

INSAC Advances in Health Sciences

Editör
Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

insac

Yazarlar

- Chapter 1: Adalet Çelebi,
Chapter 2: Ahmet Mert,
Chapter 3: Leyla Paşayeva,
Chapter 4: Leyla Paşayeva, Şehmus Kılıç,
Chapter 5: Sefa Key, Turgut Dolanbay,
Chapter 6: Levent Aras,
Chapter 7: Mehtap Kara,
Chapter 8: Murat Aydın,
Chapter 9: Nezih Pişkinpaşa,
Chapter 10: Aslıhan Yurtkal,
Chapter 11: Müjde Canday,
Chapter 12: Nalan Cavlak Adsız,
Chapter 13: Ahmet Gözaçan, Hümeyra Kocaelli, Fırat Selvi,
Chapter 14: Tuğba Özer,
Chapter 15: Seda Eren Keskin,
Chapter 16: Fatma Birgili, Nezihe Bulut Uğurlu,
Chapter 17: Tuğba Bayraktutan, Kadem Meral,
Chapter 18: Mehmet Sezai Oğraş,
Chapter 19: Neşe Çetin Doğan,
Chapter 20: Kadir Yıldırım,
Chapter 21: Azize Serap Tunçer, Sinan Bulut

INSAC Advances in Health Sciences



Editör
Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç



INSAC Advances in Health Sciences

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Mayıs 2021

Yayıncı Sertifika No: 16122

ISBN: 978-625-7680-77-6

© **Duvar Yayınları**

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvaryayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

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

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

İskitler 06070 Ankara

Tel: 0 312 341 36 67

Sertifika No:47865

INSAC Advances in Health Sciences

Editör

Mehmet Dalkılıç

Yazarlar

Chapter 1: Adalet Çelebi,

Chapter 2: Ahmet Mert,

Chapter 3: Leyla Paşayeva,

Chapter 4: Leyla Paşayeva, Şehmus Kılıç,

Chapter 5: Sefa Key, Turgut Dolanbay,

Chapter 6: Levent Aras,

Chapter 7: Mehtap Kara,

Chapter 8: Murat Aydın,

Chapter 9: Nezihe Pişkinpaşa,

Chapter 10: Aslıhan Yurtkal,

Chapter 11: Müjde Canday,

Chapter 12: Nalan Cavlak Adsız,

Chapter 13: Ahmet Gözaçan, Hümeysra Kocaelli, Fırat Selvi,

Chapter 14: Tuğba Özer,

Chapter 15: Seda Eren Keskin,

Chapter 16