickson, E. N., Emeis, C. L. (2017). Breastfeeding outcomes after oxytocin use during childbirth: an integrative review. *Journal of midwifery & women's health*, 62(4), 397-417.
- Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O., Levine, A. (2007). Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological science*, 18(11), 965-970.
- Fuchs, A. R., Goeschen, K., Husslein, P., Rasmussen, A. B., Fuchs, F. (1983). Oxytocin and the initiation of human parturition: III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F_{2α} in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. *American journal of obstetrics and gynecology*, 147(5), 497-502.
- Galbally, M., Lewis, A. J., Ijzendoorn, M. V., Permezel, M. (2011). The Role Of Oxytocin In Mother-Infant Relations: A Systematic Review Of Human Studies. *Harvard Review Of Psychiatry*, 19(1), 1-14.
- Heinrichs, M., von Dawans, B., Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*, 30(4), 548-557.
- Kınık, E., Özcan, H. (2020). Maternal Bağlanmayı Etkileyen Faktörler ve Primiparlarda Maternal Bağlanma Durumu. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 2(1), 47-53.
- Kohlhoff, J., Eapen, V., Dadds, M., Khan, F., Silove, D., Barnett, B. (2017). Oxytocin In The Postnatal Period: Associations With Attachment And Maternal Caregiving. *Comprehensive Psychiatry*, 76, 56-68.
- Köse, D., Çınar, N., Altınkaynak, S. (2013). Yenidoğanın Anne ve Baba ile Bağlanma Süreci. *Merhaba*, 22(6), 239-245.
- Lara-Cinisomo, S., Zhu, K., Fei, K., Bu, Y., Weston, A. P., Ravat, U. (2018). Traumatic events: exploring associations with maternal depression, infant bonding, and oxytocin in Latina mothers. *BMC women's health*, 18(1), 1-9.
- Leake, R. D., Weitzman, R. E., Glatz, T. H., & Fisher, D. A. (1981). Plasma Oxytocin Concentrations In Men, Nonpregnant Women, And Pregnant Women Before And During Spontaneous Labor. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(4), 730-733.

- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., Weller, A. (2007). Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal–fetal attachment. *peptides*, 28(6), 1162-1169.
- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., Weller, A. (2007). Oxytocin During Pregnancy and Early Postpartum: Individual Patterns and Maternal–Fetal Attachment. *Peptides*, 28(6), 1162-1169.
- Moberg, K. U., Prime, D. K. (2013). Oxytocin effects in mothers and infants during breastfeeding. *Infant*, 9(6), 201-206.
- Nacar, E., Gökkaya, F. (2019). Bağlanma ve Maternal Bağlanma Konusunda Bir Derleme. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*, 1 (1): 49-55.
- Scatliffe, N., Casavant, S., Vittner, D., Cong, X. (2019). Oxytocin and early parent-infant interactions: A systematic review. *International journal of nursing sciences*, 6(4), 445-453.
- Stock, S., Bremme, K., & Uvnäs-Moberg, K. (1991). Plasma levels of oxytocin during the menstrual cycle, pregnancy and following treatment with HMG. *Human reproduction*, 6(8), 1056-1062.
- Stuebe, A. M., Grewen, K., Meltzer-Brody, S. (2013). Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *Journal of women's health*, 22(4), 352-361.
- Moberg, K. U., Ekström-Bergström, A., Buckley, S., Massarotti, C., Pajalic, Z., Luegmair, K., ... Dencker, A. (2020). Maternal plasma levels of oxytocin during breastfeeding—A systematic review. *PLoS One*, 15(8), e0235806.
- Olza, I., Uvnäs-Moberg, K., Ekström-Bergström, A., Leahy-Warren, P., Karlsdottir, S. I., Nieuwenhuijze, M., ... Buckley, S. (2020). Birth as a neuro-psycho-social event: An integrative model of maternal experiences and their relation to neurohormonal events during childbirth. *Plos one*, 15(7), e0230992.
- Prevost, M., Zelkowitz, P., Tulandi, T., Hayton, B., Feeley, N., Carter, C. S., ... Gold, I. (2014). Oxytocin in pregnancy and the postpartum: relations to labor and its management. *Frontiers in public health*, 2, 1.
- Prime, D. K., Geddes, D. T., Spatz, D. L., Robert, M., Trengove, N. J., Hartmann, P. E. (2009). Using milk flow rate to investigate milk ejection in the left and right breasts during simultaneous breast expression in women. *International Breastfeeding Journal*, 4(1), 1-10.

- Prior, E., Santhakumaran, S., Gale, C., Philipps, L. H., Modi, N., Hyde, M. J. (2012). Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *The American journal of clinical nutrition*, 95(5), 1113-1135.
- Moberg, K. U., Prime, D. K. (2013). Oxytocin effects in mothers and infants during breastfeeding. *Infant*, 9(6), 201-206.
- Stuebe A. M, Grewen K, Meltzer-Brody S. (2013). Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *Journal of Women's Health*, 22(4).
- Taşkın, L. (2020). Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. ANKARA: Akademisyen kitabevi A.Ş.
- Van der Post, J. A. M., Van Buul, B. J. A., Hart, A. A. M., Van Heerikhuize, J. J., Pesman, G., Legros, J. J., ... Boer, K. (1997). Vasopressin and oxytocin levels during normal pregnancy: effects of chronic dietary sodium restriction. *Journal of Endocrinology*, 152(3), 345-354.
- Zelkowitz, P., Gold, I., Feeley, N., Hayton, B., Carter, C. S., Tulandi, T., ... Levin, P. (2014). Psychosocial stress moderates the relationships between oxytocin, perinatal depression, and maternal behavior. *Hormones and behavior*, 66(2), 351-360.

CHAPTER 39



**Potential Role of CD14 in the Diagnosis of Chronic
Granulomatous Disease
(Esmâ Saraymen, Berkay Saraymen, Mustafa Yavuz Köker)**

Potential Role of CD14 in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease

Esma Saraymen¹, Berkay Saraymen², Mustafa Yavuz Köker³

¹Central Research Facility Application and Research Center, 38080, Abdullah Gül University, Kayseri, Turkey, esma.saraymen@agu.edu.tr

²ERNAM-Nanotechnology Research and Application Center, 38039, Erciyes University, Kayseri, Turkey, berkaysaraymen@erciyes.edu.tr

³Department of Immunology, Medical Faculty, 38039, Erciyes University, Kayseri, Turkey, mykoker@erciyes.edu.tr

1. Introduction

Chronic granulomatous disease (CGD) is a congenital, inherited, heterogeneous primary immunodeficiency disease that predisposes patients to recurrent, severe pyogenic bacterial or fungal infections and can result in granuloma formation, excessive hyper-inflammatory responses and premature death. The disease is seen with an incidence of approximately 1/200,000-250,000 (1). The main reason for the formation of CGD is the inability to produce superoxide-derived anions such as hydrogen peroxide and other reactive oxygen species in neutrophils, monocytes, macrophages and eosinophils, and thus, the oxidative explosion event cannot occur (2).

The superoxide producing enzyme is phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase; It consists of two membrane-bound subunits and four cytosolic proteins that regulate enzyme activity (1,3). Two membrane bound cytochrome heterodimer components, gp91phox and p22phox (encoded by CYBB and CYBA, respectively) and four cytosolic components p47phox, p67 phox, p40phox and RAC2 (encoded by NCF1, NCF2, NCF4 and RAC2, respectively) embedded in the lysosome membrane to produce hydrogen peroxide. It activates NADPH oxidase (4). Depending on the type of NADPH oxidase component molecule affected in CGD, it may show X-linked or autosomal recessive inheritance, and the most common form is the X-linked form with a gp91phox defect and a mutation in the CYBB gene. In the autosomal recessive form of the disease, there is a defect in one of the NADPH oxidase components called p47phox, p67phox and p22phox (1).

The diagnosis of the disease is based on the evaluation of superoxide (O_2^-) production. Diagnosis of CGD at the cellular level can be made by measuring

the capacity of phagocytic leukocytes to produce O_2^- or hydrogen peroxide (H_2O_2) (5). One of the most commonly used tests to measure oxidative burst is the nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test. Oxidized NBT is colorless or pale yellow in solution and turns blue when reduced. In normal neutrophils, the NBT dye is reduced by the reactive oxygen species (ROS) released during the respiratory burst and its color changes from yellow to blue. Since neutrophils cannot produce O_2^- in CGD, this reduction cannot occur and the NBT dye remains yellow (6). Neutrophils with blue-stained cytoplasm are counted under the microscope. However, this test is difficult to standardize and its evaluation is subjective (7).

With the developing technology in recent years, oxidative burst can be measured in a flow cytometer with the dihydrorhodamine 123 (DHR 123) test, where more sensitive and accurate results are obtained than the NBT test. Reduction of DHR 123 to the fluorescent compound rhodamine 123 (Rho 123) by intracellular oxidation has been used to detect the presence of oxygen metabolites in active neutrophils. Rho 123 emits light at 488 nm and this strong fluorescent excitation is analyzed in a current cytometer. Fluorescence is not observed in CGD patients because phagocytic cells are not stimulated with phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA). CGD can be diagnosed with the DHR 123 test, as well as carrier analysis in family members in the X-linked form with autosomal and X-linked differentiation (8).

Stimulation index (SI) value in DHR 123 test; it is calculated by dividing the geometric mean of the fluorescence intensity obtained from PMA-stimulated neutrophils to the geometric mean of the fluorescence intensity obtained from basal neutrophils. The SI value is 60-150 in normal healthy individuals, and it can vary between 1-10 in patients (9-11).

The membrane glycoprotein CD14 has a molecular weight of 55 kDa and is the main receptor for lipopolysaccharide, the main component of the outer membrane of gram-negative bacteria, and is predominantly expressed on the surface of monocytes and macrophages. Recognition of lipopolysaccharide by immune system cells is the first step in the initiation of the inflammatory response, and then macrophages are activated (12). CD14 can act not only as a surface receptor for lipopolysaccharide, but also as a very specific receptor with broad recognition capabilities. Purified lipolic or polysaccharide components such as peptidoglycan, lipoarabinomannan or phospholipid from gram-positive bacteria are also recognized by CD14 (13). Therefore, CD14 is a very important receptor, especially in infections caused by bacterial pathogens (14).

As known, DHR 123 test with flow cytometry, which is one of the most effective methods in the diagnosis of CGD, is applied in very few research centers. For this reason, peripheral blood samples of patients with suspected CGD and their relatives are sent to these centers by cargo from many hospitals. As a result of the analyzes we have made, due to the decrease in the viability of neutrophils during the cargo period (average 2 days), the DHR 123 test profile in the carrier and control samples sent under equal conditions is similar to each other. There may be confusion about what is happening (Figure 1). For this reason, in order to eliminate such situations, we aim to turn monocytes with higher viability than neutrophils into target cells, to show the change of CD14 expressed in monocytes activated by PMA instead of DHR, which is the leading role in the DHR 123 test, and to show the change in autosomal recessive CGD – X-linked CGD from the activation change in monocytes. We aimed to be able to distinguish between X-linked CGD and detect X-linked CGD carrier profiles.

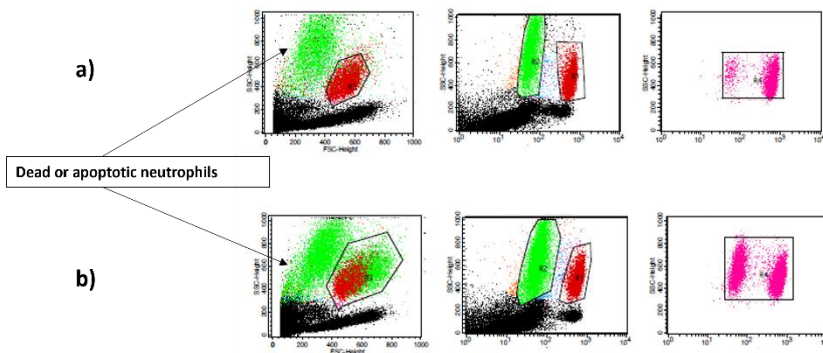


Figure 2: Uncertainty due to the appearance of a X-linked CGD carrier-like profile as a result of DHR123 test with flow cytometry performed from peripheral blood samples taken from a) control and b) mother, waiting in the cargo.

2. Materials and methods

2.1. Patients and study design

This study included 10 patients from 8 families followed with a diagnosis of CGD, 10 relatives (8 mothers, 2 sisters) and 10 healthy controls. Clinical and demographic features of the patients were requested from their medical records. These records involved clinical history, laboratory test results, and mutation analysis of each patient. Patients, mothers, sisters and healthy

controls were evaluated by the DHR 123 test and CD14 APC-Cy7 staining of unstimulated and stimulated monocytes with PMA.

This study was supported by grants from Erciyes University Scientific Research Projects (BAP) Unit as TYL-2017-7104 project. The authors of this paper have no conflicts of interest, including specific financial interests, relationships, and/or affiliations relevant to the subject matter or materials included.

The study was approved by the Erciyes University, School of Medicine Ethics Committee (2016/475), and a written informed consent was obtained from all parents. The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Convention on Human Rights.

2.2. Dihydrorhodamine 123 and CD14 APC-Cy7 assay

The DHR 123 test was performed as described previously (15). To explain briefly, 200 μ L of blood from each sample was added to separate 12x75 mm flow tubes and 2 mL of the lysing solution containing 10 times diluted ammonium chloride was added and the tubes were vortexed. After incubating the samples for 5 minutes at 37°C, tubes were centrifuged at 1000 rpm for 5 minutes at room temperature, then the supernatant was discarded carefully and 2 mL of Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) buffer was added onto the underlying cell pellet. The samples were centrifuged again at 1000 rpm at room temperature for 5 minutes, and after the supernatant was discarded carefully again, cell pellet with leukocytes away from erythrocytes was obtained. The working solution consisting of 2 μ L of DHR, 5 μ L of catalase and 400 μ L of HBSS buffer for each sample was prepared as much as the number of samples and was thoroughly vortexed to ensure complete mixing of the solution. 407 μ L of the obtained working solution was added to the tubes containing the cell pellets. Mixing of the tube contents was achieved by gently shaking, inverting, and incubated at 37°C for 5 minutes. Each sample was divided into two separate flow tubes as 200 μ L. 50 μ L of HBSS was added to one of the tubes and 50 μ L of PMA (5 ng/mL) to the other and then incubated at 37°C for 14 minutes. Analysis was performed by using a Beckman Coulter Navios flow cytometer (Brea, CA, USA) and Kaluza software. When analyzing the cells in the tube without PMA, the appropriate detector settings were adjusted and the compensation was selected as zero in FL1 and the analysis was done by counting 20000 cells. The same detector settings were used in the analysis of cells from the same sample with added PMA, and it was repeated for all samples uniquely. After flow cytometric analysis with DHR 123 method, neutrophils and monocytes were gated separately and SI values were obtained by calculating geometric mean values in histogram images.

The principle of the method applied using the CD14 APC-Cy7 was the same as the DHR 123 test. Unlike the DHR 123 test, three flow tubes were used for each sample. The first tube, which passed through the same stages but did not add CD14 APC-Cy7, was prepared by adding the control and the second tube was prepared by adding the marker. In the prepared working solution, CD14 APC-Cy7 was used instead of DHR 123. In each sample control tube, the working solution consisting of only 5 μl of catalase and 400 μl of HBSS buffer; It was prepared in flow tubes as much as the number of samples. Afterwards, the total volume was divided into two separate flow tubes as 200 μL . No treatment was applied to the control tubes at this step. In this way, three tubes for each sample, including control tube, tubes without PMA and tubes with PMA, were included in the study. 20000 cell counts were made in each analysis.

In this method, it was aimed to show the change in CD14 expression in activated monocytes and to define an alternative marker in the evaluation of the diagnosis of CGD based on the activation change in monocytes. In the study, the activation status of the cells was evaluated by monitoring the increase in CD14 expression in monocytes as a result of stimulation with PMA. These values were compared with the SI values obtained from monocytes in the DHR 123 assay.

2.3. Molecular genetic analysis

DNA isolation from whole blood was performed according to the Qiagen protocol. Exon DNA to be screened for mutation was obtained from the obtained genomic DNA. The temperature settings used for exon-specific PCR were optimized on the MJ Research / BioRad PTC 200 thermal cycler. PCR for the CYBB gene was performed with a 50-cycle program consisting of denaturation at 95°C for 10 seconds, annealing at 60°C for 1 minute, and extension at 72°C for 30 seconds. Negative and positive control samples were used to monitor contamination and reaction progress. For this purpose, while preparing samples for PCR, water (negative control) instead of cellular DNA was placed in one tube and a known DNA sample (positive control) was placed in another tube. These negative and positive control samples were used to evaluate false negatives and positivity. As a result of electrophoresis, amplification in the negative control sample, contamination, and band formation in the positive control sample showed that the experiment was correct.

2% agarose gel electrophoresis was applied to the obtained DNA samples. For this purpose, 1 g of agarose gel was mixed with 50 mL of tris acetic acid EDTA (TAE) solution (1x40 mM Tris acetate, 1x1 mM EDTA, pH: 8), and boiled in the microwave oven. The gel was allowed to cool down to 70°C and

3 μL of GelRed was added on it to mix. The combs of the gel tank were placed and the gel was poured into it. TAE solution was added to the gel that cooled in the gel tank placed in the cold room until it passed the gel level. 0.5 μL of loading solution (bromophenol-blue, EDTA, sucrose, lauryl sulfate) was added onto 2.5 μL of obtained DNA as a result of exon specific PCR and placed in the wells of the gel. DNAs were subjected to electrophoresis at 90-100v / 70-90 mA for 30 minutes. 5 μL of 1Kb DNA ladder was used to evaluate the bands formed as a result of electrophoresis. In order to display the bands, the gel was examined in an ultraviolet transilluminator system with a camera and photographed. Samples with amplification were selected for mutation screening by sequence analysis. Then, the DNAs amplified by PCR were purified. Since DNA needs to be cleaned from PCR primers in this method, DNA was purified from primers with the "PCR DNA purification kit and 2 μL of 1 pM sense and antisense primer for each exon, 2 μL of deionized distilled water, 2 μL of BigDye Terminator v3.1 5x Sequencing buffer and 2 μL of Linear PCR was started by adding 2 μL of purified DNA with the mixture of BigDye Terminator v3.1. The plate with Dye-Terminator labeled PCR amplified exon specific DNA was placed in the heater unit of the device. Linear PCR for Dye-Terminator; it was completed in 35 cycles consisting of "initial denaturation" at 96°C for 1 minute, "denaturation" at 96°C for 10 seconds, "annealing" for 10 seconds at 50°C, and "extension" for 4 minutes at 60°C. Before the sequence analysis, 40 μL of SAM solution and 10 μL of X Terminator solution were added to the DNA samples in the plate to purify the DNA from large molecules. The plate was then placed in the Eppendorf Mixmate Microplate Shaker and subjected to 30 minutes of mixing at 2200 rpm. At the end of the period, a 2-minute centrifugation was performed at 1000 rpm using a Beckman Coulter Allegra X-25R model refrigerated centrifuge. Thus, DNA was purified from large molecules and the plate was placed in the ABI 3500 genetic analyzer by separating the DNA chain pair. After the device was run in pre-run, the list of samples to be analyzed was made and the analysis protocol was prepared (Sequence chemistry: ABI Prism BigDye Terminator v3.1, Instrument Protocol: BDxStdSeq50_POP7_Z, Primary Analysis Protocol: BDTv3.1_PA_Protocol_POP7). Standard sequencing was performed by selecting a 50 cm capillary. The sequencing process was completed in approximately 2.5 hours and the results were analyzed. The results were pre-analyzed with the 3500 Series 2 ABI analysis program and the samples sufficient for mutation screening were searched using SeqScape Software 3 software. With this program, reference DNA sequences and sample DNA sequences were automatically compared, and differences were investigated and mutations were determined.

2.4. Statistical analysis

Conformity of data to normal distribution was evaluated with histogram, q-q plots and Shapiro-Wilk test, and comparisons between groups were evaluated with chi-square analysis. Data analysis was evaluated with SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science, Chicago, ILL) software. A $p < 0.05$ level was considered significant.

3. Results and discussion

From the X-linked CGD patient samples, in flow cytometric analyzes using 3 mL peripheral blood samples taken into EDTA tubes from 10 patients (8 families), 10 family members (8 mothers, 2 sisters), and 10 healthy volunteers, the increase in CD14 expression in monocytes as a result of stimulation with PMA in control samples was determined by DHR 123. It was observed that the results were consistent with the monocyte activation in the DHR 123 test (Table 1, Figure 2). No change was observed in CD14 expression in the X-linked CGD patient group (Table 1, Figure 3). It was observed that monocytes in the X-linked CGD carrier group were divided into two groups as patient and healthy, as in the DHR 123 test (Table 2, Figure 4).

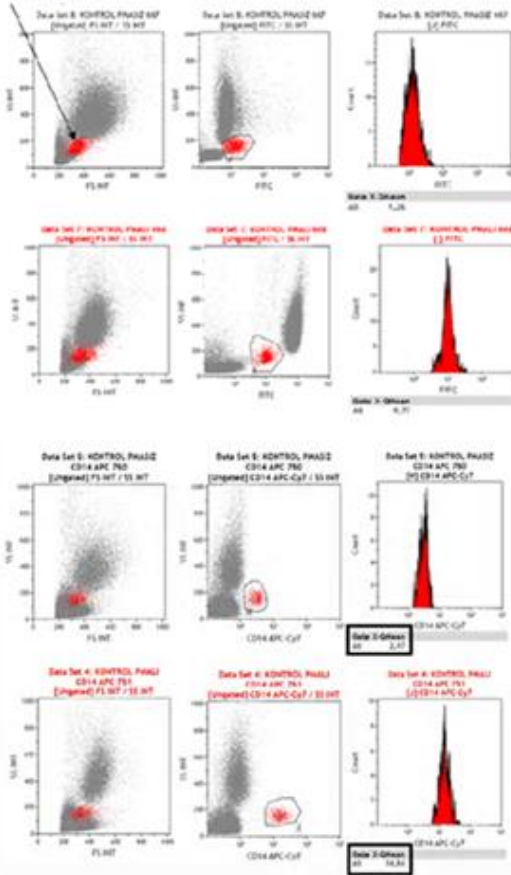
Table 1: Comparison of monocyte activation with DHR123 and CD14 assays in control and X-linked CGD groups

Group	DHR 123 Assay (SI)	CD14 Assay (SI)	p value
Control	9.84±0.13	9.82±0.12	<0.01
X-linked CGD	1.25±0.15	1.28±0.12	<0.01

Table 2: Comparison of healthy and patient monocyte ratios with DHR 123 and CD14 assays in X-linked CGD carriers

X-linked CGD Carrier No	DHR 123 Assay		CD14 Assay	
	Ratio of Healthy Monocytes	Ratio of Patient Monocytes	Ratio of Healthy Monocytes	Ratio of Patient Monocytes
C1	40%	60%	40%	60%
C2	25%	75%	27%	73%
C3	38%	62%	34%	66%
C4	44%	56%	44%	56%
C5	60%	40%	60%	40%
C6	55%	45%	55%	45%
C7	62%	38%	62%	38%
C8	23%	77%	25%	75%
C9	24%	76%	24%	76%
C10	68%	32%	69%	31%

Monocytes



DHR

DHR+PMA

CD14

CD14+PMA

Figure 2: Illustrations of monocyte activation with DHR and CD14 after stimulation with PMA in the control sample

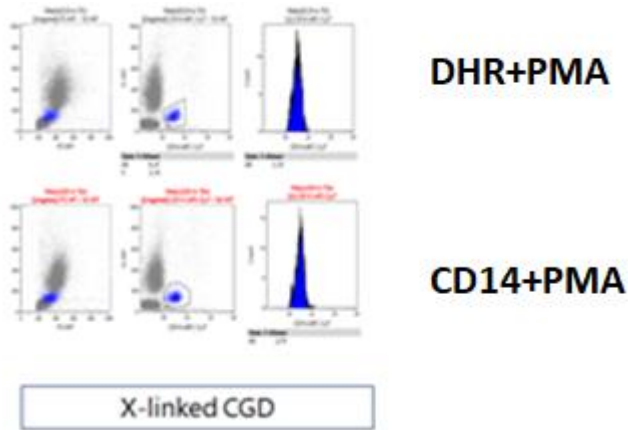


Figure 3: Illustrations of monocyte activation with DHR and CD14 after stimulation with PMA in X-linked CGD sample

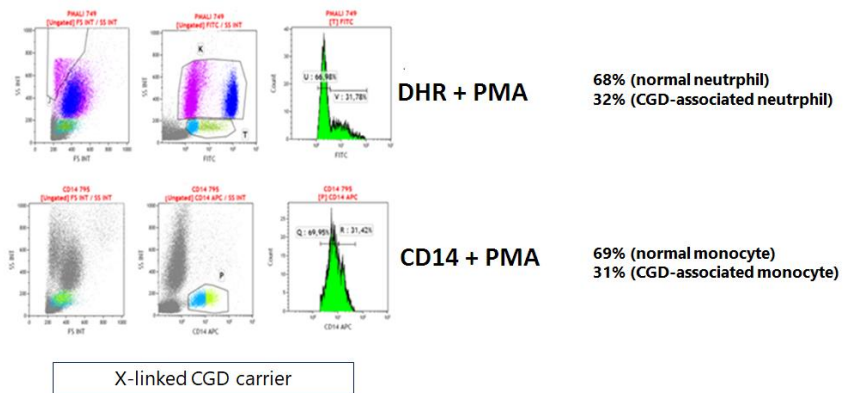


Figure 4: Illustrations of monocyte activation with DHR and CD14 after stimulation with PMA in the X-CGD carrier sample

The patients were analyzed for the gene defects related to the CGD. The mutations are presented in Table 3.

Table 3: The mutation data of patients with X-linked CGD

Patient No	CDG Subtype	Mutation	Mutation in CYBB gene
P1	X91 ⁰	Missense	c.388C>T
P2	X91 ⁰	Deletion	c.450_451delAA
P3	X91 ⁰	Nonsense	c.469C>T
P4	X91 ⁰	Splice site	c.483+1G>A
P5	X91 ⁰	Missense	c.572C>G
P6	X91 ⁰	Missense	c.626A>G
P7	X91 ⁰	Nonsense	c.676C>T
P8	X91 ⁰	Nonsense	c.766G>T
P9	X91 ⁰	Splice/Missense	c.897G>T
P10	X91 ⁰	Nonsense	c.1358/9G>A

DHR 123 test is a sensitive and specific analysis method preferred for detecting NADPH oxidase deficiency in neutrophils and has been used for years in the diagnosis of CGD (15).

In the DHR 123 test, the SI value of monocyte was 10 times lower than that of neutrophils in healthy subjects. This ratio was also observed with CD14 MOP9-APC-Cy7 specific antibodies. In studies conducted with blood samples waiting for more than one day, it was determined that monocytes preserved their viability more, and it was seen that more accurate results could be obtained by performing the analysis by gating the monocytes. Due to the climatic conditions and the possibility of working with a blood sample waiting for more than one day, X-linked CGD can be detected by monocyte-focused analyzes in cases where most of the myeloid series has died and blood sample is taken from the patient again. It can be stated that the use of CD14 MOP9-APC-Cy7 specific antibodies in our studies is a method in which the differentiation of patient and normal monocytes can be observed in the activation changes of monocytes, especially in X-linked CGD carrier.

4. References

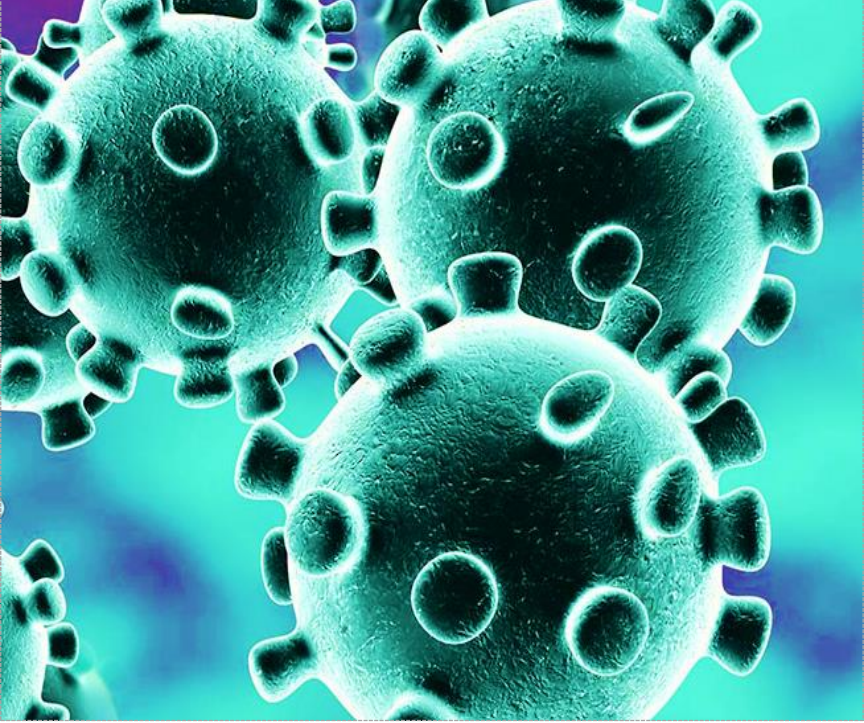
1. Roos, D., Holland, S.M., & Kuijpers, T.W. (2014). *Chronic Granulomatous Disease*. New York: Oxford University Press,
2. Cohen, M.S., Isturitz, R.E., Malech, H.L., Root, R.K., Wilfert, C.M., Gutman, L., & Buckley, R.H. (1981). Fungal infection in chronic granulomatous disease: the importance of the phagocyte in defense against fungi. *The American Journal of Medicine*, 71, 59-66. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90259-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90259-X).
3. Segal, B.H., Leto, T.L., Gallin, J.I., Malech, H.L., & Holland, S.M. (2000). Genetic, biochemical and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*, 79, 170-200. <https://doi.org/10.1097/00005792-200005000-00004>.
4. Gennery, A. (2017). Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Research*, 6, 1427. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11789.1>.
5. Roos, D., & de Boer, M. (2014). Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 175, 139-149. <https://doi.org/10.1111/cei.12202>.
6. Baehner, R.L., & Nathan, D.G. (1967). Leukocyte oxidase, defective activity in chronic granulomatous disease. *Science*, 155, 835-836. <https://doi.org/10.1126/science.155.3764.835>.
7. Oral, H.B. (2007). Fagositer ve Kompleman Sistemin Degerlendirilmesinde Pratik Yaklasımlar, *The Journal of Current Pediatrics*, 5, 1-5.
8. Crockard, A.D., Thompson, J.M., Boyd, N.A., Houghton, D.J., McCluskey, D.R., & Turner, C.P. (1997). Diagnosis and carrier detection of chronic granulomatous disease in five families by flow cytometry. *International Archives of Allergy and Immunology*, 114, 144-152. <https://doi.org/10.1159/000237660>.
9. Vowells, S.J., Sekhsaria, S., Malech, H.L., Shalit, M., & Fleisher, T.A. (1995). Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *Journal of Immunological Method*, 178, 89-97. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(94\)00247-t](https://doi.org/10.1016/0022-1759(94)00247-t).

10. Vowells, S.J., Fleisher, T.A., Sekhsaria, S., Alling, D.W., Maguire T.E., & Malech, H.L. (1996). Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics*, 128, 104-107. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70437-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70437-7).
11. Jirapongsananuruk, O., Malech, H.L., Kuhns, D.B., Niemela, J.E., Brown, M.R., Cohen, M.A., & Fleisher, T.A. (2003). Diagnostic paradigm for evaluation of male patients with chronic granulomatous disease, based on the dihydrorhodamine 123 assay. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111, 374-379. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.58>.
12. Jiang, J., Diao, Y., & Tian, K. (1997). Increased sensitivity to endotoxin and its molecular mechanism after hemorrhagic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 77, 282-285.
13. Pugin, J., Heumann, I.D., Tomasz, A., Kravchenko, V.V., Akamatsu, Y., Nishijima, M., Glauser, M.P., Tobias, P.S., & Ulevitch, R.J. (1994). CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity*, 1, 509-516. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90093-0](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90093-0).
14. Gregory, C.D. (2000). CD14-dependent clearance of apoptotic cells: relevance to the immune system. *Current Opinion in Immunology*, 12, 27-34. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(99\)00047-3](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(99)00047-3).
15. Köker, M.Y., Camcıoğlu, Y., van Leeuwen, K., Kılıç, S.Ş., Barlan, I., Yılmaz, M., Metin, A., de Boer, M., Avcılar, H., Patiroğlu, T., Yıldırım, A., Yeğin, O., Tezcan, İ., Sanal, Ö., & Roos, D. (2013). Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132, 1156-1163.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.039>.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 40



**Acil Servise Başvuran Covid-19 Tanılı Geriatrik Hastaların
Özellikleri ve Yönetimi
(Cem Gün)**

Acil Servise Başvuran Covid-19 Tanılı Geriatrik Hastaların Özellikleri ve Yönetimi

Cem Gün

*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
E-mail: cem.gun@acibadem.edu.tr*

1. Giriş

2019 yılı son çeyreğinde Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan Covid-19, kısa zamanda tüm dünyaya yayılıp yaş grubu ayırmaksızın her insanda hastalığa sebep olmuştur (1). Özellikle damlacık, solunum yolu ve direkt temasla bulaş yapan hastalık, asemptomatik vakalardan tutun, basit solunum yolu enfeksiyonu, ağır solunum yolu enfeksiyonu, sepsis, pulmoner tromboemboli, miyokardit ve ölümlü sonuçlanan farklı kliniklerle karşımıza çıkmaktadır (2). Hastalığın klinik bulguları, öksürük, kas ağrısı, halsizlik, ateş, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı ile karakterizedir.

Hayat şartlarındaki iyilik hali, bilim ve sağlık alanındaki gelişmelerle paralel olarak ortalama insan ömrü artmaktadır. 2017 ye kadar Dünya Sağlık Örgütü 65 yaş üzerindeki kişileri yaşlı olarak kabul ediyordu. Fakat 2017 de bu yaş sınırını 80 olarak kabul etti. Türkiye'de ise halen insanlar 65 yaş üzerinde yaşlı olarak sınıflandırılmaktadır (3). Sağ kalım süresinin artmasıyla acil servislere yaşlı kategorisindeki hastaların başvuru oranları tüm dünyada ve ülkemizde artmıştır. Genç hastalara göre ek hastalıklarının fazla olması, ilaç kullanımlarının fazla olması, daha fazla ambulans hizmeti almaları ve immun sistemlerinin farklı olmasından dolayı acil servis hekimleri tarafından özel bir gruba dahil edilerek değerlendirilirler.

Covid-19 hastalarında mortalite ve morbidite oranları yaşlı hastalarda daha yüksektir. Yaş ve mortalite riski arasında logoritmik bir artış olduğu, 45 ülkenin dahil olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (4). Çocuklarda Covid-19 hastalığına bağlı ölüm oranı düşük saptanmıştır ve bu, çocuklardaki komorbid hastalıkların azlığı ve güçlü, hızlı immünitelerine bağlıdır (5). Bu çalışmanın amacı, acil serviste Covid-19 tanısı alan yaşlı hastaların geliş semptomlarını ve prognozlarını etkileyen faktörleri incelemektir.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu araştırma retrospektif olarak 11 Mart 2020 (Türkiye' de ilk vaka tespit edildiği tarih) ile 1 Kasım 2021 tarihleri arasında, Acıbadem Mehmet Ali

Aydınlar Üniversitesi Acil Servisi'nde yapılmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri; 65 yaş ve üzeri acil servise başvuran hastalar, Covid-19 polimeraz zincir reaksiyonu testi pozitif olan veya akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) Covid-19 bulguları olan hastalar ve kayıtları eksiksiz olarak tutulan hastalar olarak belirlenmiştir.

Acil servis sistem kayıtları ve dosyaları incelenerek verilere ulaşıldı. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, acil servise başvuru şikayetleri, semptomların kaçınıcı gününde acil servise geldiği, yaşamsal bulguları, ek hastalıkları, istenilen tetkikleri, yoğun bakım ihtiyaçları, hastaneye yatışları, taburculukları ve prognozları kayıt altına alındı. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde 5 akciğer lobunun her biri tutulum alanlarına göre sınıflandırıldı. Hiç tutulum yok ise 0 puan, %1-25 arası tutulum varsa 1 (minimal), %26-50 arası tutulum varsa 2 (hafif), %51-75 arası tutulum varsa 3 (orta), %76 ve üzeri tutulum varsa 4 (ciddi) puan verilerek gruplara ayrıldı (6). 5 lob ayrı ayrı değerlendirildi ve her hasta için 0-20 puan arasında Covid-19 BT tutulum puanlaması yapıldı. Akciğer tutulumuna göre diğer bulgularla birlikte hastaların prognozu karşılaştırıldı. Ek hastalıklar olarak hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, malignite, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay (iskemik veya hemorajik), demans, böbrek yetmezliği olanlar numaralandırıldı. Kayıtlar SPSS 15.0 programına aktararak istatistiksel analizleri oluşturuldu. Ortalama±standart sapma, sıralı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı, $p \leq 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Belirtilen tarihler arasında, kriterlere uyan 273 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların %55,3'ü (n=151) kadın, kalan %44,7'si (n=122) erkekti. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaneye yatması gereken hastalar, şikayetleri başladıktan sonra ortalama 7,4.(±3) günde acil servise başvurmuşlardır. Acil servise başvurduktan sonra ayaktan tedavi kararı verilen hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortalama 3,6(±2) gündür. Hastaneye yatan hastaların %41'i (n=84) direkt yoğun bakıma alınmıştır. Servise yatan hastaların %19'u (n=23) sonradan yoğun bakıma alınmıştır. Hastaneye yatan hastalardan %7,8'i (n=16) ölmüştür. Hastaların Covid-19 BT tutulumu, vital bulguları, genel özellikleri ve mortalite ile ilgili ilişkisi Tablo 2'de verilmiştir.

4. Tartışma

Genel olarak yaşlı hastalarda enfeksiyonlar atipik klinik bulgular verebilir, bu Covid-19 için de geçerlidir. Hastaların tanı ve tedavisinde

gecikme olabilir. İleri yaşı hastalarda normal bir süreç olarak immün sistemlerinin gücünün azalması, ek hastalıkların bulunması Covid-19 tanısı alanlarda prognozun kötü seyretmesine sebep olur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 ve Covid-19 enfeksiyonu arasında bağlantı saptanmıştır, ACE 2 seviyesi yaşlılarda, obezlerde ve diyabetik hastalarda fazladır. Mortalite oranının artması yanısıra, hastalığı ağır pnömoni olarak geçirme ve yoğun bakım ihtiyaçlarının diğer yaş gruplarına göre fazla olmasını açıklayan çalışmalar vardır (7,8). Yaş ayrımı yapılmaksızın Covid-19 bağlı mortalite oranı yapılan bir çalışmada %2,3 olarak bulunmuştur. Riskli hastaların Covid-19 enfeksiyonunda ise bu oran %49'a yükselmektedir (9). Çalışmamızın sonucunda yaşlı hastaların mortalite oranı ise %5,8 saptanmıştır.

Covid-19 un akciğer tutulumuyla birlikte yapılan çalışmalar göstermiştir ki genel olarak kas ağrısı (özellikle sırt kısmı), öksürük ve ateş semptomları görülür (10). Yaşlılarda ise genelde bu semptomlar ön planda bulunmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (11). Bu yüzden yaşlı hastalarda ateşin olmaması enfeksiyonu dışlamaz. Yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda %45,5'inde ateş şikayetiyle acil servise başvurduğu belirlendi. Literatürde yaşlı hastalar acil servislere geliş sebepleri hipotansiyon, yaygın halsizlik, hareket kabiliyetinde azalma ve mental durum değişiklikleri, taşikardi ve taşipne gibi semptomlarla başvurduğu belirtilmiştir (12).

Yaşlı hastaların yoğun bakıma yatışını artıran bir başka neden, Covid-19 hastalığının sebep olduğu hiperkoagülopati durumudur. Günlük aktivitelerinde azalama, dolaşımında azalma, komorbit hastalıklar ve Covid-19 hastalığıyla birlikte tromboza eğilim artar. Damarların tıkanmasıyla farklı sistemlerde ölümcül hastalıklara sebep olabilir. Bunlardan bazıları pulmoner tromboemboli, miyokard infarktüsü, iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Hastalarda acil serviste d-dimer tetkiki yapılması faydalı olur, çünkü >1 gr/dl den fazla olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13).

Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) Covid-19'un prognozu, boyutu, ek bakteriyel enfeksiyon, pulmoner emboli, pnömotoraks hakkında bilgi verebilmektedir fakat tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Tanıda özgülüğü (%25) düşüktür. BT tutulum puanlaması ile hastaneye yatış ve mortalite arasında literatürde olduğu gibi çalışmamızda da istatistiki olarak anlam vardır. Akciğerdeki loblarda ne kadar fazla tutulum varsa mortalite o kadar yüksektir (6).

5. Sonuç

Covid-19 enfeksiyonu tanılı yaşlı hastaların, farklı semptomlarla acil servislere başvurabileceği unutulmamalı. Mortalite ve morbidite oranları

diğer yaş gruplarına oranla daha fazla. Tromboza eğilimleri olduğu için antiagregan tedavi erken başlanırsa, gelişebilecek komplikasyonlar azaltılabilir. Akciğer BT tarama testi olarak kullanılmısa da Covid-19 enfeksiyonlu hastalarda hekimlere çok yardımcı olur.

6. Tablolar

Tablo 1: Ayaktan veya hastaneye yatarak tedavi alan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Hastaneye Yatış Var (n=204)		Hastaneye Yatış Yok (n=69)		p
	n	%	n	%	
Acil Servise Geliş Şekli					
-Ayaktan	136	66,6	62	89,8	0,093
-Ambulans	68	33,4	7	10,2	0,000
Acil servise hangi şikayetle başvurdu					
-Ateş	84	41,2	9	13,2	0,000
-Öksürük	53	25,9	35	50,2	0,126
-Nefes darlığı	41	20,0	1	1,4	0,000
-Göğüs Ağrısı	8	3,9	2	2,9	0,001
-Kas Ağrısı	15	7,4	13	18,9	0,586
-Bilinç Bulanıklığı	3	1,5	0	0,0	0,001
-Asemptomatik	0	0,0	9	13,2	0,000
Ek hastalıkları					
-Hiç yok	40	19,6	32	46,3	0,386
-2 veya daha az ek hastalık var	76	37,3	30	43,5	0,184
-2'den fazla ek hastalığı var	88	43,1	7	10,2	0,004
Polimeraz Zincir Reaksiyonu Pozitif Olanlar	178	87,2	65	94,2	0,098
Akciğer Tomografisi tutulumu olanlar	198	97,1	16	23,2	0,001

Tablo 2: Yaşamsal bulgular ve bilgisayarlı tomografi tutulum oranlarının mortalite ile ilişkisi

	Ölüm var (n=16) Median (Min.-Max.)	Ölüm yok (n=188) Median (Min.-Max.)	p
Yaş	71 (65-92)	70 (65-93)	0,895
Sistolik tansiyon	100 (70-190)	140 (80-200)	0,009
Diastolik tansiyon	70 (50-110)	80 (50-100)	0,044
Ateş	38,6 (36,8-39)	36,5 (36,2-38)	0,003
SPO2	100 (77-100)	98 (88-100)	0,351
Nabız	110 (70-140)	87 (65-136)	0,009
Bilgisayarlı Tomografi tutulum puanlaması	13(6-16)	5 (0-13)	0,001

7. Referanslar

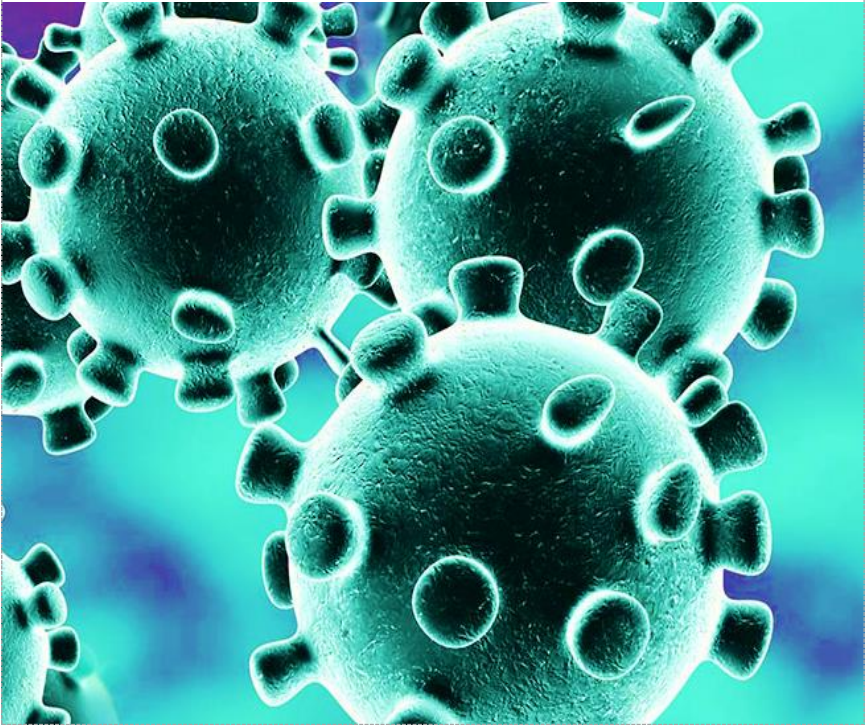
- 1- C. Huanget al., (2020) “Clinicalfeatures of patientsinfectedwith 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.,” Lancet (London, England), vol. 395, no. 10223, pp. 497–506
- 2- Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, & Xu J. (2021). Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid repositive patients: A literature review. Journal of medical virology, 93(3), 1288–1295.
- 3- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2020). İstatistiklerle yaşlılar 2019. (<http://www.tuik.gov.tr>, Erişim Tarihi: 28.04.2020). Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu.
- 4- O’Driscoll M, DosSantos GR, Wang L, et al. (2021) Age-specificmortality and immunitypatterns of SARS-CoV-2. Nature ;590:140-145
- 5- Rothan H A, & Byrareddy S N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of autoimmunity, 109, 102433..

- 6- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad Z. A, Jacobi A, Li K, Li S, & Shan H. (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295(1), 202–207.
- 7- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. (2020) Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. E1-2.
- 8- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 8: e21
- 9- Zhonghua Liu, Xing Bing Xue, Za Zhi. (2020) The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[.],” vol. 41, no. 2, pp. 145–151.
- 10- Zhou F, Yu T, Du R, et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*.;395 (10229):1054-1062.
- 11- IŞIK, A. T. (2020). Geriatrik Olgularda Covid-19: Göz Ardı Edilmemesi Gereken Konular. *Geriatrik Bilimler Dergisi*, 3(1), 1-2.
- 12- D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG (2020) Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-term Care: The ABCDs of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. doi: 10.1111/jgs.16445
- 13- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 395(10229):1054-62

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 41



Esophageal Carcinoma
(Halit Batuhan Demir, Ebubekir Korucuk)

Esophageal Carcinoma

Halit Batuhan Demir¹, Ebubekir Korucuk²

¹*Ege University Hospital, Department of General Surgery, Izmir, Turkey,
dr.batuhan.demir@hotmail.com*

²*Ege University Hospital, Department of General Surgery, Izmir, Turkey,
E-mail: dreekorucuk@gmail.com*

1. Introduction

Esophageal carcinoma is a malignant disease of the esophagus that spreads rapidly and cannot be treated surgically in some patients. Because of the disease has no specific symptoms, it is generally diagnosed after it has progressed. (1) Esophageal cancer is the eighth most common cancer globally, accounting for 5-7 percent of all malignancies. (5) In the United States, esophageal cancer occurs at a rate of 5.6 per 100,000, while it occurs at a rate of 12.2 per 100,000 in the Far East. (4) The two main subtypes of esophageal cancer are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Squamous cell carcinoma is the most common kind of esophageal cancer worldwide but especially in Western countries the incidence of adenocarcinoma has recently increased. (2) Carcinosarcomas of the esophagus are also encountered as rarely. (3) This cancer manifests in late period with organ-specific symptoms, and it spreads to nearby organs as a result. (6)

2. Epidemiology

Esophageal cancer is the world's eighth most prevalent cancer and the sixth most common cause of death from cancer. The 5-year survival rate is between 15% and 25%. (7) The risk of various types of esophageal cancer increase with age and the average age at diagnosis is 68. The age-adjusted incidence of esophageal cancer in blacks was almost double that of whites. (8) Esophageal cancer is four times more common and slightly more lethal in men than in women. (9) According to the National Cancer Institute in 2021, it is estimated that 19,260 persons (7.3 per 100,000 men and 1.7 per 100,000 women) will be diagnosed with and 15,530 persons will die of cancer of the esophagus in 2021. According to Globocan data, 79.7% of patients diagnosed with esophagus cancer in 2020 are in Asia, 6.5% in America and 8.8% in Europe. (5)

Squamous cell carcinoma is the most common esophageal cancer subtype, accounting for 90% of all cases globally. China, Central Asia, East and South

Africa are the countries with the highest rates. Adenocarcinoma is the most common kind of esophageal cancer in North America and Europe. (11)(12) Squamous cell carcinoma is the most common histological form among black people and white women, while adenocarcinoma is the most common histological type in white males. Squamous cell carcinoma of the esophagus also increases with age, peaking in the seventh decade. (9)

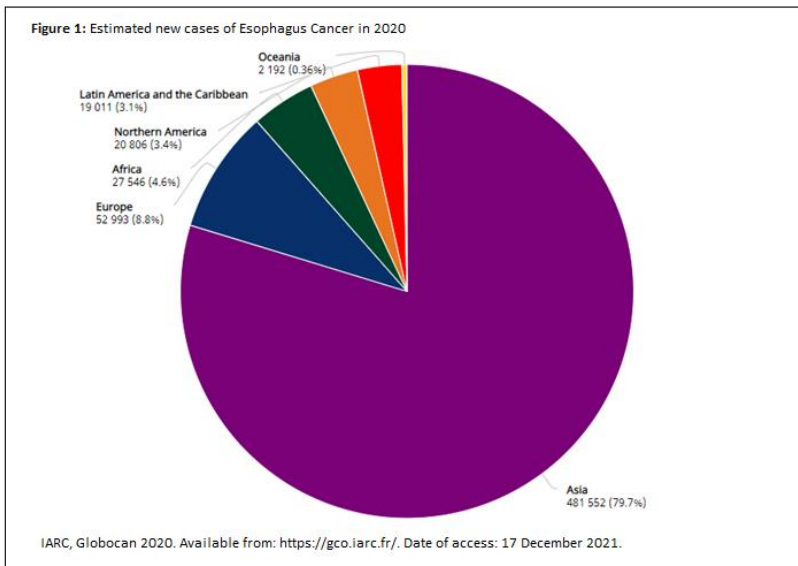


Figure 1. Estimated new cases of Esophagus Cancer in 2020

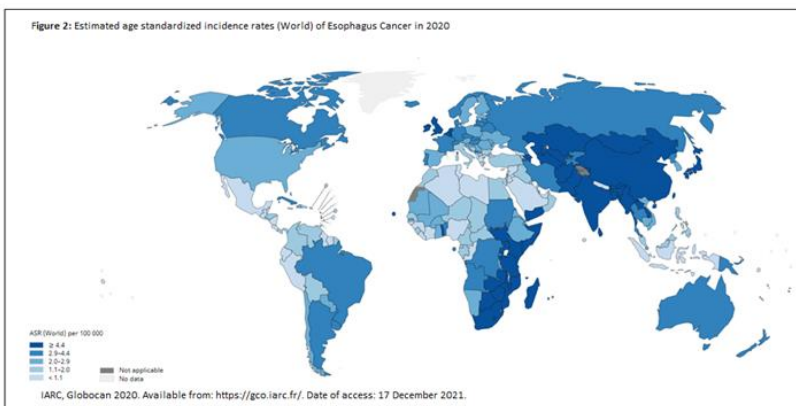


Figure 2. Estimated age standardized incidence rates (Word) of Esophagus Cancer in 2020

3. Risk Factors

Smoking: One of the most important risk factors for esophageal squamous carcinoma is smoking. When compared to non-smokers, smokers are five times more likely to get this disease.(13) Barrett's esophagus and esophageal cancer are both related to smoking as a risk factor. Current smokers have a higher risk of esophageal adenocarcinoma than nonsmokers.(14)

Alcohol: Drinking over than 170 g alcohol in a week raises the risk of squamous cell carcinoma but there is no evidence that it increases the risk of adenocarcinoma.(15)

Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: In the Western population, the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) is between 10% and 20%.(16) Gastroesophageal reflux disease can damage the lining of esophagus which causes Barrett's esophagus. Barrett's esophagus is a preneoplastic lesion for esophageal adenocarcinoma and develops in around 10% of patients with GERD(17).GERD can cause esophageal cancer either directly or indirectly through Barrett's esophagus.(16)

Obesity: Body mass index (BMI) and abdominal obesity are associated with an increased risk of cancer.BMI more than 25 has been linked to an increased risk of esophageal adenocarcinoma in both genders. The risk was also increased at greater BMI levels.(18)

Diet: The consumption of omega-3 fatty acids, polyunsaturated fat, total fiber, fiber from fruits and vegetables, dietary vitamin C and beta-carotene, as well as vitamin E, has all been linked to a lower risk for Barrett's esophagus.(19) Reduced eating of red meat and increased consumption of fruits and vegetables may assist people at risk for Barrett's esophagus and esophageal cancer.(20) Also tea, mate, and coffee have been thoroughly researched as potential risk factors for esophageal cancer.(21)

Genetics: There are hereditary diseases that are definitely linked to the development of esophageal squamous carcinoma, such as Tylosis, an autosomal dominant illness. Familial aggregation has also been found in populations with a high prevalence of esophageal cancer.(22)

In esophageal squamous cell carcinoma, Cyclin is regarded to be the most significant oncogene. In 40-60% of esophageal cancer cases and 30% of premalignant lesions, the expression of cyclin D1 is elevated. In addition, oncogenes such as hst-1, c-myc, int-2, and transforming growth factor (TGF), platelet-produced growth factor (PDGF), and epidermal growth factor (EGF) were found in dysplastic epithelium and tumor cells. The tumor suppressor

genes p53 (a phosphoprotein with 375 amino acids), Rb (retinoblastoma gene), APC (gene in the formation of familial adenomatous polyp of the colon), and MCC are considered to be removed or deleted in the development of esophageal cancer (gene responsible for the development of sporadic colon cancer). P53 mutations are seen in 70% of esophageal tumors. Both copies of these genes must be deleted or lost for esophageal cancer to occur.(23)(24)

Table 1. Risk factors os esophageal carcinoma

Squamos Cell Carcinoma	Adenocarcinoma
Age (60 to 70)	Age (50 to 60)
Achalasia	Male sex
Smoking	White race
Alcohol	Gastroesophageal reflux disease
Black raçe	Obesity
Diet without fruit and vegetables	Barrett esophagus
Tylosis	Drugs
History head and neck cancer	
Extremely hot beverages	

4. Clinical Manifestations

Esophageal cancer is characterized by nonspecific symptoms because of it might vary based on factors such as tumor location, tumor size, organ invasion, metastasis etc.(25)On the other hand, the widespread use of screening or follow-up tests has increased the detection rate of patients in the asymptomatic period.(26)

Dysphagia is the most common sign of esophageal cancer.(25) Dysphagia usually appears later in the natural history of the disease because smooth muscle dilates easily due to the lack of a serosal layer in the esophagus.As a result, the patient's dysphagia becomes so severe that the patient needs medical help when more than 60% of the esophageal circumference is infiltrated with cancer.Also weight loss is an important symptom of esophageal cancer. Weight loss is caused by dietary adjustments to accommodate the dysphagia, and tumor-related anorexia may also play a role. Chronic gastrointestinal blood loss from esophageal cancer is common and may result in iron deficiency anemia but acute upper gastrointestinal bleeding caused by tumor erosion into the aorta, pulmonary, or bronchial arteries is uncommon.

Other symptoms of esophageal cancer may occur as a result of the tumor's infiltration of adjacent tissues or distant metastasis. The organ's close relationship with adjacent organs along its entire length, and the lack of a serosal layer, are the most important factors facilitating direct invasion.(29)Tracheobronchial fistulas are a late complication and they are caused by tumor invasion into the mainstem bronchus via the esophageal wall.These individuals frequently report with persistent coughing or recurrent pneumonias. The primary tumor or lymph node metastasis may invade either vocal cord, causing paralysis, but most commonly, paralysis is caused by invasion of the left recurrent laryngeal nerve by the primary tumor or lymph node metastasis. As a result of this situation, some patients suffer hoarseness, coughing, difficulty swallowing or breathing, or loss of voice when they are diagnosed.

Signs or symptoms of distant metastatic disease are common. The liver, lungs, bones, and adrenal glands are the most common sites of distant metastases (27).Adenocarcinomas most commonly metastasize to intraabdominal organs (liver, peritoneum), whereas SCC metastases are generally intrathoracic.(28)

5. Diagnosis and Staging

Histologic examination of tumor tissue is required for the diagnosis of esophageal cancer. Upper endoscopy or, if metastases are present, image-guided biopsy of a metastatic site can be used to obtain a diagnostic biopsy. Barium esophagography also assists in diagnosis for patients unable to undergo upper endoscopy.(30)

Endoscopy is the gold standard for the diagnosis of esophageal malignant lesions.(31) Endoscopic imaging advances such as chromoendoscopy, narrow band imaging along with endocytoscopy and confocal endomicroscopy for even more precise mucosal information hold the potential of being able to detect cancer earlier.Advanced esophageal tumors might be exophytic, stenotic, or ulcerative, or a mix of these characteristics . Stenotic lesions are frequently circular in shape and can obstruct the passage of a conventional endoscope. Because it is critical to define the upper and bottom limits of the lesion and to visualize the stomach, which may be used for reconstructive reasons following esophagectomy, a small-caliber endoscope should be used in these circumstances.(32) Another option is to dilate a stenotic tumor, which can be done safely by executing serial, progressive dilations over several days rather than a single dilatation.(33) Endoscopic biopsy is the final step in the endoscopic diagnosis of a suspected tumor.A high suspicion may exist in the absence of histologic confirmation, but the diagnosis cannot be validated.(32) The greater the number of biopsies (up to seven), the more

accurate the diagnosis. As an example, in a series of 202 consecutive patients, 47 of whom had gastric or esophageal carcinoma, the percentages of correct diagnoses of esophageal carcinoma were as follows first biopsy 93 percent, four biopsies 95 percent, seven biopsies 98 percent accuracy.(34)

Staging in esophageal cancer, as in all malignancies, is the most important therapeutic and prognostic determinant. An accurate staging will ensure that the patient receives the most appropriate treatment or combination of treatments.(1) The staging process starts with a comprehensive history and physical examination. Following that, endoscopic, radiographic and invasive(laparoscopy, thoracoscopy) studies are performed to investigate at the primary tumor and its spread.

CT scanning of the neck, chest, abdomen, and pelvis offers information on the primary cancer's local invasion, lymph node involvement, and metastasis to distant tissues. If masses are found that are not typical of cancer or are in a place that precludes excision with cancer specimen, PET scanning may be able to determine if the masses are metabolically active or not. CT is more sensitive than PET for evaluating local-regional lesions however, PET is superior to CT for detecting distant metastatic areas.(38) For detecting all metastases, integrated PET/CT has a sensitivity of 69% to 78% and a specificity of 82% to 88%.(39)

Endoscopic ultrasound (EUS) is the preferred method for locoregional staging. This technique can predict the depth of tumor invasion (the tumor stage) in 80 to 90 percent of patients and the level of lymph-node involvement by metastatic disease (the node stage) in 70 to 80 percent of patients.(36) The capability to detect regional lymph-node involvement may be boosted further by the use of endoscopic, ultrasonographically guided fine needle aspiration, which has an accuracy of more than 90% at several centers.(37) EUS is the most sensitive technique for detecting regional and celiac lymph node metastases, but CT and FDG-PET are more specific.(32) Endoscopic ultrasonography is helpful for diagnosing the correct stage (prognosis) and accurately identifying superficial lesions, which are best treated with surgery alone.

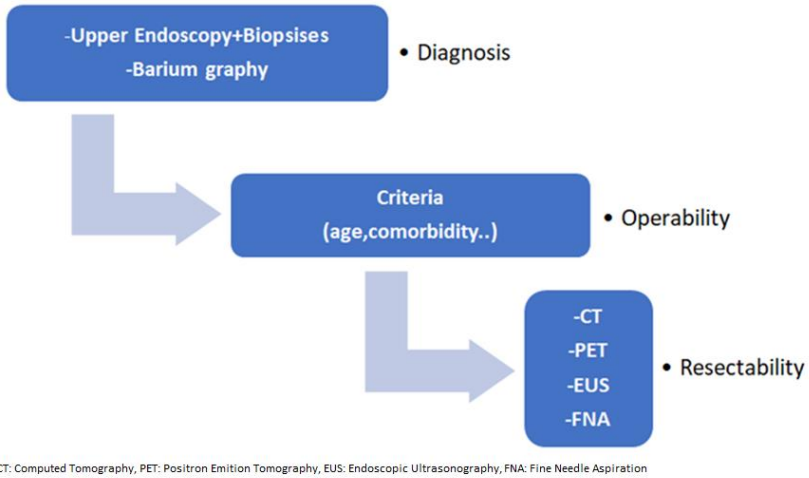


Figure 3. Diagnosis algorithm

Also diagnostic laparoscopy and thoracoscopy can be used to evaluate intraperitoneal metastatic disease, regional lymph node and so on, however there is no agreement on this static assumption.(40)(41)

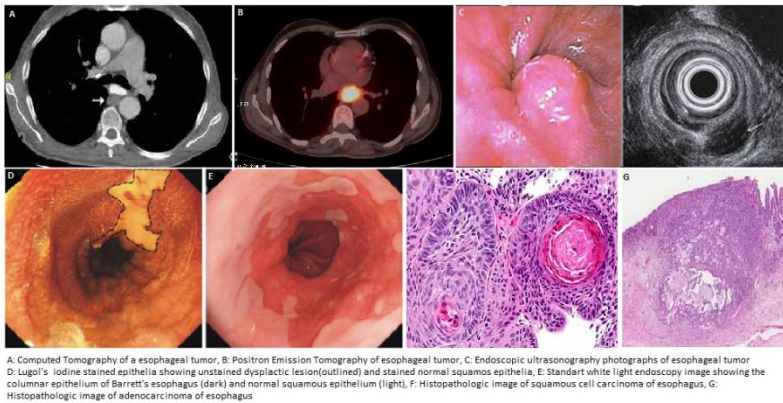


Figure 4: Some diagnostic methods for esophageal cancer

Esophageal cancer is classified according to the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis (TNM) classification system, which takes into account the characteristics of the primary tumor, regional nodal metastases and distant metastases.(35) The most recent(8th-2017) edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging of epithelial cancers of the esophagus and esophagogastric junction (EGJ) presents separate classifications for clinical (cTNM), pathologic (pTNM), and postneoadjuvant (ypTNM) stage groups. Histopathologic cell type has a

significant impact on clinical and pathologically staged patients' survival, necessitating unique categories for each cell type, but ypTNM classifications are equal for both cell types. Postneoadjuvant staging (ypTNM) is introduced by the AJCC but not adopted by the Union for International Cancer Control (UICC). Thus, prognosis is customized to patients undergoing neoadjuvant therapy. Currently, the role of ypTNM classification in additional treatment decision-making is restricted.(42)

Table 2. Cancer staging of esophageal and esophagogastric junction cancer

Category	Criteria
T category	
TX	Tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a*	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b*	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a*	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b*	Tumor invades other adjacent structures, such as aorta, vertebral body, or trachea
N category	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1–2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3–6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
M category	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Adenocarcinoma G Category	
GX	Differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated. >95% of tumor is composed of well-formed glands
G2	Moderately differentiated. 50% to 95% of tumor shows gland formation
G3 [†]	Poorly differentiated. Tumors composed of nest and sheets of cells with <50% of tumor demonstrating glandular formation
Squamous cell carcinoma G category	
GX	Differentiation cannot be assessed
G1	Well-differentiated. Prominent keratinization with pearl formation and a minor component of nonkeratinizing basal-like cells. Tumor cells are arranged in sheets, and mitotic counts are low
G2	Moderately differentiated. Variable histologic features, ranging from parakeratotic to poorly keratinizing lesions. Generally, pearl formation is absent
G3 [†]	Poorly differentiated. Consists predominantly of basal-like cells forming large and small nests with frequent central necrosis. The nests consist of sheets or pavement-like arrangements of tumor cells, and occasionally are punctuated by small numbers of parakeratotic or keratinizing cells
Squamous cell carcinoma L category***	
LX	Location unknown
Upper	Cervical esophagus to lower border of azygos vein
Middle	Lower border of azygos vein to lower border of inferior pulmonary vein
Lower	Lower border of inferior pulmonary vein to stomach, including esophagogastric junction
<small>*, subcategories; †, if further testing of "undifferentiated" cancers reveals a glandular component, categorize as adenocarcinoma G3; †, if further testing of "undifferentiated" cancers reveals a squamous cell component, or if after further testing they remain undifferentiated, categorize as squamous cell carcinoma G3; ***, location is defined by epicenter of esophageal tumor.</small>	

Table 3. Clinical (cTBN) staging

cStage group	cT	cN	cM
Squamous cell carcinoma			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
IVB	T1-4	N3	M0
	T1-4	N0-3	M1
Adenocarcinoma			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Table 5: Postneoadjuvant treatment (ypTNM) staging

ypStage group	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1-2	M0
	T0-3	N2	M0
IVA	T4a	N1-2, X	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

X, not defined.

Table 4. pathological (pTNM) staging

pStage group	pT	pN	pM	pGrade	pLocation
Squamous cell carcinoma					
0	Tis	N0	M0	N/A	Any
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Any
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Any
	T1	N0	M0	G2-3	Any
IIA	T2	N0	M0	G1	Any
	T2	N0	M0	G2-3, X	Any
	T3	N0	M0	Any	Lower
IIB	T3	N0	M0	G1	Upper/middle
	T3	N0	M0	G2-3	Upper/middle
	T3	N0	M0	X	Any
IIIA	T3	N0	M0	Any	X
	T1	N1	M0	Any	Any
	T1	N2	M0	Any	Any
IIIB	T2	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0-1	M0	Any	Any
IVA	T3	N1	M0	Any	Any
	T2-3	N2	M0	Any	Any
	T4a	N2	M0	Any	Any
	T4b	N0-2	M0	Any	Any
IVB	T1-4	N3	M0	Any	Any
	T1-4	N0-3	M1	Any	Any
Adenocarcinoma					
0	Tis	N0	M0	N/A	
IA	T1a	N0	M0	G1, X	
IB	T1a	N0	M0	G2	
	T1b	N0	M0	G1-2, X	
IC	T1	N0	M0	G3	
	T2	N0	M0	G1-2	
IIA	T2	N0	M0	G3, X	
IIB	T1	N1	M0	Any	
	T3	N0	M0	Any	
IIIA	T1	N2	M0	Any	
	T2	N1	M0	Any	
IIIB	T4a	N0-1	M0	Any	
	T3	N1	M0	Any	
	T2-3	N2	M0	Any	
IVA	T4a	N2	M0	Any	
	T4b	N0-2	M0	Any	
	T1-4	N3	M0	Any	
	T1-4	N0-3	M1	Any	

N/A, not applicable; X, not defined.

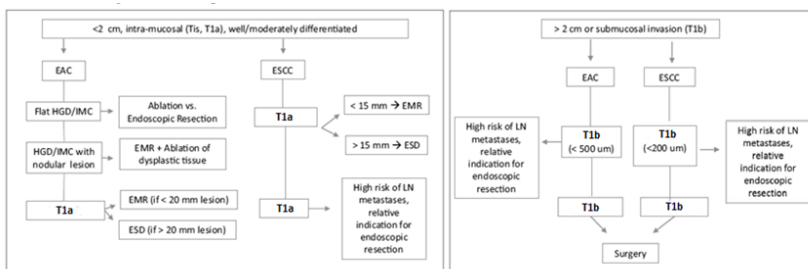
Table 6: Treatment options and survival rates for esophageal cancer by stages

AJCC Stage	Treatment Options	5 year survival rate
Stage I (T1,N0,M0) through Stage IIB (T3,N0,M0)	Endoscopic Mucosal Resection Esophagectomy (if disease without lymph node spread)	41%
Stage IIB (T1-2,N1,M0) through Stage IIIC (any T,N3,M0)	Esophagectomy with lymphadenectomy Neoadjuvant/adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy	23%
Stage IV	Brachytherapy Jejunostomy or gastrostomy tubes Palliative treatment Palliative chemotherapy	5%

6.1. Treatment of Early Stage Tumors

Endoscopic therapies are emerging as the main treatment approach for early esophageal cancer, due to advancements in endoscopic techniques and increased diagnosis of superficial esophageal malignancies. Endoscopic resection/ablation is the "recommended" way of treatment for early esophageal tumors (Tis and T1a) that are well differentiated and do not demonstrate lymphovascular invasion, according to current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Endoscopic resection or esophagectomy are both viable treatment options for superficial (T1b) malignancies in patients with well-differentiated lesions that absence lymphovascular invasion.(61) Endoscopic therapies are safer than esophagectomy, with very low procedure mortality estimated at 0.2 percent, owing primarily to pre-existing morbidity rather than treatment-related problems, and associated with a tolerable complication rate of 1 to 8 percent.(62) Endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) are the two most commonly used endoscopic resection techniques in patients at low risk of lymph node metastasis. Ablative procedures such as radiofrequency ablation, photodynamic therapy, cryotherapy, and argon plasma coagulation are also available as endoscopic treatments. These treatments can be used alone or in combination.(63)

Table 7. Endoscopic treatment diagram



6.2. Surgical Treatment

Esophagectomy followed by reconstructive surgery has proven to be the best effective treatment for patients with no evidence of invasion to the adjacent organs or distant metastasis. There are several surgical techniques to choose from, depending on the size and location of the primary tumor and the therapeutic strategies.(45) Also esophagectomy is a highly complex surgical procedure that is associated with relatively high morbidity, mortality, and recurrence rates.(46) Therefore, when planning surgical treatment for patients, the patient's general condition, age, comorbidities, nutritional status, cardiopulmonary function and surgeon's experience, as well as stage and localization, should be considered, and appropriate treatment should be preferred.(47)

Age is a selection criterion for treatment and management in esophageal cancer patients since early times. An adjusted OR of 1.02 per year increase in age indicates a link between age and the severity of problems after esophagectomy.(52) Because of the increased operational risk and reduced life expectancy, resection for the cure of esophageal cancer in a patient over the age of 80 is rarely indicated.(53) Even so patients should not be denied surgical care simply because they are elderly. In the case of elderly people, treatment decisions should be made individually and with discretion. A preoperative geriatric assessment is recommended to get a comprehensive view of the patient and to determine the risk of postoperative problems like delirium.(54)(55)

The previously mentioned comorbidities are well-known risk factors for several postoperative complications. For example, anastomotic leakage is associated with pre-existent heart failure, coronary artery disease, peripheral vascular disease, hypertension, diabetes mellitus or pulmonary complications are associated with asthma and chronic obstructive pulmonary disease.(48)(49) Preoperative evaluating comorbid patients can be effective for reducing postoperative complication rates and length of hospital stay after cardiac or abdominal surgery. Preoperative identification of high-risk patients for anastomotic leakage could aid in selecting patients who would potentially benefit from ischemic conditioning of the gastric conduit to reduce anastomotic leakage rates.(50) The effect of preoperative inspiratory muscle training on the incidence of postoperative pneumonia in patients undergoing esophagectomy was studied in a multicenter randomized controlled trial (the PREPARE study), of which the results will be published in the near future.(51)

The patient's nutritional state is the most important factor in predicting postoperative complications. Those who approach curative surgery in better

nutritional state have a lower risk of complications and mortality than those who lose a lot of weight and have hypoalbuminemia. Nutritional support should be included for malnourished patients with sip feeds, enteral tube feeding, or parenteral feeding, in that order of preference.(56)(57)

Tumor localization has an important place in the surgical treatment of patients with esophageal cancer in terms of technique selection and prognosis. The cervical section of the esophagus is thought to account for 8% of all primary malignant cancers. They are almost always squamous cell cancer, with a rare adenocarcinoma arising from a congenital inlet patch of columnar lining. The efferent lymphatics from the cervical esophagus drain fundamentally differently than those from the thoracic esophagus, hence these tumors, particularly those in the postcricoid area, represent a unique pathologic entity. Intrathoracic LN involvement is uncommon, unless the patient has severe illness. Because of early invasion of the larynx, great vessels, or trachea, cervical esophageal cancer is typically unresectable. Radical surgery, including esophagolaryngectomy may occasionally be performed for these lesions, but the ensuing morbidity makes this a less than desirable approach in the face of uncertain cure. Thus, stereotactic radiation with concurrent chemotherapy is the recommended treatment for most patients with cervical esophageal cancer.(60) Tumors that arise within the middle third of the esophagus are squamous carcinomas most commonly and are frequently associated with LN metastasis, which generally occurs in the thorax but can also occur in the neck or abdomen, and may skip areas in between. Although it is often believed that persons with midthoracic malignancy and abdominal LN metastases are incurable with surgery, recent evidence suggests that cervical LN metastases can be removed with benefit if they are separated. T1 and T2 malignancies without LN metastases are usually treated just by resection, but there is more and more data to suggest that LN involvement or transmural cancer (T3) warrants treatment with neoadjuvant chemoradiation therapy followed by resection. Although some surgeons prefer a transhiatal esophagectomy for all tumor locations, most surgeons believe that resection of midesophageal cancer should be performed under direct vision with either thoracoscopy or with thoracotomy.(78)(79) Tumors of the lower esophagus and cardia are usually adenocarcinomas. Resection in conjunction with an LN dissection should be undertaken unless preoperative and intraoperative staging clearly reveal an incurable lesion. Extended lengths of grossly normal GI tract should be removed because GI malignancies have a propensity for spreading submucosally over long distances.(80)(81)

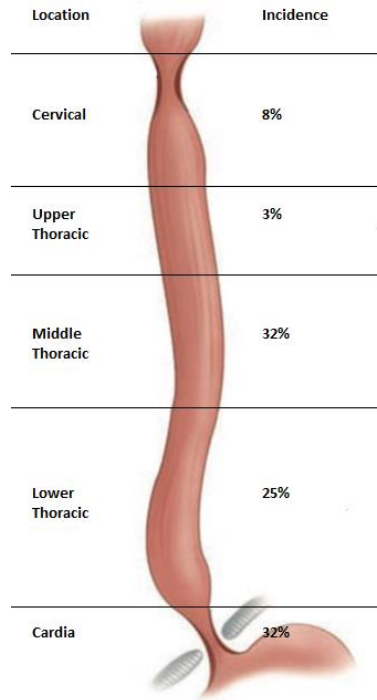


Figure 5. Tumor localisation of esophageal cancer

The transhiatal esophagectomy, the Ivor Lewis esophagectomy (right thoracotomy and laparotomy), and the McKeown procedure (right thoracotomy followed by laparotomy and neck incision with cervical anastomosis) are the three most popular thoracic esophagectomy procedures.(58) These procedures can be performed with open or minimally invasive approaches.(59)

6.3. Neoadjuvant Chemotherapy

Preoperative chemotherapy has been studied in randomized trials to see if it can improve surgical outcomes when compared to surgery alone, although the results were inconclusive. There have been four meta-analyses based on these randomized trials published. In a meta-analysis of six randomized studies with a 1-year survival end point, there was no change in survival rates.(66) In a meta-analysis in which the end point was 2-year survival in seven randomized studies, preoperative chemotherapy increased 2-year survival by 4.4 percent compared to surgery alone.(67) When this meta-analysis was limited to four recent randomized trials employing cisplatin and

5-fluorouracil (5FU) as chemotherapy, the 2-year survival rate increased by 6.3 percent. However, in another meta-analysis using a 2-year survival end point, there was no evidence of a better survival rate with preoperative chemotherapy.(68) At this moment, the effect of preoperative chemotherapy is uncertain.

6.4. Neoadjuvant Chemoradiotherapy

In Europe and America, preoperative chemoradiotherapy was introduced in the later half of the 1980s. Preoperative chemoradiotherapy has been shown in several randomized trials to improve the survival rate of esophageal cancer patients.(64) In a recent meta-analysis of 10 randomized prospective studies, it has been observed that neoadjuvant therapy increases survival by 13%. When chemotherapy is used alone, survival remains at 7% and is not as effective as neoadjuvant chemoradiotherapy. Chemoradiotherapy has a full response rate ranging from 17% to 24% for adenocarcinomas. With the results obtained from other studies, it was determined that the most important variable of long survival was R0 resection. Neoadjuvant chemoradiotherapy significantly benefited patients. There was no experiment that demonstrated the therapy had a negative effect.(69)

After neoadjuvant chemoradiotherapy, the optimal timing for surgical treatment is usually 3 to 8 weeks later. If it is less than these periods, the patient will not be able to get enough rest after chemoradiotherapy, and the active inflammation may require resection. In long periods, the inflammation may turn into scar tissue, and dissection may be difficult.(70)(71)

6.5. Adjuvant Chemotherapy

Chemotherapy alone does not provide a cure for esophageal cancer, however it has been demonstrated to improve overall survival when combined with surgical treatment.(1) In a study comparing adjuvant chemotherapy and surgery alone, adjuvant chemotherapy was shown to prolong disease-free survival and increase 5-year survival in a group of patients with lymph node metastases. However, no 5-year survival effect was observed in all patients included in the study. In another two randomized trials, adjuvant chemotherapy with 5-FU and cisplatin was compared to surgery, but adjuvant chemotherapy had no effect on 5-year survival, except in a small group with lymph node invasion.(64)

6.6. Radiotherapy

Radiation as a first-line treatment does not give results comparable to surgery. Four randomized trials have been conducted to compare surgery alone with postoperative radiation. These studies found no substantial

improvement in survival rates, while postoperative radiation may decrease the occurrence of local recurrence in the treated area.(64) Therefore, postoperative radiotherapy is not considered as a standard treatment.(65)

6.7. Salvage Esophagectomy

The term "salvage esophagectomy" refers to esophagectomy performed when definitive radiation and chemotherapy have failed. The most common scenario is when the patient is rendered nonoperable due to distant disease (bone, lung, brain, or broad LN metastases) at the time of presentation. Then, as shown by CT and CT-PET, systemic chemotherapy, usually combined with radiation of the primary tumor, kills all metastatic foci, but the core tumor remains present and symptomatic. Salvage esophagectomy is usually performed using an open two-field approach after a period of observation to ensure no new illness develops. Surprisingly, salvage esophagectomy cure rates are not insignificant. Despite the presence of residual cancer in the operational specimen, one out of every four patients who undergo this procedure will be disease free 5 years later. This procedure is the most technically complex of all esophagectomy methods because to the severe scarring caused by radiation treatment.(82)

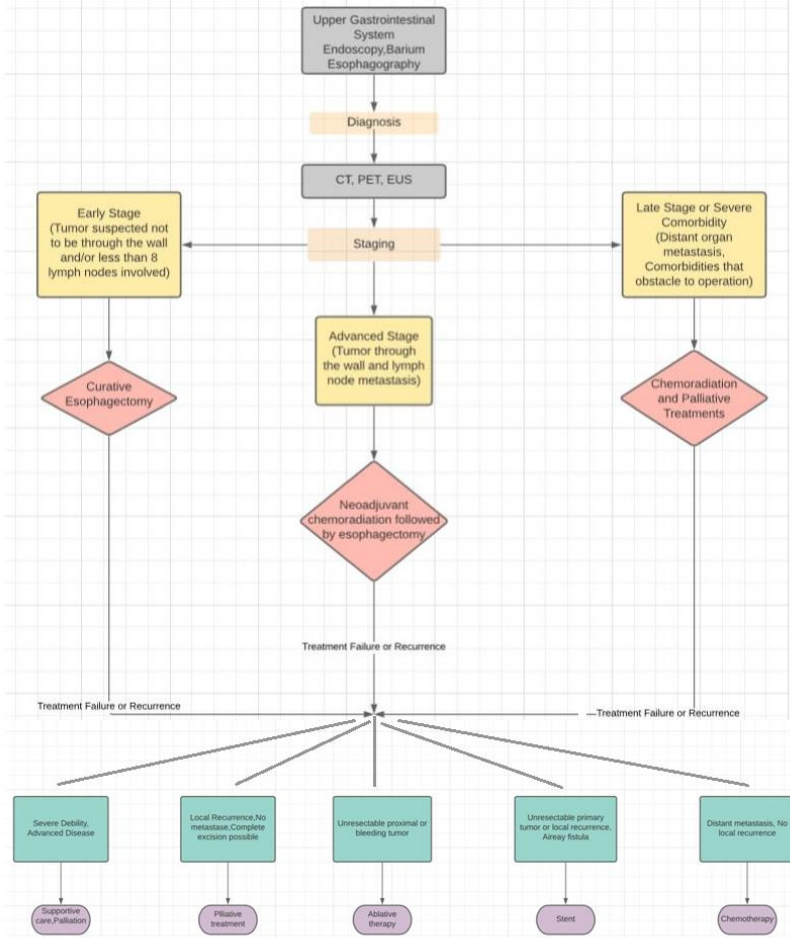
6.8. Palliative Treatment

Palliative treatment methods have been developed to control tumor-related symptoms (dysphagia, odynophagia, tracheoesophageal fistula and aspiration) and systemic symptoms (such as hypercalcemia, anorexia, vomiting, cachexia) in patients with esophageal cancer in whom curative treatment is not possible.(72) Palliative treatment methods can be listed as Extracorporeal intubation, Dilatation, Electrocoagulation (BICAP) tumor spindle, Hyperthermia, Laser therapy, Photodynamic therapy, Endoprosthesis, surgery, chemotherapy, radiotherapy. Endoprosthetic treatments are the most often utilized palliative treatment. In the 150-year period when esophageal endoprostheses began to be used, there has been development from a simple tube to self-expanding plastic and metal stents. After successful treatment of malignant esophageal stricture with an uncoated expandable metallic stent, which was first performed by Domschke et al. in 1990, rapid progress has been observed in esophageal stent therapy.(73) With new developments in covered and uncoated metallic and plastic stents in the last 20 years, stenting has taken the first place in the palliation of malignant esophageal strictures. In the following periods, the use of stent in benign strictures and various complications has gradually increased. Today, the most common use of esophageal stents is patients with esophageal cancer for whom surgery is not suitable. In addition, the use of esophageal stents is

gradually increasing in the treatment of benign esophageal strictures, esophageal perforation, benign-malignant tracheoesophageal fistula and post-surgical anastomotic leaks.(74)(75) The insertion of a stent is simple, and dysphagia improves fast. However, stent placement can sometimes result in life-threatening problems in the early and late stages.Perforation, bleeding, aspiration pneumonia, and a tracheoesophageal fistula are common major complications following stent treatment. Stent-related problems that are not life-threatening may also occur in patients. Chest pain, gastroesophageal reflux, hiccups, migration, stent rupture, and tumor ingrowth are all frequent minor complications.(76)(77) The insertion of an esophageal stent is a simple, quick, and successful procedure, but it comes with a significant risk of complications. In around a third of cases, endoscopic re-intervention is necessary. In the vast majority of patients, however, endoscopic re-intervention can successfully treat these complications.(78)

The anatomic size of the tumor upon diagnosis and the completeness of tumor removal by surgical resection are now the strongest indicators of outcome in patients with esophageal cancer. The 5-year survival rates after incomplete esophageal cancer resection range from 0% to 5%. In contrast, 5-year survival rates after complete resection, regardless of cancer stage, range from 15% to 40%, depending on selection criteria and stage distribution. It is impossible to overstate the importance of early detection and proper surgical resection. With the developing technology and studies, early detection methods for patients with esophageal cancer will increase, postoperative complications and related morbidity and mortality will reduce, and disease-free and average survival will increase.

Figure 6. Global Algorithm for management of esophageal carcinoma



CT: Computed Tomography, PET: Positron Emission Tomography, EUS: Endoscopic Ultrasonography

7. References

1. Ökten I. Özofagus Kanseri. Yazarlar: Ökten I, Güngör A. Göğüs Cerrahisi CiltII. Ankara:Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, 2003
2. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1468.
3. Lokesh V, Naveen T, Pawar Y S. Spindle cell sarcoma of esophagus: A rare case presentation. *J Can Res Ther* 2010;6:100-1

4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424
5. IARC, Globocan 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>. Date of access: 17 December 2021.
6. Uhlenhopp, D.J., Then, E.O., Sunkara, T. et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol* 13, 1010–1021 (2020).
7. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 14;21(26):7933–43. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.7933. PMID: 26185366; PMCID: PMC4499337.
8. Cummings LC, Cooper GS. Descriptive epidemiology of esophageal carcinoma in the Ohio Cancer Registry. *Cancer Detect Prev* 2008; 32: 87–92 [PMID: 18406068 DOI: 10.1016/j.cdp.2008.02.005]
9. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013 Sep 14;19(34):5598–606. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5598. PMID: 24039351; PMCID: PMC3769895.
10. Turkyilmaz,, A., Eroglu, A., Aydin, Y., Kurt, A., Bilen, Y., Karaoglanoglu, N., 2010. Complications of metallic stent placement in malignant esophageal stricture and their management. *Surg. Laparo. Endo. Per.* 20, 10–15.
11. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017 Jan 1;95(1):22–28. PMID: 28075104.
12. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400–412 [PMID: 23374478 DOI:10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
13. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1077–1087 [PMID: 23026270 DOI:10.1016/j.suc.2012.07.008]
14. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1344e1353

15. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC, Australian Cancer S. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2009;136:1215e1224. e1211ee1212
16. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, Sopeña F, Ortego J, Sainz R, Lanás A. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus* 2009; 22: 239-248 [PMID: 19425201 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00908.x]
17. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, Sopeña F, Ortego J, Sainz R, Lanás A. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus* 2009; 22: 239-248 [PMID: 19425201 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00908.x]
18. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:352e358.
19. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1614e1623. quiz 1624.
20. Kubo A, Corley DA, Jensen CD, Kaur R. Dietary factors and the risks of oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus. *Nutr Res Rev*. 2010;23:230e246
21. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21(26): 7933-7943 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i26/7933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7933>
22. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1077-1087 [PMID: 23026270 DOI:10.1016/j.suc.2012.07.008]
23. Başoğlu, A., Çapan, A., Karaoğlanoğlu, N., Başoğlu, M., Demirel, M., Eroğlu, A., Varoğlu, E., 1998. Özofajektomi yapılan total vagotomili hastalarda piloromiyotominin mide boşalımına etkisi. *GKDC*. 6, 64-70.
24. Moutesano, R., Holistein, M., Bainaut, P., 1996. Genetic alterations in esophageal cancers and their relevance to etiology and pathogenesis: A review. *Int. J. Cancer*. 69, 225-235.

25. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. Ed: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC ve ark, Principles of Surgery. 7. ed. McGraw-Hill, 1999; 1081-1180
26. Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Sileni VC, Ancona E, Castoro C. Esophageal Cancer Clinical Presentation: Trends in the Last 3 Decades in a Large Italian Series. *Ann Surg.* 2018 Jan;267(1):99-104. doi: 10.1097/SLA.0000000000002048. PMID: 27759616. Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Sileni VC, Ancona E, Castoro C. Esophageal Cancer Clinical Presentation: Trends in the Last 3 Decades in a Large Italian Series. *Ann Surg.* 2018 Jan;267(1):99-104. doi: 10.1097/SLA.0000000000002048. PMID: 27759616.
27. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:882.
28. Shaheen O, Ghibour A, Alsaïd B. Esophageal Cancer Metastases to Unexpected Sites: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017:1657310.
29. Bains MS, Shields TW. Squamous cell carcinoma of the esophagus, In: *General Thoracic Surgery*, Ed: Shields TW, 4th edition, Williams and Wilkins, PA, USA, 1994: 1658-1663
30. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician.* 2006;73(12):2187-2194.
31. Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC. Screening for oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 278-287 [PMID: 22430857]
32. Siersema PD. Esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008 Dec;37(4):943-64, x. doi: 10.1016/j.gtc.2008.09.012. PMID: 19028326.
33. Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, et al. Dilation of malignant esophageal stenosis to allow EUS guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management. *Gastrointest Endosc* 2000;51:309-13.
34. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982 Feb;82(2):228-31. PMID: 7054024.

35. Betancourt-Cuellar SL, Benveniste MFK, Palacio DP, Hofstetter WL. Esophageal Cancer: Tumor-Node-Metastasis Staging. *Radiol Clin North Am.* 2021 Mar;59(2):219-229. doi: 10.1016/j.rcl.2020.11.008. PMID: 33551083.
36. Van Dam J. Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest* 1997;112:Suppl:184S-190S.
37. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:751-7.
38. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med.* 2000;25(11):882-887.
39. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al.; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60(11):1449-1472.
40. Bryan RT, Cruickshank NR, Needham SJ, Moffitt DD, Young JA, Hallissey MT, Fielding JW. Laparoscopic peritoneal lavage in staging gastric and oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001 Apr;27(3):291-7. doi: 10.1053/ejso.2001.1113. PMID: 11373108.
41. Kaushik N, Khalid A, Brody D, Luketich J, McGrath K. Endoscopic ultrasound compared with laparoscopy for staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jun;83(6):2000-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.02.023. PMID: 17532386.
42. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Mar;6(2):119-130. doi: 10.21037/acs.2017.03.14. PMID: 28447000; PMCID: PMC5387145.
43. Ökten İ, Esophageal carcinoma: an analysis of 563 cases, *J Ankara Med. School,* 1995; 17: 115.
44. Postlethwait RW, *Surgery of the esophagus* 2nd edition, East Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1986.
45. Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jun;61(6):330-5. doi: 10.1007/s11748-013-0246-0. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23568356.

46. Lagergren, J., E. Smyth, D. Cunningham & P. Lagergren. 2017. Esophageal cancer. *Lancet* 390: 2383–2396.
47. Borggreve AS, Kingma BF, Domrachev SA, Koshkin MA, Ruurda JP, van Hillegersberg R, Takeda FR, Goense L. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Dec;1434(1):192-209. doi: 10.1111/nyas.13677. Epub 2018 May 15. PMID: 29761863.
48. Makay O, van den Broek WT, Yuan JZ, Veerman DP, Helfferich DW, Cuesta MA. Anesthesiological hazards during laparoscopic transhiatal esophageal resection: a case control study of the laparoscopic-assisted vs the conventional approach. *Surg Endosc.* 2004 Aug;18(8):1263-7. doi: 10.1007/s00464-003-9176-8. Epub 2004 May 28. PMID: 15164280.
49. Kassis, E.S., A.S. Kosinski, P. Ross, et al. 2013. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann. Thorac. Surg.* 96: 1919–1926.
50. Kechagias, A., P.S.N. van Rossum, J.P. Ruurda & R. Van Hillegersberg. 2016. Ischemic conditioning of the stomach in the prevention of esophagogastric anastomotic leakage after esophagectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 101: 1614–1623.
51. Valkenet, K., J.C. Trappenburg, R. Gosselink, et al. 2014. Preoperative inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in patients undergoing esophageal resection (PREPARE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15: 144.
52. Lagarde, S.M., J.B. Reitsma, A.-K.D. Maris, et al. 2008. Preoperative prediction of the occurrence and severity of complications after esophagectomy for cancer with use of a nomogram. *Ann. Thorac. Surg.* 85: 1938–1946.
53. Vlacich, G., P.P. Samson, S.M. Perkins, et al. 2017. Treatment utilization and outcomes in elderly patients with locally advanced esophageal carcinoma: a review of the National Cancer Database. *Cancer Med.* 6: 2886–2896.
54. Nienhueser, H., R. Kunzmann, L. Sisic, et al. 2015. Surgery of gastric cancer and esophageal cancer: does age matter? *J. Surg. Oncol.* 112: 387–395.

55. Yamamoto, M., M. Yamasaki, K. Sugimoto, et al. 2016. Risk evaluation of postoperative delirium using comprehensive geriatric assessment in elderly patients with esophageal cancer. *World J. Surg.* 40: 2705–2712.
56. Arends, J., P. Bachmann, V. Baracos, et al. 2017. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* 36: 11–48.
57. Kingma, B.F., E. Steenhagen, J.P. Ruurda & R. Van Hillegersberg. 2017. Nutritional aspects of enhanced recovery after esophagectomy with gastric conduit reconstruction. *J. Surg. Oncol.* 116: 623–629.
58. Wright CD. Esophageal cancer surgery in 2005. *Minerva Chir.* 2005;60:431–44.
59. Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jun;61(6):330-5. doi: 10.1007/s11748-013-0246-0. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23568356.
60. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH. Oesophageal cancer: location, location, location. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:194–5.
61. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D’Amico TA, Das P, Denlinger CS, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2011;9(8):830–87.
62. Wani S, Drahos J, Cook MB, Rastogi A, Bansal A, Yen R, Sharma P, Das A. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(2):224–32 e1, 232.e1.
63. Naveed, M., Kumbiliun, N. Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer. *Curr Oncol Rep* 20, 71 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0713-y>
64. Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, Nakajima M, Tanaka N, Inose T, Kimura H, Faried A, Saito K, Sohda M, Fukai Y, Masuda N, Manda R, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H. Surgical treatment for esophageal cancer. *Current issues. Dig Surg.* 2007;24(2):88-95. doi: 10.1159/000101894. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446703.
65. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L: Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2: 35.
66. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L: Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2: 35.

67. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS: Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 754–761.
68. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ: A metaanalysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 274–279.
69. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):226-34. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6. PMID: 17329193.
70. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-84.
71. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26:1086-92.
72. Ökten, İ., 2003. Özofagus kanserleri. İç: Ökten, İ., Güngör, A., Göğüs Cerrahisi. Cilt 2, 1247-1226.
73. Domschke, W., Foerster, E.C., Matek, W., Rodl, W., 1990. Self-expanding mesh stent for esophageal cancer stenosis. *Endosc.* 22, 134–136.
74. Eroğlu, A., Türkyılmaz, A., Aydın, Y., 2009. Özofagus hastalıklarında stent uygulamaları. *Türkiye Klinikleri. J. Thor. Surg-Special Topics.* 2, 95-99.
75. Eroglu, A., Turkyilmaz, A., Aydin, Y., Yekeler, E., Karaoglanoglu, N., 2009. Current management of esophageal perforation: 20 years experience. *Dis. Esophagus.* 22, 374-380.
76. Kawasaki, R., Sano, A., Matsumoto, S., 2003. Long-term outcomes and complications of metallic stents for malignant esophageal stenoses. *Kobe J. Med. Sci.* 49, 133-142.

77. Siersema, P.D., Hop, W.C., van Blankenstein, M., van Tilburg, A.J., Bac, D.J., Homs, M.Y., Kuipers, E.J., 2001. A Comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: A prospective randomized study. *Gastrointest. Endosc.* 54, 145-153.
78. Situ D, Wei W, Lin P, Long H, Zhang L, Fu J, Rong T, Ma G. Do tumor grade and location affect survival in esophageal squamous cell carcinoma? Survival analysis of 302 cases of pT3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):580-5. doi: 10.1245/s10434-012-2656-0. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23015029.
79. Shi H, Zhang K, Niu Z-X, Wang W-P, Gao Q, Chen L-Q. Does tumour location influence postoperative long-term survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:266–72.
80. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer staging manuals. *Cancer* 2010;16:3763–73.
81. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, Allen MS, Chen LQ, Hunter JG et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus* 2009;22: 1–8.
82. Marks JL, Hofstetter W, Correa AM, Mehran RJ, Rice D, Roth J, Walsh G, Vaporciyan A, Erasmus J, Chang J, Maru D, Lee JH, Lee J, Ajani JA, Swisher SG. Salvage esophagectomy after failed definitive chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2012 Oct;94(4):1126-32; discussion 1132-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.106. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22921233.

Table 1-6: Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017 Jan 1;95(1):22-28. PMID: 28075104.

Table 2-3-4-5: Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Mar;6(2):119-130. doi: 10.21037/acs.2017.03.14. PMID: 28447000; PMCID: PMC5387145.

Table 7: Naveed M, Kubiliun N. Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018 Jul 30;20(9):71. doi: 10.1007/s11912-018-0713-y. PMID: 30058019.

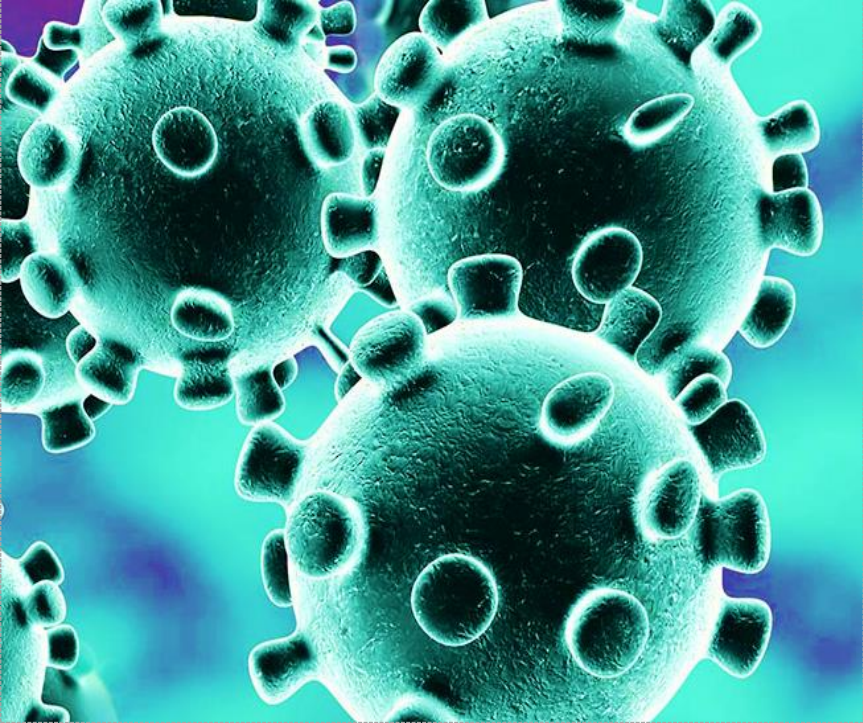
Figure 1-2: IARC, Globocan 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
Date of access: 17 December 2021.

Figure 5: Situ D, Wei W, Lin P, Long H, Zhang L, Fu J, Rong T, Ma G.
Do tumor grade and location affect survival in esophageal squamous cell carcinoma? Survival analysis of 302 cases of pT3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):580-5. doi: 10.1245/s10434-012-2656-0. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23015029.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 42



Gastric Cancer
(Halit Batuhan Demir, Yener Bağdat)

Gastric Cancer

Halit Batuhan Demir¹, Yener Bağdat²

¹*Ege University Hospital, Department of General Surgery, Izmir, Turkey,
E-mail: dr.batuhan.demir@hotmail.com*

²*Ege University Hospital, Department of General Surgery, Izmir, Turkey,
E-mail: yener_bagdat@hotmail.com*

1. Introduction

Gastric cancer is a type of cancer that is diagnosed with 1 million new cases every year and is extremely mortal. Gastric cancer is extremely uncommon in persons over the age of 50 in all populations and nations. The incidence of gastric cancer rises with age and reaches a halt between the ages of 55 and 80. Gastric cancer was the fourth most prevalent cancer in men and the seventh most common cancer in women. After lung and colon cancer, it ranks third in cancer-related mortality.

2. Malignant Tumors of the Stomach

The most prevalent stomach cancers

- Adenocarcinoma
- Lymphoma
- GIST

Rare malignant neoplasms of the stomach

- Carcinoid tumor
- Angiosarcoma
- Carcinosarcoma
- Metastatic tumors

2. Adenocarcinoma

2.1. Epidemiology

Gastric cancer is the fourth most common type of cancer globally and the third most common cause of cancer-related death. The incidence and death rate of gastric cancer have decreased in the last few decades in Western

industrialized countries. This reduction occurred in the intestinal form of gastric cancer rather than the diffuse form. Gastric cancer occurs mostly in older people and is twice as common in blacks. In younger patients, gastric tumors are more often diffuse type, the larger, and more aggressive. It tends to be undifferentiated and infiltrative.

2.2. Etiology

Patients with pernicious anemia, blood group A, or a family history of gastric cancer are more likely to develop gastric cancer.

Factor increasing or decreasing the risk of gastric

Increase risk

Family history

Diet (high in nitrates, fat)

Familial polyposis

Gastric adenomas

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

H.pylori infection

Atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia

Tobacco use

Decrease risk

Aspirin

Vitamin c

Diet (high fresh fruit and vegetables)

Genetic factors have an important role in gastric cancer. The p53 and cox-2 genes are the most prevalent genetic anomalies in sporadic gastric cancer. Cox-2-overexpressed gastric cancers are more aggressive. Hereditary diffuse gastric cancer has been related to a germline mutation in the CDH-1 gene, which codes for E-cadherin. In patients with these mutations, a preventive total gastrectomy should be considered.

2.3. Premalignant lesions of the stomach

The most common precancerous lesion is atrophic gastritis. Other precancerous lesions are hyperplastic polyp, adenoma, chronic ulcer, gastric remnant cancer.

Whereas adenomas and fundic gland polyps are known as neoplastic polyps, hyperplastic polyps, inflammatory and hamartomatous polyps are known as non-neoplastic polyps. Large hyperplastic polyps can harbor dysplasia or carcinoma in situ, and gastric cancer can develop in a region of persistent inflammation far away from the hyperplastic polyp. Gastric adenomas is premalignant lesion. Gastric polyps larger than 1 cm should be excised to eliminate the risk of malignant.

2.4. Pathology

Gastric dysplasia is widely considered the universal precursor of gastric cancer. Gastric resection should be considered if there is severe dysplasia, diffused or multifocal disease, and EMR should be considered if the illness is localized.

2.5. Early Stomach Cancer

It is defined as adenocarcinoma confined to the mucosa and submucosa of the stomach, regardless of lymph node involvement. Lymph node metastases affect 10% of patients with early gastric cancer. 70% of early gastric cancers are well-differentiated, 30% are undifferentiated. EMR can be used to treat small intramucosal lesions.

2.6. Classified of early stomach cancer

Macroscopic types of superficial gastric cancer

Type	Definition
I	Polypoid tumors
IIa	Superficial elevated
IIb	Superficial flat
IIc	Superficial depressed
III	Excavated (deep depression)

Subtypes of gastric cancer are polypoid, fungal, ulcerative, and scrofulous. Whereas in polypoid and fungal, the body of the tumor mass is in the lumen, in ulcerative and scrofulous tumors, the body of the tumor mass is inside the stomach wall.

2.7. Histology

In gastric cancer, the most important prognostic markers are always histological. The other prognostic markers are lymph node involvement, tumor invasion depth, and tumor grade. According to the Lauren classification, gastric cancer is grouped into intestinal type (53%), diffuse type (33%), and unclassified type (14%). According to the Lauren classification intestinal type is associated with chronic atrophic gastritis, severe intestinal metaplasia, and dysplasia. Also, the intestinal type tends to be less aggressive than the diffuse type. The diffuse type of gastric cancer is mostly undifferentiated, associated with younger patients and proximal tumors.

Several histogenetic types are recognized by The World Health Organization.

- Adenocarcinoma
 - Papillary adenocarcinoma
 - Tubular adenocarcinoma
 - Mucinous adenocarcinoma
 - Signet-ring cell carcinoma
 - Adenosquamous carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Small cell carcinoma
- Undifferentiated carcinoma
- Others

Lauren has created a classification according to the condition; Intestinal type and diffuse type. Intestinal type gastric cancer is mostly associated with environmental factors. It is more common in men than women. The elderly are more likely to develop intestinal-type gastric cancer. Intestinal type gastric cancer tends to spread hematogenously. Diffuse type gastric cancer has familial features. Especially seen at younger ages.

2.8. Pathologic Staging

The tumor-node-metastasis (TNM) staging approach, which is based on the depth of tumor invasion, the extent of lymph node metastases, and the existence of distant metastases, is the most widely used system for gastric cancer staging.

T1 : Tumor invades lamina propria, muscularis mucosa or submucosa

T2 : Tumor invades muscularis propria

T3 : Tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures,

T4a : Tumor invades serosa (visceral peritoneum)

T4b : Tumor invades adjacent structures

N0 : No regional lymph nodes metastasis

N1 : Metastasis in 1-2 regional lymph nodes

N2 : Metastasis in 3-6 regional lymph nodes

N3 : Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

N3a : Metastasis in 7-15 regional lymph nodes

N3b : Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

M0 : No distant metastasis

M1 : Distant metastasis

2.9. Clinical Manifestations

Weight loss and reduced meal intake are the most typical symptoms of anorexia and early satiety. Abdominal pain is another common complaint. Nausea, vomiting, and bloating are some of the other symptoms.

Some physical examination findings indicate inoperability

Virchow's node; Left supraclavicular lymph nodes

T3 tumors; An abdominal mass may indicate a large

Sister Joseph's Nodule; A palpable umbilical nodule

A rectal shelf of Blumer; Hard nodularity in rectal examine

2.10. Diagnosis

The methods used in diagnosis and staging are as follows: upper GI endoscopy and biopsy, IV and oral contrast abdominal BT, EUS, PET-CT, staging laparoscopy, and peritoneal cytology.

2.11. Treatment

Surgical resection is the only curative treatment for gastric cancer. Also, the majority of patients with clinically resectable locoregional disease should undergo gastrectomy. The exceptions to this situation are patients who cannot tolerate abdominal surgery and patients with very extensive metastatic disease. Adequate lymphadenectomy should be ensured and all margins should be negative. Usually, the surgeon tries to provide a negative margin of at least 5 cm.

When surgery is performed for treatment, it is important to take a frozen section to confirm negative margins, although this is less important in the case of nodal metastases located within the N1 nodal pool. For an accurate staging, more than fifteen lymph nodes must be removed.

2.12. Gastrectomy

Radical subtotal gastrectomy is the typical procedure for gastric cancer. Total gastrectomy, unless it is required for R0 resection, provides no additional survival advantage and may have negative nutritional or quality-of-life implications, as well as increased perioperative morbidity and mortality. The spleen and pancreatic tail are not removed unless they are involved via direct extension. The most common method of repair is a Billroth II gastrojejunostomy, or a Roux-en-Y reconstruction

For patients with proximal gastric cancer, total gastrectomy with Roux-en-Y esophagojejunostomy may be required for R0 resection and may be the best procedure.

2.13. Lymphadenectomy

Regional lymph nodes are lymph node stations 1 to 12 and 14V, and distant lymph node metastasis is metastasis to any other lymph node. Dissection of stations 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7 is required for D1 lymphadenectomy in distal gastrectomy. D2 lymphadenectomy entails extra excision of stations 8a, 9, 11 p, and 12a.

2.14. Neoadjuvant treatment for gastric cancer

Neoadjuvant treatment of gastric adenocarcinoma is considered, especially in cases with clinical T3 or N1 disease.

In general, resected gastric adenocarcinoma stages I, II, and III have actuarial 5-year survival rates of roughly 75%, 50%, and 25%, respectively. In Europe and the United States, neoadjuvant chemotherapy has emerged as a

viable alternative to adjuvant chemoradiotherapy. This technique has the potential to provide more consistent multimodality therapy completion, downstaging, early treatment of micrometastatic illness, and the capacity to gauge response at the in situ tumor.

2.15. Endoscopic resection

EMR is a minimally invasive method that enables curative resection and revolutionizes early gastric cancer treatment. EMR is indicated in patients with a low probability of lymph node metastases. According to Japanese treatment guidelines for gastric cancer, EMR is the standard treatment for differentiated mucosal gastric cancers with almost no risk of lymph node metastasis, smaller than 2 cm in size, and no signs of ulceration.

2.16. Prognosis

Over the past 25 years, the 5-year survival of gastric adenocarcinoma has increased from 15% to 22% in the USA. Survival is determined by the tumor's pathological stage and differentiation. Age, gender, tumor site, tumor size, and depth are all key prognostic factors. Gis lymphomas mostly involve the stomach and more than 95% are non-Hodgkin's type. Although most high-grade gastric lymphomas lack the hallmarks of the low-grade MALT neoplasm, the majority are B-cell types and are presumed to begin in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT).

3. Gastric Lymphoma

Gastric lymphomas account for around 4% of all gastric cancers. The vast majority of patients with non-Hodgkin lymphoma have gastrointestinal involvement. Low-grade malt lymphoma develops in the context of chronic gastritis caused by *Helicobacter pylori*. When *h.pylori* is eradicated and gastritis heals, low-grade malt lymphoma usually disappears, so low-grade malt lymphoma is not a surgical lesion. If low-grade lymphoma persists after eradication of *h.pylori*, chemotherapy with or without radiotherapy for advanced lesions is considered.

Before diagnosing localized primary gastric lymphoma, extragastric illness must be thoroughly screened. EUS, computer tomography, and bone marrow biopsy should all be done if necessary.

4. Gastrointestinal Stromal Tumor

GISTs develop from Cajal's interstitial cells (ICC), as opposed to leiomyoma and leiomyosarcoma, which arise from smooth muscle. The prognosis for individuals with GIST tumors is mostly determined by tumor

size and mitotic count, with metastasis often occurring through the hematogenous pathway. Any lesion larger than 1 cm in diameter has the potential to become malignant and recur.

GISTs are slow-growing submucosal tumors. Smaller lesions are generally discovered by chance, although they can sometimes ulcerate and produce significant bleeding.

The majority of GISTs express c-KIT (CD117), PDGF receptor A, and CD34. In smooth muscle tumors, this is frequently negative.

Actin and desmin positivity is not seen in most GISTs. GISTs should be removed along the normal tissue margins in all cases. Tumors that are symptomatic or greater than 1 cm in diameter should be removed. They are mostly solitary.

According to the tumor size and mitotic count, the risk of tumor recurrence or metastatic behavior has been divided into four categories ;

Aggressive behavior risk for GIST

Type	Size	Mitotic count (50 HPF)
Very low risk	Lower than 2 cm	Lower than 5
Low risk	In the range of 2- 5 cm	Lower than 5
Intermediate risk	Lower than 5 cm	In the range of 6-10
	In the range of 5-10 cm	Higher than 5
High risk	Higher than 10 cm	Any mitotic index
	Any size	Higher than 10

5. Gastric Neuroendocrine Tumors

Neuroendocrine tumors of the stomach are uncommon compared to those of the midgut and hindgut. Gastric neuroendocrine tumors account for fewer than 2% of all neuroendocrine tumors and less than 1% of all gastric neoplasms.

They emerge from enterochromaffin-like (ECL) cells in the stomach and have the potential to be cancerous. Gastric neuroendocrine tumors can be divided into three categories.

Gastric Neuroendocrine Tumors Type And Features

Type	Features	Factors
I	The most common type (%75)	The role of long-term acid suppression with resultant hypergastrinemia in the pathogenesis of type I gastric carcinoid is unclear.
	Occur in patients with chronic hypergastrinemia secondary to pernicious anemia or atrophic gastritis.	
	Occur more commonly in women	
	Multiple and small	
	Low malignant potential(<%5 metastasize)	
II	Associated with MEN1 and ZES	Gastric acidity, hypergastrinemia, and gastric neuroendocrine tumors suggest gastrinoma until proven otherwise.
	Multiple and small	
	Higher malignant potential than type I lesions(% 10 metastasize)	
	More common in the setting of MEN1; They are quite uncommon in patients with sporadic ZES	
III	Sporadic	They are not associated with hypergastrinemia.
	Most often solitary (Usually >2 cm)	
	Occur more commonly in men	
	May have symptoms of carcinoid syndrome	
	At the time of diagnosis, the majority of patients had nodal or distant metastasis.	

Endoscopy and biopsy are commonly used to identify gastric neuroendocrine tumors. Serial endoscopy can be used to monitor Type I and II patients with multiple tiny lesions. Small mucosal lesions smaller than 1cm in diameter can be treated endoscopically with EMR if there are only less than 5 lesions. Local surgical excision is required for bigger lesions (1-2cm). Larger lesions and type III lesions should be removed by D1 or D2 gastrectomy.

6. Benign Gastric Neoplasms

6.1. Leiomyoma

Leiomyomas of the stomach are usually firm and solitary. If it is ulcerated, it will have a belly-shaped appearance and may bleed. Also, they look like smooth muscle origin. Lesions that are less than 2 cm in diameter are usually benign and asymptomatic. Additionally, they can be monitored and used in enucleation treatment. Large and symptomatic lesions can be removed with wedge resection.

6.2. Lipoma

They are mostly benign and asymptomatic. EUS has a typical appearance and is not intervened unless symptomatic.

7. References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424
2. Luo G, Zhang Y, Guo P, et al. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer* 2017;141:1333-1334
3. The American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017; pg 4, Table 1. Cancer.org. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistic/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> Accessed 1-1-2018.
4. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133(2):659-672.
5. Norton JA, Ham CM, Dam JV, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric carcinogenesis. *J Clin Pathol*. 2007;245:873-879.
6. Park DY, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):633-640.
7. Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques, and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:863-866.
8. Fenoglio-Preiser CM et al: Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol*. 23(3):292, 1996.
9. Ming S-C, Hirota T: Malignant epithelial tumors of the stomach, in Ming S-C, Goldman H (eds): *Pathology of the Gastrointestinal Tract*, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Transtuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (TOGA): a phase 3 open label randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-697.

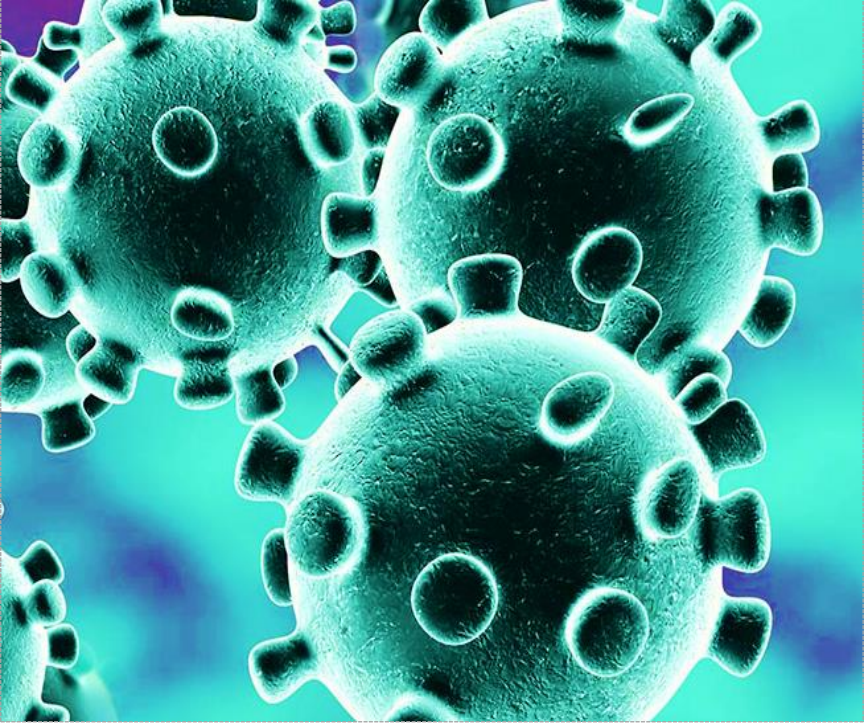
11. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds) *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Ed, Springer New York,2017.
12. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.*2005;241(1):27-39.
13. Squires MH 3rd. Kooby DA. Poultides GA, et al. Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1243-1251
14. Coburn NG, Swallow CJ Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer.* 2006;107(9):2143-2151.
15. Datta J, Lewis RS, Jr, Mamtni R, et al. Implications of inadequate lymph node staging in resectable gastric cancer: a contemporary analysis using the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2014;120(18):2855-2865.
16. Saidi RF, ReMine SG, Dudrick PS, et al. Is there a role for palliative gastrectomy in patients with stage IV gastric cancer? *World J Surg.* 2006;30:21-27.
17. Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of proton-pump inhibitors in high-risk cardiovascular subset of the COGENT trial. *Am J Med.*2016;129(9):1002-1005.
18. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-914.
19. Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Drebin JA, Frakel DL, Karakousis GC. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery.* 2014;156(2):298-304.
20. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet.* 1996;347:995-999.
21. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2014;101(2):23-31.

22. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer:15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-449.
23. GASTRIC(Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group; Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(17):1729-1737.
24. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;335(1):11-20.
25. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3953-3958.
26. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:453-462.
27. Farinha P, Gascoyne RD, *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology.* 2005;128:1579-1605.
28. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor modal. *Ann Surg.* 2006;244(2):176-184.
29. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet.* 2007;369:1731-1741.
30. Stelow EB, Murad FM, Debol SM, et al. A limited immunocytochemical panel for the distinction of subepithelial gastrointestinal mesenchymal neoplasms sampled by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:219-225.
31. Laine L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1197-1198.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 43



**Serebral Palsi'de Selektif Motor Kontrol
(Dilan Demirtaş Karaoba, Gülfem Ezgi Özaltın)**

Serebral Palsi'de Selektif Motor Kontrol

Dilan Demirtaş Karaoba¹, Gülfem Ezgi Özaltın²

¹*İnönü Üniversitesi, E-mail: dilandemirtas92@gmail.com*

²*İnönü Üniversitesi, E-mail: gulfemezgi@gmail.com*

1. Giriş

Hareketin meydana gelmesi için gerekli olan sistemleri ve mekanizmaları yönlendirme veya düzenleme yeteneği motor kontrol olarak adlandırılır. Etkili motor kontrol, normal kas tonusunu, postural yanıt mekanizmalarını, seçici hareketi ve koordinasyonu içerir (Dutton 2012).

Normal motor kontrole ekstrapiramidal motor yollar ve kortikospinal traktus aracılık eder. Travmatik beyin yaralanması, omurilik yaralanması, serebral palsi, inme ve kas spastisitesini içeren durumlar kortikospinal traktus yaralanmasıyla ilişkilidir. Ekstrapiramidal motor yollar beyin sapından orjin alır ve kortikospinal traktus ile birlikte normal motor kontrole aracılık eder (Cahill-Rowley and Rose 2014). Üst motor nöron lezyonu kaynaklı olan serebral palsi gibi hastalıklarda hasarın görüldüğü alana ve etkilenim şiddetine bağlı olarak motor beceriler ve motor kontrol etkilenir aynı zamanda selektif motor kontrolde bozulmalar görülür (Smelser and Baltes 2001).

Selektif motor kontrol bozukluğu, spastik serebral palsili çocuklarda fonksiyonel hareketleri etkileyen fleksör veya ekstansör kas sinerjilerinin hâkim olduğu hareket paternlerini içermektedir. Bu ekstansör ve fleksör sinerjiler fonksiyonel aktivitelerde (yürüme, uzanma vs.) izole eklem hareketine engel olabilirler. Fonksiyonel hareket, normal gelişim gösteren çocuklarda resiprokal gevşeme ile gerçekleştirilirken serebral palsili çocuklarda hareket, antagonist kasın resiprokal gevşemesi olmadan agonist kasın kokontraksiyonu ile yapılmaya çalışılır (Donker, Ledebt et al. 2008, Cahill-Rowley, Rose et al. 2014). Örneğin; alt ekstremitede sık görülen ekstansör sinerji sonucunda diz ve kalçada ekstansiyon, ayak bileğinde plantar fleksiyon açığa çıkar. Üst ekstremitede ise fleksör sinerjinin ortaya çıkması ile el bileği ekstansiyonu engellenir ve fonksiyonun gerçekleşmesi zorlaşır (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014). Sonuç olarak serebral palsi'de azalmış selektif motor kontrol ile istemli bir hareket gerçekleşirken hedef kasları maksimum düzeyde kullanamama ve antagonist kaslarda koaktivasyon görülmektedir. Böylece hareketin verimliliği azalır ve

aktiviterde harcanan enerji büyük ölçüde artarak yorgunlukla sonuçlanır ve fonksiyonel kapasite azalır (Piccinini, Cimolin et al. 2006).

2. Serebral Palsi' de Selektif Motor Kontrol

Herhangi bir eklemden gerçekleşmesi istenilen bir hareket sırasında başka bir eklemden hareket meydana gelmeden, ayna hareketler açığa çıkmadan, ekstremitelerde ekstansör veya fleksör patern kullanımı olmadan, hareketin izole olarak meydana gelme yeteneği olarak selektif motor kontrol olarak adlandırılır (Sanger, Chen et al. 2006).

Serebral palsi'li çocuklardaki motor defisitler, daha çok periventriküler beyaz madde içinde bulunan kortikospinal traktus'ların hasar görmesinden kaynaklanır (Fowler, Staudt et al. 2010). Spastik diplezik serebral palsili çocukların beyin görüntülerinde en sık rastlanan bulgu periventriküler beyaz maddedeki hasardır. Hemiplejik ve kuadriplejik serebral palsi li çocukların üçte birinden fazlasında görülür (Fowler, Staudt et al. 2009). Serebral palsi' li çocuklarda selektif motor kontrol bozukluğu çok sık görülmektedir. Serebral palsi'li çocuklarda selektif motor kontrol bozukluğu kasılma esnasında kontralateral eklemlerde ayna hareketlerinin açığa çıkması, maksimum istemli kasılmalar esnasında zamanlama hatası, agonist kas grubunun antagonist kas aktivitesi eşlik etmeden seçici bir şekilde kasılmaması şeklinde kendini gösterir (Fowler, Staudt et al. 2009).

Ayna hareketler, üst motor nöron lezyonlarından sonra ortaya çıkabilen anormal bir hareket paternidir. Bir ekstremitenin istemli hareketi sırasında kontralateral ekstremitede aynı hareketin eşzamanlı ve istemsiz olarak katılmasıyla oluşur. Üst ekstremitede distalinde daha sık görülür (Levin, Selles et al. 2000). Ayna hareketlerine neden olan mekanizmalardan biri lezyonsuz motor korteksten etkilenen tarafa ipsilateral kortikospinal traktusların projeksiyonları ve diğer bir neden ise yetersiz interhemisferik inhibisyonudur (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014, Kuo, Friel et al. 2018). Kortikospinal yol, ekstremitelerin istemli hareketlerini kontrol eder buna ek olarak ipsilateral yol da ekstremitede hareketlerini sağlar. Bu ipsilateral yol, ayna hareketlerden sorumlu olup erken çocukluk çağında işlev görür ama zaman içerisinde karşı taraf hemisferin inhibitör kontrolü altına girer. İnhibitör mekanizmanın normal gelişimi, kontralateral hemisferde erken dönemde görülen lezyonlar sonucu engellenir ve bunun sonucunda lezyonun karşısındaki ekstremitede ayna hareketler devam eder (Woods and Teuber 1978). Ayna hareketler, serebral palsili çocuklarda ilk çocukluk döneminde normal olarak kabul edilir ancak ilerleyen dönemlerde görülmesi serebrumdaki lezyonun sonucu olarak görülür. Serebrumdaki lezyonun oluşma zamanıyla ayna hareketlerin şiddeti ve kalıcılığı aynı oranda olur (Woods and Teuber 1978). Normal gelişim sırasında fizyolojik olarak görülen ayna hareketleri, tüm sinir ağının

olgunlaşması gerçekleşmezse başarılı bir şekilde lateralize edilemez. Sonuç olarak ayna hareketler kalıcı hale gelebilir ve üst ekstremitelerde bir hareketin oluşması için gereken kaba ve ince motor aktivitelerin yapılmasını zorlaştırarak bimanuel aktiviteleri olumsuz yönde etkiler. Ek olarak ayna hareketlerin devamlı olarak meydana gelen istemli olmayan manuel aktivite sonucu, üst ekstremitelerde ağrıya sebep olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (Méneret, Depienne et al. 2014). Alt ekstremitelerde ise yürüme fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler. Yürüyüşün kalitesi bozulur ve yürürken harcanan enerjiyi artırır (Méneret, Depienne et al. 2014). Ekstra hareket ise ayna hareketlerden farklı olarak ekstremitenin istemli hareketi esnasında aynı ekstremitelerde hareketin gerçekleştiği eklem dışındaki eklemlerde hareket veya gövdede postüral kompensasyon şeklinde meydana gelir (Sanger, Chen et al. 2006).

3. Selektif Motor Kontrolün Etiyolojisi

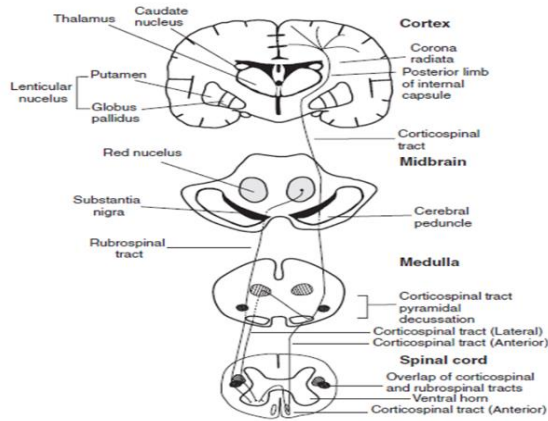
Hem kuvvet oluşumunu kontrol eden hem de hareketin yönünü belirleme yeteneğini kontrol eden kortikospinal traktus tarafından istemli hareket üretilir (Evarts 1968). İnen yollarda kontrol kaybı, omurilikteki motor nöronlarda anormal girdiye yol açar. Bu; agonist, antagonist ve sinerjist kas aktivasyon modellerinde yer alan omurilik ağlarının işleyişinin bozulmasına neden olabilir (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014).

Kortikospinal traktus hasarı, istemli hareketlerin gücünü, hızını, zamanlamasını ve biçimini etkiler (Shumway-Cook, Woollacott et al. 2001). Periventriküler beyaz maddedeki kortikospinal traktusların hasarı, Serebral palsi' de gözlenen motor yetmezlik ile yakından ilgilidir. Özellikle spastik tip serebral palsi' li çocuklarda sıklıkla kontrollü istemli hareket üretimi için gerekli olan kortikospinal traktuslar da dâhil olmak üzere periventriküler beyaz cevher hasarı görülür (Staudt, Pavlova et al. 2003).

Selektif motor kontrol beceri kaybının etiyolojisi tam olarak anlaşılacakla birlikte, kortikospinal traktus hasarına bağlı selektif motor kontrolün azalmasının ilkel hareketlerde artışa yol açtığı görüşü yaygın olarak kabul edilir. (Staudt, Pavlova et al. 2003). Serebral palsili çocuklarda kortikospinal yolun bütünlüğünün bozulması selektif motor kontrolün (SMK) zayıflamasını doğrudan etkiler (Fowler, Staudt et al. 2010). İstemli hareket motor ünite aktivasyonu sağlanıp merkezi sinir sistemi boyunca efferent motor uyarılar tarafından periferel yapılara yönlendirilir bu sırada selektif motor kontrol meydana gelir. (Zidar, Trontelj et al. 1987). Selektif motor kontroldeki kayıp klinik olarak üst motor nöron lezyonu olan hastalarda normal hareket paternini etkileyen fleksör ve ekstansör kas sinerjilerinin varlığına işaret eder (Lawrence and Kuypers 1965). Ekstrapirimidale sisteme baktığımızda piramidale sinir sistemi ile normal motor kontrolün sağlanmasını

destekler (Lawrence and Kuypers 1965). Örneğin hayvanlarda yapılan bir çalışmada retikülospinal ve vestibülospinal yollar duruş ve hareketin devam ettirilmesi gibi global hareketleri sağlarken (Honeycutt, Kharouta et al. 2013) ; ekstrapiramidal yol olan rubrospinal yol gibi motor yolların hayvanlarda merkezi sinir sistemi hasarından sonra bozulmuş selektif motor kontrol ile gösterilen hareketin korunmasında ve fonksiyonun geri kazanılabileceğini öne sürmüştür (Lawrence and Kuypers 1965). Hayvan çalışmaları insan nörolojik yapısını tam olarak temsil etmese de insan hareketleriyle ilgili çalışmaların yapılmasına öncülük eder nitelikte olabilir. Orta beyin red nucleus'undan çıkan, kortikospinal traktusa paralel şekilde inen ekstrapiramidal yollardan biri olan rubrospinal traktusun kompensatuar aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (Staudt, Pavlova et al. 2003, Yang, Kwon et al. 2011).

Rubrospinal (RST) ve kortikospinal (CST) traktusların izlediği yollar Şekil 1.'de gösterilmiştir. CST çapraz yaptıktan sonra medulla spinaliste RST'ye paralel ilerler, primer motor nöronlar ve interneuronlar üzerinde ventral boynuzun lateral kısmında son bulur. Periventriküler beyin hasarından, orta beyin red nucleus'undan orjin alan RST etkilenmez. Orta beyin seviyesinde karşı tarafa geçen RST, daha sonra CST' ye ventral olarak iner, lateral ventral boynuzda biter (Staudt, Pavlova et al. 2003, Tunçdemir 2019).



Şekil1: Rubrospinal (RST) ve Kortikospinal (CST) (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014).

Yeo ve Jang' ın yaptığı bir çalışmada inme geçiren hastalarda 8 ve 21 gün sonra diffüz tensör görüntüleme ile rubrospinal traktus gelişimini değerlendirmiştir. Beynin etkilenen tarafında red nucleus, etkilenmeyen tarafa göre daha yüksek fraksiyonel anizotropi gösterdiğini bulmuştur. Bu da inme geçiren bireyin beyinde etkilenen taraftaki nöral aktivite artışı ve red

nucleusun yeniden şekillendiğini gösterir. Ayrıca akut aşamada red nucleusun artan aktivitesi daha ciddi merkezi sinir sistemi hasarı ile körele olduğu görülmüştür (Yeo and Jang 2010). Rüber ve ark. inme geçiren hastaların kronik döneminde red nükleus kompanzasyonunu incelediği çalışmada; primer motor, dorsal premotor ve suplementar motor korteksi inme geçirdikten 39 hafta sonra diffüz tensör görüntüleme yöntemi ile değerlendirmiştir. Beynin etkilenen kısmındaki tüm yollar, yaralanmamış bir karşılaştırma grubuna göre önemli ölçüde daha düşük fraksiyonel anizotropiye sahipti ve bu da mikro yapısal bütünlüğün azaldığını gösterir. Şaşırtıcı olan sonuç, hastalarda karşılaştırma grubuna göre red nucleuslarında daha fazla fraksiyonel anizotropi görülmüştür. Ayrıca, bu kronik süreçte artan kırmızı çekirdekli fraksiyonel anizotropi, daha iyi motor fonksiyonu ile koreledir. Bu sonuçlar, artan RST aktivitesinin, inmenin kronik aşamasında merkezi sinir sistemi hasarını telafi ettiğini göstermektedir (Rüber, Schlaug et al. 2012).

Literatürde günümüze kadar olan çalışmalar RST'lerin bebeklik döneminde daha fazla geliştiğini, MSS yaralanmasını takiben geliştiğini ve sinerjik kas paternlerini içeren daha ilkel hareket paternlerini oluşturabildiklerini göstermiştir. Bundan dolayı RST'nin merkezi sinir sistemi hasarını kompanse ettiği; red nucleusun hem akut hem kronik dönemde yüksek gelişme gösterdiği sonucuna varabiliriz. Bundan dolayı RST, hasarlı merkezi sinir sistemi de kompanse mekanizmalarla selektif motor kontrolün azalmasına neden olur (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014).

4. Selektif Motor Kontrol Bozukluğunun Fonksiyonel Hareket Üzerine Etkisi

Selektif motor kontroldeki bozulma serebral palsili çocukta önemli derecede fonksiyonel kayıplara neden olur. Selektif motor kontrolün serebral palsili çocuğun fonksiyonel aktivite sırasında performansı ve yürümede bazı parametreleri etkilediği görülmüştür (Østensjø, Carlberg et al. 2004). Selektif motor kontrol azaldığında fleksör veya ekstansör sinerjiler izole eklem hareketlerinin oluşmasını engeller. Bu durumun sonucu olarak, üst ekstremitede kavrama, uzanma; alt ekstremitede ise yürüme, merdiven çıkma gibi fonksiyonel hareketler bozulur. Örneğin sağlıklı bir bireyde yürüyüş sırasında gözlenen ekstremitte pozisyonu; ilk ayak teması sırasında kalça ve ayak bileği fleksiyonu ve diz eklemine ekstansiyonudur. Bu sebeple, ayak bileği dorsifleksörleri, kalça fleksörler ve diz ekstansörleri normal çalıştığında, her adımın başında ağırlık transferine izin vermek için ekstremiteyi doğru şekilde konumlandırmak için yeterli selektif motor kontrol gereklidir. Ancak selektif motor kontrol azaldığında veya kaybolduğunda alt ekstremitede oluşan sinerji yürüme aktivitesinin

performansını engeller veya yürüme kalitesini bozar (Serdaroğlu, Cansu et al. 2006, Fowler and Disability 2010, Cahill-Rowley, Rose et al. 2014).

Ekstansör sinerji sıklıkla alt ekstremitede görülür. Ayak bileğindeki plantar fleksiyonu, kalça ve diz ekstansiyonu gözlenen ekstansör sinerjinin en belirgin bileşenleridir. Bu nedenle, serebral palsili çocuklarda yürüyüş sırasındaki ekstansör sinerji, diz ekstansiyonu ile kuadriseps kasılması sırasında plantar fleksörlerin zorunlu koaktivasyonuna yol açar. Böylece yürüme sırasında adım atıldığında ön ayak teması ile ilk ayak temasının oluşmasına neden olur. Alt ekstremitede ekstansör sinerji sık olmasa da bazı olgularda fleksör sinerji paterni de ortaya çıkabilir (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014, Zhou, Lowe et al. 2019). Alt ekstremitte fleksör sinerjisinin en belirgin bileşenleri ayak bileği dorsifleksiyonu, kalça ve diz fleksiyonudur. Kalça, diz ve ayak bileklerinin fleksiyonu, yürüyüşün salınım fazı sırasında uzuvların zeminle temasını sağlamak ve boşlukta serbestçe kalabilmek için gereklidir. Bu, fleksör sinerjinin bileşenlerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle alt ekstremitede ilk ayak temasında görülen ekstansör sinerji yürüyüşe olumsuz etki yaparken, duruş fazında fleksör sinerjinin varlığı yürüyüşe daha az olumsuz etki yapabilir (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014, Tunçdemir 2019). Serebral palsili çocuklar salınım aşamasında dorsifleksiyonda ciddi zorluklar yaşarlar (Baddar, Granata et al. 2002). Ayak bileği, ayak ve diz hareketlerindeki bozulma duruş fazında gövde stabilizasyonunu etkileyebileceğinden gövdenin öne eğilmesini arttırır ve vücudun ağırlık merkezi öne kayabilir (Fowler, Goldberg et al. 2009). Selektif motor kaybı ayrıca üst ekstremitedeki fonksiyonel hareketleri de olumsuz etkiler. Örneğin; bir bardaktan bir şey içerken ağza götürmek için bu pozisyon bilek ekstansiyonu ve dirsek fleksiyonu ile birlikte korunmalıdır. Bu hareketin gerçekleşmesi normal selektif motor kontrol becerisi ile sağlanmaktadır. Fleksör sinerjisi genellikle üst ekstremitede görülür. Üst ekstremitte fleksör sinerjisi, dirsek fleksiyon pozisyonundayken bileğin ekstansiyon hareketini engeller (Fowler, Goldberg et al. 2009). Hareket yetersizliğinin selektif motor kontrol kaybından mı yoksa spastik tip Serebral palside kas kısalığı ve zayıflığı, spastisite gibi diğer ilgili bozukluklardan mı kaynaklandığını belirlemek için dikkatli analiz yapılmalıdır (Cahill-Rowley, Rose et al. 2014, Zhou, Lowe et al. 2019).

5. Selektif Motor Kontrol Becerisinin Önemi

Anormal selektif motor kontrol serebral palsili çocuklarda, kaba motor fonksiyonları etkiler (Smits, van Groenestijn et al. 2010). Yapılan çalışmaların sonuçlarında selektif motor kontrol beceri kaybının; hipertoni ve kontraktüre göre, merdiven çıkma ve yürüme gibi motor fonksiyonlar üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eklemde kontraktür ve

limitasyonlar, aktif eklem hareketlerinde azalma, sınırlı aktivite ve motor fonksiyondan oluşan bir kısır döngüye neden olmaktadır (Balzer, Marsico et al. 2016). Selektif dorsal rizotomi ve botulinum toksin gibi klinik uygulamalarda etkili bir yol gösterici olması selektif motor kontrol yeteneğinin bir diğer önemidir. Örneğin, ayak bileğinde görülen selektif motor kontrolün; cerrahi operasyonlardan sonraki gelişmeleri tahmin etmede ve fonksiyonel hareket yeteneğini belirlemede önemli derecede etkili olduğu bildirilmiştir (Goldberg, Fowler et al. 2012). Selektif motor kontrol, Dorsal rizotomi yapmadan önce cerrahi için uygun kişileri belirleme sürecinde belirleyici ve etkin rol oynamaktadır (Lim 2015). Ameliyat için uygun kabul edilmeme kriterlerinden biri selektif motor kontrol becerisi ileri düzeyde yetersiz olan adaylardır (Smits, van Groenestijn et al. 2010).

6. Selektif Motor Kontrol Hareketlerinin Değerlendirilmesi

Serebral palsi, neonatal dönemde meydana gelen beyin hasarı veya beynin anormal gelişimi sonucu görülen nörogelişimsel bir bozukluktur. Selektif motor kontrol bozukluğu, normal eklem hareket kısıtlılığı ve spastisite gibi birçok bozukluk sık görülen problemlerden olup Serebral Palsi'li çocuklarda kaba motor fonksiyonları etkilemektedir. Selektif motor kontrolün kaba motor fonksiyonlar üzerinde daha güçlü etkiye sahip olduğu gösterilmiş ayrıca selektif motor kontrolün birçok faktörlerle ilişkili olduğu söylenmiştir (Østensjø, Carlberg et al. 2004). Bu nedenle SP'li çocuklarda selektif motor kontrolün değerlendirilmesi son derece önemlidir.

6.1. Alt Ekstremitte Selektif Motor Kontrol Değerlendirme Yöntemleri

- Boyd and Graham's SMC test

Ayak bileği dorsifleksiyon hareketinin selektif motor kontrolünü ölçmek için geliştirilmiştir. Öncelikle plantar fleksorler kaslara uygulanan Botulinum toksin uygulamalarından sonra ayak bileği dorsifleksiyonunu ölçmek için kullanılmıştır (Boyd and Graham 1999).

- Trost/ Modifiye Trost Selektif Motor Kontrol Testi (MTrost)

Ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinde hareketin selektif motor kontrolünü değerlendirir. 3 puanlı bir ölçektir. Daha sonra modifiye edilip "Modified Trost Test" şeklinde güncellenmiştir (Smits, van Groenestijn et al. 2010).

- Gillette'nin Selektif Motor Kontrol testi

Bütün alt ekstremitte eklemlerini değerlendirebilen, 3 puanlı bir ölçek olarak geliştirilmiştir (Manikowska, Chen et al. 2015).

- Alt Ekstremitte Selektif Kontrol Değerlendirme Skalası (SCALE)

Kalça, diz, subtalar, ayak bileği ve ayak parmak eklemlerinin Selektif motor kontrol yeteneğini bilateral olarak değerlendirmek için geliştirilmiştir ve skora 0-2 puan arasında yapılıdır (Fowler, Staudt et al. 2009).

Serebral palsili çocuklarda selektif motor kontrolün yürüme ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada alt ekstremitte selektif kontrol değerlendirme skalası (SCALE) ile ölçülmüş ve videolu yürüme analizi ile karşılaştırılmıştır. 194 hastada yapılan çalışma neticesinde SCALE ile genel yürüyüş parametreleri arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Chruscikowski, Fry et al. 2017). SCALE değerlendirme ölçeği 2009 yılında Fowler Eg. ve ark. Tarafından oluşturulmuş güvenilirliği yapılmıştır. Ayak bileği, metatarsofalangeal, subtalar eklem, diz ve kalça eklemlerinin her biri ayrı pozisyonlarda değerlendirilir. Hasta her eklem seviyesi için söylenen hareketi yaklaşık 3 saniye içerisinde ve belirli bir sözlü tempoda yapması istenir. Selektif motor kontrol derecesi, hastanın hareketleri yapabilme becerisine ve şekline göre her bir eklem için 0 ve 2 arasında yapılamaz (0), bozulmuş (1) ve normal (2) olarak belirlenir. Toplam puan maksimum 10 olacak şekilde her bir ekstremitte için eklem seviyelerinden elde edilen puanın toplanması ile hesaplanır (Fowler, Staudt et al. 2009). Serebral palsili çocuklarda kaba motor fonksiyona etki eden etmenleri daha iyi anlayabilmek amacıyla bilateral serebral palsili çocuklarda kaba motor fonksiyon (GMFM), selektif motor kontrol ve spastisite (modifiye ashworth skalası ile) değerlendirilmiştir. Kaba motor fonksiyon selektif motor kontrol ve alt ekstremitte kas hacmi arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur (Noble, Gough et al. 2019).

Perry, azalmış selektif motor kontrolün yürüyüş üzerindeki etkisini incelediği çalışmada; Sırasıyla kalça, diz ve ayak bileği ekstansiyonuna katkıda bulunan duruş fazı sırasında gluteus medius, vastus lateralis ve gastro soleus'un patolojik yürüyüş sırasında anormal koaktivasyonunu EMG ile değerlendirmiştir. EMG ile ilk kez tanımlanan kas grupları arasındaki sinerjinin belirlenmesi, daha ileri çalışmaların temel oluşturacak niteliktedir (Perry and research 1993). Selektif motor kontrol mevcut değerlendirmeleri tipik yürüyüş veya fonksiyonel hareketlerden ziyade istemli motor aktivite sırasında ortaya çıktığı için daha izole eklem hareketlerini içerir. Bu yüzden selektif motor kontrolü belirlemek daha zor olabilir (Policy, Torburn et al. 2001, Fowler, Staudt et al. 2010). Boyd ve ark. serebral palsili çocuklarda botulinum toksin A uygulamasının dorsifleksiyon Selektif motor kontrol'ü değerlendirmeyi amaçlayan gözleme dayalı bir çalışma yapmıştır. Test sırasında ayak bileği eklem hareketi değerlendirildi. Hasta kalçaları fleksiyonda, dizleri ekstansiyonda ve ayak bileği görünecek şekilde oturtuldu ve bir hedefe dorsifleksiyon talimatı verildi. Muayene eden kişinin hareketi ve kas aktivasyonunu görsel olarak gözlemlemesi ve hareketi 0'dan 4'e kadar

bir ölçekte derecelendirmesi gerekiyordu. Bu test yürüyüş sırasındaki ayak fonksiyonu ile ilişkilendirildi. Böyle bir test ile değerlendirme klinik te uygulaması kolay ve ucuz bir yöntemdir (Boyd and Graham 1999).

Rose ve ark. yaptıkları çalışmada otururken diz ekstansiyonu sırasında kuadriseps, gastroknemius ve tibialis anteriorunun elektromiyogram (EMG) zamanlamasının seçilmiş yürüme parametrelerinin veya paternlerinin serebral palsili (SP) çocukları idiopatik parmak ucu yürüyüş gösteren çocuklardan ayırt edemediğini belirlemekti. spastik SP'li çocuklarda selektif motor kontrol'ü değerlendirmek için EMG'yi kullanıldı. Çocuklarda kuadriseps ve gastroknemiusun zorunlu koaktivasyonu, hafif ila şiddetli SP'de tutarlı bir şekilde meydana geldi ve bu koaktivasyon, SP'li çocukları idiopatik ayak parmağı yürüyenlerden ayırdı. izometrik diz ekstansiyonu sırasında kuadriceps ve gastrocnemius kasları idiopatik parmak ucu yürüyüş gösteren hastalarda aktivasyon zamanlaması açısından örtüşmezken, SP'li katılımcılarda %84.2 örtüşme görüldü. Dirençli diz ekstansiyonu sırasında, idiopatik ayak parmağı yürüyüşü olan katılımcılar, iki kas arasında %3.8 aktivasyon örtüşmesine sahipti, buna karşılık SP'li katılımcılarda %93.4 örtüşme vardı (Rose, Martin et al. 1999) Bu selektif motor kontrolü değerlendirmesi, açıkça, izole edilmiş istemli hareketi gerçekleştirmesini gerektiriyordu. Araştırmacılar, yürüyüş sırasındaki EMG paternlerinin selektif motor kontrolü ayırt etmediğini buldular. Benzer şekilde, Zwaan ve ark. yürüyüş sırasında aktivasyon zamanlamasının EMG ile örtüşmesini inceleyerek selektif motor kontrolü değerlendirmeye çalıştı. Araştırmacılar, SP'li çocuklar ve tipik olarak gelişen çocuklar arasında yürüyüş sırasında EMG zamanlamasında ortalama farklılıklar olmasına rağmen, selektif motor kontrolün bireysel bazda ayırt edilemediğini bulmuşlardır. Sonuç olarak fonksiyonel yürüyüş sırasındaki ölçümler yerine istemli hareket sırasında selektif motor kontrol'ü değerlendirme gerektiğini gösterdiler. Bu çalışmalar selektif motor kontrol'ün şiddetini değerlendirmemiş sadece diz ve ayak bileği hareketleri sırasında selektif motor kontrol'ü değerlendirmeyi amaçlamıştır (Zwaan, Becher et al. 2012).

Zarkovic ve ark. yürüyebilen 12 serebral palsili çocukta robot temelli müdahalenin selektif motor kontrol üzerine etkisini araştırmıştır. Robot temelli müdahale uygulanan pilot çalışmada kısa vadeli 4 hafta sonra alınan ölçümlerde ve 3 ay sonra alınan ölçümlerde yürüme mesafesinin arttığı seçici motor kontrolde kaba motor fonksiyon seviyesinde iyileşmeler görülmüştür (Zarkovic, Sorfova et al. 2020).

6.2. Üst ekstremite Selektif Motor Kontrol Değerlendirme Yöntemleri

- Qualitative Upper Extremity Skills Test (QUEST)

Üst ekstremitte fonksiyonlarının kalitesini değerlendirir (Thorley, Lannin et al. 2012).

- Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function

Bilateral üst ekstremitte hareketlerinde kalitenin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (Spirtos, O'Mahony et al. 2011).

- Fugl Myer Upper Extremity Scale (FMUE)

Üst ekstremitte refleksleri, hareket kontrolü ve kas kuvvetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (Fasoli, Fragala-Pinkham et al. 2009).

- Shriners Hospital Upper Extremity Examination (SHUEE)

Hemiplejik Serebral Palsi' de üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen video temelli bir ölçektir (Davids, Peace et al. 2006).

- Selective Control of the Upper Extremity Scale (SCUES)

Üst ekstremitenin selektif motor kontrolünün değerlendirilmesinde üst ekstremitteye yönelik geliştirilen ilk skaladır. Hemiplejik çocuklarda üst ekstremitteyi bilateral olarak 4 parametreye göre değerlendirir (Wagner, Davids et al. 2016).

- Test of Arm Selective Control (TASC)

Üst ekstremitte hareketini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Skorlama 0-2 arasında yapılır (Sukal-Moulton, Gaebler-Spira et al. 2018).

7. Referanslar

Baddar, A., K. Granata, D. L. Damiano, D. V. Carmines, J. S. Blanco and M. F. J. J. Abel (2002). "Ankle and knee coupling in patients with spastic diplegia: effects of gastrocnemius-soleus lengthening." **84**(5): 736-744.

Balzer, J., P. Marsico, E. Mitteregger, M. L. van der Linden, T. H. Mercer, H. J. J. D. M. van Hedel and C. Neurology (2016). "Construct validity and reliability of the Selective Control Assessment of the Lower Extremity in children with cerebral palsy." **58**(2): 167-172.

Boyd, R. N. and H. K. J. E. J. o. N. Graham (1999). "Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy." **6**: s23-s35.

- Cahill-Rowley, K. and J. Rose (2014). "Etiology of impaired selective motor control: emerging evidence and its implications for research and treatment in cerebral palsy." Developmental Medicine & Child Neurology **56**(6): 522-528.
- Cahill-Rowley, K., J. J. D. M. Rose and C. Neurology (2014). "Etiology of impaired selective motor control: emerging evidence and its implications for research and treatment in cerebral palsy." **56**(6): 522-528.
- Chruscikowski, E., N. R. Fry, J. J. Noble, M. Gough, A. P. J. G. Shortland and posture (2017). "Selective motor control correlates with gait abnormality in children with cerebral palsy." **52**: 107-109.
- Davids, J. R., L. C. Peace, L. V. Wagner, M. A. Gidewall, D. W. Blackhurst and W. M. J. J. Roberson (2006). "Validation of the Shriners Hospital for Children Upper Extremity Evaluation (SHUEE) for children with hemiplegic cerebral palsy." **88**(2): 326-333.
- Donker, S. F., A. Ledebt, M. Roerdink, G. J. Savelsbergh and P. J. J. E. b. r. Beek (2008). "Children with cerebral palsy exhibit greater and more regular postural sway than typically developing children." **184**(3): 363-370.
- Dutton, M. (2012). McGraw-Hills NPTE National Physical Therapy Exam, McGraw Hill Professional.
- Evarts, E. V. J. J. o. n. (1968). "Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement." **31**(1): 14-27.
- Fasoli, S., M. Fragala-Pinkham, S. J. A. o. P. M. Haley and Rehabilitation (2009). "Article 7: Fugl-Meyer Assessment: reliability for children with hemiplegia." **90**(10): e4-e5.
- Fowler, E. G., E. J. J. G. Goldberg and posture (2009). "The effect of lower extremity selective voluntary motor control on interjoint coordination during gait in children with spastic diplegic cerebral palsy." **29**(1): 102-107.
- Fowler, E. G., L. A. Staudt, M. B. Greenberg, W. L. J. D. M. Oppenheim and C. Neurology (2009). "Selective Control Assessment of the Lower Extremity (SCALE): development, validation, and interrater reliability of a clinical tool for patients with cerebral palsy." **51**(8): 607-614.
- Fowler, E. G., L. A. Staudt, M. B. J. D. M. Greenberg and C. Neurology (2010). "Lower-extremity selective voluntary motor control in patients with spastic cerebral palsy: increased distal motor impairment." **52**(3): 264-269.

- Fowler, E. G. J. T. and Disability (2010). "Concepts in spasticity and selective motor control in children with spastic cerebral palsy." **22**(4): 207-214.
- Goldberg, E. J., E. G. Fowler, W. L. J. C. O. Oppenheim and R. Research® (2012). "The influence of selective voluntary motor control on gait after hamstring lengthening surgery." **470**(5): 1320-1326.
- Honeycutt, C. F., M. Kharouta and E. J. J. J. o. n. Perreault (2013). "Evidence for reticulospinal contributions to coordinated finger movements in humans." **110**(7): 1476-1483.
- Kuo, H. C., K. M. Friel, A. M. J. D. M. Gordon and C. Neurology (2018). "Neurophysiological mechanisms and functional impact of mirror movements in children with unilateral spastic cerebral palsy." **60**(2): 155-161.
- Lawrence, D. G. and H. G. J. S. Kuypers (1965). "Pyramidal and non-pyramidal pathways in monkeys: anatomical and functional correlation." **148**(3672): 973-975.
- Levin, M. F., R. W. Selles, M. H. Verheul and O. G. Meijer (2000). "Deficits in the coordination of agonist and antagonist muscles in stroke patients: implications for normal motor control." Brain research **853**(2): 352-369.
- Lim, H. J. J. o. p. t. s. (2015). "Correlation between the selective control assessment of lower extremity and pediatric balance scale scores in children with spastic cerebral palsy." **27**(12): 3645-3649.
- Manikowska, F., B. P. Chen, M. Józwiak, M. K. J. E. j. o. p. Lebedowska and r. medicine (2015). "Assessment of selective motor control in clinical Gillette's test using electromyography." **52**(2): 176-185.
- Méneret, A., C. Depienne, F. Riant, O. Trouillard, D. Bouteiller, M. Cincotta, P. Bitoun, J. Wickert, I. Lagroua and A. Westenberger (2014). "Congenital mirror movements: mutational analysis of RAD51 and DCC in 26 cases." Neurology **82**(22): 1999-2002.
- Méneret, A., C. Depienne, F. Riant, O. Trouillard, D. Bouteiller, M. Cincotta, P. Bitoun, J. Wickert, I. Lagroua and A. J. N. Westenberger (2014). "Congenital mirror movements: mutational analysis of RAD51 and DCC in 26 cases." **82**(22): 1999-2002.
- Noble, J. J., M. Gough, A. P. J. D. M. Shortland and C. Neurology (2019). "Selective motor control and gross motor function in bilateral spastic cerebral palsy." **61**(1): 57-61.

- Østensjø, S., E. B. Carlberg, N. K. J. D. m. Vøllestad and c. neurology (2004). "Motor impairments in young children with cerebral palsy: relationship to gross motor function and everyday activities." **46**(9): 580-589.
- Perry, J. J. C. o. and r. research (1993). "Determinants of muscle function in the spastic lower extremity." (288): 10-26.
- Piccinini, L., V. Cimolin, M. Galli, M. Berti, M. Crivellini and A. J. E. m. Turconi (2006). "Quantification of energy expenditure during gait in children affected by cerebral palsy." **43**(1): 7-12.
- Policy, J. F., L. Torburn, L. A. Rinsky and J. J. J. o. P. O. Rose (2001). "Electromyographic test to differentiate mild diplegic cerebral palsy and idiopathic toe-walking." **21**(6): 784-789.
- Rose, J., J. G. Martin, L. Torburn, L. A. Rinsky and J. G. J. J. o. P. O. Gamble (1999). "Electromyographic differentiation of diplegic cerebral palsy from idiopathic toe walking: involuntary coactivation of the quadriceps and gastrocnemius." **19**(5): 677.
- Rüber, T., G. Schlaug and R. J. N. Lindenberg (2012). "Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke." **79**(6): 515-522.
- Sanger, T. D., D. Chen, M. R. Delgado, D. Gaebler-Spira, M. Hallett, J. W. Mink and T. o. C. M. Disorders (2006). "Definition and classification of negative motor signs in childhood." Pediatrics **118**(5): 2159-2167.
- Sanger, T. D., D. Chen, M. R. Delgado, D. Gaebler-Spira, M. Hallett, J. W. Mink and T. o. C. M. D. J. Pediatrics (2006). "Definition and classification of negative motor signs in childhood." **118**(5): 2159-2167.
- Serdaroğlu, A., A. Cansu, S. Özkan, S. J. D. m. Tezcan and c. neurology (2006). "Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years." **48**(6): 413-416.
- Shumway-Cook, A., M. Woollacott, A. Shumway-Cook, M. J. M. c. t. Woollacott and p. applications (2001). "Mobility function." 305-337.
- Smelser, N. J. and P. B. Baltes (2001). International encyclopedia of the social & behavioral sciences, Elsevier Amsterdam.

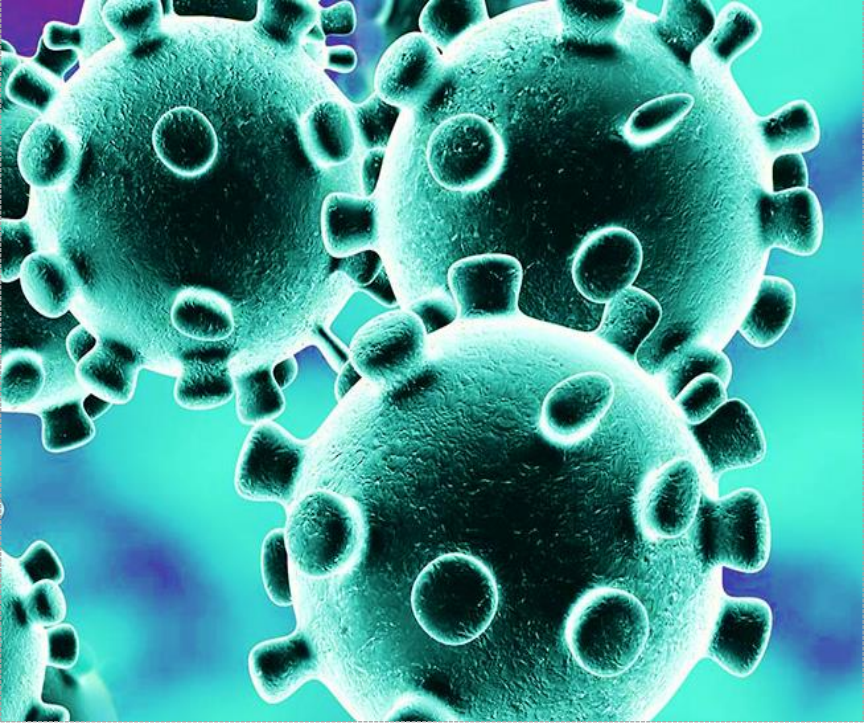
- Smits, D.-W., A. C. van Groenestijn, M. Ketelaar, V. A. Scholtes, J. G. Becher and J. W. J. D. n. Gorter (2010). "Selective motor control of the lower extremities in children with cerebral palsy: inter-rater reliability of two tests." **13**(4): 258-265.
- Spirtos, M., P. O'Mahony and J. J. A. J. o. O. T. Malone (2011). "Interrater reliability of the Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function for children with hemiplegic cerebral palsy." **65**(4): 378-383.
- Staudt, M., M. Pavlova, S. Böhm, W. Grodd and I. J. N. Krägeloh-Mann (2003). "Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia (PVL)." **34**(04): 182-188.
- Sukal-Moulton, T., D. Gaebler-Spira, K. J. J. D. M. Krosschell and C. Neurology (2018). "The validity and reliability of the Test of Arm Selective Control for children with cerebral palsy: a prospective cross-sectional study." **60**(4): 374-381.
- Thorley, M., N. Lannin, A. Cusick, I. Novak, R. J. P. Boyd and o. t. i. pediatrics (2012). "Reliability of the quality of upper extremity skills test for children with cerebral palsy aged 2 to 12 years." **32**(1): 4-21.
- Tunçdemir, M. (2019). "Spastik Serebral Palsili Çocuklarda Selektif Motor Kontrolün Değerlendirilmesi ve Aktivite, Katılım ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi."
- Wagner, L. V., J. R. Davids, J. W. J. D. M. Hardin and C. Neurology (2016). "Selective Control of the Upper Extremity Scale: validation of a clinical assessment tool for children with hemiplegic cerebral palsy." **58**(6): 612-617.
- Woods, B. T. and H.-L. Teuber (1978). "Mirror movements after childhood hemiparesis." Neurology **28**(11): 1152-1152.
- Woods, B. T. and H.-L. J. N. Teuber (1978). "Mirror movements after childhood hemiparesis." **28**(11): 1152-1152.
- Yang, H.-S., H. G. Kwon, J. H. Hong, C. P. Hong and S. H. J. N. I. Jang (2011). "The rubrospinal tract in the human brain: diffusion tensor imaging study." **504**(1): 45-48.
- Yeo, S. S. and S. H. J. N. Jang (2010). "Changes in red nucleus after pyramidal tract injury in patients with cerebral infarct." **27**(4): 373-377.

- Zarkovic, D., M. Sorfova, J. J. Tufano, P. Kutilek, S. Viteckova, K. Groleger-Srsen and D. J. I. p. Ravnik (2020). "Effect of Robot-Assisted Gait Training on Selective Voluntary Motor Control in Ambulatory Children with Cerebral Palsy." **57**(10): 964-966.
- Zhou, J., E. Lowe, K. Cahill-Rowley, G. Mahtani, J. Young and J. J. J. o. c. s. o. Rose (2019). "Influence of impaired selective motor control on gait in children with cerebral palsy." **13**(1): 73-81.
- Zidar, J., J. Trontelj and M. J. B. r. Mihelin (1987). "Percutaneous stimulation of human corticospinal tract: a single-fibre EMG study of individual motor unit responses." **422**(1): 196-199.
- Zwaan, E., J. G. Becher, J. J. G. Harlaar and posture (2012). "Synergy of EMG patterns in gait as an objective measure of muscle selectivity in children with spastic cerebral palsy." **35**(1): 111-115.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 44



**Akupunkturun Diş Hekimliğinde Kullanımı
(Emre Bulut, Didem Özkal Eminoğlu)**

Akupunkturun Diş Hekimliğinde Kullanımı

Emre Bulut¹, Didem Özkal Eminoğlu²

¹Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
E-mail: emrebulut_25@hotmail.com

²Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
E-mail: ddm_ozkal@hotmail.com

1. Giriş

Akupunktur; latince acus(iğne) ve punctura(delme,batırma) kelimeleriyle ifade edilir ve Türkçe'de 'iğne batırmak' veya 'iğnelemek' anlamına gelir.¹ Akupunktur uygulamalarının geçmişinin 5000 yıl öncesine kadar gittiği ileri sürülmektedir. Şimdiye kadar bir çok farklı durum için kullanılan akupunktur daha çok ağrıyı gidermek, kasları gevşetmek, mide bulantısını geçirmek amacıyla kullanılmıştır.² Geleneksel akupunkturun yanı sıra; lazer akupunktur, elektroakupunktur, auriküloakupunktur gibi çeşitli akupunktur biçimleri vardır.³ Lazer akupunktur tedavisi (LAT), iğne yerleştirme ihtiyacını ortadan kaldırmak için geleneksel akupunktur tedavisine bir alternatif olarak önerilmiştir. Bu şekilde, geleneksel akupunktur noktalarını uyarmak için düşük yoğunluklu lazer ışığı kullanılır ve bu nedenle prosedür basit, agresif olmayan, ağrısız ve iğneli akupunktur tedavisinden doğası gereği daha güvenlidir.^{4, 5} Elektroakupunkturdaki elektriksel stimülasyonun etkisi, etki mekanizması nosiseptif uyarıların merkezi bloğundan ve endojen opioidlerin salınımının teşvik edilmesinden oluşan akupunktur tarafından sağlanan analjezik ve antiinflatuar etkileri arttırmaktır.⁶ Yapılan son çalışmalara göre, düşük (2 Hz) ve yüksek (100 Hz) frekansların 3 saniye boyunca art arda kullanıldığında, üç tip opioid peptidin (enkefalinler, endorfinler ve dynorfinler) aynı anda salınabileceğini göstermiştir. Bu üç endojen opioid peptid arasındaki sinerjik etkileşim daha güçlü bir analjezik etki üretir. Son çalışmalar, 2 ve 100 Hz stimülasyonunun, analjezik etkilerine aracılık etmek için farklı sinir yollarını uyardığını göstermektedir. Basit iğne stimülasyonu C liflerini uyarır, düşük frekanslı (2-10 Hz) stimülasyon Aδ liflerini uyarır ve yüksek frekanslı elektrostimülasyon (> 100 Hz) Aβ liflerini uyarır. Proinflatuar sitokinlerin aktivasyonu meydana gelir ve kaskad etkisi yoluyla, anti-enflatuar ve analjezik mekanizmalar bir antinosiseptif uyarı üretir.⁷

2. Akupunkturun Diş Hekimliğindeki Kullanım Alanları

2.1. Ağrı

Akupunkturun çok çeşitli ağrı türlerinin, özellikle kronik ağrının hafifletilmesi ile alakalı kullanımı için, etkisini ve etkinliğini destekleyen artan araştırma kanıtları bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre akupunkturun analjezik mekanizması araştırılmış, hayvanlarda ve insanlarda endojen opioidlerin (enkefalin, β -endorfin, endomorfın, dinorfin gibi) üretimini ve salınımını artırdığı bulunmuştur. Hayvan modellerinde, akupunktur ve/veya elektroakupunkturun inflamatuvar, nöropatik, kansere bağlı ve viseral ağrının hafifletilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁸ Farklı bir çalışmadan elde edinilen bilgilere göre de akupunktur iğnelemesinin moleküler mekanizması, opioidler, kolesistokinin oktapeptid, 5-hidroksitriptamin, noradrenalin, gama-aminobütirik asit (GABA) ve P maddesi gibi moleküllerin salınmasını içerir.⁹ Bu moleküller, daha sonra ağrıyı azaltan serotonin, norepinefrin, GABA gibi nörotransmitterlerin salınması yoluyla gelen ağrı bilgisini bloke eder.^{10, 11} Akupunktur, Usichenko ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diş hekimliğinde ağrıyı kontrol etmek için kullanılmıştır. LI4 stimülasyonunun etkinliğini incelemek için kalıcı sabit iğneler kullanarak LI4'te bilateral akupunktur tekniğini kullanılmış ve LI4 stimülasyonundan sonra diş tedavisi boyunca hastanın kalp atış hızının akupunktursuz tedaviye kıyasla düşük olduğu sonucuna varılmış, böylece etkinliğini kanıtlanmıştır.¹²

Endodonti alanında yapılan bir çalışmada Arslan H. ve ark. yaptığı bir çalışmada semptomatik apikal periodontitisli azı dişlerine tedavi uygulanmadan önce LI4 noktasına akupunktur uygulanmış ve postoperatif hissedilen ağrıda ve analjezik ilaç kullanma ihtiyacında anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur.¹³ Farklı bir çalışmada daha klasik akupunkturun semptomatik geri dönüşümsüz pulpitisli hastalarda ağrının yönetimi için analjeziklere göre daha güvenli ve daha etkili bir alternatif olduğu ileri sürülmüştür.¹⁴

Temporomandibular eklem disfonksiyonu(TMD) olan hastalarda da ağrı semptomları meydana gelmektedir. Kas-iskelet sistemi ve romatolojik bozuklukların bir alt grubu olarak kabul edilen TMD, orofasiyal bölgede diş dışı kaynaklı ağrının ana nedenidir. Kas parafonksiyonel alışkanlıkları, travmalar, fasiyal ve servikal iskeletsel uyumsuzluklar, eklem sorunları ve diğer sistemik faktörler ağız açmada azalmaya, klik sesine, sublüksasyona ve temporomandibular eklem lüksasyonuna veya kilitlemesine ve özellikle etkilenen yapılarda ağrıya neden olarak fazla miktarda ağırlara neden olabilir. Hastanın günlük rutinine ve yaşam kalitesine zarar verebilir.¹⁵ Kliniklerde çiğneme kaslarının gevşemesi için oklüzal splint tedavisi, fizik rehabilitasyon

ve kas gevşetici ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Akupunktur, uyarılmış bir kasın nöromüsküler aktivitesini etkiler ve bu nedenle kas içindeki gerilimi değiştirme ve böylece kasın gevşemesine ve uzamasına izin verme potansiyeline sahiptir.¹⁶

TMD'li hastalarda mandibula hareketliliğini iyileştirmek amacıyla, akupunkturun uygulanması, tam nöromüsküler rehabilitasyona ulaşmada ve oklüzal splint uygulama ihtiyacını azaltmada stomatognatik tedavinin tamamlayıcısı olabilir.¹⁷ Akupunktur noktalarına iğne batırılarak yapılan geleneksel akupunktura ek olarak, lazer akupunktur TMD tedavisinde de faydalı olabilir, çünkü düşük yoğunluklu lazer birçok maksillofasiyal bozukluğun tedavisinde önemli faydalar sağlayabilen bir araç olarak kabul edilir.¹⁸ Hotta ve ark.¹⁹, lazer akupunkturun TMD hastalarının ağrısının kontrolünde faydalı olabileceğini ve bu disfonksiyonun tedavisinde alternatif bir tedavi oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Huang ve ark.⁴ lazer akupunktur ile tedavi edilen TMD'li hastaların yaklaşık %85'inin tedaviden sonra ağrıda %63'lük bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

Diş çekimi için EA'nın analjezik etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada EA'nın diş çekme prosedürü sırasında analjeziyi teşvik etmede etkili olduğu ortaya çıkmıştır.²⁰ Yine Lao ve ark.nın oral cerrahi sonrası ağrı kontrolü için akupunkturun etkinliğini değerlendirdiği bir çalışmada, oral cerrahi sonrasında gerçek ve plasebo grupları arasında bir karşılaştırma yapıldığında, sonuçlar gerçek grubun analjezisinin etkinliğini göstermiştir.²¹

2.2. Parestezi

Parestezi, sinir lezyonları veya tahrişinin neden olduğu uyuşukluk, karıncalanma veya hoş olmayan duyumlarla ilişkili lokal duyarlılıkta bir değişiklik olarak tanımlanır. Geçici veya kalıcı olabilir. İmplant kaynaklı bir yüz parestезisi durumunda tedavi protokolü, esas olarak, tamamen etkili olmayabilen veya spontan gerileme olmadığında başka risklere maruz kalmayı gerektirebilecek ilaç kullanımına ve implantın çıkarılmasına dayanır. Bununla birlikte, akupunktur gibi diğer tedavi yöntemleri de kullanılabilir. Geleneksel akupunktur haricinde şu anda parestezi tedavisinde kullanılan diğer iki tedavi, akupunktur ile aynı temele sahip olan ancak elektrikli cihazlara bağlı iğnelerle yapılan elektroakupunktur (EA) ve akupunktur noktalarında düşük güçlü bir lazerin terapötik kullanımı olan lazer-akupunkturdur.²²

2.3. Ağız Kuruluğu

Ağız kuruluğu(kserostomi) şu anda tedavi için kesin bir yolu olmayan bir durumdur. Çeşitli indüktif ve palyatif tedavi yaklaşımları, ağız kuruluğu ile

ilişkili morbiditeyi azaltmak için etkili görünmektedir. Mevcut tedavi seçeneklerinin çoğu oldukça basit bir şekilde geçicidir ve optimal bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmez.²³ Tükürük bezi hipofonksiyonu ve ağız kuruluğu olan bireylerde akupunktur ile ilgili yapılan çalışmalarda bir takım olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiş ancak kesin kanıtlar ortaya koyulamamıştır.

2.4. Öğürme Refleksi

Öğürme refleksinin (gagging) etiyolojisi karmaşıktır ve bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyoloji somatik, psikojenik veya her ikisinin bir kombinasyonudur. Bazen diş tedavileri sırasında öğürme, kullanılan ürünlerin tadına veya kokusuna karşı artan bir hassasiyetle ilişkili görünmektedir ve damak ile temas etmeden bile tetiklenebilir. Literatürde öğürme probleminin üstesinden gelmek için birçok teknik bildirilmiştir. Bununla birlikte, her hasta için uygun tek bir teknik mevcut değildir. Bu teknikler kabaca; psikolojik yaklaşımlar, antihistaminikler, topikal anestezikler, sakinleştiriciler, parasempatik ve merkezi sinir sistemi depresanları gibi merkezi etkili ilaçlar, histerik hastalarda hipnoz ve davranış terapisi.²⁴ Öğürme refleksinin genel veya lokal nedenleri ile buna dahil olan psikolojik bileşen arasında net bir ayrım yapmak son derece önemlidir. Öğürme refleksi hastasının başarılı yönetimi için evrensel bir çare yok gibi görünmektedir. Ancak, ST Thangarajan. ve ark.nın yaptığı çalışmada seçici basınçlı ölçü tekniği ile kombine şekilde uygulanan akupressür uygulaması öğürme problemini hafifletmek için refleksin ciddiyetine ve ölçü materyalinin türüne bakılmaksızın yardımcı olmuştur.²⁵ Goel ve ark. öğürme refleksinin kontrolü için P6 akupunktur noktasına lazer akupunktur uygulamış ve akupunktur noktasının düşük seviyeli lazerle uyarılmasının öğürme refleksinin azaltılmasında çok etkili olduğu sonucuna varmıştır.²⁶ Sarabadani ve ark., arka diş bölgelerine kompozit restorasyon yapımı sırasında düşük seviyeli lazer tedavisi kullanarak çeşitli akupunktur noktalarının uyarılmasıyla öğürme refleksinin kontrolünü incelemiş ve düşük seviyeli lazer tedavisinin öğürme refleksinin kontrolünde etkili olduğu sonucuna varmıştır.²⁷

2.5. Pedodonti

Konu pediatrik diş hekimliği olduğunda ise, çocuğun işbirliğiyle birlikte ağrının kontrolü her zaman zor olmuştur. Lokal anestezi sırasında ağrıyı kontrol etmek için topikal etkili jeller ve spreyleyler gibi çeşitli yöntemler mevcuttur.²⁸ Bunun dışında bir de akupunktur/akupressür yöntemi kullanılabilir. Akupunktur noktalarının uyarılmasında metalik iğneler, termal olmayan düşük yoğunluklu lazerle uyarılmaya göre daha etkilidir ancak

çocuklarda iğne kullanımı korkusu nedeniyle geleneksel akupunktur günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.²⁹ Sandhyarani B. ve ark.nın yaptığı bir çalışmaya göre diş hekimliğinde lokal anestezi enjeksiyonu sırasında ağrıyı kontrol etmek için düşük seviyeli lazer tedavisi kullanılabilir.³⁰

Çocuklarda öğürme refleksini kontrol etmek için yapılan bir klinik çalışmada ise PC6 akupunktur noktası LLLT(Düşük Seviyeli Lazer Terapisi) ile uyarıldığında, sadece nabız hızı düşmemiş, aynı zamanda oksijen saturasyon seviyeleri de iyileşmiştir. Anksiyete seviyeleri düşürülmüş ve öğürme refleksi etkili bir şekilde bastırılmıştır.Bu çalışmanın sonuçlarına göre pediatrik hastalarda ölçü alma sırasında öğürme refleksini kontrol etmek için LLLT etkili bir tekniktir.²⁶

3. Sonuç

Diş hekimliğinde; özellikle cerrahi ve endodontik tedaviler için ağırlı durumlar kaçınılmazdır. Hastaların çoğu ağrı kaygısı duymaktadır ve tedavi için doktora gitmekten çekinmektedir. Bu noktada akupunktur uygulaması hastaların anksiyete miktarını düşürerek tedaviye olan uyumunu sağlayabilir ve perioperatif ve postoperatif konforunu artırmaya yardımcı olabilir.

Temporomandibular rahatsızlıkların, miyofasiyal ağrının, ameliyat sonrası ağrının tedavisinde, özellikle de eşlik eden sistemik ilaç kullanımı veya mide ülseri nedeniyle NSAID'lerin kullanımı kontrendike olduğunda akupunktur kullanılabilir alternatif bir metottur. Histerik kişilerde ve pedodonti kliniğinde de anksiyeteyi azaltmak amacıyla kullanımı düşünülebilir. Genellikle dişsiz hastalarda ölçü alımı sırasında meydana gelen öğürme refleksini giderme konusunda da etkili sonuçlar bildirilmiştir. Tüm bunlara rağmen bazı çalışmalar plasebo etkisinin bu hastalarda önemli bir rol oynamış olabileceğini düşündürmektedir. Akupunktur tedavisinin etkinliğinin daha net bir şekilde kanıtlanması için kapsamlı çalışmalar hala gerekmektedir.

4. Kaynakça

1. Rosted P. Introduction to acupuncture in dentistry. *Br Dent J.* Aug 12 2000;189(3):136-140.
2. White A. Western medical acupuncture: a definition. *Acupuncture in Medicine.* 2009;27(1):33-35.

3. Naik PN, Kiran RA, Yalamanchal S, Kumar VA, Goli S, Vashist N. Acupuncture: An Alternative Therapy in Dentistry and Its Possible Applications. *Med Acupunct*. Dec 1 2014;26(6):308-314.
4. Huang Y-F, Lin J-C, Yang H-W, Lee Y-H, Yu C-H. Clinical effectiveness of laser acupuncture in the treatment of temporomandibular joint disorder. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(8):535-539.
5. Ohta M, Hosokawa Y, Hatano N, Sugano A, Ito A, Takaoka Y. Laser Acupuncture. *Lasers Med Sci*. 2016.
6. de Souza LM, da Silva ICR. A utilização da acupuntura no tratamento de disfunção da articulação temporomandibular: sugestão para um protocolo clínico. *Acta de Ciências e Saúde*. 2017;2(1):1-17.
7. Oliveira CMBd, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas y dolor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011;61:260-265.
8. Fan AY, Miller DW, Bolash B, et al. Acupuncture's Role in Solving the Opioid Epidemic: Evidence, Cost-Effectiveness, and Care Availability for Acupuncture as a Primary, Non-Pharmacologic Method for Pain Relief and Management-White Paper 2017. *J Integr Med*. Nov 2017;15(6):411-425.
9. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. Aug 2008;85(4):355-375.
10. Black P, Max MB, Desjardins P, Norwood T, Ardia A, Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of ibuprofen arginate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clin Ther*. Jul 2002;24(7):1072-1089.
11. Kober A, Scheck T, Greher M, et al. Prehospital analgesia with acupressure in victims of minor trauma: a prospective, randomized, double-blinded trial. *Anesth Analg*. Sep 2002;95(3):723-727, table of contents.
12. Usichenko TI, Wolters P, Anders EF, Splieth C. Acupuncture reduces pain and autonomic distress during injection of local anesthetic in children. *The clinical journal of pain*. 2016;32(1):82-86.
13. Arslan H, Ahmed HMA, Yildiz ED, Gündogdu E, Seçkin F, Arslan S. Acupuncture reduces the postoperative pain in teeth with symptomatic apical periodontitis: a preliminary randomized placebo-controlled prospective clinical trial. *Quintessence Int*. 2019;50(4):270-277.

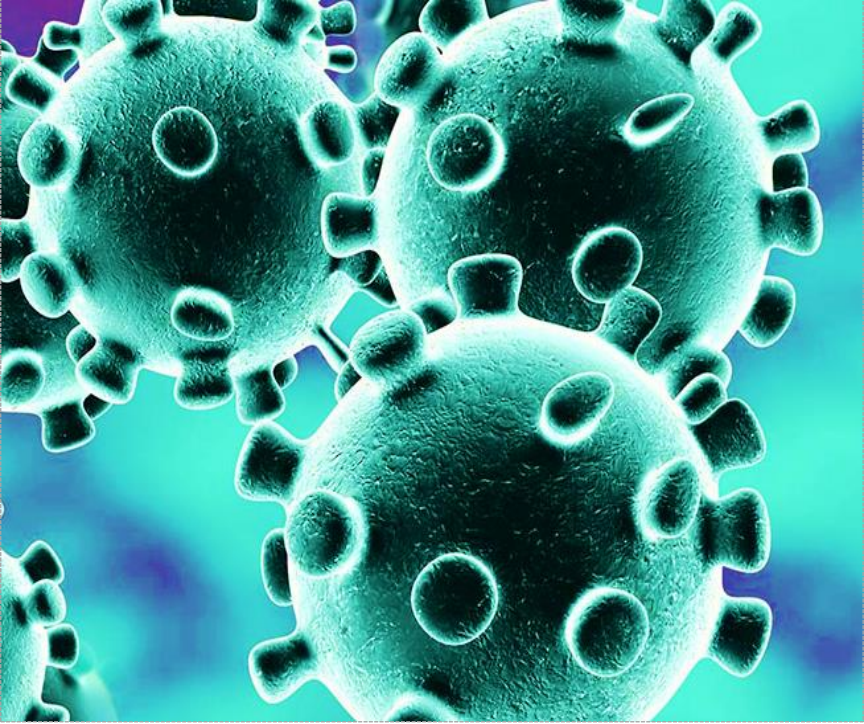
14. Murugesan H, Venkatappan S, Renganathan SK, Narasimhan S, Sekar M. Comparison of Acupuncture with Ibuprofen for Pain Management in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *J Acupunct Meridian Stud.* Dec 2017;10(6):396-401.
15. Okeson J. Treatment of temporomandibular disorders and occlusion: Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
16. Holt J, Holt LE, Pelham TW. What research tells us about flexibility-II. Paper presented at: ISBS-Conference Proceedings Archive, 1995.
17. Raustia AM, Pohjola RT. Acupuncture compared with stomatognathic treatment for TMJ dysfunction. Part III: Effect of treatment on mobility. *The Journal of prosthetic dentistry.* 1986;56(5):616-623.
18. PINHEIRO AL, CAVALCANTI ET, PINHEIRO TI, et al. Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region. *Journal of clinical laser medicine & surgery.* 1998;16(4):223-226.
19. Hotta PT, Hotta TH, Bataglion C, et al. Emg analysis after laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction (TMD). Implications for practice. *Complementary therapies in clinical practice.* 2010;16(3):158-160.
20. da Luz Rosário de Sousa M, Gil MLB, de Oliveira MAO, Biondi R. Tooth extraction under electroacupuncture analgesia. *Acupuncture in Medicine.* 2020;38(5):364-365.
21. Lao L, Bergman S, Hamilton GR, Langenberg P, Berman B. Evaluation of acupuncture for pain control after oral surgery: a placebo-controlled trial. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 1999;125(5):567-572.
22. de Oliveira RF, da Silva CV, Cersosimo MCP, Borsatto MC, de Freitas PM. Laser therapy on points of acupuncture: Are there benefits in dentistry? *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2015;151:76-82.
23. Tulek A, Mulic A, Hogset M, Utheim TP, Sehic A. Therapeutic Strategies for Dry Mouth Management with Emphasis on Electrostimulation as a Treatment Option. *International Journal of Dentistry.* 2021;2021.

24. Saunders W. Intravenous Valium for the gaggy patient. *Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1973;77(6):ORL411-ORL411.
25. Thangarajan ST, Chidambaram R, Veeravalli PT, Mohamed K. An Innovative Approach to Overcome Gagging Through Acupressure for an Edentulous Patient: A Case Report. *Alternative Therapies in Health & Medicine.* 2017;23(7).
26. Goel H, Mathur S, Sandhu M, Jhingan P, Sachdev V. Effect of low-level laser therapy on P6 acupoint to control gag reflex in children: a clinical trial. *Journal of acupuncture and meridian studies.* 2017;10(5):317-323.
27. Sarabadani J, Labafchi A, Chiniforush N. Controlling gag reflex with low power laser acupuncture for tooth restoration: A case report. *Regeneration, Reconstruction, and Restoration.*3(3):x-x.
28. Nair M, Gurunathan D. Comparative evaluation of the efficacy of two anesthetic gels (2% lignocaine and 20% benzocaine) in reducing pain during administration of local anesthesia—A randomized controlled trial. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology.* 2019;35(1):65.
29. Ferreira LA, de Oliveira RG, Guimarães JP, Carvalho ACP, De Paula MVQ. Laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction: a randomized controlled trial. *Lasers in medical science.* 2013;28(6):1549-1558.
30. Sandhyarani B, Pawar RR, Patil AT, Kevadia MV. Effect of Low-level Laser on LI4 Acupoint in Pain Reduction during Local Anesthesia in Children. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* 2021;14(4):462.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 45



**Hasta Bakımında Hemşirelerin Olası Tepkilerinin
Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme
(Necla Kundakçı, Birgül Özkan)**

Hasta Bakımında Hemşirelerin Olası Tepkilerinin Değerlendirilmesi: Sistemik Derleme*

Necla Kundakcı¹, Birgül Özkan²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: nec.kundakci@gmail.com

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı,

E-mail: bozkan@ybu.edu.tr

**Bu çalışma 15-17 Aralık 2021 tarihlerinde yapılan Gazi Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi'nde sözel sunum olarak sunulmuştur.*

Özet

Giriş- Amaç: Sağlık kurumlarında hastalarla en çok zaman geçiren hemşirelerdir. Yüksek hizmet talebinin hemşireler üzerinde yarattığı baskı, hemşirelerin olumsuz duygular yüklenmesine yol açar. Bu çalışmada, hemşirelerin hasta bakımında olası tepkilerinin sistemik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç- Yöntemler: Hemşirelerin hastalara karşı olası tepkilerini ortaya koyabilmek için, Cochrane Library ve PubMed veri tabanları üzerinde 2011-2021 yılları arasında yayınlanmış “nurses’ responses”, “nurses’ feelings”, “nurses’ emotions”, “patient care” ve psychosocial nursing” sözcük grupları girilerek hemşirelik araştırmaları incelenmiştir. Tarama sonucunda yayınlanmış 602 çalışmaya ulaşılmıştır. Araştırma kriterlerine uyan 15 çalışma bu araştırma için incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan inceleme sonucunda hemşirelerin hasta bakımında nitelikli bakım sunarken kabul edilebilir olumlu duygu ve davranışlarının yanında bazen hastadan rahatsızlık duyabilirler ve hastalara karşı insan olmasının getirdiği bazı olumsuz duygular besleyebilirler. Bunun sonucunda hastalara karşı farkında olmadıkları tepkiler gösterebilirler. Hemşirelerin bu davranışları kişilik özelliklerine, iş yoğunluğu nedeniyle zaman bulamamalarına, hayattan beklentilerine, baş etme becerilerine ve mesleki deneyimlerine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Hemşirelerin hastalara karşı en çok yetersizlik, öfke, yargılama, özdeşim kurma, hayal kırıklığı, umutsuzluk, karşı aktarım, kurtarma duyguları ve etiketleme davranışları sergilediği saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak; hemşirelerin hasta bakımını sağlarken ve hasta ile etkileşiminde kendi olası tepkilerinin farkında olması önemlidir. Böylece hastaya verilen bakımın niteliği ve kalitesi artmış olacaktır. Hemşirelerin olası tepkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlı kalmış olup yeni çalışmaların yapılarak sorunun daha iyi tanımlanmasına ve olumsuz davranışları önleyici uygulamaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hasta Bakımı; Hemşirelerin Tepkileri; Hemşirelerin Duyguları; Psikososyal Bakım; Psikososyal Hemşirelik

Abstract

Introduction-Objective: Nurses spend the most amount of time with patients at health institutions. In this study, it was aimed to systematically investigate the potential responses of nurses in patient care.

Material-Methods: To reveal the potential responses of nurses to patients, research articles in the field of nursing published between 2011 and 2021 were reviewed using the key phrases “nurses’ responses”, “nurses’ feelings”, “nurses’ emotions”, “patient care” and “psychosocial nursing” for searches in the Cochrane Library and PubMed databases. As a result of the search, 602 articles were reached. Fifteen articles that met the inclusion criteria were reviewed in this study.

Results: According to the results of the review, besides their acceptable positive feelings and behaviors while providing quality care for patients, nurses may feel discomfort related to the patient and hold some negative feelings against patients due to their nature as human beings. As a result of this, they may respond to patients with reactions that they aren’t consciously aware of. These behaviors of nurses may differ based on their personality characteristics, their lack of time due to work overload, their expectations from life, coping skills, professional experience. It was determined that the responses displayed by nurses to patients the most frequently were inadequacy, anger, judgment, identifying with patients, disappointment, hopelessness, countertransference, emotions of saving and labeling behaviors.

Conclusion: It’s important for nurses to be aware of their potential responses while providing patient care and in their interactions with patients. The quality of the care that is provided to the patient will increase. Studies evaluating the potential responses of nurses in patient care are very few, and there’s a need for a better definition of the problem and the planning of interventions for preventing negative behaviors by conducting new studies.

Keywords: Patient Care; Responses of Nurses; Feelings of Nurses; Psychosocial Care; Psychosocial Nursing

1. Giriş

Hemşireler, hastalar ve aileleri ile kliniklerde uzun zaman geçirdikleri için sağlık bakım ortamının merkezinde yer alır (Bernal-Delgado vd., 2018). Hasta ile iletişim kurmak, bakımına katılmak, hastalıklarının üstesinden gelmesine yardımcı olmak, onları korumak ve rahatlatmak hemşirelerin çalışma memnuniyetini arttırmakta ve daha kaliteli bir bakıma katkı sağlamaktadır (Cecil and Glass, 2015; Morgan and Lynn, 2009). Hemşire ve hasta arasında gelişen ilişki iki yönlüdür ve her bir birey için ayrı duygular uyandırır (Shafiqpour vd., 2014; Jarret and Payne, 1995). Hastane ortamında bireylerin “hemşire” ve “hasta” özelliklerini barındırması “insan” olmasından daha öncelikli algılanır (Özcan A, 2015).

Orlando Etkileşim Kuramı'na göre hemşirelik süreci, hastanın davranışlarından, hemşirelerin tepkilerinden ve hemşirelik uygulamalarından oluşmaktadır. Hastaların ortaya koyduğu davranışlar hemşirelerin tepkilerinde etkileyici rol oynar (Pektekin Ç, 2013). Hastanede hemşirelerden daima hastalara karşı olumlu tepkiler vermesi beklenmektedir. Ancak hasta hemşire arasındaki etkileşimde hemşireler de insan olmasının getirdiği birtakım insani duygular barındırabilir. Birçok hemşire kendisinde oluşan bu duyguların farkında olmaz ya da karşı tarafa yansıtmanın uygun olmadığını düşünür. Ayrıyeten hemşireler var olan duygularını yaşarken aynı zamanda profesyonel sınırları korumak ve hastaya kaliteli bakım sunmak zorundadır (Gorman ve Sultan, 2014; Arnold and Boggs, 2019). Bunun dışında hasta davranışlarına tepkisi, hemşirelerin hastadan beklentilerine, mesleki deneyimlerine bağlı olarak da değişmektedir.

Hemşirelerin hastalara karşı tepkileri sadece hasta davranışlarına göre şekillenmez. Özellikle hastane ortamında hemşirelerin yoğun iş yükü, yetersiz personel sayısı, çevresel kısıtlamalar ve yetersizlikleri, stres kaynakları, gereğinden fazla sorumluluklar ve rol çeşitliliği ile yöntem ve hiyerarşiye bağlı faktörlerin hemşirelerin bakım ortamında iletişimi engelleyen faktörler olabileceği bildirilmiştir (Roberts D, 2013; Chant vd., 2002). Wilkinson, çalışma ortamlarının iletişime uygun şekilde ayarlanabilir olduğunda hemşirelerde olumsuz duygu ve davranışların oluşmayacağını belirtmiştir (Wilkinson, 1991). Ayrıca yüksek hizmet talebinin yarattığı baskı, hemşirelerin duygusal sağlıklarında bozulmalara neden olmaktadır (McVicar, 2016). Hemşireler hasta bakımını sağlamak için yeterli zaman bulamadıklarında olumsuz duygular geliştirir ve düşük bakım kalitesi algısı duygusal tükenme yaşamalarına yol açar (Font-Jimenez vd., 2019; Ball vd., 2014). Ayrıca çalışma ortamları gereği acı, keder ile iç içe olduğundan

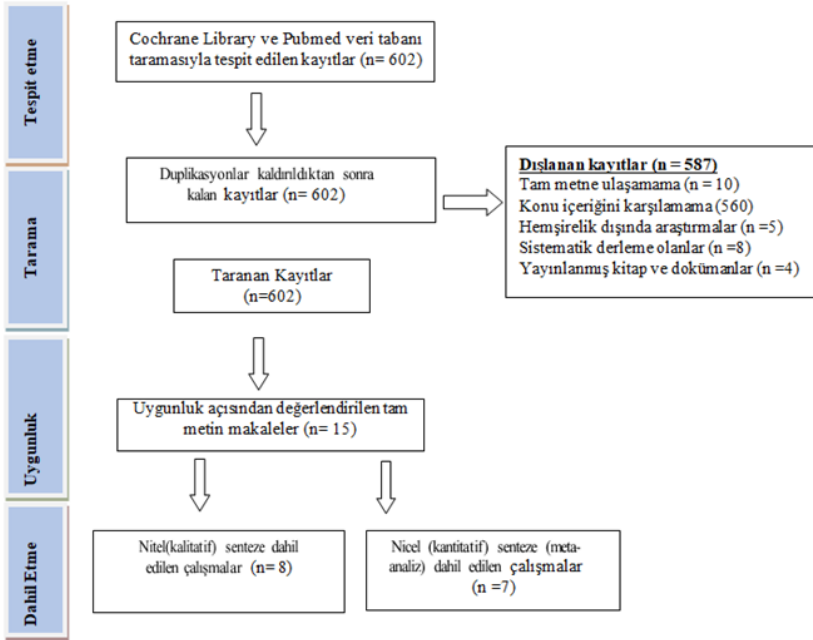
sürekli bu olumsuz durumlarla temas halindedirler (Font-Jimenez ve Pallarés-Martí, 2014). Sürekli bu olumsuz duygularla yüzleşmek hemşireleri farklı biçimlerde etkileyecektir (Van Zyl and Noonan, 2018). Bunun dışında tedavi ve bakımda zorlandıkları, iletişim kuramadıkları ve “zor hasta” olarak nitelendirdikleri hasta davranışları karşısında hemşire- hasta etkileşimini olumsuz etkilemekte ve hemşirelerde birtakım olumsuz duygular ve davranışlar ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Bilişli ve ark., 2017). Hemşireler bu durumu “davranışları nedeniyle bakımı zor” olarak yorumladıklarında hemşirelik müdahalelerinde daha etkin, daha yararlı davranabilirler (Gorman ve Sultan, 2014). Bunun aksine hasta ve aileleri ile güvene dayalı bir ilişkiye sahip olduklarında iyi olma duygularını tanımlamışlardır (Converso vd., 2015; Morgan and Lynn, 2009).

Hemşirelerin sağlık bakımı sunumunda hasta olan bireyin davranışlarını gözlemlediği kadar kendi tepkilerinin de farkında olması gerekir. Hemşirede oluşan bu tepkiler hastanın almış olduğu bakımın kalitesini, hasta- hemşire arasındaki iletişimi ve hastanın tedaviye uyumunu etkiler. Ancak hemşirelerin bu duygularını ve tepkilerini yansıtan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuda çalışmaların artırılmasına, literatürdeki çalışmaların incelenmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, hemşirelerin hasta bakımında olası tepkilerinin sistematik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Yöntem

Araştırmanın Tipi: Bu çalışma tanımlayıcı olarak tasarlanmıştır.

Evren-Örneklem Seçimi: Hemşirelerin hastalara karşı olası tepkilerini ortaya koyabilmek için, Cochrane Library ve PubMed veri tabanları üzerinde 2011- 2021 yılları arasında yayınlanmış “nurses’ responses”, “nurses’ feelings”, “nurses’ emotions”, “patient care” ve “psychosocial nursing” sözcük grupları girilerek hemşirelik araştırmaları incelenmiştir. Tarama sonucunda yayınlanmış 602 çalışmaya ulaşılmıştır. Araştırmanın evrenini 602 araştırma oluşturmuştur. Dahil edilme ve dışlanma ölçütlerine göre belirlene ve yayın tekrarı olan araştırmalar belirlendikten sonra araştırma dışı bırakılmış ve konunun dışına çıkan araştırmalar (n=602) çıkartılarak araştırma kriterlerine uyan ve ulaşılabilir olan Cochrane Library (n=3) ve PubMed (n=12) veri tabanlarında toplamda 15 çalışma, araştırmanın örneklemini oluşturmuş ve araştırma için incelenmiştir. Veriler PRISMA bildirim kontrol listesine göre metodolojik açıdan düzenlenmiştir.



Şekil 1. PRISMA bildirim akış şeması (Moher vd., 2009).

Dahil Edilme Ölçütleri:

- Araştırmanın 2011-2021 yılları arasında yapılmış olması
- Araştırmaların hemşirelik araştırması olması
- Araştırmanın tam metninin ulaşılabilir olması
- Araştırma içerisindeki farklı veri tabanlarından erişilmiş olanların sadece birinin kabul edilmesi

Dışlama Ölçütleri:

- Araştırmanın belirlenen tarihler (2011-2021) dışında yapılması
- Kuram ve modellere ait araştırmaların hemşirelik alanında yapılmamış olması
- Araştırmanın açık erişiminin olmaması ve tam metnine ulaşamaması

Araştırmanın Etiği: Veri tabanlarından elde edilen bilgilerle oluşturulan araştırma, herkese açık olan verilere erişilerek sağlanması sebebiyle etik kurul iznine başvurulmamıştır.

Verilerin değerlendirilmesi: Veriler PRISMA bildirim kontrol listesine göre metodolojik açıdan düzenlenmiştir. Veriler sayı ve yüzdeler halinde sunulmuştur. Çalışma analizi tüm araştırmacıların tüm makalelerin tam

metnini gözden geçirerek araştırma makalelerini okuması ve verilerin karşılaştırılması şeklinde yapılmıştır. Tüm veriler bilgisayar üzerinde tablolar oluşturularak kategorize edilmiştir.

3. Bulgular

Hemşirelerin genel hasta bakımında olası tepkilerinin neler olduğunu ve oluşma sebeplerini açıklayan 15 araştırma makalesi incelenmiştir. Bu sistematik derlemeye dahil edilen araştırmaların tamamı hastane ortamlarında çeşitli kliniklerde çalışan hemşireler üzerine yapılan çalışmaları içermektedir. Araştırma sonuçları tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Cochrane Library ve Pubmed veri tabanlarından elde edilen nitel ve nicel araştırmaların incelenmesi

Çalışmanın Adı	Yazar Adı ve Yılı, Ülke	Çalışmanın Amacı	Yöntem ve Method	Verilen Olası Tepkileri	Olası Tepkilerin Nedenleri
Yüksek riskli ortamlarda uygulama yapan hemşirelerde tükenmişlik ve dayanıklılık	Hylton Rushton vd., (2015), Maryland.	Projenin amacı, yenilikçi bir eğitim müdahalesi yoluyla hemşirelerin dayanıklılığını artırırken ve işten ayrılmayı azaltmaktır.	Nitel, kesitsel bir araştırma	Duygusal tükenme, Duyarsızlaşma	Stres, dayanıklılık, mesleki deneyim yılı Ruhsal iyi oluş düzeyi Umut, hasta bakımındaki anlam
Acil ve palyatif bakım hemşirelerinin ölüm ve ölümlerle baş etme konusundaki kaygı düzeyleri: Anket çalışması	Peter vd., (2013) US	Acil ve palyatif bakım hemşirelerinin sık hasta ölümüne maruz kalma ile nasıl başa çıktıklarını nasıl algıladıklarını sunmak	Tanımlayıcı, Nicel araştırma	Hemşirelerde ölüm korkusu, Ölümden kaçınma	Hastanın ailesiyle baş etme durumu Kişisel baş etme becerileri, Sık sık ölümlerle yüzleşme durumunda bulunma
Hasta Ölümüne Tepkiler Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşanmış Deneyimi	Hinderer, K.R., (2012)	Bu araştırma tanımlayıcı bir fenomenolojik yaklaşım kullanarak hasta ölümüyle karşılaşan yoğun bakım hemşirelerinin yaşanmış deneyimlerini araştırdı	Nitel araştırma	Hemşirelerin yetersizlik, çaresizlik, güçsüzlük, umutsuzluk ve duygusal kopukluk yaşadıkları sonucuna ulaşılmıştır.	Hemşirelerin aynı hastaya uzun süre bakım sağlaması, Hemşirelerin ölümcül duruma maruziyet sıklığı, Kendi kişisel baş etme şekli ve Sağlanan bakımın sonuçlarının beklentinin altında olması
Ürdünlü Hemşirelerin HIV/AIDS Hastalarına Yönelik Bilgi ve Tutumları: Ülke Çapında Yapılan Bir Araştırmadan Elde Edilen Bulgular	Hassan and Wahsheh, (2011), Ürdün	Ürdünlü hemşirelerin HIV/AIDS hastalarına yönelik, özellikle bilgi ve eğitim kaynaklarıyla ilgili bilgi ve tutumlarını araştırdı.	Tanımlayıcı, kesitsel bir araştırma	Hemşirelerin AIDS tanılı bireylere karşı etiketleme davranışı sergiledikleri, hastalık bulaşma korkusu yaşadıkları sonucuna ulaşılmıştır. Hemşirelerin hasta bakımını reddettileri, hastada dışlanmışlık ve yalnızlık bildirilmiştir.	Hemşirelerin HIV/ AIDS konusunda bilgi düzeylerinin düşük olması Bulaş yollarını bilmemesi Sosyal damgalanmaya maruz kalacağı düşüncesi

Çalışmanın Adı	Yazar Adı ve Yılı, Ülke	Çalışmanın Amacı	Yöntem ve Method	Verilen Olası Tepkileri	Olası Tepkilerin Nedenleri
"Hemşire olarak kendinizle bir tür savaştasınız": Yatan hasta hemşirelerin komorbid opioid kullanım bozukluğu olan kişilerin tedavisine bakış açıları	Horner vd., (2019), Boston	Boston'da üçüncü basamak bir hastanede çalışan hemşirelerin tutumlarını, algılarını ve eğitim ihtiyaçlarını anlamak için kalitatif yöntemleri kullanmak ve opioid use bozukluğu olan hastalara bakım deneyimlerine odaklanmaktır.	Nitel bir araştırma	Hemşirelerin opioid kullanımı olan hastalara karşı etiketleme davranışı sergiledikleri, hastalara karşı yargılayıcı düşüncelerinin olduğunu ve güven korkusu, umutsuzluk, yorgunluk, tükenmişlik yaşadıkları bildirilmiştir. Bazı hemşirelerde şefkat duyguları görülmüştür.	Hastaların saldırgan davranış sergilemesi, Ağrı kesici vermenin hastalarda bağımlılık arttıracağı düşüncesi, Hastaya güvenmeme
Hemşirelerin bakım ilişkisine ilişkin duyguları: Nitel bir çalışma	Font-Jimenez vd., (2020), Spain	Hemşirelerin akut yatış ünitelerinde tıbbi-cerrahi hastalarla kurdukları bakım ilişkisine ve klinik uygulamaları ile ilişkisine ilişkin deneyimlerini betimlemek.	Nitel bir araştırma	Akut yatış ünitelerinde bakım sağlayan hemşirelerde Başkalarının acısını hissettiği, duygusal sıkıntı gibi duyguların yoğun yaşandığı bildirilmiştir. Ayrıca süre ile birlikte duygusal hissizlik bildirilmiştir.	Hastanın çektiği acıdan etkilenmek, Çalışma ortamı ve meslekler arası ilişkilerin etkisi
Hemşirelerin Hasta Ölümü Sonrası Yas Deneyimleri	Khalaf vd., (2018), Jordan	Hemşirelerin hastalarının ölümünü takiben yaşadıkları duygu, duygu, yas tepkileri ve baş etme mekanizmalarının deneyimlerini keşfetmek	Nitel bir araştırma	Hemşirelerin hastaların ölümüne duygusal olarak tepki verdiğine ve yas yaşadıklarına dair kanıt sağladı. Hemşireler, tekrarlayan hasta ölümlerinin yükünü taşımakta ve yaslarıyla baş etmeye ve üstesinden gelmeye çalışmaktadır.	Hemşirelerin önceki yas deneyimleri Sürekli hasta ölümleri ile karşılaşma
Hemşirelerin hasta ölümüyle ilgili erken deneyimleri: Yeni Zelanda'daki Kayıtlı Hemşirelerin çevrimiçi anketinin sonuçları	Kent vd., (2012), New Zeland	Hemşirelerin hasta ölümüyle ilgili erken deneyimlerini keşfetmek	Tanımlayıcı, nicel araştırma	Hemşirelerin ölüm karşısında öğrenme deneyimi olarak algıladıkları ve akut çaresizlik, suçluluk veya belirgin sürekli sıkıntı bildirdikleri saptanmıştır	Deneyimsizlik, Ölümler ilk kez yüzleşme, Beklenmeyen usurlar
Yoğun Bakım Ünitesinde Hemşirelerin Yas ve Başa Çıkma Deneyimleri	Sato, (2015), Hawaii, USA	Tıbbi yoğun bakım ünitesinde çalışan kayıtlı hemşireler arasında başa çıkma deneyimlerini araştırmak	Nitel bir araştırma	Hemşirelerin bireysel yas tepkileri verdikleri ve bunlarla etkili baş etme alışkanlıklarını geliştirdiği bildirilmiştir.	Hemşirelerin önceki yas deneyimleri, her olumsuz duruma rağmen işini sürdürme zaruriyeti, Hastaya fazla duygusal yatırımı
Profesyonel merhamet yorgunluğu: Önlere bakan hemşirelerin gerçek maliyeti nedir?	Melvin, (2012), USA	Hemşirelerin devam eden hasta ölümleriyle ve ölümlerin ardından ailelerin nasıl başa çıktığını araştırmak	Nitel, tanımlayıcı araştırma	Uzun süreler boyunca darülaceze ve palyatif bakım sağlayan hemşireler için net fiziksel ve duygusal sağlık sonuçları bildirilmiştir. Hemşirelerde merhamet yorgunluğu bildirilmiştir.	Sürekli hasta ölümleri ile karşılaşma

Çalışmanın Adı	Yazar Adı ve Yılı, Ülke	Çalışmanın Amacı	Yöntem ve Method	Verilen Olası Tepkileri	Olası Tepkilerin Nedenleri
Acil serviste duygusal olarak çağrışım yapan hastalar: sağlıkçıların bildirdiği duyguların ve hasta güvenliği için çıkarımların karma yöntemlerle araştırılması	Isbell vd., (2020), USA	Disiplinler arası araştırma, (1) Acil servis doktorlarının ve hemşirelerinin kendi yakın zamanda duygusal olarak çağrıştıran hasta karşılaşmalarına yanıt olarak rapor ettikleri duygu aralığını ve türlerini araştırmak	Nitel, tanımlayıcı araştırma	Acil serviste çalışan 50 doktor, 44 hemşire üzerine yapılan çalışmada acil serviste olumlu iletişimde çalışanların memnuniyet duydukları ancak talepkar, manipülatif, hak sahibi davranış sergileyen hastalara karşı çalışanların öfke, üzüntü, çaresizlik ve korku duydukları belirlenmiştir.	Manipülatif, Talepkar ve hak arama davranışları sergileyen hastaların fiziksel ve sözel şiddeti
Hemşirelerde duygusal iyi oluş ve bakım davranışları	Chana vd., (2015), UK	Yapısal faktörler (iş stresleri), bireysel faktörler (demografik ve kişisel dayanıklılık ve sosyal destek kaynakları) ve işlemsel faktörler (değerlendirmeler ve başa çıkma) ve hemşirelik personelinin tükenmişlik, psikolojik sıkıntı ve stres düzeyleri arasındaki ilişkileri incelemek	Kesitsel korelasyona dayalı bir araştırma	Hemşirelerin psikolojik sıkıntı, tükenmişlik, anksiyete, depresyon, duyarsızlaşma,	Hemşirelerin öz yeterlilik düzeyi, İş yükü, Mesleki deneyimi, Stresle başa çıkma stratejileri, meslektaş desteği, İşlemedeki belirsizlikler, Öz tutum ve Sosyal destek varlığı
Acil Bölüm Hemşirelerinde İkincil Travmatik Stres	Machado, (2018)	Acil serviste çalışan hemşirelerin, sıkıntılı olaylara tekrar tekrar maruz kalmalarına bağlı olarak yaşadıkları travmatik semptomların yaygınlığını ve şiddetini araştırmak	Karma yöntem, tanımlayıcı araştırma	Acil servislerde strese bağlı Kurtarma Sendromu, Kurtarma duyguları	Bir vakaya gereğinden fazla özverili davranma
Polonya'daki Hemşireler Arasında Riskli Davranış: Hemşirelerin Fiziksel Durumu, Ruh Sağlığı ve Dayanıklılığının Bir Analizi	Gieniusz-Wojczyk vd., (2021), Poland	Polonya'daki hemşireler arasında riskli davranışların ortaya çıkışını dikkate alarak hemşirelerin zihinsel ve fiziksel iyilik hallerinin yanı sıra dayanıklılıklarını değerlendirmek	Tanımlayıcı, Nicel araştırma	Hemşirelerin yüksek dayanıklılığı, daha düşük riskli davranış yoğunluğu ile ilişkilendirildi	Stres ile başa çıkamama, Dayanıklılık Tükenmişlik
Kendi ölümünü yansıtmak: Yaşam sonu bakımı sırasında hemşirelerin karşılaştığı varoluşsal sorular	Karlsson vd., (2017), Sweden	Ölmekte olan hastalara bakarken hemşirelerin varoluşsal sorularını tanımlamak ve daha derin bir anlayış kazanmak	Odak grup görüşmesi, nitel bir araştırma	Hemşirelerin hastanın ölümünden kendini sorumlu unutmaması, suçluluk hissetmesi, umutsuzluk, korku-cesaret varoluşsal problemlerde denge kurmakta zorlanır	Kendisinin de bir insan olması, Geçmiş yaşam deneyimleri

Tablo 1’den elde edilen verilere göre, yoğun bakımda çalışan hemşireler, ölümü ve kaybın karşı kaçınılmaz bir durum olduğunu açıklarken ölmekte olan hastanın bakımının zor olduğunu bildirmişlerdir. Hastanın ve ailenin fiziksel ve duygusal ihtiyaçlarını karşılama arasında bir denge bulma mücadelesi ve yoğun bakım ortamlarında hastalara sunulan bakımın sonuçlarının beklentinin altında kalması hemşireleri hüsrana uğrattığı ve bireylerin yas sürecinde verdikleri tepkilere karşı yaklaşımda hemşirelerin çaresiz ve yetersiz kaldıklarını açıklamışlardır. Hemşirelerin, hastalarının ölümünün ardından yas duygularını bildirdiği ve üzüntü, ağlama, öfke, şok, inkâr, inanç, korku, suçluluk gibi yas belirtileri yaşadıklarını, tekrarlayan hasta ölümünün emosyonel yükünü taşımakta ve yaslarıyla baş etmeye ve üstesinden gelmeye çalıştıklarını göstermiştir (Khalaf vd., 2018; Sato, 2012; Kent vd., 2012; Karlsson vd., 2017). Kent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2012), hemşirelerin %61’inin ölümle ilk kez lisans eğitiminde karşılaştıkları, %23’ünün de mesleki hayatının ilk yıllarında ölüm deneyimini yaşadıkları ve %80’inin de ani ve beklenmedik ölümlerle ve pediatrik ölümlerle ilk kez çalıştıkları hastanelerde karşılaştıkları saptanmıştır. Hemşireler bu süreci “bir öğrenme deneyimi” olarak tanımlamışlardır (Kent vd., 2012). Özellikle palyatif ve yoğun bakımlarda tekrarlı hasta ölümleriyle karşılaşma durumu (Melvin, 2012; Karlsson vd., 2017) bu alanlarda çalışan hemşirelerin daha umutsuzluk yaşadıkları tespit edilmiştir. Ayrıca uzun süre ölüme ve ölmeye sık sık maruz kalmak hemşireleri duygusal, fiziksel ve psikolojik sonuçlara karşı savunmasız hale getirmektedir. Bunun dışında yoğun bakımda hemşirelerin ölümcül durumlara maruziyetle başa çıkabilmek için hemşirelerde duygusal kopukluk, duygusal hissizlik yaşadıkları bildirilmiştir (Hinderer KA, 2012). Bu çalışmada ölümün hemşireler için önemli duygusal ve kişisel etkileri olmuştur. Bu hemşireler, belirli hasta ölümleriyle ilgili canlı hatıraları ve duyguları dile getirdiler. Aile, yoğun bakım hemşirelerinin ölüm deneyimlerinde merkezi bir rol oynamıştır. Bu çalışmanın bulguları, hasta ölümünün tetiklediği ham duyguyu ortaya çıkardı. (Hinderer KA, 2012).

Hylton Rushton ve arkadaşları (2015) riskli birim olarak karar verdikleri pediatrik, onkoloji ve yetişkin yoğun bakımda çalışan 114 hemşire üzerine yaptığı araştırmasında hemşirelerin tükenmişliğinde bireysel dayanıklılıkları ve ruhsal iyi oluşlarının etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Daha yüksek dayanıklılık, hasta bakımındaki anlam, azalan stres ve artan umudun tükenmişliği azalttığını bildirmişlerdir (Hylton Rushton, 2015).

Diğer önemli hemşirelik konusu olarak HIV/AIDS teşhisi konulan hastalara karşı yaklaşım ve tutumların hemşireler üzerindeki etkilerine bakıldığında 922 hemşire üzerinde yapılan bir çalışmada hemşirelerin HIV/AIDS bulaşma yollarına karşı bilgi eksikliği, hastalığı ölümcül olarak

değerlendirmesi ve hastalık kaptığında sosyal damgalanmaya maruz kalacağı düşüncesine bağlı olarak hemşirelerin hastalık kapma korkusu yaşadıkları (%96,2), bireyleri “HIV’li hasta” olarak etiketledikleri anlaşılmıştır. Hemşirelerin doğrudan bakım ve eğitim ve danışmanlık alanlarında HIV/AIDS hastalarına yönelik genel tutumu (%84,3) olumsuz olarak değerlendirildi. Bunun sonucunda da hastaya bakım sağlamayı reddettikleri (%84) bildirilmiştir (Hassan and Wahsheh, 2011). Maddeyi kötüye kullanım bozukluğu olan hastalarda hemşirelerin benzer etiketleme davranışlarını gösterdikleri, opioid kullanan bireylerin saldırgan olduğu, kendilerini güvende hissetmedikleri sebebiyle bireylere karşı “uyumsuz” olarak nitelendirdikleri, yargılayıcı tutum sergiledikleri ve güvende olamama korkusu yaşadıkları görülmüştür. Bazı hemşirelerin bu hastalara karşı yine de şefkatle yaklaştıkları da hemşirelerle yapılan görüşmelerde elde edilen veriler arasındadır (Horner vd., 2019). Ayrıca opioid kullanım bozukluğu olan bireylere bakım sağlarken hemşireler yaşadıkları diğer duyguların tükenmişlik, hayal kırıklığı ile birlikte umutsuzluk ve yorgunluk olduğunu bildirmişlerdir (Horner vd., 2019).

Akut yatış yapılan kliniklerde çalışan hemşireler, hastalarla birlikte acı çektiklerini ve bir patoloji ve/veya tedavi sakatlık ve acıyı ima ettiğinde keder, üzüntü ve hayal kırıklığı hissettiklerini açıklamışlardır (Font-Jimenez vd., 2020). Hemşirelerin hasta bakımı sağlarken mesleklerinin ilk yıllarında deneyimsiz olması ve gerekli becerilere sahip olmaması hemşirelerin hastalara yardım edememe ve onların acılarını dindirememe düşüncelerine sahip olmasına ve duygusal sıkıntı ve rahatsızlık yaşamalarına sebep olmaktadır. Hemşirelik mesleğinde geçirilen süre ile hemşirelerin duygularla nasıl baş etmesi gerektiğini öğrendiği ve benzer özellikteki hastalarla karşılaştıklarında acı çekmeden bakım sağladıkları hatta bazen umursamaz davrandıkları, duygusal hissizlik yaşadıkları görülmüştür. Ayrıca bu kazandıkları beceri hastalara yardım edebilecekleri güvenini vermiştir (Font-Jimenez vd., 2020).

Acil serviste 50 doktor ve 44 hemşire üzerinde yapılan bir çalışmada acil servis ortamlarında hastaların manipülatif, sürekli talep halinde olma ve hak arama davranışları ve gerçekçi olmayan beklenti içeren davranışları sergileyerek hemşirelere ve doktorlara fiziksel ve sözlü şiddette bulunmaları sonucunda çalışanların bu iletişimden öfke (%59), korku, üzüntü (%35) ve anksiyete (%13) duydukları bildirilmiştir (Isbell vd., 2020). Acil servis ortamı karmaşa içinde bile olsa hasta davranışları olumlu olduğunda çalışanların da bu iletişimden olumlu duygularla ayrıldığı görülmüştür (Isbell vd., 2020). Ayrıca acil servis ortamlarında hastaların bazı hastalara karşı “kurtarıcı sendromu” geliştirdiği bildirilmiştir. Belirli bir vakaya aşırı

dercede karışan ve özverili davranışlar sergileyen hemşireler, merhamet yorgunluğu açısından yüksek risk altındadır.

Chana ve arkadaşlarının (2015) 102 hemşire üzerinde yaptığı bir çalışmada hemşirelerin düşük düzeyde duyarsızlaşma (%24), yüksek düzeyde duygusal tükenme (%50) yaşadıkları görülmüştür. Bu duygusal tepkiler ölümcül hastalarla çalışma, hastaların duygusal ihtiyaçları ile başa çıkamama, çalışan yetersizliği, tedaviye ilişkin yetersizlik, sosyal destek azlığı ve stresle başa çıkmada hemşirelerin düşük öz yeterliliği ve ağır iş yükü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Channa vd., 2015).

Tablo 2. Genel hasta bakımında hemşirenin olası tepkilerinin değerlendirilmesi

Hemşirelerin Verdikleri Tepkiler	Hangi Alanlarda	Nedenleri	Sonuçları
Yetersizlik	<ul style="list-style-type: none"> - Ağlayan hasta - Kanser hastalarına bakım verme - Ağrılı olan hasta - İntihar girişiminde bulunan hasta - Kayıp yaşayan birey 	<ul style="list-style-type: none"> - Kötü haber vermenin zorluğu - İletişim tekniklerini kullanamama - Geçmiş yaşam deneyimleri - Mesleki deneyimsizlik - Hastanın sürekli talepte bulunması - İş yoğunluğu - Merhamet yorgunluğu - Yas süreci konusunda bilgi eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemşirenin çaresizlik hissetmesi - Tükenmişlik hissi - Hastanın yalnızlık hissi - Hemşirelerin kendi gereksinimlerini erteleme eğilimleri
Öfke	<ul style="list-style-type: none"> - Saldırgan hasta - Talepkar hasta - Manipülatif hasta - İletişim kurmayan hasta - Kötü hijyen 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemşirenin hasta davranışları konusunda bilgi eksikliği - Atılgan özellik gösterememesi - Terapötik iletişim tekniklerini kullanamamama - Öfkeyi kontrol edememe - Stresli çalışma ortamı - Hemşirenin engellenmiş hissetmesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Hasta ile çatışma - Hastanın tedavi ve bakımında aksama - Hemşirenin olması gereken hasta kontrolünün sağlanamaması
Suçluluk	<ul style="list-style-type: none"> - Manipülatif hasta - Ölen hastaya bakım sağlama 	<ul style="list-style-type: none"> - Hastanın personel bölünmesine sebep olması - Duygusal öz yeterliliği düşük olması 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemşirede tükenmişlik - Depresyon - Hastada ikincil kazanç sağlama - Saldırganlık belirtileri gösterme - Hasta ile hemşire arasındaki iletişim sorunları
Yargılama Etiketleme	<ul style="list-style-type: none"> - AIDS tanısı olan hasta - Opioid bağımlılığı olan hasta 	<ul style="list-style-type: none"> - Hastanın bulaşıcı hastalık korkusu - AIDS bulaşma yöntemleri konusundaki bilgi eksikliği - Bağımlı hastayı kontrol edememe düşüncesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Hastanın tedavi ve bakımında aksama - Hastanın klinikte diğer hastalar ya da sağlık ekibi tarafından dışlanması - Hastada üzüntü - Değersizlik hissi - Tedaviye uyumsuzluk

Hemşirelerin Verdikleri Tepkiler	Hangi Alanlarda	Nedenleri	Sonuçları
Özdeşim Kurma	- Tüm hastalar	- Hasta ile kurulan yaş, sosyal ilgi gibi benzer özellikleri taşıma - Hemşirenin kendi duygularının ve düşüncelerinin farkında olmaması	- Hemşirenin kendini üzgün ve depresif hissetmesi - Duygusal çalkantılar - Hastanın tüm ritüellerde hemşireye bağımlı hale gelmesi - Hastaya karşı empati azalır - Hastanın kendinin bireysel varlığının kaybı
Umutsuzluk Hayal kırıklığı	- Kanser hastaları - Yoğun bakımda entübe hasta - Palyatif bakım hastası - Maddeyi kötüye kullanım bozukluğu	- Hastanın tüm çabalara rağmen ağrısının kesilmemesi - İyileştirilmemesi - Negatif duygular - Tükenmişlik - Motivasyon kaybı - Gelecekle ilgili olumsuz düşünceler	- Karar vermede güçlük - Bakımı devam ettirmede zorluk - Çaresizlik - Hastalarda bağımlılık yaratma düşüncesi - Hastaların hemşirelere güvenmemesi
Karşı Aktarım	- Tüm hastalar	- Hemşirenin kendi duygularının farkında olmaması - Çocukluk çatışmaları ya da geçmiş yaşam deneyimlerinin farkında olmaması	- Hastanın tedavi ve bakımında aksama - Hastanın iletişimi sonlandırması
Duygusal hissizlik Duyarsızlaşma	- Uzun süre yatan hastalar - Yoğun bakım alanları	- Bakımı sağlanan hastaya nesne, obje gibi davranma - Tükenmişlik - Uzun süre ölümcül duruma maruziyet - Hemşirelik habitus	- Hastanın gereksinimlerine ve hastalığına inanmama - Hasta ile sınırlı iletişim kurma
Kurtarma Duyguları	- Tüm hastalar	- Hemşirenin hastanın hayatını kurtarıcı tek kişi olduğunu düşünmesi - Dürtüsellik	- Hasta ile sırlara ve gizli ittifaklara sebep olması - Ekip iş birliğini bozma - Sağlık bakımı aksatılması
Dürtüsellik		- Aşırı risk alma dürtüsü - Mesleki deneyimsizlik - İş doyumsuzluğu - İşten ayrılma düşüncesi	- Hastanın tedavi ve bakımında oluşabilecek riskler

Veriler incelendiğinde hemşirelerin hastalara karşı en çok yetersizlik, öfke, yargılama, özdeşim kurma, hayal kırıklığı, umutsuzluk, karşı aktarım, kurtarma duyguları ve etiketleme davranışları sergilediği saptanmıştır. Hemşirelerin bu davranışları kişilik özelliklerine, iş yoğunluğu nedeniyle zaman bulamamalarına, hayattan beklentilerine, baş etme becerilerine ve mesleki deneyimlerine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Tablo, 2).

4. Tartışma

Hemşirelik mesleği, hastalar, aileleri ve meslektaşları ile kişilerarası etkileşimler yoluyla ortaya çıkan klinik bilgi ile teknik ve iletişim becerilerinin bir kombinasyonunu kapsar (Brewer and Watson, 2015; Peplau, 1991). Araştırmamızdan elde edilen bilgilere göre hemşirelerin, yakını

kaybeden hastalara olan yaklaşımında yetersizlik, çaresizlik, güçsüzlük, umutsuzluk ve duygusal kopukluk gibi duygusal tepkiler verdikleri anlaşılmıştır. Bu olumsuz tepkiler literatürdeki hemşirelik üzerine yapılmış çalışmalar ile benzer sonuçlar göstermektedir (Conte TM, 2014; MacDermott and Keenan, 2014; Marcella and Kelley, 2015). Öte yandan, MacDermott ve Keenan (2014) çok az hemşirenin profesyonel olabilmek için üzüntülerini gizlemek zorunda hissettiklerini, Marcella ve Kelley (2015) ise sempati yerine empatik yaklaşım sergileyen hemşirelerin hastaların ölümünü işlerinin bir parçası olarak gördüklerini bildirmişlerdir.

Yapılan inceleme sonucunda hemşirelerin HIV/ AIDS ve opioid kullanım bozukluğu konusunda bilgi eksikliğinin olduğu ve bu sebeple bireylere karşı yaklaşımında olumsuz tutumlar sergiledikleri ve onlara karşı etiketleme davranışlarının olduğunu bildirilmiştir. Hemşirelerin yaşadığı bu duygu ve davranışlar hasta bakımın aksamasına yol açabilmektedir. Bu bilgiler literatürde farklı yıllarda yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir (Chen and Han, 2004; Wight vd., 2006; Skinner vd., 2005).

Hastaları belli bir şekilde davranmaya ikna etmek ve hastanın konforlu ve güven ortamını oluşturmak için hemşireler kendi duygularını bastırarak hem sözel hem beden diliyle sabır ve kararlı olmak zorundadır. “Zor” olarak kabul edilen hastalarla sık temas, profesyonellerin “yüzeysel eylemler” moduna girmesine ve hemşirelerin duygularını bastırmasına yol açar. Hemşirelerin çoğu bu iletişimden olumsuz duygularla ayrılmıştır (Chou vd., 2012).

Acil serviste travma ile sürekli karşılaşan hemşireler travmaya bağlı olarak farklı cevaplar verebilmekte ve hastanın deneyimiyle veya hastanın başa çıkma yanıtıyla aşırı özdeşleşmeyle ilişkili olabilir. Abendroth and Flannery (2006), merhamet yorgunluğu riski yüksek olan hemşirelerin “özveri davranışları” sergilediklerini ve kendilerinden çok hastalarını önemsediklerini bulmuşlardır. Aynı şekilde Sabo (2011), hemşirelerin trajik bir acı karşısında hastayı veya aile üyelerini kurtarma girişimlerini tanımlayan kurtarıcı sendromu üzerine araştırma yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Hemşireler sağladıkları bakım konusunda yetersiz olmak istemezler. Hemşireler olası olumsuz duygular barındırmış olsalar da hasta bakım uygulamalarını kararlılıkla yapmaya devam ettikleri bildirilmiştir (Font-Jimenez vd., 2019). Hemşirelerin hayal kırıklığı ve üzüntü duyma gibi olumsuz duygular deneyimledikleri, insanlara yardım davranışlarının meslektaşları tarafından bilindiğinde olumlu duygular taşıdıkları bildirilmiştir (Marilaf vd.,2017; Pääatalo and Kyngäs, 2016). Ayrıca hemşireler hastaları ve aileleri ile güvene dayalı bir ilişkiye sahip olduklarında kendilerini daha iyi hissettikleri bildirilmiştir (Converso vd., 2015; Acebedo-Urdiales vd., 2016).

Hemşirelerin yaşadıkları duygusal tükenme ve hemşirelerin bakım kalitesi arasındaki ilişki arasında bir ilişki olduğu ve hemşirelerin olumsuz duyguları bulunmasının bakımın yarım kalma olasılığı taşıdığını göstermektedir (Ball vd., 2014). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzer sonuçlar taşımaktadır.

5. Sınırlılıklar

Araştırmanın sadece iki veri tabanı üzerinden tasarlanmış olması verilerin genellenmesine izin vermemektedir. Bulgular diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, diğer faktörlerin yanı sıra farklı bir kültüre bağlı olarak değişebilir. Cochrane Library ve Pubmed veri tabanında yer alan bazı çalışmaların içeriğinin erişim engeli olması, tamamına ulaşılamayan ve ücretli olan çalışmaların araştırmaya dahil edilememesi ve farklı veri tabanlarında tekrarlanan araştırmaların bulunması çalışmadaki istatistiksel oranları etkileme olasılığı söz konusu olabileceğinden çalışmamıza ait kısıtlılıklar/ sınırlılıklar olarak belirlenmiştir.

6. Sonuç

Araştırmanın tasarlanması ile hemşirelerin hasta bakımını sağlarken içinde bulunduğu duygularını daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayarak hemşirelerin hastalara verdikleri tepkileri anlamlandırmada için yeni bir bakış açısı sundu. İnceleme sonucunda en çok zaman yetersizliği ve iş yoğunluğunun fazlalığı hemşirelerin hastaların bakımında ruhsal yönünü değerlendirmeyi ihmal eden faktörler arasındadır.

Literatürdeki çalışmalar sınırlı sayıda çalışma olup bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir. Ancak hemşirelerin olası tepkilerinin ayrıntılı araştırılması gerektiği ve buradan çıkacak sonuçlara göre hemşirelik mesleğinde iyileştirici çalışmalarla hemşirelerin desteklenmesi sağlanmalıdır.

7. Kaynaklar

Abendroth, M., and Flannery, J. (2006). Predicting the risk of compassion fatigue: A study of hospice nurses . *Journal of Hospice and Palliative Nursing*, 8(6), 346 – 356. DOI:10.1097/00129191-200611000-00007

Acebedo-Urdiales, M. S., Jiménez-Herrera, M., Ferré-Grau, C., FontJiménez, I., Roca-Biosca, A., Bazo-Hernández, L., ... Medina-Moya, J. L. (2016). The emotion: A crucial component in the care of critically ill patients. *Nursing Ethics*, 25(3), 346–358. DOI: <https://doi.org/10.1177/0969733016643863>

Arnold, E.C., and Boggs, K.U. (2019). *Interpersonal relationships Professional communication skills for nurses*. 8 th edition. E-Book: Elsevier health sciences.

- Ball, J. E., Murrells, T., Rafferty, A. M., Morrow, E., and Griffiths, P. (2014). 'Care left undone' during nursing shifts: Associations with workload and perceived quality of care. *BMJ Quality & Safety*, 23(2), 116–125. DOI: <https://doi.org/10.1136/BMJQS-2012-001767>
- Bernal-Delgado, E., Garcia-Armesto, S., Oliva, J., Sanchez Martinez, F. I., Repullo, J. R., Pena-Longobardo, L. M., Ridao- Lopez, M., and Hernandez-Quevedo, C. (2018). Spain: Health system review. *Health Systems Transition*. 20(2),1-179.
- Bilişli, Y., Altaş, B., and Aygen Zetter. (2017). Nitelikli sağlık iletişimini engelleyen bir unsur olarak “Zor Hasta”. *Health Care Academician Journal*. 4(4), 289- 300. DOI: 10.5455/sad.13-1510842009
- Brewer, B.B., and Watson, J. (2015). Evaluation of Authentic Human Caring Professional Practices. *The Journal of Nursing Administration*. 45, 12, 1-6. DOI: 10.1097/NNA.0000000000000275
- Cecil, P., and Glass, N. (2015). An exploration of emotional protection and regulation in nurse–patient interactions: The role of the professional face and the emotional mirror. *Collegian*, 22(4), 377–385. DOI: 10.1016/j.colegn.2014.06.002 .
- Chana, N., Kennedy, P., Chessell, Z.H. (2015). Nursing staffs' emotional well-being and caring behaviours. *Journal of Clinical Nursing*, 24, 2835–2848. DOI: 10.1111/jocn.12891
- Chant, S., Jenkinson, T., Randle, J., and Russel, G. (2012). Communication skills: Some problems in nursing education and practice. *Journal of Clinical Nursing*, 11, 12-21. DOI:10.1046/j.1365-2702.2002.00553.x
- Chen, W., Han, M., and Holzemer, W., 2004. Nurses' Knowledge, Attitudes, and Practice Related to HIV Transmission in Northeastern China. *NIH Public Access*. 18(7), 417–422. DOI: 10.1089/1087291041518247
- Chou, H.Y., Hecker, R.O.B., and Martin, A. (2012). Predicting nurses' well-being from job demands and resources: a cross-sectional study of emotional labour. *J Nurs Manag*, 20(4), 502-511. DOI: 10.1111/j.1365-2834.2011.01305.x
- Converso, D., Loera, B., Viotti, S., and Martini, M. (2015). Do positive relations with patients play a protective role for healthcare employees? Effects of patients' gratitude and support on nurses' burnout. *Frontier Psychology*. 6, 470, 1-11. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00470

- Font Jiménez, I., and Pallarés Martí, A. (2014). Sentimientos expresados por enfermeras al cuidado de pacientes con pie diabético que necesitan una amputación. *Ética de los Cuidados*, 7,13.
- Font-Jimenez, I., Ortega-Sanz, L., Acebedo-Uridales, M.S., Aguaron-Garcia, M.J. and deMolina-Fernández, I. (2020). Nurses' emotions on care relationship: A qualitative study. *Journal of Nursing Management*. 28, 2247–2256. DOI: 10.1111/jonm.12934
- Gienuisz-Wojczyk, L., Dabek, J., Kulik, H. (2021). Risky Behaviour among Nurses in Poland: An Analysis of Nurses' Physical Condition, Mental Health, and Resilience. *International Journal of Environmental Research and Public Health* .18, 1807, 1-12. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18041807>
- Gorman, L.M., and Sultan, D.F. (2014). Psikososyal Hemşirelik: Genel Hasta Bakımı İçin (Translation Editor, Öz F, Demiralp M). 3rd ed. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Hassan, Z.M., and Wahsheh, M.A. (2011) Knowledge and Attitudes of Jordanian Nurses towards Patients with HIV/AIDS: Findings from a Nationwide Survey. *Issues in Mental Health Nursing*, 32:12, 774-784, DOI: 10.3109/01612840.2011.610562
- Hinderer, K.A. (2012). Reactions to patient death: The lived experience of critical care nurses. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 31, 252–259. <http://dx.doi.org/10.1097/DCC.0b013e318256e0f1>
- Horner, G., Daddona, J., Nurke D.J., Cullinane, J., Skeer, M., and Wurcel, A.G. (2019). “You’re kind of at war with yourself as a nurse”: Perspectives of inpatient nurses on treating people who present with a comorbid opioid use disorder. *PLoS ONE*, 14 (10),1-16. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224335>
- Hylton Ruhston, C., Batcheller, J., Schroeder, K., and Donohue, P. (2015). Burnout and resilience among nurses practicing in high-intensity setting. *American Journal Of Critical Care*. 24 (5), 412-421. DOI: 10.4037/ajcc2015291
- Isbell, L.M., Tager, J., Belas, K., and Liu, G. (2020). Emotionally evocative patients in the emergency department: a mixed methods investigation of providers' reported emotions and implications for patient safety. *BMJ Qual Saf*. 29(10), 1–2. DOI: 10.1136/bmjqs-2019-010110

- Jarrett N. and Payne S. (1995) A selective review of the literature on nurse–patient communication: has the patient’s contribution been neglected? *Journal of Advanced Nursing*, 22, 72–78. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.1995.22010072.x>
- Karlsson, M., Kasen, A., and Warna-Furu, C. (2017). Reflecting on one's own death: The existential questions that nurses face during end-of-life care. *Palliat Support Care*, 15(2),158-167. DOI: 10.1017/S1478951516000468
- Khalaf, I.A., Al-Dweik, G., Abu-Snieneh, H., Al-Daken, I., M. Musallam, R., BaniYounis, M., ... Masadeh, A. (2017). Nurses’ Experiences of Grief Following Patient Death: A Qualitative Approach. *Journal of Holistic Nursing*. XX(X),1-13. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898010117720341>
- Kent, B., Anderson, N.E., Owens, R.R. (2012). Nurses’ early experiences with patient death: The results of an on-line survey of Registered Nurses in New Zealand. *International Journal of Nursing Studies*. 49, 1255–1265.
- MacDermott, C., and Keenan, P. M. (2014). Grief experiences of nurses in Ireland who have cared for children with an intellectual disability who have died. *International Journal of Palliative Nursing*, 20, 584-590. DOI: 10.12968/ijpn.2014.20.12.584
- Machado, M. (2018). Secondary Traumatic Stress Among Emergency Department Nurses. Rhode Island College, The School of Nursing, *Master of Science in Nursing*. DOI: <https://doi.org/10.28971/532018MM74>
- Marcella, J., and Kelley, M. L. (2015). “Death is part of the job” in long-term care homes. SAGE Open. *Advance online publication*. DOI:10.1177/2158244015573912
- Marilaf Caro, M., San-Martín, M., Delgado-Bolton, R., and Vivanco, L. (2017). Empathy, loneliness, burnout, and life satisfaction in Chilean nurses of palliative care and homecare services. *Enfermería Clínica*, 27(6), 379–386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2017.04.007>
- McVicar, A. (2016). Scoping the common antecedents of job stress and job satisfaction for nurses (2000–2013) using the job demands-resources model of stress. *Journal of Nursing Management*. 24(2), 112–136. DOI: <https://doi.org/10.1111/jonm.12326> .
- Melvin, C. (2012). Professional compassion fatigue: What is the true cost of nurses caring for the dying? *International Journal of Palliative Nursing*. 18, 606–611. DOI: 10.12968/ijpn.2012.18.12.606

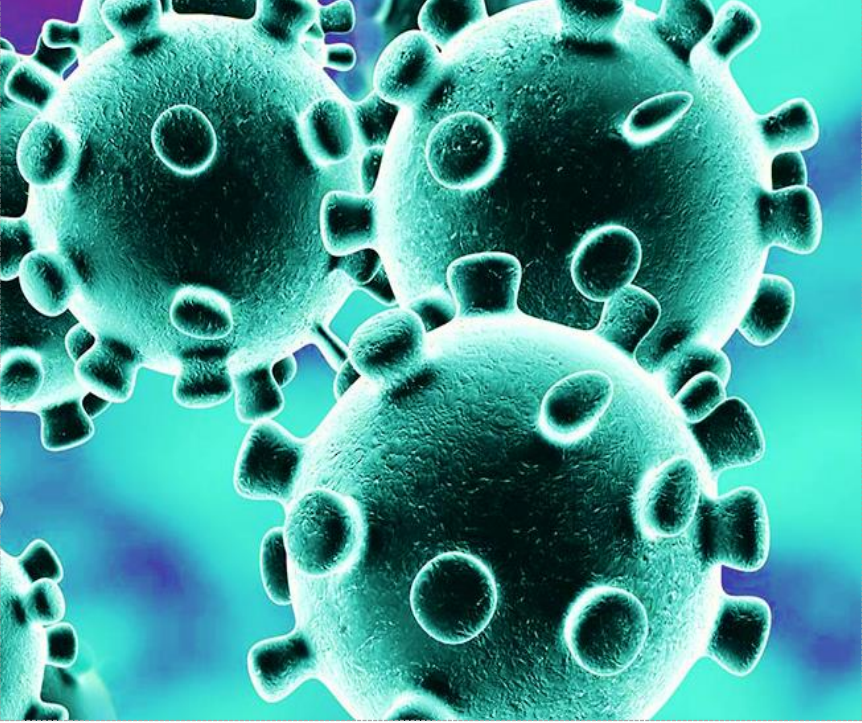
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.*2009, 6, 7.
- Morgan, J. C., and Lynn, M. R. (2009). Satisfaction in nursing in the context of shortage. *Journal of Nursing Management*, 17(3), 401–410. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2007.00842.x> .
- Özcan A. (2015). Hemşire-Hasta İlişkisi ve İletişim. Dördüncü baskı. Ankara: Sistem Ofset Bas. Yay.San Tic. Ltd. Şti.
- Päätaalo, K., and Kyngäs, H. (2016). Measuring hospital nurses' well-being at work – psychometric testing of the scale. *Contemporary Nurse*, 52(6), 722–735. DOI: <https://doi.org/10.1080/10376178.2016.1246072>
- Pektekin, Ç. 2013. Hemşirelik felsefesi. Kuramlar-bakım modelleri ve politik yaklaşımlar. Hemşirelik kuramları ve bakım modelleri. Bölüm 2: Konu 11, 1. Baskı. pp.73-78, İstanbul; İstanbul Tıp Kitabevi.
- Peplau, H. (1991). Interpersonal relations in nursing: A conceptual frame of reference for Psychodynamic Nursing. New Jersey: Springer Publishing Company.
- Peters, L., Cant, R., Payne, S., O'Connor, M., McDermott, F., Hood, ., Morphet, J., and Shimoinaba, K. (2013). Emergency and palliative care nurses' levels of anxiety about death and coping with death: A questionnaire survey. *Australasian Emergency Nursing Journal*. 16, 152-159. DOI: 10.1016/j.aenj.2013.08.001
- Roberts, D. (2013). Psychosocial Nursing Care: A Guide to Nursing the Whole Person. eBook: Academic Collection Trial .
- Sabo, B. (2011). Reflecting on the concept of compassion fatigue . *OJIN: Online Journal of Issues in Nursing*, 16, 1. DOI: <https://doi.org/10.3912/OJIN.Vol16No01Man01>
- Sato, M. (2015). Nurse Experiences of Grief and Coping in the Intensive Care Unit. Arizona: The University of Arizona.
- Shafipour, V., Mohammad, E., and Ahmadi, F. (2014). Barriers to nurse-patient communication in cardiac surgery wards: A qualitative study. *Global Journal of Health Science*, 6(6), 234–244. DOI:10.5539/gjhs.v6n6p234 .

- Skinner, N., Roche, A.M., Freeman, T., and Addy, D. (2005). Responding to alcohol and other drug issues: The effect of role adequacy and role legitimacy on motivation and satisfaction. *Drugs: Educ Prev Policy*. 12 (6), 449–63. DOI: <https://doi.org/10.1080/09687630500284281>
- Van Zyl. and Noonan. (2018). The Trojan War inside nursing: An exploration of compassion, emotional labour, coping and reflection. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*27(20):1192-1196. DOI:10.12968/bjon.2018.27.20.1192
- Willkinson, S. (1991). Factors which influence how nurses communicate with cancer patients. *Journal of Advanced Nursing*. 16, 677-688. DOI: 10.1111/j.1365-2648.1991.tb01726.x
- Wight, R., Aneshensel, C.S., Murphy, D.A., Miller-Martinez, D., and Belas, K. (2006). Perceived HIV stigma in AIDS caregiving dyads. *Social Science and Medicine*. 62(2), 444-456. DOI: 10.1016/j.socscimed.2005.06.004

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 46



**Venöz Kompresyon Sendromları Tanı ve Tedavisi
(Özlem Balcıoğlu)**

Venöz Kompresyon Sendromları Tanı ve Tedavisi

Özlem Balcioğlu

*Yakın Doğu Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
E-mail: ozlem.balcioğlu@neu.edu.tr*

1. Giriş

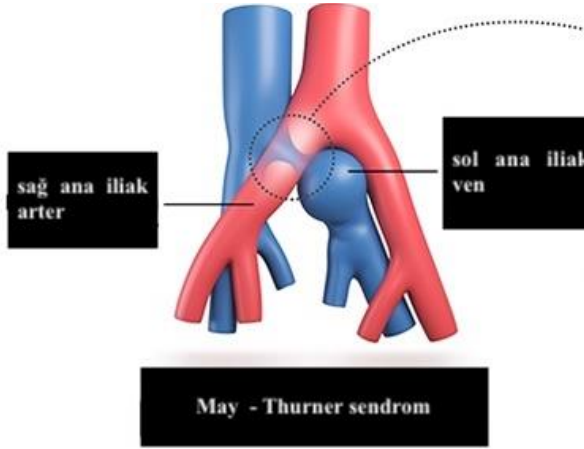
Venöz kompresyon sendromları; venöz yapıların dıştan kas, kemik, tendon, arter veya sinir paketi tarafından basya uğramasıyla ortaya çıkan klinik bulguların tamamı olarak tanımlanır¹. Olguların çoğu sağlıklı, genç bireylerden oluşmaktadır. Kompresyon tarafında meydana gelen tekrarlayıcı endotel hasarı lümen içinde staza ve akabinde akut ve kronik tromboza sebebiyet verir. Meydana gelen basıyla venöz kan akımının yönü değişikçe gözle görülen klinik belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Renk değişikliği, yüzeysel venlerin belirginleşmesi, şişlik, hematüri ve ağrı en önemli semptomlar arasındadır. Semptomlar hem venöz hipertansiyona hem de venöz yetmezliğe bağlı olarak meydana gelir. Tanı koyulabilmesi için öncelikle tahmin edilmesi ve uygun radyolojik tekniklerle patolojinin tespit edilmesi gerekmektedir. Klinik olarak önemli semptom vermeyen olgularda insidental olarak da saptanabilir. En çok kullanılan radyolojik teknikler arasında; dopler ultrasonografi (US), bilgisayarlı anjio – tomografi (BAT), venografi, manyetik rezonans venografi (MRV) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) yer almaktadır². Konvansiyonel venografi hala kesin tanı yöntemi olarak kullanılan yöntem olup kompresyona bağlı basınç gradiyentini, akım formasyonunu ve trombüs varlığını kesin olarak gösterir. Birçok olguda özel manevralar yapılarak elde edilen bulgular tanıyı destekleyici olmaktadır. Venöz kompresyonların tedavisinde konservatif tedaviler yanında açık cerrahi teknikler ve endovasküler yöntemler kullanılmaktadır.

Bu bölümde 4 venöz kompresyon sendromunun klinik özellikleri, tanı ve güncel tedavisi anlatılacaktır;

- Sol İliac ven kompresyonu (May – Thurner / Cockett Sendromu)
- Subklaviyan ven kompresyonu (Paget- Schroetter Sendromu)
- Sol renal ven kompresyonu (Nutcracker Sendromu)
- Popliteal ven kompresyonu

2. İliac ven Kompresyonu (May Thurner / Cockett Sendromu)

Sol ana iliak venin sağ ana iliak arter ve 5. Lumbar vertebra tarafından basıya uğramasıyla meydana gelmektedir (şekil 1). Daha çok genç kadınlarda görülmekte olup tüm venöz hastalıklar içinde %2- %5 oranında görünür³. En sık semptomu sol alt extremitede şişlik ve gerginliktir. Hemen hemen tüm hastalar sol alt extremite DVT ile başvurular. Ani başlayan nefes darlığı, başvuru sırasında DVT'ye sekonder pulmoner emboli tablosunu da akla getirir. Uzun dönemde kronik venöz yetmezlik tablosu eklenir ve klinikte kronik ağrı, renk değişikliği, venöz ülserler ve variköz venler görülür. Anatomik olarak sol iliak venin anevrizmatik sağ iliak arter tarafından basıya uğraması, sol iliak venin sol ana iliak ven atarından basıya uğraması da nadir de olsa May Thurner Sendromuna (MTS) sebep olur.



Şekil 10

2.1. Tanı:

Dopler US ile DVT tanısı koyulabilse de pelvis içi vasküler yapıların değerlendirilmesinde ve kesin tanıyı koymada yetersiz kalmaktadır. MTS için kabul edilen referans tanı yöntemi retrograd venografidir. Venografi ile basıya uğrayan sol ana iliak ven gösterilebilmekte ve venöz basınç ölçümü yapılabilmektedir. Tüm venöz sistemin haritası ortaya koyularak variköz venler ve tortiyösite saptanmaktadır. Hem tanı hem de olası endovasküler tedavinin aynı anda yapılmasına olanak sağladığından diğer tekniklere göre üstünlük sağlamaktadır. MR venografi daha pahalı bir yöntem olmasına rağmen venöz kompresyonun hemodinamik özelliklerini ortaya koymada ve pelvis içi kollateral venleri göstermede oldukça etkilidir. En çok belirginleşen kollateral venler; ascending lumbar, presacral, transpelvic ve abdominal

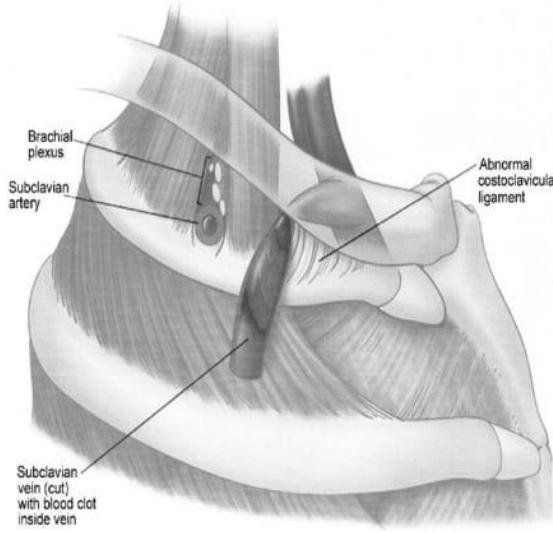
duvar venleridir. BT venografi de kesin tanı koyduran ve US ye göre üstünlük sağlayan diğer yöntemdir.

2.2. Tedavi:

Cerrahi tedaviler arasında trombektomi ve iliak ven re-transpozisyonu yer almaktadır. Cerrahi tedavilerin uzun dönem sonuçları zayıf olup re-stenoz ve arteriovenöz fistül oranları yüksektir. Girişimsel yöntem olarak kateter aracılı trombolitik tedavi ve stent implantasyonu günümüzde başarı ile uygulanan ve patensi oranları yüksek olan endovasküler tedavi alternatifleridir. Direkt trombolitik tedavilerle birlikte mekanik trombektomi de uygulanabilmektedir. Endovasküler tedavi sonrasında hastalar tekrarlayıcı trombozu önlemek için uzun süre mutlaka antikoagülan ve kompresyon çorapları ile izlenmektedir.

3. Subklaviyan ven kompresyonu (Torasik Outlet Sendromu / Paget-Schroetter Sendromu)

Subklaviyan venin klavikula, 1. Kosta ve ön skalen kasın medial başı arasında sıkışması ile meydana gelen, torasik outlet sendromunun (TOS) venöz komponenti olarak da sayılan venöz kompresyon sendromudur. İlk kez 1875 ılında Paget tarafından ve sonrasında 1884 yılında Schroetter tarafında tanımlanması nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir ⁴. Aktif olan kolda daha fazla görülmesi ve baş hizasının üzerinde yapılan aktivitelerle semptomların artması nedeniyle bazı kaynaklarda “efor kaynaklı trombozis” olarak da isimlendirilir. TOS’ da en çok görülen komponent nörolojik komponenttir. Venöz kompresyon 2. Sırada gelmektedir. Venöz kompresyonun yarattığı tromboz üst extremitede şişlik, yüzeysel venlerde belirginleşme, kolda renk değişikliği ve ağrıya neden olur. Üst extremitede DVT görülmesi nadir olmakla birlikte, görülmesi durumunda subkalviyan venöz kompresyon sendromu akla gelmelidir.



Şekil 2

2.1 Tanı:

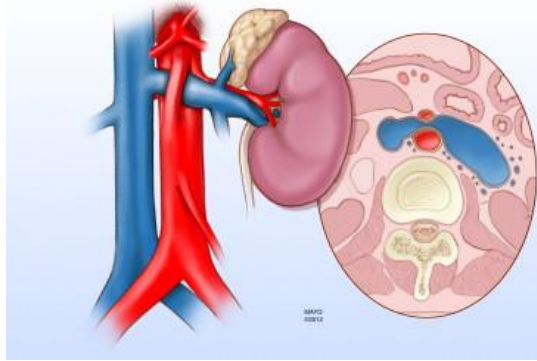
TOS tansında kullanılan bazı klinik testler de vardır. Bunlar; Roos, Adson, ve Wright. Hepsinin temel dayanağı kola ve boyuna pozisyon vererek semptomları provake etmektir. Radyolojik yöntemler arasında dopler US, MRA, Radyografi olsa da en vasküler ve kemik yapıları en iyi şekilde demonstre eden teknik BAT dir. Konvasiyonel anjiografi de BAT gibi diğer metotlara göre üstünlük sağlamakta, tanı koyarken aynı zamanda tedaviye de olanak vermektedir.

2.2 Tedavi:

TOS tedavisi tutulan anatomik yapılara bağlı olarak planlanmaktadır. Nörojenik TOS daha çok fizyoterapi, ağrı gidericiler ve kas gevşeticilerle tedavi edilmektedir. Arteriyel ve venöz tutulumu bağlı gelişen trombozların tedavisinde ise brakial embolektomi, kateter aracılı trombolitik tedavi ve antikoagülanlar yer almaktadır. Tromboz olmayan ve sadece bası oluşan durumlarda cerrahi olarak kas veya kemik yapıların rezeksiyonu da uygulanan cerrahi prosedürler arasında yer almaktadır.

3. Sol renal ven kompresyonu (Nutcracker Sendromu)

Sol renal venin süperior mezenterik arter (SMA) ve aorta arasında sıkışması olarak tariflenmektedir. SMA'nın dar bir açıyla aortadan çıkışı sorumlu gösterilmektedir⁵ (şekil 3). Renal venin basıya uğramasıyla venöz basınç artmakta, kapiller basınç artmakta ve hematüri meydana gelmektedir. Sadece kompresyonun olduğu ancak semptomların görülmediği duruma "Nutcracker fenomeni" denmektedir. Anatomik olarak tanımlanması ilk kez 1937 yılında Grant ve 1950 yılında El-Sadr ve Mina tarafından yapılmıştır. "Nutcracker Sendrom" deyimini ise ilk kez Schepper tarafından 1972 de kullanılmıştır⁶. Kesin insidansı bilinmemektedir. Daha çok kadın cinsiyette görülmekte ve yaşamın 2 evresinde pik yapmaktadır; adölesan / genç erişkin evre ve 3. Ve 4. Dekadlar. Düşük vücut kitle indeksine sahip vakalarda yağ doku miktarının az olması nedeniyle olayın agreve olduğuna inanılmaktadır^{7,8}. Diğer suçlanan mekanizmlar arasında aorta mezenterik açının 35 derecenin altında olması, pankreatik neoplasmlar, aorta anevrizmaları, para-aortik lenf nodu varlığı ve retroperitoneal tümörlerdir. Anatomik özelliklerine göre anterior ve posterior olmak üzere 2 tip olarak tanımlanır. Anterior tipte; sol renal ven klaisk olarak aorta ve SMA arasında sıkışmakta iken posterior tipte sol renal ven aortanın arkasında vertebral kolonla sıkışmaktadır⁹.



Şekil 3

3.1. Tanı:

Klinik özellikleri tamamen renal venin basıya uğraması ve kliniğe olan yansımaları ile ilgilidir. Erkeklerde varikozel ve nedeni açıklanmayan hematüri en fazla görülen semptomlar olmaktadır. Kadınlarda pelvik konjesyona bağlı pelvik ağrı, dismenore, dispareni, dizüri ve hematüri görülmektedir. Renal venin basıya uğramasıyla renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive

olmasıyla hastaların çoğunda yüksek tansiyon da saptanmaktadır. Radyolojik tanı araçlarından en çok kullanılanlar BAT ve MRA' dur. BTA da aorta mezenterik açının 35 derecenin altında ölçülmesi ayrıca değerli bir bulgu olarak tanıyı desteklemektedir.

3.2 Tedavi:

Sol renal ven kompresyon sendromu tedavisinde girişim kararı semptomların derecesine göre verilmektedir. Semptomların çok ağır olduğu ve tolere edilemediği hastalarda hem açık cerrahi hem de girişimsel radyolojik teknikler uygulanmaktadır. Açık cerrahi teknik olarak en çok uygulanan yöntem sol renal venin transpoze edilmesidir. Renal ven transpozisyonuna ek olarak aynı seansta sol gonadal venin de transpoze edilmesi ve peri overyan venlerin de ligate edilmesi gerekmektedir. Oldukça invaziv ve travmatik olan açık cerrahi tekniğin uzun dönem sonuçları kısıtlıdır. Girişimsel endovasküler yöntemler açık cerrahiye alternatif olarak uygulanmakta ve orta dönem sonuçları yüz güldürücü olarak bildirilmektedir^{10,11}.

4. Popliteal Ven Kompresyon Sendromu:

Popliteal ven kompresyonu, popliteal entarpment sendromunda popliteal arter kompresyonuna eşlik edebilmektedir. Sıklıkla gastrokinemius kasının medial başının laterale tutunması veya anormal bir başının daha olması nedeniyle meydana gelmektedir¹². Venöz kompresyon sağlıklı bireylerin %27'sinde görülebilmekte semptom oluşturmadıkça patolojik olarak önemli kabul edilmemektedir. Popliteal arterle birlikte olan bası dışında, popliteal fossadaki kist, anevrizmal dilatesyon, fibröz band ve kas basısı diğer nadir görülen sebepler arasındadır. Kompresyona bağlı semptomlar pozisyon bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Uzun dönemde diz altında venöz ülser, ağrı ve ödem görülebilir.

4.1 Tanı:

Dopler US ilk adım tanı aracı olarak kullanılmakta, mevcut DVT' yi saptayabilmede ve manevra yaparak kompresyonu ortaya çıkarabilmektedir. MR venografi, hem kompresyonu daha belirgin olarak göstermekte hem de etraf dokularla olan ilişkiyi daha net ortaya koyabilmektedir. Provokatif manevralarla yapılan assendan venografi kesin tanı koyduran radyolojik yöntemdir.

4.2 Tedavi:

Şiddetli semptomu olmayan olgular kompresyon çorabı ile izlenebilmektedir. Akut DVT olup semptomu olanlar kompresyon çorabı ve antikoagülan ilaç tedavisi ile tedavi edilebilir¹³. Cerrahi tedavi kompresyonun

şiddetine ve semptom derecesine bağlıdır. Eğer arteryel kompresyon da tabloya eşlik ediyorsa aynı seansta hem arteryel hem venöz dekompresyon uygulanabilmektedir. Cerrahi dekompresyonda kas rezeksiyonu, tendon ve fibröz bandın uzaklaştırılması uygulanmaktadır¹⁴.

5. Sonuç

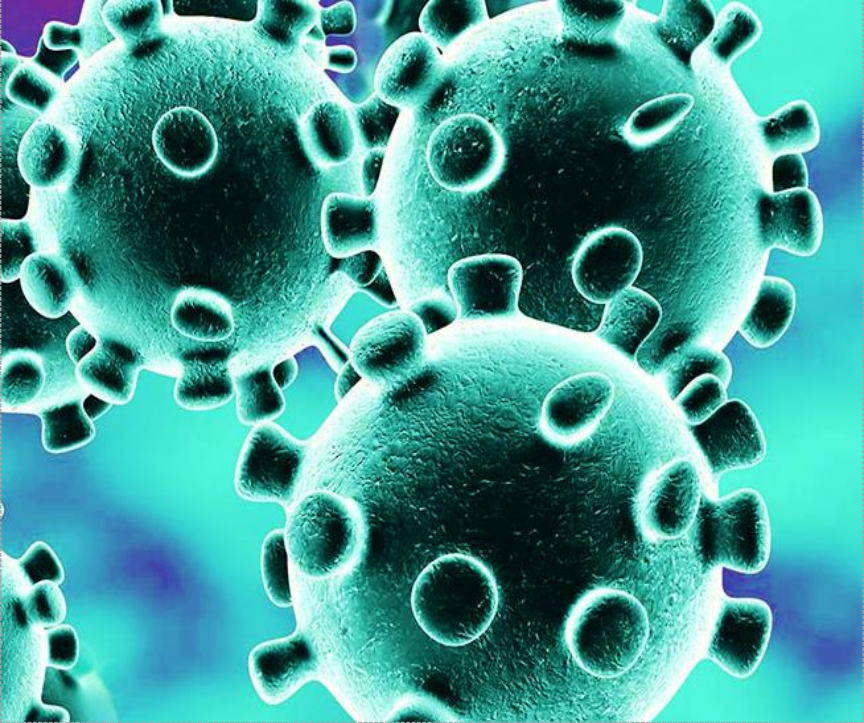
Venöz kompresyon sendromları, venöz yapıların herhangi bir sebeple dıştan baskıya uğramaları sonucunda meydana gelen venöz hipertansiyon, tromboz ve / veya venöz yetmezliğin sebep olduğu klinik bulgular topluluğudur. Genel olarak semptomların şiddeti ve etyolojisine göre cerrahi veya endovasküler tekniklerle tedavi edilerek hastaların yaşam kalitesi arttırılmaktadır.

6. Referanslar

1. White, J. M., & Comerota, A. J. (2017). Venous Compression Syndromes. *Vascular and endovascular surgery*, 51(3), 155–168. <https://doi.org/10.1177/1538574417697208>
2. Eliahou, R., Sosna, J., & Bloom, A. I. (2012). Between a rock and a hard place: clinical and imaging features of vascular compression syndromes. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 32(1), E33–E49. <https://doi.org/10.1148/rg.321115011>
3. Taheri, S. A., Williams, J., Powell, S., Cullen, J., Peer, R., Nowakowski, P., Boman, L., & Pisano, S. (1987). Iliocaval compression syndrome. *American journal of surgery*, 154(2), 169–172. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90172-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90172-3)
4. Hughes E. S. (1949). Venous obstruction in the upper extremity; Paget-Schroetter's syndrome; a review of 320 cases. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 88(2), 89–127.
5. Hohenfellner, M., Steinbach, F., Schultz-Lampel, D., Schantzen, W., Walter, K., Cramer, B. M., Thüroff, J. W., & Hohenfellner, R. (1991). The nutcracker syndrome: new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *The Journal of urology*, 146(3), 685–688. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37893-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37893-x)
6. Granata, A., Distefano, G., Sturiale, A., Figuera, M., Foti, P. V., Palmucci, S., & Basile, A. (2021). From Nutcracker Phenomenon to Nutcracker Syndrome: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 101. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010101>

7. Shin, J. I., Lee, J. S., & Kim, M. J. (2006). The prevalence, physical characteristics and diagnosis of nutcracker syndrome. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 32(3), 335–336. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.04.030>
8. He, Y., Wu, Z., Chen, S., Tian, L., Li, D., Li, M., Jin, W., & Zhang, H. (2014). Nutcracker syndrome--how well do we know it?. *Urology*, 83(1), 1217. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.08.033>
9. Polguj, M., Topol, M., & Majos, A. (2013). An unusual case of left venous renal entrapment syndrome: a new type of nutcracker phenomenon?. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, 35(3), 263–267. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-1027-7>
10. Hartung, O., Grisoli, D., Boufi, M., Marani, I., Hakam, Z., Barthelemy, P., & Alimi, Y. S. (2005). Endovascular stenting in the treatment of pelvic vein congestion caused by nutcracker syndrome: lessons learned from the first five cases. *Journal of vascular surgery*, 42(2), 275–280. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.03.052>
11. Basile, A., Tsetis, D., Calcara, G., Figuera, M., Patti, M. T., Ettorre, G. C., & Granata, A. (2007). Percutaneous nitinol stent implantation in the treatment of nutcracker syndrome in young adults. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 18(8), 1042–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.05.017>
12. Iwai, T., Sato, S., Yamada, T., Muraoka, Y., Sakurazawa, K., Kinoshita, H., Inoue, Y., Endo, M., Yoshida, T., & Suzuki, S. (1987). Popliteal vein entrapment caused by the third head of the gastrocnemius muscle. *The British journal of surgery*, 74(11), 1006–1008. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800741117>
13. Butros, S. R., Liu, R., Oliveira, G. R., Ganguli, S., & Kalva, S. (2013). Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *The British journal of radiology*, 86(1030), 20130284. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130284>
14. Chen, C. K., & Kolber, M. (2021). Venous popliteal entrapment syndrome. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(5), 1168–1171. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-292>

CHAPTER 47



**Fabry Disease
(Şennur Köse)**

Fabry Disease

Dr. Şennur Köse

Istanbul Education and Research Hospital

E-mail: drsennurkose@gmail.com

1. Introduction

Fabry disease (FD), an X-linked hereditary metabolic disease, was first reported by Fabry and Anderson in 1898 (Fabry, A., 1898; Anderson, W., 1898). FD is a rare, progressive, multi-organ involvement lysosomal storage disease. This disease is caused by the gradual accumulation of glycosphingolipids in various cells due to the deficiency or deficiency of the lysosomal enzyme α -galactosidase A (α -GAL A). Globotriaosylceramide (Gb3), which is caused by the deficiency or low activity of the alpha-galactosidase enzyme, gradually accumulates in all tissues and organs, especially in the heart, kidney, and nervous system. The clinic of the disease is variable, and the symptoms are nonspecific. Therefore, FD is often misdiagnosed or overlooked by clinicians. In a study, it was found that 25% of patients' diagnoses were overlooked and that there was an average of 13 years between the onset of the symptom and the diagnosis (Mehta et al. 2004). Renal failure, heart disease, and early stroke are the most important causes of mortality and morbidity in FD. Therefore, early diagnosis and prompt initiation to treatment help in preventing complications of this disease.

In 1898, Fabry and Anderson described small, red, purple maculopapular skin lesions (angiokeratoma corporis diffusum) that are characteristic of FD (Anderson, 1898, Fabry, 1898). Pompen stated in 1947 that FD is a multisystemic illness and that patients have abnormal vacuoles in their blood vessels (Pompen, et al., 1947). In 1963, Sweeley and Kliensky demonstrated the deposition of globotriaosylceramide in cells (Sweeley and Kliensky, 1963). In 1965, Opitz et al. showed X-linked recessive inheritance (Opitz, et al., 1965). In 1967, Brady et al. demonstrated ceramidetrihexosidase deficiency (α -GAL A) (Brady, et al., 1967 May). Kint (1970) found that patients' tissues were deficient in α -Galactosidase A (Kint, 1970). Kornreich et al. (1989) identified the nucleotide chain of the α -GLA gene (Kornreich, et al., 1989).

2. Genetic Analysis of the Fabry Disease

Fabry disease is caused by a complete or partial deficiency of α -Galactosidase A enzyme activity as a result of mutations in the GLA gene. The GLA gene is located on the X chromosome (Xq22.1), so FD is an X-linked disease. The GLA gene is responsible for the production of the α -GAL A enzyme. Glycolipids (GL-3/Gb3) accumulating in cell lysosomes are broken down by this enzyme. Mutations in the GLA gene cause FD. More than a thousand mutations have been identified in the GLA gene. Deficiency of this enzyme results in the progressive accumulation of the globotriaosylceramide (GL-3/Gb3) and deacylated form of globotriaosylceramide (Lyso-GL-3/Gb3) in body cells. Fat-like substances accumulate in blood vessels and tissues. This accumulation specifically affects vascular endothelial cells, neurons, cardiomyocytes, fibroblasts, kidney cells and results in organ dysfunction (Desnick, et al., 2001; Germain, 2010). On the other hand, deacylated globotriaosylceramide (Lyso-GL-3/Gb3) has cytotoxic, pro-inflammatory, and profibrotic effects (Desnick, et al., 2001).

There are two main phenotypes of this disease: (i) Type-1, classic type: symptoms appear during childhood or adolescence, (ii) Type-2, later-onset atypical type: symptoms appear at 30-40 years of age or older. Because some mutations change the enzyme to have very little or no activity, cause the type-1 classical subtype (Eng, et al., 1997; Shabbeer, et al., 2006), while others have little residual enzyme activity and type-2 subtype that starts later (von Scheidt, et al., 1991; Eng, et al., 1997; Nakao, et al., 2003).

3. Heredity and Epidemiology in Fabry Disease

Fabry disease occurs in all racial and ethnic populations. The actual incidence of FD may be higher than expected worldwide. Because the diagnosis is difficult and symptoms can be easily overlooked clinically due to atypical or oligosymptomatic forms (Spada, et al., 2006; Hwu, et al., 2009). The incidence of phenotype-1 (classical type) FD in the general population is estimated to be approximately one out of every 40,000 males. The later-onset phenotype-2 is more common, affecting around one in every 1,500 to 4,000 males (Spada, et al., 2006; Hwu, et al., 2009; Chien, et al., 2012). FD was more common among patients at high risks, such as cardiomyopathy, stroke, or end-stage renal disease (ESRD) with unknown etiology (Doheny et al., 2018; Linthorst, et al., 2010).

Because males have only one X chromosome, if they have an X chromosome with a GLA gene mutation, they are more homogeneously impacted. Males with X-linked FD pass the GLA gene mutation on to their

daughters, who become heterozygous for the disease, but sons are unaffected since they inherit their father's Y chromosome. Female heterozygotes have a 50% chance of passing the condition on to their children.

4. Clinical Manifestations of the Fabry Disease

The clinical symptoms of FD occur due to the accumulation of Gb3 caused by the lack of α -Gal A enzymatic activity. Patients with classical phenotypes with low enzyme activity levels (less than 3%) had significant GL-3/Gb3 glycolipid deposition, particularly in capillaries. The clinical symptoms of the disease begin in childhood or adolescence. Male relatives are more impacted than female relatives (Arends, et al., 2017). Patients with the later-onset phenotype have an average of 3-15% of enzyme activity and have an accumulation of GL-3/Gb3, but this is slow, and the disease is mild (Desnick, et al., 2001). Males have a normal childhood, but the disease manifests as severe heart, kidney, or brain disease after the third and fourth decade.

The symptoms and severity of organ involvement in FD depend on the percentage of enzymes of cells in which the with X-chromosomal inactivation, so disease severity in female carriers is variable and clinical symptoms are severe or asymptomatic and differ in each case (Dobrovolny, et al., 2005; Wilcox, et al., 2008; Echevarria, et al., 2016).

Acroparesthesias, neuropathic or limb pain may begin in males during childhood, while in female heterozygotes, burning in the hands and feet, severe numbness, Fabry crises (pain attacks provoked by exercise, weariness, stress, and/or fever may start in childhood or adolescence) (Burlina, et al., 2011).

Type-1 men and some women may experience hypohidrosis, that is, decrease in sweating, and temperature regulation is impaired in these patients.

Telangiectasias and angiokeratomas are often among the early findings of Fabry. Angiokeratomas manifest as a reddish, dark-blue rash on the skin. Lesions may be in the periumbilical regions or genitals of type-1 males. In general, type 2 patients do not have these skin lesions.

Corneal and lenticular opacities are detected due to abnormal glycolipid deposits in the eyes. Cornea verticillate, which does not cause vision problems, is a characteristic finding in FD, and whorl-like opacity due to glycolipid accumulation in the cornea can only be detected by an experienced ophthalmologist with this slit-lamp examination (Sher, et al., 1979; Desnick, et al., 2001). Anterior and posterior subcapsular cataracts can be seen.

Posterior subcapsular cataract (Fabry cataract) is a pathognomonic ocular finding in FD (Germain, 2010).

Gastrointestinal symptoms in FD are nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal cramps. The prevalence of gastrointestinal (GI) symptoms in patients with FD is uncertain. However, some studies have found a high prevalence of GI symptoms in children and female patients. Some registry studies showed that among the untreated patients included in the study, 60% of children and 50% of adult female patients had GI symptoms (Ramaswami, et al., 2006; Deegan, et al, 2018; Hopkin, et al., 20028).

Cardiac, renal, and cerebral diseases can occur with an increase in systemic GL-3/Gb3 accumulation in older age. 55% of patients with FD have renal involvement (Mehta, et al., 2009). Proteinuria is usually the initial sign and increased proteinuria is associated with the progression of renal disease and end-stage renal disease (Schiffmann, et al., 2009). The gradual deposition of GL-3/Gb3 in the kidney is responsible for renal pathological changes, particularly in glomerular endothelial cells, tubular epithelial cells, and podocytes (Najafian, et al., 2013; Tøndel, et al., 2008). Although kidney biopsy is not required in FD, light microscopy (vacuolization of podocytes, glomerular endothelial cells, and tubular epithelial cells) and electron microscopy are helpful in diagnosis. Type-1 males usually develop an increase in microalbuminuria in the 2nd decade of life and an increase in proteinuria in the 3rd and 4th decades of life. In all males and some females, overt proteinuria, and renal failure progress to end-stage renal disease over time. It results in death in untreated male patients without chronic hemodialysis or kidney transplantation. Renal disease usually develops in type-2 males in their fourth decade or later, and some patients do not develop renal failure (Meehan 2004). In type-1 female heterozygotes, renal disease is more variable. Only about 10-15% of type 1 females develop the renal disease (Meehan 2004). Renal disease is more variable in type-1 female heterozygotes. Only 10-15% of type 1 females develop renal disease. It is unknown what proportion of type 2 females develop renal disease (Arends, et al., 2017). Proteinuria, hematuria, lipiduria can be seen in complete urinalysis. In urine cytology, tubular epithelial cells and inclusions can be detected with Periodic acid-Schiff/Papanicolaou (PAS/PAP) stain. Gb3 can be measured in urine sediment (Desnick, et al., 2003; Ortiz, et al., 2008; Schiffmann, et al., 2009).

The cardiovascular involvements of FD are left ventricular hypertrophy, left ventricular systolic dysfunction and left ventricular diastolic dysfunction, heart rate instability, atrial and ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, heart valve insufficiency, and hypertension. FD has been diagnosed in 0.5–4% of patients with unexplained left ventricular hypertrophy (LVH) and in 3-

4% of patients with cryptogenic stroke referred to cardiology outpatient clinics with suspicion of cardioembolism (Palecek, et al., 2014; Rolfs, et al., 2005).

FD should be considered first in all strokes of unknown cause in young people (especially if the vertebrobasilar arterial system is involved or proteinuria). When the α -GLA gene mutation was examined in these patients, it was found in 4.9% (21/432) of males and 2.4% (7/289) of females (Laney, et al., 2013). Ischemic strokes and transient ischemic attacks are the most prevalent types of cerebrovascular events, however intracerebral hemorrhages, subarachnoid hemorrhage, microhemorrhages, cerebral vein thrombosis have also been reported in FD (Sims, et al., 2009).

5. Diagnostic Approach to the Fabry Disease

Physicians can diagnose the classic phenotype clinically. FD can be diagnosed with clinical symptoms such as burning hands and feet, episodic extremity pain, angiokeratomas, heat intolerance, hypohidrosis, and abdominal cramps. In the type-2 phenotype males, to diagnose the disease is difficult and maybe diagnosed when cardiac and/or renal, the cerebral disease becomes manifest in adulthood. Males with type-2 late-onset phenotype were diagnosed with FD through widespread screening in hemodialysis, cardiology, and stroke clinics (Doheny, et al., 2018).

GLA gene mutation analysis should be performed in female patients with suspected FD because enzyme levels in females are normal or close to normal and sensitivity is low. Urine Gb3 measurement can be used for diagnosis, especially in heterozygous females (95%). However, urine Gb3 measurement can be used to evaluate the response to therapy in patients receiving enzyme replacement therapy.

Measurement of α -Gal A enzyme activity in leukocytes in males with suspected FD is the gold standard because α -Gal A level is a test with high sensitivity and specificity in males. If this enzyme activity is found low, mutation analysis is recommended (Terry, et al., 2013).

If the leukocyte enzyme level is below 3%, FD is diagnosed, and genetic variant mutation analysis should be performed on the patient and their relatives (especially in females). If the enzyme level is between 3-35%, it may be an atypical variant and FD can be excluded if there is no mutation in genetic tests. However, if a new mutation is considered, Gb3 is investigated by organ biopsy. If the enzyme level is above 35%, FD can be excluded. Prenatal diagnosis is made by measuring alpha α -GAL A activity in fetal cells and chorionic villi by amniocentesis.

6. Overview of the Treatment of Fabry Disease

The clinical symptoms and treatment of FD vary depending on the condition of the organ affected by the disease. Treatment of FD is regulated as a replacement for the missing enzyme and symptomatic treatment.

a. Symptomatic Treatment:

Carbamazepine, gabapentin, and pregabalin can be used in the treatment of patients with neuropathic pain accompanying FD, but nonsteroidal anti-inflammatory drugs have no effect and narcotic analgesics cannot be used. Metoclopramide can be used for symptoms in patients with gastrointestinal system (GIS) involvement and complaints. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/angiotensin receptor blocker (ARB) therapy should be given to patients with renal involvement, proteinuria, and hypertension accompanying FD. Fabry patients with cardiac disease such as heart failure, arrhythmia, hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, angina should also be given standard treatment. Fabry patients with accompanying ischemic stroke should receive antiplatelet therapy.

b. Enzyme replacement therapy (ERT):

The missing enzyme is replaced in the treatment of FD. Two recombinant human α -GAL A enzymes are available for enzyme replacement therapy:

- i. Agalsidase alpha 0,2 mg/kg, intravenous (IV) infusion biweekly,
- ii. Agalsidase beta 1,0 mg/kg, intravenous (IV) infusion biweekly.

ERT should be initiated in phenotype 1 classic male Fabry patients with very low enzyme levels, regardless of clinical findings. In female carriers and atypical variants, enzyme replacement therapy is initiated if there are clinical findings and accumulation in biopsy (Eng, et al., 2006).

Many studies have shown that enzyme replacement therapy reduces the accumulation of Gb3 in tissues. It has been shown that enzyme replacement therapy reduces symptoms such as pain and gastrointestinal complaints and improves the patient's quality of life.

In many studies, enzyme replacement therapy has been shown to be effective in patients with stage 1-2 chronic kidney disease without overt proteinuria (<1gr/day), among patients with FD accompanying renal involvement, but it has not been shown to be effective in patients with stage 3 and overt proteinuria. Initiation of enzyme replacement therapy is not recommended in patients with eGFR <60 or proteinuria >1gr/day and those with kidney disease due to FD, except for the indication of non-renal

involvement. Renal transplantation can be performed in ESRD patients. Enzyme replacement therapy is not required after transplantation.

A newer oral drug, migalastat hydrochloride (150mg/day), is a chaperone that increases enzyme activity as it facilitates entry of the enzyme into lysosomes by binding and stabilizing mutant forms of α -Galactosidase. Migalastat therapy is cheaper and more practical than intravenous recombinant α -GAL A enzyme therapy. 30-50% of Fabry patients have the genetic variant suitable for pharmacological chaperone (migalastat) therapy, which is chaperone (migalastat) therapy is recommended as the first choice for these patients, but this therapy cannot be used in patients with eGFR <30 ml/min (Wu et al., 2011).

7. Conclusions

Fabry disease is a life-threatening genetic disease with progressive and multi-organ involvement. Early diagnosis and treatment are extremely important to prevent organ damage and improve the quality of life of patients. However, the diagnosis of the disease is delayed largely due to the lack of awareness among clinicians, the diversity and non-specificity of symptoms. Screening the families of individuals diagnosed with FD enables early diagnosis. FD should be considered in cases of unexplained chronic kidney illness, proteinuria, left ventricular hypertrophy of unknown etiology, stroke, neuropathic pain, unexplained gastrointestinal symptoms, heat-cold intolerance, and more especially angiokeratomas and corneal opacities.

8. References

- Mehta, A., Ricci, R., Widmer, U., Dehout, F., Garcia de Lorenzo, A., Kampmann, C., Linhart, A., Sunder-Plassmann, G., Ries, M., Beck, M. (2004 Mar.). "Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey," *Eur J Clin Invest*, vol. 34, no. 4, pp. 236-42.
- Anderson, W. (1898). "A case of angiokeratoma" *Br J Dermatol*, no. 18, p. 113-17.
- Fabry, J. (1898). "Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)" *Arch Derm Syph*, no. 43, p. 187-200.
- Pompen, M.R. and Wyers, H. (1947). "Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports," *Acta Medica Scandinavica*, no. 128, pp. 234-255.

- Sweeley A. and Klionsky, B. (1963 Sep.). "Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis And Partial Characterization of a Novel Glycolipid," *J Biol Chem*, no. 238, pp. 3148-50.
- Opitz, J.M., Stiles, F.C., Wise, D., Race, R.R., Sanger, R., Von Gemmingen G.R. and Kierland, R.R., Cross E.G. and [De Groot](#) W.P. (1965). "The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus.," *Am J Hum Genet.*, no. 17, pp. 325-42.
- Brady, R., Gal, A., Bradley, R., Martensson, E., Warsha, A., and Laster, L. (1967 May.). "Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency," *N Engl J Med*, cilt 25, no. 276(21), pp. 1163-7.
- Kint, J. (1970). "The Enzyme Defect in Fabry's Disease," *Nature*, no. 227, p. 1173.
- Kornreich, R., Desnick R. and Bishop, D. (1989). "Nucleotide sequence of the human α -galactosidase A gene," *Nucleic Acids Res*, no. 17, pp. 3301-3302.
- Desnick, R., Ioannou Y., and Eng, C. (2001). "alfa-galactosidase A deficiency: Fabry disease," *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, New York, McGraw Hill, p. 3733-3774.
- Germain, D. (2010 Nov.). "Fabry disease," *Orphanet J Rare Dis.*, no. 22, pp. 5-30.
- Ramaswami, U., Whybra, C., Parini, R., Pintos-Morell, G., Mehta, A., Sunder-Plassmann, G., Widmer, U., Beck, M. (2006 Jan). FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 95(1):86-92.
- Deegan, P.B., Baehner, A.F., Barba Romero, M.A., Hughes, D.A., Kampmann, C., Beck, M. (2006 Apr). European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 43(4):347-52.
- Hopkin, R.J., Bissler, J., Banikazemi, M., Clarke, L., Eng, C.M., Germain, D.P., Lemay, R., Tylki-Szymanska, A., Wilcox, W.R.. (2008). Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* Nov;64(5):550-5.

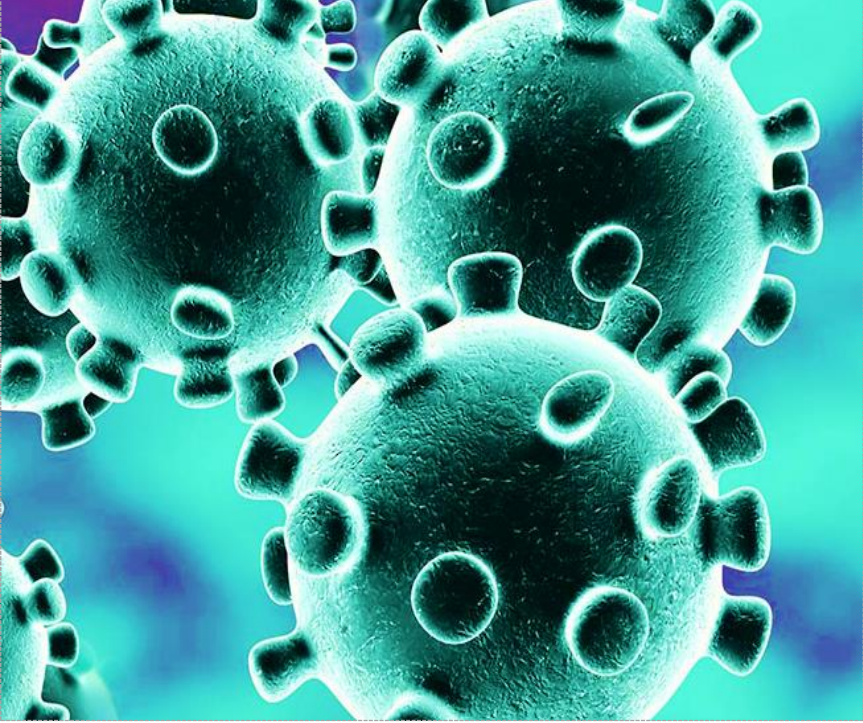
- Eng, M., Ashley, G., Burgert, T., Enriquez, A., D'Souza M. and Desnick, R. (1997 Mar.). "Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes," *Molecular medicine*, cilt 3, no. 3, pp. 174-182.
- Shabbeer, J., Yasuda, M., Benson, S., and Desnick, R. (2006). "Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations," *Hum Genomics*, no. 2, pp. 297-309.
- von Scheidt, W., Eng, C., Fitzmaurice, T., Erdmann, E., Hübner, G., Olsen, E., Christomanou, H., Kandolf, R., Bishop D. and Desnick, R. (1991 Feb.). "An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium," *N Engl J Med*, cilt 7, no. 324(6), pp. 395-9.
- Nakao, S., Kodama, C., Takenaka, T., Tanaka, A., Yasumoto, Y., Yoshida, A., Kanzaki, T., Enriquez, A., Eng, C., Tanaka, H., Tei, C. and Desnick, R. (2003). "Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype," *Kidney Int*, cilt 64, pp. 801-807.
- Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M., Tukel, T., Thiagarajan, G., Sakuraba, H., Ponzzone, A. and Desnick, R. (2006 Jul.). "High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening," *Am J Hum Genet*, cilt 79, no. 1, pp. 31-40.
- Hwu, W., Chien, Y., Lee, N., Chiang, S., Dobrovolny, R., Huang, A., Yeh, H., Chao, M., Lin, S., Kitagawa, T., Desnick, R. and Hsu, L. (2009 Oct.). "Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A)," *Hum Mutat*, cilt 30, no. 10, pp. 1397-405.
- Chien, Y., Lee, N., Chiang, S., Desnick R. and Hwu, W. (2012 Jul.). "Fabry disease: incidence of the common later-onset α -galactosidase A IVS4+919G→A mutation in Taiwanese newborns--superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations.," *Mol Med*, cilt 18, no. 1, pp. 780-4.
- Doheny, D., Srinivasan, R., Pagant, S., Chen, B., Yasuda, M., and Desnick, R. (2018 Apr.). "Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017," *J Med Genet*, cilt 55, no. 4, pp. 261-268.

- Linthorst, G., Bouwman, M., Wijburg, F., Aerts, J., Poorthuis, B. and Hollak, C. (2010 Apr.). "Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review," *J Med Genet*, cilt 47, no. 4, pp. 217-22.
- Arends, M., Wanner, C., Hughes, D., Mehta, A., Oder, D., Watkinson, O., Elliott, P., Linthorst, G., Wijburg, F., Biegstraaten, M. and Hollak, C. (2017 May.). "Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study," *J Am Soc Nephrol*, cilt 28, no. 5, pp. 1631-1641.
- Dobrovolny, R., Dvorakova, L., Ledvinova, J., Magage, S., Bultas, J., Lubanda, J., Elleder, M., Karetova, D., Pavlikova, M. and Hrebicek, M. (2005 Aug.). "Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population," *J Mol Med (Berl)*, cilt 83, no. 8, pp. 647-54.
- Wilcox, W., Oliveira, J., Hopkin, R., Ortiz, A., Banikazemi, M., Feldt-Rasmussen, U., Sims, K., Waldek, S., Pastores, G., Lee, P., Eng, C., Marodi, L., Stanford, K., Breunig, F., Wanner, C., Warnock, D., Lemay, R. and Germain, D. (2008 Feb.). "Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry," *Mol Genet Metab*, cilt 93, no. 2, pp. 112-28.
- Echevarria, L., Benistan, K., Toussaint, A., Dubourg, O., Hagege, A., Eladari, D., Jabbour, F., Beldjord, C., De Mazancourt, P. and Germain, D. (2016 Jan.). "X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease," *Clin Genet*, cilt 98, no. 1, pp. 44-54.
- Burlina, A., Sims, K., Politei, J., Bennett, G., Baron, R., Sommer, C., Møller, A. and Hilz, M. (2011 May.). "Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel," *BMC Neurol*, cilt 27, p. 11:61.
- Sher, N., Letson, R., and Desnick, R. (1979 Apr.). "The ocular manifestations in Fabry's disease," *Arch Ophthalmol*, cilt 97, no. 4, pp. 671-6.
- Mehta, A., Beck, M., Elliott, P., Giugliani, R., Linhart, A., Sunder-Plassmann, G., Schiffmann, R., Barbey, F., Ries, M. and Clarke, J. (2009 Dec.). "Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data," *Lancet*, cilt 374(9706), no. 12, pp. 1986-96.

- Schiffmann, R., Warnock, D., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G., Packman, S., Sorensen, S. Wilcox, W. and Desnick, R. (2009 Jul.). "Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy," *Nephrol Dial Transplant*, cilt 24, no. 7, pp. 2102-11.
- Najafian, B., Mauer, H., Hopkin, R. and Svarstad, E. (2013 May.). "Renal complications of Fabry disease in children," *Pediatr Nephrol*, cilt 28, no. 5, pp. 679-87.
- Tøndel, L. Bostad, A. Hirth and Svarstad, E. (2008 May.). "Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria," *Am J Kidney Dis*, cilt 51, no. 5, pp. 767-76.
- Desnick, R., Brady, R., Barranger, J., Collins, A., Germain, D., Goldman, M., Grabowski, G., Packman, S., and Wilcox, W. (2003 Feb.). "Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy," *Ann Intern Med*, cilt 18, no. 138(4), pp. 338-46.
- Ortiz, A., Oliveira, J., Waldek, S., Warnock, D., Cianciaruso B. and Wanner, C. (2008 May.). "Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy," *Nephrol Dial Transplant*, cilt 23, no. 5, pp. 1600-7.
- Palecek, T., Honzikova, J., Poupetova, H., Vlaskova, H., Kuchynka, P., Golan, L., Magage S. and Linhart, A. (2014 May.). "Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS)," *J Inherit Metab Dis*, cilt 37, no. 3, pp. 455-60.
- Rolfs, A., Böttcher, T., Zschesche, M., Morris, P., Winchester, B., Bauer, P., Walter, U., Mix, E., Löhr, M., Harzer, K., Strauss, U., Pahnke, J., Grossmann A. and Benecke, R. (2005 Nov.). "Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study," *Lancet*, cilt 19, no. 366(9499), pp. 1794-6.
- Laney, D., Bennett, R., Clarke, V., Fox, A., Hopkin, R., Johnson, J., O'Rourke, E., Sims K. and Walter, G., (2013 Oct.). "Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors," *J Genet Couns*, cilt 22, no. 5, pp. 555-64.
- Sims, K., Politei, J., Banikazemi, M. and Lee, P. (2009 Mar.). "Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry," *Stroke*, cilt 40, no. 3, pp. 788-94.

- Terryn, W., Cochat, P., Froissart, R., Ortiz, A., Pirson, Y., Poppe, B., Serra, A., Van Biesen, W., Vanholder, R. and Wanner, C. (2013 Mar.). "Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice," *Nephrol Dial Transplant*, cilt 28, no. 3, pp. 505-17.
- Eng, C., Germain, D., Banikazemi, M., Warnock, D., Wanner, C., Hopkin, R., Bultas, J., Lee, P., Sims, K., Brodie, S., Pastores, G., Strotmann J. and Wilcox, W. (2006 Sep.). "Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement," *Genet Med*, cilt 8, no. 9, pp. 539-48.
- Wu, X., Katz, E., Della Valle, M.C., Mascioli, K., Flanagan, J.J., Castelli, J.P., Schiffmann, R., Boudes, P., Lockhart, D.J., Valenzano, K.J., Benjamin, E.R.. (2011 Aug). A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of α -galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease. *Hum Mutat*. 32(8):965-77.

CHAPTER 48



**Genel Hasta Bakımında Psikososyal Hemşirelik
Yaklaşımının Değerlendirilmesi: Sistemik Derleme
(Şefika Yıldırım, Birgül Özkan)**

Genel Hasta Bakımında Psikososyal Hemşirelik Yaklaşımının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme

Şefika Yıldırım¹, Birgül Özkan²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı,

E-mail: sefika_yildirim@yahoo.com

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı,

E-mail: bozkan@ybu.edu.tr

Özet

Günümüzde hastaların fiziksel gereksinimlerinin yanında psikolojik gereksinimlerinin de önemli olduğu görülmektedir. Genel hasta bakımında, bakım ortamları yönetiminde psikososyal hemşireliğin rolünün önemi büyüktür.

Hemşirelerin, hastaların sadece fiziksel gereksinimlerini değil, aynı zamanda da psikolojik, sosyal ve spiritüel yönden de ihtiyaçlarının karşılanması için hemşirelik uygulamalarında, hastalara holistik bir bakım anlayışı sunulmalıdır. Hemşireler, hasta ve ailesine bakım verirken, psikososyal bakım sağlamada etkin rol almaktadır.

Sağlık çalışanlarında, hasta ile en çok temas halinde bulunan ve hasta ve ailesini bir bütün olarak daha iyi değerlendirebilecek olan kişiler, hemşirelerdir. Genel hasta bakımında psikososyal hemşirelik; hastanın ve ailesinin baş etme becerilerini ortaya çıkarmada, hastanın tedaviye uyumunu artırmada önemlidir.

Anahtar Kelimeler: psikososyal hemşirelik; psikososyal bakım; hemşirelik.

Abstact

At present, it's seen that the psychological needs of the patients are important as well as their physical needs. In general patient care, the role of psychosocial nursing in the management of care settings is of great importance.

In order to meet not only the physical needs of the patients, but also the psychological, social and spiritual needs of the nurses, a holistic care should

be offered to the patients in nursing practices. Nurses play an active role in providing psychosocial care while giving care to patients and their families.

Among the healthcare professionals, nurses are the persons who are in contact with the patient the most and who can better evaluate the patients and their family as a whole. Psychosocial nursing in general patient care; It is important in revealing the coping skills of the patients and their family and in increasing the patient's compliance with the treatment.

Keywords: psychosocial nursing; psychosocial care; nursing.

Bu çalışma, 15-17 Aralık 2021 tarihinde yapılan Uluslararası Gazi Sağlık Bilimleri Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

1. Giriş

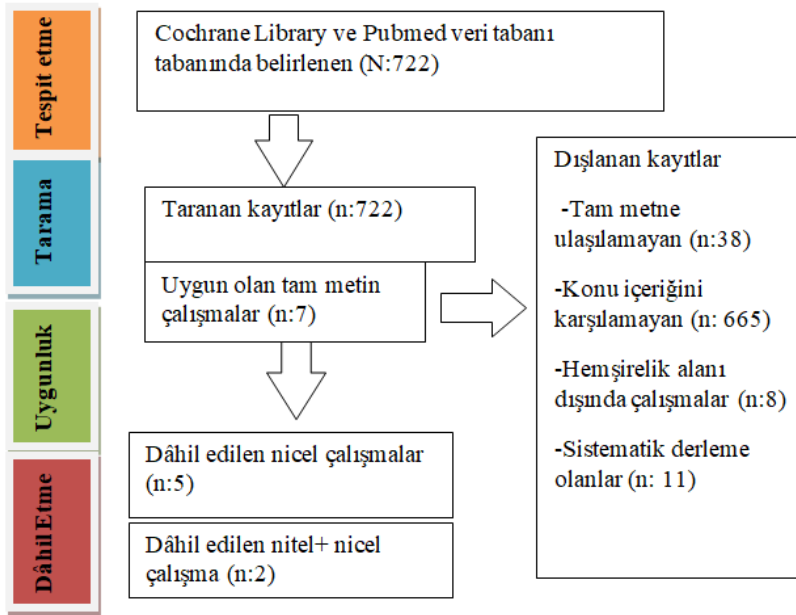
Sağlığın tanımında bireylerin fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halinden söz edilir. Bu kavramların birbiri ile olan uyumu ve bütün olarak değerlendirilmesi gerekir (Blinderman ve ark., 2008; Townsend, 2016; Çam ve ark., 2014). Bu alanların herhangi birinde bir bozulma hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Araştırmalara bakıldığında fiziksel hastalığı olan bireylerde psikososyal sorunların ve psikiyatrik bozuklukların daha fazla olduğu görülmüştür (Çam O ve ark., 2014; Blinderman ve ark., 2008). "Psikososyal", sosyal faktörlerin ve bireysel düşünce ve davranışların birbirleriyle olan ilişkileri ile ilgili bir terimdir. Psikososyal sağlık, kişinin ruhsal, duygusal ve sosyal alanlarda sağlıklı olmasının önemini ifade eder (Arulappan J, 2016). Psikososyal sağlık, tıp alanında uzun bir zaman önemsenmemektedir. İlk zamanlarda ilaçların hastalığı iyileştirdiği inancı vardı. Ancak günümüzde, sağlıklı bir zihin ve mutlu bir kalbin birçok hastalığın önlenmesi için çok önemli olduğunu belirten kanıtlar bulunmaktadır (Arulappan J, 2016). Hemşirelik mesleği hastaların bakım verme gereksinimlerini karşılamaya odaklanan ama gelişim ve değişim içinde olan bir meslektir (Yıldırım ve Gürkan, 2010). Hemşirelerin sadece hastaların fiziksel ihtiyaçlarını değil, aynı zamanda psikolojik, sosyal, manevi ve çevresel ihtiyaçlarını da ele almaları gerektiği için hemşirelik uygulamasının bütüncül bakım kavramına dayandığı evrensel olarak kabul edilmektedir (Priest Hm, 2005; Zambroski, 2004). Hemşirelik bakımı bireyin sağlığının korunması ve geliştirilmesi, iyilik halinin sürdürülmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için yapılan tüm müdahalelerdir (Velioğlu P, 1999). Hemşireler hastalarla doğrudan temas halindedir ve psikososyal bakım sağlamak için en iyi konumdadır. Psikososyal bakım sağlanmasının etkisi, hemşirelerin anlayışlarına, bilgisine ve bunu sağlamadaki yeterliliklerine bağlıdır (Legg, 2011). Hemşirelerin problemleri saptama ve etkili müdahale uygulamalara karar verme becerisine sahip olması ile hastada pozitif çıktılar olmasına

ve hemşire memnuniyetini arttırmasına yardımcı olur (Martinezve ark., 2014; Sibinga ve ark., 2008; Gorman ve Sultan, 2014). Psikososyal bakım, hastalıkla birlikte ortaya çıkan yaşam krizlerini, sağlık bakım ihtiyaçlarını karşılamakta zorluk yaşayan, hastalığın duygusal yüküyle baş edemeyen hastalarda destek olmak için uygulanan hemşirelik girişimidir (Hayfron ve ark., 2020; Gorman ve Sultan, 2014). Psikososyal bakım rutin tedavi ve bakımdan ayrı düşünülmemesi gereken ve bakımın önemli bir parçası olsa da hemşireler için genellikle rutin uygulamaya entegre edilmesi oldukça zor olabilmektedir (Kocaman N, 2005; Legg, 2011; Rodriguez ve ark., 2010). Ancak hemşirenin herhangi bir fiziksel hastalığı bulunan bireylere bakım verebilmesi için hastanın hastalığa verdiği anlamı bilmesi, hastalığa karşı vermiş olduğu tepkileri anlayabilmesi ve psikososyal sorunlara yol açabilecek risk faktörlerini ayırt edebilmesi ve diğer psikososyal becerilerinin gelişmiş olması gerekmektedir (Townsend, 2016; Kocaman N, 2008). Hastalıkların ve tedavisinin, uzun süreli ve yorucu olması, zaman içinde kişilerde psikososyal bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Üzüntü, öfke, ümitsizlik, ağlama, endişe, korku, içe kapanma, aile ve iş yaşantısına ilişkin rol kaybı, öz güvende azalma, ölüm korkusu, bağımlı olma endişesi, beden imajında bozulma, depresyon, sosyal izolasyon, kronik hastalıklara eşlik eden psikolojik belirtilerin etkenlerindedir (Akdemir ve Bostanoğlu, 2011). Psikososyal bakım verirken hemşirelerin rolü, hasta ve ailesinin yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlamasına yardım etmek ve hasta ve ailesinin başa çıkma becerilerinin geliştirilerek hastalığa uyum sağlamalarını arttırmaktır.

Yaşantımıza beklemediğimiz anda gelen bu hastalıklar, insanların yaşamında zorlayıcı deneyimlerdir. Çoğu hasta için beklenmedik olan bu hastalık durumu, stres yaratan olay olarak algılanır ve baş etmede bireyi zorlar. Hastalık durumuna karşı oluşan bu psikososyal tepkilere karşı, hastanın psikolojik olarak bütünlüğünü korumak için uygun bir formül yoktur. Hastanın, oluşan bu hastalığa tepkisini ve psikolojik yanıtını kişiye özgü olarak değerlendirmek gerekmektedir. Aynı zamanda, benzer hastalıklara sahip olan hastaların tepkileri de birbirinden çok farklı olabilir, çünkü bu tepkileri etkileyen çok çeşitli faktörler vardır. Bu tepkiler, hastanın fiziksel, duygusal, sosyal, ailesel ve geçmiş deneyimlerine göre şekillenir. Sağlık çalışanlarının, fiziksel hastalığı olan bu kişinin, tepkilerini anlayabilmesi ve etkileyen faktörleri bilerek hastayı ve ailesini değerlendirmesi daha bütüncül bir yaklaşım olacaktır (Lally ve ark., 2020; Bekelman ve ark., 2018; Turner ve ark., 2011; Kocaman N, 2008; Townsend, 2016).

2. Yöntem

Bu araştırma, genel hasta bakımında psikososyal hemşireliğin önemini içeren araştırmaların sonuçlarını incelemek amacıyla yapılmıştır. Cochrane Library ve Pubmed veri tabanlarında 2011-2021 yıllarında yayınlanmış olan “psychosocial care”, “psychosocial nursing” and “nursing” anahtar kelimeleri girilerek hemşirelik araştırmaları incelenmiştir. Tarama sonucunda 722 çalışmaya ulaşılmıştır. Araştırma kriterlerine uyan 7 çalışma incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak tam metine ulaşılan makaleler incelenmiştir. Veriler genel hasta bakımında psikososyal hemşireliğin önemini içeren araştırmaların olması açıklayacak şekilde sunulmuştur. Dahil edilme ve dışlanma ölçütlerine göre belirlene ve yayın tekrarı olan araştırmalar belirlendikten sonra araştırma dışı bırakılmış ve konunun dışına çıkan araştırmalar çıkartılarak araştırma kriterlerine uyan ve ulaşılabilir olan Cochrane Library (n=1), PubMed (n=6) veri tabanlarında toplamda 7 çalışma, araştırmanın örneklemini oluşturmuş ve araştırma için incelenmiştir. Veriler PRISMA bildirim kontrol listesine göre metodolojik açıdan düzenlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. PRISMA Bildirimi Akış Şeması (Moher vd., 2009)

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Araştırmanın tam metnine ulaşılabilmesi
- Araştırmaların hemşirelik alanında olması
- Araştırmada farklı veri tabanlarından erişilmiş olanlardan birinin kabul edilmesi
- Araştırmanın 2011-2021 tarihleri arasında yapılmış olması

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Araştırmanın belirlenen tarihler (2011-2021) dışında yapılması
- Araştırmanın hemşirelik alanı dışında yapılmış olması
- Araştırmanın açık erişiminin olmaması ve tam metnine ulaşılabilmesi

Araştırmanın Etik Yönü: araştırmacı tarafından belirlenen kriterlere göre, veri tabanlarından tüm araştırmacılara açık olan verilere erişilerek sağlanması sebebiyle etik kurul iznine başvurulmamıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları: çalışmamızla ilgili literatüre göre yapılan araştırmaların hepsinin psikososyal hemşirelik ile ilgili anahtar kelimelerin belirtilmemiş olması, Cochrane Library ve Pubmed veri tabanındaki bazı çalışmalarda erişim engelinin olması, çalışmamıza ait sınırlılıklar olarak belirlenmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi: Veriler PRISMA bildirim kontrol listesine göre metadolojik olarak düzenlenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde sayı ve yüzdeler tanımları yapılmıştır. Çalışma analizi, araştırmacıların tam metnine ulaşılabilen makaleleri gözden geçirerek değerlendirmesi şeklinde yapılmıştır. Tüm veriler araştırma kriterlerine göre oluşturulan kontrol listesine uygun olarak, araştırmacılar tarafından gözden geçirilmiştir.

3. Bulgular

Sistemik derlemeye dâhil edilen araştırmaların 5'i randomize kontrollü çalışmadır, 2'si hem nitel hem nicel çalışma olarak yapılmıştır. Çalışma kapsamına alınan araştırmaların tam metine ulaşma kriterine uygun olarak 38 çalışmanın tam metnine ulaşılabilmesi nedeniyle 7 çalışma incelenmiştir. Tablo 1'de Cochrane Library ve Pubmed veri tabanındaki çalışmaların özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Genel hasta bakımında psikososyal hemşirelik yaklaşımının değerlendirilmesi

ARAŞTIRMAADI	YAZAR YIL	ÖRNEKLEM GRUBU VE YÖNTEM	ARAŞTIRMA AMACI	ARAŞTIRMA SONUCU
CaringGuidance™ Meme Kanseri Teşhisi Sonrası Sıkıntıyı Azaltmak için e-Sağlık Psikoeğitim Müdahalesi	Lally ve ark. (2020)	Amerika, Yeni meme kanseri teşhisi konan 100 kadın RKÇ	Web tabanlı, psikoeğitim yeni kanser tanısı alan kadınlara etkisini incelenmesi	Hastalara başlangıçta ve 1., 2., 3. aylarda uygulanan ölçeklere göre, 2. ve 3. aylarda depresif belirtilerin anlamlı olarak azaldığı sonucuna varılmıştır.
İşbirlikçi Bakım ve Rutin Bakımın, Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Sağlık Durumuna Etkisi: (CASA)	Bekelman ve ark. (2018)	Amerika, Kalp yetmezliği olan 314 ayaktan hasta RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma	Kalp yetmezliği olan hastalarda, psikososyal bakımın etkinliğinin incelenmesi	Depresif semptomlarda 6 ayda düzelleme olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak semptomlarda veya hastaneye yatış sayısında iyileşme gözlenmedi
HIV ile yaşayan Ganalı adölesanların bakımında yer alan sağlık hizmeti sağlayıcılarının deneyimleri	Hayfron-Benjamin ve ark. (2020)	Gana'da Bir Eğitim Hastanesi'ndeki 28 sağlık çalışanı Nicel+nitel çalışma	HIV tedavisi alan ergenler ile sağlık çalışanlarını psikososyal bakım yönünden incelenmesi	HIV bakımına yönelik eğitimin, sağlık çalışanlarının, bilgi, beceri ve güvenini artırmada etkili olduğu, ve ergenlerin psikososyal bakım ihtiyaçlarının olduğu sonucuna varılmıştır
Adolesan ve Genç Erişkin Hematopoetik Hücre Nakli Hastalarına Psikososyal Bakım	Cooke ve ark. (2012)	Amerika, 282 Transplant hastasının, bir alt kümesi olan 24 hasta Nicel+nitel çalışma	Hastaneye yatıştan 3, 6 ve 12 ay sonra hastalara verilen psikososyal desteğin etkisinin incelenmesi	Hastaların bilgi ve psikososyal bakım ihtiyaçları için (cinsellik, eğitim, psikolojik destek, bağımlılık, aile vb.) eğitimli personele ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.
Erken kanser bakımında hemşire navigatörler: randomize, kontrollü bir çalışma	Wagner ve ark. (2014)	Amerika, Kanser teşhisi konan 251 yetişkin RKÇ	Psikososyal bakımın yaşam kalitesine etkisi	Hastalar emosyonel ve kendine güven bakımından daha iyi hissettiklerini bildirdiler
Radyoterapi gören kanser hastalarına psikososyal müdahalenin faydaları	Guo ve ark. (2013)	Çin, Radyoterapi alan 178 yetişkin RKÇ	Hastalarda psikososyal bakımın etkinliğinin incelenmesi	Hastaların, ruhsal ve yaşam kalitesi bakımından olumlu etkilendiği sonucuna varılmıştır.
Prostat kanserinden kurtulanlara psikososyal danışmanlık ve eğitim müdahalesi	Badger ve ark. (2013)	Amerika, Prostat kanserinden kurtulan 71 yetişkin RKÇ	Hastalara verilen psikososyal desteğin etkisinin incelenmesi	Depresyon, ve stress belirtilerinde azalma olduğu sonucuna varılmıştır.

Genellikle, yaygın olarak çoğu erkekte prostat kanseri ve çoğu kadında ise meme kanseri öyküsü bulunmaktadır. Ancak rektum veya akciğer kanseri gibi farklı kanser tanı ve tedavileri de bulunan hastaların sayısı da oldukça yüksektir. Kanser tanısı alan bireyler tedavileri ve yaşam süreçleri ile ilgili önemli zorluklar yaşamaktadırlar. Sağlığın olumsuz etkilenmesine bağlı fiziksel zorlukların yanında, ruhsal olarak da önemli sıkıntılar yaşamaktadır. Yaşanılan ruhsal sıkıntıların arasında genel olarak korku, depresyon, yorgunluk, anksiyete gibi belirtiler bulunmaktadır, bu durum hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir. Hastalara sunulan sağlık hizmetinde sadece tıbbi tedavinin verilmesi yeterli olmadığı, kanser hastalarının psikososyal desteğe de ihtiyacı olduğu unutulmamalıdır (Zabora et. Al 2001; DeSantis et.al 2017; Acquati ve Kayser, 2017; Faul, 2010; Linden et.al. 2012; Burgess et.al. 2005; Tojal ve Costa, 2015). Hastalara verilen psikososyal destek yüz yüze olabildiği gibi, çeşitli sebeplerle veya kurumsal nedenlerle sık hastaneye gelemeyen hastaların hem takibi hem de psikolojik olarak da desteklenebilmesi için telefon ile yapılan görüşmelerin etkinliğinin de oldukça yüksek olduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir. Badger ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada, prostat kanseri tedavisi gören hastalarda, onkoloji alanında uzman bir hemşire ve bir sosyal hizmet uzmanı tarafından yapılan psikososyal destek amacıyla yapılan seanslar sonunda, depresyon, olumsuz duygulanım ve stres durumlarında önemli ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir (Badger ve ark., 2013). Yine Lally ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, yeni meme kanseri tanısı alan kadınlarda, telefon görüşmelerinin yanında web tabanlı psiko eğitim verilmesi amaçlanmıştır ve araştırmaya katılan hastaların depresif belirtilerinde ilk başlarda belirgin bir farklılık görülmemesine rağmen, ikinci aydan itibaren depresif belirtilerde önemli düşüşler olduğu saptanmıştır (Lally ve ark., 2020). Wagner ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada, yakın zamanda primer meme, kolorektal veya akciğer kanseri teşhisi konan yetişkinlerde, psiko eğitim alan hemşireler tarafından haftalık olarak telefon görüşmeleri yapılarak, sıkıntılarını bildiren hastalar, hemşireler tarafından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere dayanarak da belirli hedefler ve eylem planları, hastalarla iş birliği yapılarak gerçekleştirilmiştir. Bunlar genellikle, fiziksel ve sosyal aktiviteyi artırma, tıbbi tedavi ve randevularına katılımlarını destekleme şeklinde planlanmıştır ve hastaların emosyonel olarak kendilerini daha iyi hissettikleri ve bakımlarına daha çok katıldıkları görülmüştür (Wagner ve ark., 2013).

Ayrıca, radyasyon tedavisi alan pek çok kanserli hasta bulunmaktadır. Bu hastalarda depresyon ve anksiyeteye bağlı olarak yaşam kalitesinde (genel sağlık durumu, fiziksel ve duygusal işlevsellik, ağrı, uykusuzluk gibi) önemli azalmalar görülmektedir (Brix ve ark., 2010). Guo ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada, radyasyon tedavisi alan kanserli hastalara, psikoterapi

teknikleri konusunda eğitim almış hemşire ve diğer sağlık çalışanları tarafından psikososyal destek verilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, hastaların depresyon ve anksiyete değerlerinde düşüş olduğu sonucuna varılmıştır (Guo ve ark., 2013).

Onkoloji hastalarının deneyimi dışında, hematopoetik kök hücre transplantasyonu (kemik iliği nakli) sonrasında, transplant yapılan hastalarda, uzun süreli psikolojik sıkıntı, yoğun ve karmaşık duygular oluşmaktadır. Cooke ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada, nakil sonrası uyum ve bunu yarattığı psikolojik sıkıntılar hastada büyük baskı yaratmaktadır. Bu sıkıntılar arasında depresyon, anksiyete, deliryum, travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) ve cinsel işlev bozukluğu gibi bir dizi psikolojik sorun bildirilmektedir (Cooke ve ark., 2009; Wells, Booth-Jones ve Jacobsen, 2009). Hematopoietik Hücre Nakli olan hastaların, hastaneye yatıştan 3, 6 ve 12 ay sonra standart bir eğitim müdahalesinin, yaşam kalitesi sonuçları üzerindeki etkilerinin hemşirelerin yüz yüze ve telefon ile verdiği psikososyal desteğin hastalarda olumlu yönde etkisi olduğu ve ailesiyle paylaşmadığı sıkıntıları sağlık çalışanlarıyla paylaştığı sonucuna varılmıştır (Cooke ve ark., 2009).

Yapılan psikososyal destek araştırmalarında kanser hastalarının yanında, çeşitli tanıları olan diğer hastalarda etkili olduğu görülmüştür. Kardiyolojik sorunları olan hastalarda da benzer psikososyal destek verildiği Bekelman ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada, kronik kalp yetmezliği olan hastaların yaşadıkları fiziksel sağlık sorunları nedeniyle ruhsal olarak da etkilendikleri için psikososyal bakım almalarını destekleyen bir çalışma amaçlamışlardır. Hastaların fiziksel semptomları ve tedavileri değerlendirilmiştir. Bunun yanında, telefonla da psikososyal destek sağlanmıştır. Böylece hastalarda depresyon ve anksiyete düzeylerinde azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Bekelman ve ark., 2018).

Hayfron ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, HIV tanısı alan ergenlerin psikososyal bakıma olan ihtiyaçlarını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Sağlık çalışanları çalışma öncesinde yeterli bilgi ve beceriye sahip olmadıklarını düşündükleri görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, ergenlerin yaşadıkları durumla ilgili hem eğitime hem psikososyal desteğe ihtiyaçları olduğu hem de sağlık çalışanlarının HIV önleme, bakım, tedavi ve psikososyal destek bakımından kendilerine güven ve bilgi birikimlerinin arttığını ifade ettikleri sonucuna varılmıştır (Hayfron ve ark., 2020).

4. Tartışma

Hemşirelik mesleği hastaların bakım verme gereksinimlerini karşılamaya odaklanan aynı zamanda da gelişim ve değişim içinde olan bir meslektir

(Yıldırım ve Gürkan, 2010). Hemşirelerin sadece hastaların fiziksel ihtiyaçlarını değil, aynı zamanda psikolojik, sosyal, manevi ve çevresel ihtiyaçlarını da ele almaları gerektiği için hemşirelik uygulamasının bütüncül bakım kavramına dayandığı evrensel olarak kabul edilmektedir (Townsend, 2013). Psikososyal bakım, hastalık sebebiyle ortaya çıkan fiziksel zorlukların dışında, hasta oluşan duygusal yükün de farkına varılması ve destek verilmesini içermektedir (Gorman ve Sultan, 2014). Hastaların tıbbi tedavilerinin karşılanması ile birlikte psikososyal bakım verilmesinin, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artırdığı yapılan araştırmalarla desteklenmektedir.

Yapılan çalışmalarda genellikle kanser hastalarının yaşadıkları depresyon ve anksiyete gibi belirtiler üzerinde durulmuştur. Kanser hastalarda yarattığı olumsuz ruh halinin fiziksel semptomların yanında, hastalığın kötü prognoz seyretme ihtimali, nüks etme ihtimali gibi nedenler sebebiyle, hastaların hastaneden ayrıldıktan sonra da hem fiziksel hem ruhsal olarak desteğe ihtiyaçları olmaktadır (Maass ve ark., 2015; Lam ve ark. 2011). Özellikle kanser tanısı olan kadınlarda, hastalığın zor bir süreç olmasının yanında beden imajını ve benlik saygısını etkilemektedir. Hastalarda, fiziksel görüntülerinde değişiklikler, cinsel işlev bozukluğu, doğurganlık, eşyle ilgili olumsuz algının olacağı korkusu gibi nedenler hastalarda büyük endişe yaratmaktadır (Webb ve Wilson-Barnett, 1983; Lam ve ark. 2011; Güleç ve Büyükkınacı, 2011; Öcel, 2017). Ayrıca bu hastalar kanserden kurtulsa da 5 yıl sonra bile genel popülasyonun iki katı kadar depresyona maruz kaldığı görülmektedir (Maass ve ark., 2015). Prostat kanseri tanısı olan hastalarda, psikososyal destek ve hastalıkla ilgili yeterli bilgilerin sağlanması ile ilgili eksikliklerin olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Psikososyal bakım ve bilgi yönünden desteklenen hastaların ve eşlerinin hastalığa daha kolay uyum sağladıkları sonucuna varılmıştır (Ezer ve ark., 2006; Docherty ve ark., 2007; Traeger ve ark.; 2009). Penedo ve Dahn (2004) çalışmasında, prostat kanseri tanısına sahip olan hastalarda, psikososyal müdahalelerin hastanın yaşam kalitesini iyileştirmede önemli ölçüde fayda sağladığı sonucuna varılmıştır (Penedo ve Dahn, 2004). Onkoloji hastalarında, telefon görüşmesi yapılarak psikososyal destek sağlanması, hastaların yaşam kalitesinde (psikolojik, fiziksel, ruhsal, sosyal iyilik hali) iyileşme sağladığı görülmüştür (Marcus ve ark, 2002; Scura ve ark., 2004; Badger ve ark., 2013). Bizim çalışmamız literatürü destekler niteliktedir.

Radyasyon tedavisi gören hastaların çoğunda iletişim, duygusal ve manevi destek bakımından psikososyal ihtiyaçları olduğu görülmüştür (Mackenzie ve ark., 2013). Psikososyal yönden destek alamayan hastalarda, radyasyon tedavisi görmeyi reddetme, tedaviye gecikme, tedaviye uyumun

azalması, sonuç olarak da yaşam kalitesinin düşmesi gibi durumlar gözlenmiştir (Fallowfield ve ark., 2002; Halkett ve ark.,2016).

Genç erişkin veya ergenlik döneminde olup hastanede yatarak veya ayaktan tedavi gören hastalarda, tedavi sonrası evde yapılması gerekenler, fiziksel işlevsellik, infertilite gibi konular hakkında bilgi almak istedikleri, sosyal geri çekilme yaşadıkları ve bu durumla ilgili psikososyal bakım ihtiyaçlarının karşılanması konusunda eksiklikler yaşadıklarını bildirmişlerdir (Zebrak, 2008; Abrams ve ark., 2006). Okul döneminde olup kronik hastalığa sahip olan birçok çocukta sürekli hastaneye gitmek ve ilaç kullanmak zorunda olmak önemli bir stres kaynağı olmaktadır (Folayan ve ark., 2017; Aransiola ve ark. 2014). Ayrıca bu hastaların bazılarını okul notlarının düştüğü veya okulu bıraktığı veya kronik hastalığı olan çoğu okul dönemindeki çocuklar gibi, notlarını olumsuz etkileyebilecek olan hastane randevularına gitmediklerini bildirmişlerdir (Hosek ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan ergenlerde, psikososyal destek sağlanmasının, tedaviye uyumu artırdığı ve stresle başa çıkmaya olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (Martinez ve ark., 2014; Sibinga ve ark., 2008; Mellins ve ark., 2004). HIV tedavisi alan ergenler ile yapılan çalışmalarda, hastaların tedavileri sırasında; sağlık çalışanlarının olumsuz davranışları, tedavinin maddi yükü, personelin hastaların tedavisi ile ilgili gizliliğe önem vermediklerini düşünmeleri gibi olumsuz faktörlerin kaygılarını artırdığı görülmüştür (Hembah ve ark., 2012; Okoli ve Cleary, 2011; Aransiola ve ark., 2014; Fadare ve ark, 2012).

Çocuklarda ve ergenlerde olduğu gibi yetişkinler ve yaşlılarda da genel hastalıklara bağlı hastaneye yatış ve tedavi sürecinin hem fiziksel hem psikolojik etkileri olmaktadır. Kalp veya akciğer tanısına sahip hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda, hastaların genel yaşam kalitesinide azalma olduğu sonucuna varılmıştır. Hastaların hastalığın semptomları ile ilgili başa çıkmaya çalışmalarının yanında, kaygıları, korkuları, ilerleyen zamanlardaki işlevsellikleri ile ilgili bilgi ihtiyaçları, ailesel ve sosyal ilişkileri ile ilgili sıkıntıları gibi yönlerden, psikososyal bakıma ihtiyaç duydukları sonucuna ulaşılmıştır (Zambroski, 2004; Blinderman ve ark., 2008).

Tedavi sırasında hastalarla en sık temas halinde olanlar sağlık çalışanıdır ve hastaların psikososyal ihtiyaçlarını keşfetmek için önemli bir konumdadır (Boothroyd ve Hodgson, 2012; Mitchell ve Lozano, 2012). Ancak şu anda klinik uygulamada, yüksek düzeyde psikolojik sıkıntısı olduğu görülen hastaların, psikososyal bakımdan yararlanamadığı görülmektedir (Kreber ve ark., 2012). Sağlık çalışanlarının iş yükü fazlalığı nedeniyle böyle bir bakıma zaman bulamamaları bu durum için önemli bir engeldir. Hastanede uzun süre tedavi gören hastalara anksiyete ve depresyon taraması yapılması, hastaların durumunu değerlendirmede önemli bir kriter olacağı düşünülmektedir

(Carlson ve Bultz, 2004). Hastanede tedavi gören veya ayaktan takip edilen hastaların bakım kalitesi, psikososyal destek sağlanarak artırılabilceği yapılan literatür taraması ile desteklenmektedir.

5. Sonuç ve Öneriler

Bizim çalışmamız, genel hasta bakımında psikososyal hemşirelik yaklaşımının önemine ve psikososyal desteğin hasta üzerindeki etkisine ilişkin literatürü incelemeyi amaçlamıştır. Literatürdeki çalışmalar sınırlı sayıda olup bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre, hastaların bütüncül olarak değerlendirilmesinin önemli olduğu ve holistik bir bakım anlayışının hastaların iyileşmesinde ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğu belirtilmektedir. Hemşirelik mesleğinde, genel hasta bakımında psikososyal hemşirelik yaklaşımlarının temellendirildiği hemşirelik bakımının uygulanması bütüncül, planlı ve sistemli sağlık hizmeti verilmesini sağlar. Böylelikle hemşirelik bakımının kalitesi artar. Hemşirelik eğitiminde de psikososyal hemşirelik temelli yaklaşıma daha çok değinilmesi ile bu konudaki araştırmaların artacağı ve bu sayede hemşirelik uygulamalarında standardizasyonun sağlanacağı düşünülmektedir.

Öneriler;

- Hizmet içi eğitimlerde bakımında genel hasta bakımında psikososyal hemşirelik yaklaşımlarının temellendirilmiş olduğu hemşirelik bakımı eğitimlerinin düzenlenerek farkındalık oluşturulması
- Hemşirelerin uygulamalarında rehber olarak psikososyal yaklaşımları kullanması
- Hemşirelerin bakım uyguladıkları hasta sayısının azaltılarak, iş yükünün hafifletilmesinin sağlanması
- Hastanedeki bütün kliniklerin psikososyal bakım çerçevesine uygun, gerekli düzenlenmelerin yapılması

6. Kaynaklar

- Abrams AN, Hazen EP, Penson RT. (2007). Psychosocial issues in adolescents with cancer. *Cancer Treat Rev.*, 33(7), 622-30. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.12.06
- Acquati C, Kayser K. (2017). Predictors of psychological distress among cancer patients receiving care at a safety-net institution: the role of younger age and psychosocial problems. *Support Care Cancer*, 25, 2305–2312. doi: 10.1007/s00520-017-3641-8.

- Akdemir N, Bostanoğlu H, (2011). Yurtsever S ve ark. Yatağa bağımlı hastaların evde bakım hizmeti. *Dicle Tıp Derg / Dicle Med Journal*, 38,1,57- 65.
- Aransiola J, Imoyera W, Olowookere S, Zarowsky C. (2014). Living well with HIV in Nigeria? Stigma and survival challenges preventing optimum benefit from an ART clinic. *Glob Health Promot*, 21(1), 13–22.
- Arulappan, J. (2016). Psycho social nursing care for better patient outcome. *Nursing & CareOpen Access Journal*, 1(1), 10–11
- Badger TA, Segrin C, Figueredo AJ, Harrington J, Sheppard K, Passalacqua S, Pasvogel A, Bishop M. (2013). Who benefits from a psychosocial counselling versus educational intervention to improve psychological quality of life in prostate cancer survivors? *Psychol Health*, 28(3), 336-54. doi:0.1080/08870446.2012.731058.
- Bekelman DB, Allen LA, McBryde CF, Hattler B, Fairclough DL, Havranek EP, Turvey C, Meek PM. (2018). Effect of a Collaborative Care Intervention vs Usual Care on Health Status of Patients With Chronic Heart Failure: The CASA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 1, 178(4), 511-519.
- Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study, 330(7493), 702. doi: 10.1136/bmj.38343.670868.D3.
- Brix C, Schleussner C, Fuller J, Roehrig B, Wendt TG, Strauss B. (2008). The need for psychosocial support and its determinants in a sample of patients undergoing radiooncological treatment of cancer. *J Psychosom Res*, 65, 541–548. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.010.
- Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Portenoy RK, Tennstedt SL. (2008). Symptom distress and quality of life in patients with advanced congestive heart failure. *J Pain Symptom Manage*, 35(6), 594-603.
- Boothroyd DA, Hodgson D.(2012). The prevalence, detection and intervention for depression and anxiety in oncology. *J Radiother Pract*, 11, 33–43.
- Cooke L, Chung C, Grant M. (2011). Psychosocial care for adolescent and young adult hematopoietic cell transplant patients. *J Psychosoc Oncol*,29(4):394-414. PMID: 21966725; PMCID: PMC3268701.

- Carlson LE, Bultz BD. (2004). Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: making the case for economic analyses. *Psychooncology*, 13(12), 837–849. doi: 10.1002/pon.832.
- Çam O, Babacan Gümüş A, Yıldırım S. (2014). Fiziksel Hastalıklara Verilen Psikososyal Tepkiler. Ed: Çam O, Engin E, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bakım Sanatı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi.
- Çam O, Engin E. (2014). Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği: Bakım Sanatı. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul
- DeSantis CE, Ma J, Sauer AG, Newman LA, Jemal A. (2017). Breast cancer statistics, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*, 67, 439–448. doi: 10.3322/caac.21412.
- Docherty A, Brothwell CP, Symons M. The impact of inadequate knowledge on patient and spouse experience of prostate cancer. *Cancer nursing*, 30, 58–63.
- Ezer H, Ricard N, Boucharde L, Souhami L, Saad F, Aprikian A, Taguchi Y. (2006). Adaptation of wives of prostate cancer following diagnosis and 3 months after treatment: A test of the family adaptation theory. *International Journal of Nursing Studies*, 43, 827–838.
- Fadare JO, Desalu OO, Jemilohun AC, Babatunde OA. (2012). Knowledge of medical ethics among Nigerian medical doctors. *Niger Med J.*, 53(4), 226–30.
- Faul LA, Jim HS, Williams C, Loftus L, Jacobsen PB. (2010). Relationship of stress management skills to psychological distress and quality of life in adults with cancer. *Psycho Oncology*, 19(1), 102–109.
- Folayan MO, Cáceres CF, Sam-Agudu NA, Odetoynbo M, Stockman JK, Harrison A. (2017). Psychological Stressors and Coping Strategies Used by Adolescents Living with and Not Living with Hiv Infection in Nigeria. *AIDS Behav.* 21(9), 2736-2745. doi: 10.1007/s10461-016-1534-3.
- Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, Saul J, Duffy A, Eves R. (2002). Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: A randomised control trial. *Lancet*, 359, 650–6.
- Gorman L.M., Sultan D.F., (2014). (Çeviri Editörü); Öz F. Demiralp M. Psikososyal Hemşirelik: 3. Basım. Ankara Genel Hasta Bakımı İçin. Akademisyen Tıp Kitabevi.

- Guo Z, Tang HY, Li H, Tan SK, Feng KH, Huang YC, Bu Q, Jiang W. (2013). The benefits of psychosocial interventions for cancer patients undergoing radiotherapy. *Health Qual Life Outcomes*, 11, 121. doi:10.1186/1477-7525-11-121.
- Güleç G, Büyükkınacı A. (2011). Kanser ve psikiyatrik bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(2), 343-67.
- Halkett G, O'Connor M, Aranda S, Jefford M, Merchant S, York D, Miller L, Schofield P. (2016). Communication skills training for radiation therapists: preparing patients for radiation therapy. *J Med Radiat Sci*, 63(4), 232-241.
- Hayfron-Benjamin A, Obiri-Yeboah D, Bockarie YM, Asiedua E, Baidoo I, Akorsu AD, Ayisi-Addo S. (2020). Experiences and training needs of healthcare providers involved in the care of Ghanaian adolescents living with HIV: an interventional study. *BMC Pediatr*, 20(1), 278. doi: 10.1186/s12887-020-02086-w.
- Hembah-Hilekaan SK, Swende TZ, Bito TT. (2012). Knowledge, attitudes and barriers towards prevention of mother-to-child transmission of HIV among women attending antenatal clinics in Uyam District of Zaki-Biam in Benue State, Nigeria. *Afr J Reprod Health*, 16(3), 28–35.
- Hosek SG, Harper GW, Lemos D, Martinez J. (2008). An Ecological Model of Stressors Experienced by Youth Newly Diagnosed With HIV. *J HIV AIDS Prev Child Youth*, 9(2), 192-218. doi: 10.1080/15538340902824118.
- Kocaman, N. (2005). Genel hastane uygulamasında psikososyal bakım ve konsültasyon liyezon psikiyatrisi hemşireliği. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(1), 49-54.
- Kocaman N. (2008). Hastaların psikososyal tepkilerini etkileyen faktörler. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11, 1.
- Kocaman, Y.N. (2015). Psikososyal bakımda onkoloji hemşireliği. İç: Can G. *Onkoloji Hemşireliği*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 1043-63.
- Lally RM, McNeess P, Meneses K. (2015). Application of a novel transdisciplinary communication technique to develop an internet-based psychoeducational program. *CaringGuidance™ After Breast Cancer Diagnosis. Appl Nurs Res.*, 28, e7–11. doi: 10.1016/j.apnr.2014.10.006.

- Lally RM, Kupzyk K, Mills A, Gallo S, Meneses K. (2019). Effects of social constraints and web-based psychoeducation on cancer-related psychological adjustment early-after breast cancer diagnosis. *J Psychosoc Oncol.*,37(6),677-698.
- Lally R, Bellavia G, Gallo S, Kupzyk K, Helgeson V, Brooks C, Erwin D, Brown J. (2019). Feasibility and acceptance of the CaringGuidance™ web-based, distress management, psychoeducational program initiated within 12-weeks of cancer diagnosis. *Psychooncology*, 28(4), 888–895. doi: 10.1002/pon.5038.
- Lally RM, Kupzyk KA, Bellavia G, Hydeman J, Gallo S, Helgeson VS, Erwin D, Mills AC, Brown JK. (2020). CaringGuidance™ after breast cancer diagnosis eHealth psychoeducational intervention to reduce early post-diagnosis distress. *Support Care Cancer*, 28(5), 2163-2174. doi: 10.1007/s00520-019-05028-0.
- Lam WW, Au AH, Wong JH, Lehmann C, Koch U, Fielding R, Mehnert A. (2011). Unmet supportive care needs: a cross-cultural comparison between Hong Kong Chinese and German Caucasian women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 130, 531–541. doi: 10.1007/s10549-011-1592-1
- Legg, M. J. (2011). What is psychosocial care and how can nurses better provide it to adult oncology patients. *Australian Journal of Advanced Nursing*, 28(3),61-67.
- Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord.*, 141, 343–351. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.025.
- Maass SWMC, Roorda C, Berendesen AJ, Berhaak PFM, deBock GH. (2015). The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review, 82, 100–108.
- Marcus AC, Garrett KM, Kulchak-Rahm A, Barnes D, Dortch W, Juno S. (2002). Telephone counseling in psychosocial oncology: a report from the Cancer Information and Counseling Line. *Patient Educ Couns.*, 46(4), 267-75.
- Martinez J., Chakraborty, R. (2014). American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Aids. Psychosocial support for youth living with HIV. *Pediatrics*, 133(3), 558–62.

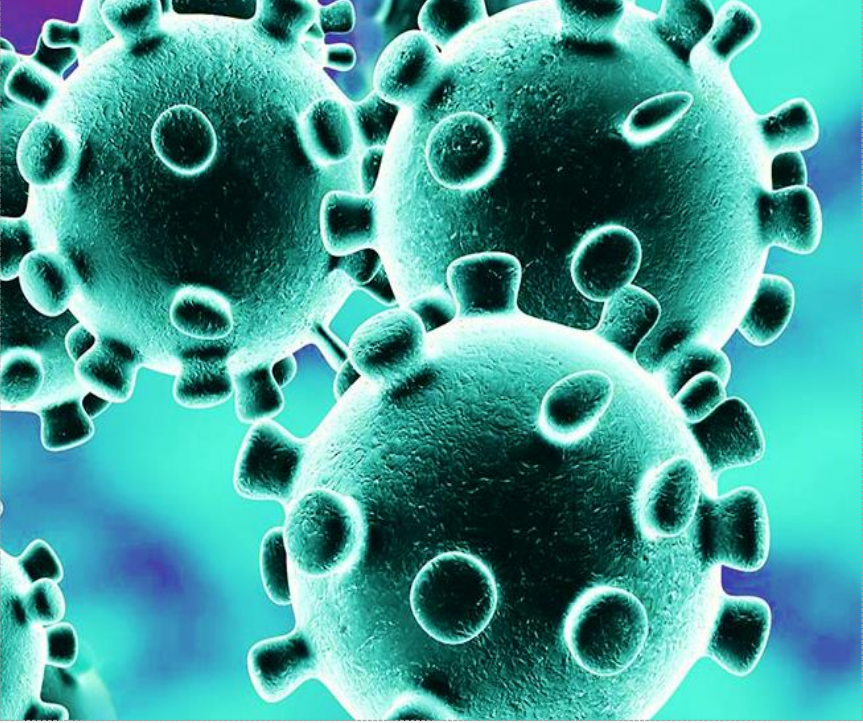
- Mellins CA, Brackis-Cott, E, Dolezal C, Abrams, EJ. (2004). The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.*, 23(11), 1035–41.
- Mitchell DL, Lozano RG. (2012). Understanding patient psychosocial issues. *Radiat Ther*, 21, 96–9.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.*
- Okoli CI, Cleary SM. (2011). Socioeconomic status and barriers to the use of free antiretroviral treatment for HIV/AIDS in Enugu State, south-eastern Nigeria. *Afr J AIDS Res.*, 10(2), 149–55.
- Öcel H. (2017). Meme kanseri tanısı almış çalışan kadınlarda damgalanma ve bilinçli farkındalık ile psikolojik iyi oluş arasındaki ilişkiler: psikolojik esnekliğin düzenleyici rolü. *Türk Psikoloji Dergisi*, 32(80), 116-33.
- Priest, HM. (2006). Helping student nurses to identify and respond to the psychological needs of physically ill patients: Implications for curriculum design. *Nurse Education Today*, 26, 423–429.
- Penedo FJ, Dahn JR. (2004). Prostate cancer and QOL: Impact of treatment, disease burden and psychosocial interventions. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 4, 525–535.
- Rodriguez, MA., Tortorella, F., St. John, C. (2010). Improving psychosocial care for improved health outcomes. *Journal for Healthcare Quality*, 32(4), 3-13.
- Secura KW, Budin W, Garfing E. (2004). Telephone social support and education for adaptation to prostate cancer: A pilot study. *Oncology Nursing Forum*, 31, 335–338.
- Stagl JM, Bouchard LC, Lechner SC, Blomberg BB, Gudenkauf LM, Jutagir DR, Gluck S, Derhagopian RP, Carver CS, Antoni MH. (2015). Long-term psychological benefits of cognitive-behavioral stress management for women with breast cancer: 11-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cancer*, 121, 1873–1881. doi: 10.1002/cncr.29076.
- Sibinga EMS, Stewart M, Magvaru T, Welsh CK, Hutton N, Ellen JM. (2008). Mindfulness-based stress reduction for HIV-infected youth: A pilot study. *Explore (NY)*, 4(1), 36–37.

- Tojal C, Costa R. (2015). Depressive symptoms and mental adjustment in women with breast cancer. *Psychooncology*, 24, 1060–1065.
- Townsend MC (2016). *Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliğinin Temelleri*. Çevirenler: Özcan T, Gürhan N. Ankara: Akademisyen Kitapevi.
- Traeger L, Penedo FJ, Gonzalez JS, Dahn JR, Lechner SC, Schneiderman N, Antoni MH. (2009). Illness perceptions and emotional well-being in men treated for localized prostate cancer. *Journal of psychosomatic Research*, 67, 389–397.
- Krebber AM, Leemans CR, de Bree R, van Straten A, Smit F, Smit EF, Becker A, Eeckhout GM, Beekman AT, Cuijpers P, Verdonck-de Leeuw IM. (2012). Stepped care targeting psychological distress in head and neck and lung cancer patients: a randomized clinical trial. *BMC Cancer*, 10(12), 173.
- Webb C, Wilson-Barnett J. (1983). Hysterectomy: a study in coping with recovery. *J Adv Nurs.*, 8, 311–319.
- Wagner EH, Ludman EJ, Aiello Bowles EJ, Penfold R, Reid RJ, Rutter CM, Chubak J, McCorkle R. (2013). Nurse navigators in early cancer care: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.*, 32(1), 12-8.
- Velioğlu P. *Hemşirelikte kavram ve kuramlar*. İstanbul Alaş Ofset Matbaası, 1999.
- Yıldırım, S., Gürkan, A. (2010). Psikososyal Açıdan Kanser ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 26(1), 87-98.
- Zabora J, Brintzenhofeszoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*, 10, 19–28.
- Zambroski, CH. (2004). Hospice as an Alternative Model of Care for Older Patients With End-Stage Heart Failure. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 19(1), 76-85.
- Zebrack B. (2009). Information and service needs for young adult cancer survivors. *Support Care Cancer*, 17(4), 349-57. doi: 10.1007/s00520-008-0469-2.

insac

INSAC Health Sciences

CHAPTER 49



**Çocukluk Çağı ve Fiziksel Aktivite
(Osman Tayyar Çelik, Burak Buğday, Mehmet Akif Kay)**

Çocukluk Çağı ve Fiziksel Aktivite

Doç. Dr. Osman Tayyar Çelik¹, Öğr. Gör. Burak Buğday²,
Öğr. Gör. Mehmet Akif Kay³

¹İnönü Üniversitesi, E-mail: otayyar.celik@inonu.edu.tr

²İnönü Üniversitesi, E-mail: burak.bugday@inonu.edu.tr

³İnönü Üniversitesi, E-mail: mehmetakif.kay@inonu.edu.tr

1. Giriş

İnsanlar doğası gereği hareket etmek için tasarlanmıştır. Hareketsiz ve durağan bir yaşam tarzı, bireyin yaratılış amacına aykırı olmaktadır. Fiziksel aktivite, bireyin bedeninin daha sağlıklı ve fit kalmasını sağlamakta ayrıca hayat kalitesini de artırmaktadır. İnsanlar, doğumdan itibaren her döneminde hareket ederek evrenle temas kurarlar ve evreni tanımaya çalışırlar (Sağlık Bakanlığı, 2014). Fiziksel aktivite; çocukların gelişim dönemlerini sağlıklı bir şekilde geçirmesinde çok önemlidir. Bizler doğumdan itibaren hareket ederek kendimizi ve çevremizi daha iyi tanıma ve keşfetme imkânı kazanmış oluruz. Böylece hem zamansal hem de mekânsal ortamları keşfetmiş ayrıca insanlarla iletişime geçerek kendi deneyimlerimizi de tecrübe etmiş oluruz. Birey, fiziksel aktiviteyle kendi öz sınırlarını ve güçlü olduğu yönlerini fark ederek, bedensel ve mental bağlantının nasıl ele alınması gerektiğini öğrenebilir (Biddle ve Asare, 2011).



Fotoğraf 1: Çocuk ve Çocukluk (Kişisel arşiv)

Çocukluk çağında düzenli yapılan fiziksel aktiviteler bireyde uzun ve kısa vadeli fiziksel ve psikososyal yararlar sağlamaktadır. Erken dönemde başlanılan bu fiziksel aktivitelere aynı zamanda ailelerin, okulların, rehabilitasyon merkezlerinin ve toplumun tüm kesimlerinin desteklenmesi gerekmektedir.

2. Çocuk ve Çocukluk

Eski zamanlardan beri insanlığın çocuğa ve çocukluğa olan ilgisi süregelen olmuştur. Çocuk bütün bilim dallarının en önemli öğelerinden biri olmasına rağmen, bu durum çocuğa gösterilecek bir ilgiden çok yetişkinlerce açıklanmaya çalışılan öznellik ve kapasitesi ergenlik ve erken yetişkinlik algılarını açıklama hedefindedir. Yapılan çalışmalarda çocuğun tanımı süresi, çocukların nasıl olması gerektiği, onlardan neler beklenebileceği ve bunların yetişkinler tarafından nasıl irdelendiği odak noktası olmuştur (Erdiller-Yatmaz, Erdemir ve Erbil, 2018).

İnsan için, en özel ve en masum hal olan çocukluk dönemi, gelişim süreci içerisinde farklı disiplinlerde ele alınmış çalışmalar olarak geçmişten günümüze çeşitli bilim insanlarınca ele alınmıştır. Bu sürecin tanımlanmasında çalışanların farklı gelişimsel değerlendirmeler ekseninde çeşitli açıklamalar yaptıkları, yalnız temelinde çocuğu yetişkinden ayıran bir yol izledikleri görülmüştür. Yaşam döngüsünün doğal ve değişmez bir ögesi olan çocukluk süreci, farklı toplumlarda farklı zaman öğelerinde hatta aynı toplum içinde yer alan değişik yapılarla farklı anlamlar taşıması sebebiyle çocukluk kavramının norm ve değerlerden etkilenen toplumsal bir kavram olduğu anlaşılmaktadır (Aral ve Sağlam,2016; Tan, 1989).

3. Fiziksel Aktivite ve Önemi

Fiziksel aktivite istemli çalışan kaslarımızın kasılmasıyla ve belli bir enerji harcanmasıyla ortaya çıkan her türlü hareket topluluğu olarak tanımlanmıştır (Keskin, Çubuk, Alpkaya ve Öztürk, 2017). İnsanın en temel fonksiyonlarından birisi de fiziksel aktivitedir. İnsanlar büyük kas kitlelerini genellikle kaba motor fonksiyonlardan olan koşmak, yürümek veya avlanmak için kullanırdı fakat geçen onca zaman içerisinde ince el becerileri ve koordinasyon gerektiren işleri yapabilen daha kompleks bir organizmaya dönüşmüştür. Fiziksel aktivite yaptığımız sırada enerji tüketip kaslarımızı çalıştırmış oluruz ve genellikle kalp hızımızda artış, terleme ve yorgunluk gözlemlenir. Günlük hayatta yaptığımız; koşmak, yürümek, çömelmek, zıplamak, yüzmek, bisiklete binmek, futbol oynamak gibi vücudumuzdaki kasların ve eklemlerin çalıştığı ve yine günlük hayatta yaptığımız oyunlar, egzersizler, boş zaman faaliyetleri ve her türlü aktiviteler fiziksel aktivite tanımı içerisinde yer almaktadır (Bek, 2008).

4. Fiziksel Aktivitenin Çocuğun Gelişimi Üzerine Etkileri

Fiziksel aktivite ve hareket, çocuklar için hayatlarının en önemli ve vazgeçilmez bir parçasıdır. Anne karnındaki bebekte bile tekme atma konuşma olmadan anneye çocuğu arasındaki tek iletişimin yoludur. Birey doğumdan sonra ilk başlangıçta tam gelişmemiş olan beyni ile sinir bağlantılarının kurulabilmesi ve sinir ağlarının oluşabilmesi için özellikle yaşamın ilk yıllarında daha çok uyarılmaya ihtiyaç duyar. İnsan vücudunda kas ve iskelet sisteminden beyne ne kadar çok bildiri gelirse, beyin de yine o oran doğrultusunda o kadar iyi gelişebilir. Bireyin ilerleyen zamanlarda daha sonraki gelişimlerinde, çocuklar hareket etmekten ve fiziksel aktivitelerden daha çok zevk alır ve çevrelerini etrafını keşfetmek için koşar, tırmanır, zıplar ve çömelirler. Bu yüzden ki fiziksel aktivite bir çocuğun gelişiminin vazgeçilmez bir parçası olarak görülebilir (Saleschke, 2020).

4.1. Fiziksel -Motor Gelişime Etkileri

Fiziksel kapasite ve uygunluk; kas gücümüzü, kas kuvvetimizi, dayanıklılığımızı, denge- koordinasyonumuzu ve vücut bütünlüğümüzü içermektedir (Özer, 2006). Sağlıklı bir vücut imajının gelişebilmesi için, fiziksel aktiviteyi çocukluk döneminden itibaren alışkanlık haline getirmek, fiziksel ve mental olarak sağlıklı insanlar yetiştirmek önem taşımaktadır (Kuşgöz, 2005). Çocukluk çağında düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite, sadece belli spor dallarında ve egzersizlerde ihtiyaç duyulan maksimum performansı kazanmakla kalmaz, aynı zamanda bireyin sağlığına ve hayat kalitesine de katkı sağlar.

İstikrarlı ve yaşa uygun yapılan çocukluk dönemi fiziksel aktivitenin, ana nedenleri vücut kompozisyonunu düzenleyip daha uygun bir şekilde getirmektir. Unutulmamalıdır ki çocukluk çağında yapılan fiziksel aktivitede başarı için ulaşılmak istenen farklı anatomik bünyenin de çocukların sağlık ve mental sıkıntıları ile yakından ya da uzaktan ilişkili olması ve yine fiziksel düzenliliğin ve uygunluğun fiziksel aktiviteyle doğru orantılı olması göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, birey farkında olmadan daha düzenli sağlıklı hayat davranışları göstermeye başlar (Özkan vd, 2013).

Çocukluk çağında yapılan düzenli fiziksel aktivite; çocukların erken dönemde daha sağlıklı bir şekilde kas gücünün artırılmasında, esnekliğin ve çevikliğin geliştirilmesinde ve bunu hayatı boyunca korunmasında önemli bir araç olacaktır. Bireyde erken dönemde alışkanlık haline getirilmiş fiziksel aktivitelerin kişinin ileriki yaşlarda daha sağlıklı bir kemik anatomisine sahip olmasında, kemik mineral yoğunluğunun artırılmasında ve ileride oluşabilecek osteoporoz ihtimalinin azaltılmasında önemli etkisi olacaktır. (Bulut, 2013). Erken dönemde kazanılan fiziksel aktivite alışkanlıklarının

kişide yapmış olduğu kas ve iskelet sistemindeki faydalı etkileri, bireyin vücut postürünü etkileyerek daha az enerji harcayarak ve maksimum yeterlilik içerisinde hayatını sağlıklı ve dengeli bir postüre sahip olarak devam ettirecektir.



Fotoğraf 2: Fiziksel aktivite, çocukların yaşam kalitesini artırır. (Kişisel arşiv)

Çocukluk çağından başlayıp yaşam boyu düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite bireyin normal kilosunun korunmasında, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon, obezite, Tip II diyabet, akciğer kanseri, kolon kanseri gibi birçok kronik hastalıkların gelişmesini engellemede ve korunmasında etkin bir görev almaktadır (Meydanlıoğlu, 2015). Fiziksel aktivite ileride görülebilen çeşitli kronik hastalıklar için iyi bilinen terapötik araçtır. Örneğin bir oyunun oynatılıp çocuğun dikkatinin bir yere toplanması gibi, fiziksel aktivitede terapötik yöntem olarak kabul edilmektedir (İnci ve Günay, 2019). Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda, çocukluk çağındaki fiziksel aktivitenin bireyin sağlığını farklı yönleri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Fiziksel aktivite en etkili odaklama ve dikkati toplama yöntemi olarak kabul edilir. Çünkü çocuk üzerindeki enerji atıldıktan sonra çok rahat bir şekilde çocuğa verilmek istenen şeyler, yapılmak istenen uygulamalar (hastane içindeki tedaviler) yapılabilir (Sarıtaş vd., 2019). Bununla birlikte, fiziksel aktivitenin konjenital kalp hastalığı (KKH) olan çocuklarda tedavi yönetimindeki önemli gelişmeler, hayatta kalma süresinin uzaması ve yaşam kalitesinin artması yönündeki beklentide belirgin bir şekilde iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Çocuklarda görülen inaktif bir yaşam şekli tüm kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir bir risk faktörü olmaktadır. Fiziksel aktivite alışkanlığının kardiyovasküler hastalıklara bağlı gelişen ölümlerin azaltılmasında rolü bulunmaktadır. Bu nedenle, çocuklarda sağlıklı gelişimi ve uzun vadeli kardiyovasküler sağlığı

optimize etmek için fiziksel aktiviteyi teşvik etmeye artan bir vurgu vardır (Curtis vd., 2017).

4.2. Bilişsel ve Dil Gelişimine Etkileri

Fiziksel aktivite ve spor ile çocuklar kendilerini iyi hissetmekte, yaşama karşı bir bağlılık, konsantrasyonda artış dikkatini toplama sosyal ve duygusal öğrenme becerileri ve okul başarısında artış sağlamaktadırlar (Orhan, 2019). Duyusal organlar yoluyla kayıt altına alınan fiziksel aktiviteler, bireyin entelektüel gelişiminin önemli bir boyutunu oluşturmaktadır. Geriye doğru iyi yürüeyebilen çocukların, matematik dersinde çıkarma işleminde daha az sorun yaşamaları bu duruma örnek olarak gösterilebilir (Saleschke, 2017).

Fiziksel aktiviteler ve oyun çocuk ve yetişkin arasında uzlaşmayı, anlaşmayı tesis etmesinde ve iletişim köprülerinin kurulmasında önemli bir role sahiptir. Çocuklar, mevcut belirlenmiş kurallara uymada veya uyulmaması durumunda disiplin cezası ile neticelenebileceğini sonuçlanabileceğini iletişim becerileri ve zihinsel kapasiteleri ile anlayabilirler. İletişim fiziksel aktivitelerde iş birliğini geliştirici etkisi bulunmaktadır. Oyunlar ve sportif aktivitelerde, çocukların çatışma ihtimali her zaman bulunabilmektedir. Çocukların bu sorunları çözebilecek iletişimsel kabiliyetlere sahip olmaları gerek duyulmaktadır. Bunun yerleşmesinde fiziksel aktiviteler sportif faaliyetler önemli bir yer tutmaktadır (Orhan, 2019).

4.3. Sosyal ve Duygusal Gelişime Etkileri

Erken dönemde başlanılan fiziksel aktivitenin bireyde bedensel ve fiziksel sağlık üzerindeki olumlu etkileri olduğu gibi, bilişsel ve sosyal sağlık üzerinde de yararlı etkileri vardır. Çocukluk çağında başlanılan fiziksel aktivitenin bireyin ruh sağlığı üzerine sağladığı yararları bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Çocukluk çağında karşılaşılan anksiyete, klinik olmayan depresyon, üzüntü ya da geçici duygudurum bozuklukları gibi ruh sağlığı bozuklukları, çocuklarda ve ergenlerde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Allison vd., 2005). Çocuk döneminde bilişsel ve ruhsal sağlık sorunları oldukça yüksektir. Yine anksiyete, depresyon, intihar ve yeme bozuklukları çocukları etkileyen bazı duygusal ve bilişsel durumlardır. Son zamanlarda ülkemizde de özellikle ergenlerde karşılaştığımız dikkat eksikliği, okul başarısızlığı, sinirlilik, baş ağrısı, uykusuzluk, tırnak yeme alışkanlığı, içe kapanıklılık ve akranları ile anlaşamama gibi psikososyal sorunlara ilişkin yakınmaların olduğu bilinmektedir (Meydanlıoğlu, 2015). Erken dönem fiziksel aktiviteye katılımın sağlanması, kişide benlik saygısını ve duygusal iyilik halini artırmaktadır. Çocukluk çağında kazanılan fiziksel aktivite alışkanlığı özellikle ergenlik döneminde bireyde intihar davranışı

prevalansını düşürdüğü için önleyici bir tedavi olarak görülmektedir (Brosnahan, Steffen, Lytle, Patterson, ve Boostrom., 2004). Ayrıca çocukluk çağında kazanılan fiziksel aktivite alışkanlığının bireyde görülen anksiyete ve depresyon bozukluklarında etkin bir tedavi yöntemi biri olduğu görülmektedir. Yine yapılan bazı çalışmalarda fiziksel aktivitenin ayrıca depresyon ve anksiyete bozukluklarında en az ilaç tedavisi kadar etkin bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir. Bilişsel tedavi yöntemlerinde çocuk ve ergenlerde fiziksel aktivite oldukça etkili bir yöntem olup, diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha az maliyetli ve daha sık olarak kullanılan bir tedavi yöntem olarak kabul edilmiştir. Özellikle de ilaç kullanamayan çocuk ve ergenlerde fiziksel aktivite ilaç tedavisine kıyasla yan etkisinin daha az olması sebebiyle daha sık ve etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Fiziksel aktivite ile biyopsikosozyal iyilik hali arasındaki ilişkisinin altında yatan mekanizmalar net olarak belirtilmemiş olsa da biyokimyasal, fizyolojik ve psikolojik olarak nörobiyolojik mekanizmaları etkilemesi, çocukluk dönemindeki fiziksel aktivitenin bireydeki depresyon, anksiyete gibi psikososyal davranışların tedavi yönetimindeki etkilerini açıklamaktadır (Meydanlıoğlu, 2015).



Fotoğraf 2: Fiziksel aktivite, çocuklarda özgüven duygusunu geliştirir.
(Kişisel arşiv)

Bireyde her bir hareket duyu organları aracılığıyla kaydedildiğinden, yapılan fiziksel hareketler de özel duyuşsal aktivite olarak kabul edilmektedir. Bu, fiziksel aktivite ve entelektüel gelişimin birbirleriyle ayrılmaz bir şekilde ilişkili olduğu anlamına gelmektedir. Fiziksel aktivite ve egzersiz ile çocuklar kendi fiziksel güçlerini ve kapasitesini doğru bir şekilde yönetmeyi ve değerlendirmeyi öğrenirler. Çocuklarda ve ergenlerde fiziksel

aktivite bireyde iyi bir ruh hali oluşturmakta ayrıca kişinin ruh hali ve kendini iyi hissetme duygusu, yapılan fiziksel aktivite ve egzersiz süresiyle doğru orantılı olarak iyileşmektedir. Fiziksel aktivitenin bu psikososyal faydalarına baktığımız zaman, çocukluk çağında yapılan düzenli ve anlamlı fiziksel aktivitelerin, toplumu ve toplumda yaşayan her bir bireyi daha sağlıklı olmasını sağlamaktadır (Saleschke, 2020).

5. Sonuç ve öneriler

Çocukluk çağında yapılan fiziksel aktivitelerde ayırt edici bazı temel etkenler vardır bunlara kabaca bakacak olursak fiziksel, biyolojik ve sosyal çevre olduğunu söyleyebiliriz. Bu saydığımız etkenler ayrıca bireyin fiziksel aktivitelerle başlamasını daha kolay, hızlı ve uygulanabilir hale getirebilirler. Yine baktığımızda bireydeki bilişsel, bedensel ve davranışsal farklılıklarda fiziksel aktiviteyi etkileyen faktörler arasındadır (Trost., Owen, Bauman, Sallis ve Brown, 2002)

Sağlığın düzenlenmesi ve iyileştirilmesi için gerekli olan fiziksel aktiviteyi etkileyen faktörleri sıralayacak olursak;

- Sosyokültürel faktörler: Sosyal sınıf ortamı, egzersiz ve hareket modelleri, grup uyumu, geçmiş aile etkileri, hekimin etkileri, sosyal izolasyon, akranlarından sosyal destek.
- Biyolojik faktörler: Yaş durumu, cinsiyet, kalıtım, ırk.
- Bilişsel ve emosyonel faktörler: Davranış tutumu, egzersizden zevk alma, beklenen yararlar, egzersiz yapma isteği, ruhsal durum bozukluğu, inançlar, kişilik değişiklikleri, psikolojik iyilik durumu, kendine güven ve iyi hissetme, motivasyon, stres, anksiyete.
- Davranışsal faktörler: Aktivite hikayesi, çağdaş egzersiz programı, düzenli beslenme alışkanlıkları, değişimler, okul sporları, engellerle başa çıkma yeteneği, A tipi kişilik paterni.
- Fiziksel çevre faktörleri: Işıklandırma, mevsim/hava değişkenleri, programların maliyeti, aktivite yapılan ortamın görüntüsü ve manzarası, evde bulunan ekipmanlar (egzersiz bisikleti, yüzme havuzu, egzersiz videosu), yürüme/bisiklete binme ve rekreasyonel alanların (basketbol sahası, jimnastik salonu, park) varlığı ve bu bölgelerin kolay ulaşılabilir olması, başıboş köpekler, suç işleme oranı ve güvenlik, fiziksel aktivitenin yapıldığı zeminin yüzeyi (düz, bozuk, karla kaplı, buzlu) (Can, Arslan ve Ersöz, 2014; Öztürk, 2005).

Çocukluk çağında başlanılan fiziksel aktiviteyi etkileyen tüm bu faktörler aslında bireye özel oluşturacağımız fiziksel aktivite reçetesinin ana belirleyicileri olacaktır.Çocukların fiziksel aktivitenin biyolojik, fiziksel, bilişsel ve sosyal yararlarından daha çok faydalanabilmeleri için, bireylerin her gün düzenli ve uygulanabilir fiziksel aktivite yapmaları gerekir.(WHO, 2010) Yapılan güncel çalışmalarda çocuklar ve ergenler için bilgisayar ve video oyunları oynama, telefon görüşmeleri, TV önünde zaman geçirme gibi inaktif davranışların günde en fazla 2 saat olmasını gerektiği önerilmektedir (Loprinzi, Cardinal, Loprinzi ve Lee, 2012). Yapılacak olan tüm fiziksel aktiviteler, her yaştaki çocuklar için, gelişim dönemlerine uygun, eğlenceli ve uygulanabilir olmalıdır, aynı zamanda çocuğun fiziksel aktiviteden sıkılmasına karşın çeşitli eğlenceli aktiviteler de içermelidir. Özellikle de okul çağındaki çocukların, başarısızlığa bağlı oluşan hayal kırıklığı ve üzüntünün yarattığı stres ve anksiyete ile başa çıkması zor olduğundan, bu bireylerin yaptığı fiziksel aktivitelerin birer eğlence olduğunu, kazanmanın ya da kaybetmenin en önemli amaç olmadığını öğretmemiz gerekmektedir. Bu yaştaki çocuklar için tercih edeceğimiz fiziksel aktiviteler genellikle daha basit ve çocuğun yaparken zevk aldığı aynı zamanda da bireyin daha çok aktif rol aldığı hareketli yakan top, ebeleme, saklambaç gibi oyunlar tercih edilmelidir. Yine biraz daha büyük bireylerde eğlenceli ve farklı sporlar denemeli daha sonra organize spor ve egzersizlerle başlanması gerekmektedir (Mattey, 2006).

Çocukların günlük hayatta yapabilecekleri bu fiziksel aktivitelerin yanı sıra ayrıca okullar ve kurs merkezlerinde de çocuklar için fiziksel aktiviteyi yapabilecek ortam koşullarının en iyi bir biçimde sağlanması gerekmektedir. Yine okullarda anasınıfından başlanıp son sınıfa kadar planlı, uygulanabilir egzersiz ve fiziksel aktivite etkinliklerinin, mental yetenekleri ve bilişsel ve duygusal deneyimini geliştiren çeşitli aktiviteleri içeren kapsamlı bir ders müfredatı oluşturulmalıdır. Yine buna benzer aktiviteler okullarda ve kurs merkezlerinde beden eğitimi dersleriyle uygulanabileceği gibi, ders dışı tenefüs veya okul dışı zamanlarda da uygulanılabilen çeşitli fiziksel etkinliklerle sağlanabilir. Aynı zamanda bireyin yaşadığı çevrede fiziksel aktiviteye erken dönemde başlamada aktif bir rol oynayabilir. Modern bölgelerde, fiziksel olarak aktif olunabilecek güvenli ve donanımlı yerlerin olması, fiziksel aktivite ekipmanlarına kolay ve hızlı erişim, parklar, jimnastik salonları, spor okulları gibi eğlence yerlerin bulunması ve çevresinde çocuğa örnek olabilecek doğru ve aktif fiziksel aktivite yapan bireylerin olması çocukların ve ergenlerin fiziksel aktiviteye katılımını olumlu yönde artırmaktadır (Meydanlıoğlu, 2015).

6. Kaynakça

- Allison, K. R., Adlaf, E. M., Irving, H. M., Hatch, J. L., Smith, T. F., Dwyer, J. J., & Goodman, J. (2005). Relationship of vigorous physical activity to psychologic distress among adolescents. *Journal of Adolescent Health, 37*(2), 164-166.
- American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. (2009). Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics, 123*(3), 906-915
- Bek, N. (2008). *Fiziksel aktivite ve sağlığımız*. Ankara: Klasmat Matbaacılık.
- Biddle, S. J., & Asare, M. (2011). Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *British Journal of Sports Medicine, 45*(11), 886-895.
- Brosnahan, J., Steffen, L.M., Lytle, L., Patterson, J. & Boostrom, A. (2004) The relation between physical activity and mental health among Hispanic and non-Hispanic white adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med, 158*:818-23.
- Bulut, S. (2013). Sağlıkta sosyal bir belirleyici; fiziksel aktivite. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji, 70*(4).
- Can S., Arslan, E., & Ersöz, G. (2014). Güncel bakış açısı ile fiziksel aktivite. *SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 12*(1), 1-10.
- Curtis, G. L., Chughtai, M., Khlopa, A., Newman, J. M., Khan, R., Shaffiy, S., ... & Mont, M. A. (2017). Impact of physical activity in cardiovascular and musculoskeletal health: can motion be medicine?. *Journal of Clinical Medicine Research, 9*(5), 375.
- Erdiller-Yatmaz, Z. B., Erdemir, E., & Erbil, F. (2018). Çocuk ve çocukluk: Okulöncesi öğretmen adayları anlatıyor. *Eğitimde Nitel Araştırmalar Dergisi, 6*(3), 284-312.
- İnci R., Günay, U. (2019). Pediatri hemşirelerinin terapötik oyuna yönelik bilgi, görüş ve uygulamaları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 10*(3), 547-551.
- Keskin, K , Çubuk, A , Alpkaya, U , Öztürk, Y . (2017). 12 – 14 yaş çocukların fiziksel aktivite düzeyleri ile beslenme davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi, 7*(3) , 34-43.

- Kuşgöz, A. (2005). Pansiyonlu ve normal devlet ilköğretim ile özel ilköğretim öğrencilerinin beslenme, fiziksel aktivite alışkanlıkları ve fiziksel uygunluklarının değerlendirilmesi (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Muğla.
- Loprinzi PD, Cardinal BJ, Loprinzi KL, Lee H (2012) Benefits and environmental determinants of physical activity in children and adolescents. *Obes Facts*, 5:597–610.
- Mattey E (2006) Growth and development: preschool through adolescence. In *School Nursing: A Comprehensive Text*. (Ed J Selekman):343-381. Philadelphia, Davis Company.
- Meydanlıoğlu, A. (2015). Çocuklarda Fiziksel Aktivitenin Biyopsikososyal Yararları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(2) , 125-135.
- Orhan, R. (2019). Çocuk gelişiminde fiziksel aktivite ve sporun önemi. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 9(1), 157-176.
- Özer, K. (2006). Fiziksel uygunluk. Ankara: Nobel Yayınevi.
- Özkan, A., Bozkuş, T., Kul, M., Türkmen, M., Öz, Ü., & Cengiz, C. (2013). Halk Oyuncularının Fiziksel Aktivite Düzeyleri ile Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Belirlenmesi ve İlişkilendirilmesi. *International Journal of Science Culture and Sport*, 1(3), 24-28.
- Öztürk, M. (2005). Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Sağlam, M., & Aral N., (2016). Tarihsel süreç içerisinde çocuk ve çocukluk kavramları. *Çocuk ve Medeniyet*, 1(2), 43-56.
- Sağlık Bakanlığı. (2014). *Türkiye fiziksel aktivite rehberi*. Ankara, 2014.
- Saleschke, C. (2020). Kinder in Bewegung: Warum Sport so wichtig ist. www.netmoms.de/magazin/kinder/sport-fuer-kinder/kinder-in-bewegung-warum-sport-so-wichtig-ist. Erişim Tarihi: 15.12.2021.
- Sarıtaş S.,Genç H.,Okutan Ş.,İnci R.,Özdemir A.,Kızılkaya G. (2019). The Effect of Comedy Films on Postoperative Pain and Anxiety in Surgical Oncology Patients. *Complementary Medicine Research*, 26(4), 231-239.

- Tan.,M., (1989). Çağlar boyunca çocukluk. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 22(1), 71-88.
- Trost, S. G., Owen, N., Bauman, A. E., Sallis, J. F., & Brown, W. (2002). Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34(12), 1996-2001.
- WHO (World Health Organization) (2010) Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva, WHO.



www.insackongre.com
insackongre@gmail.com

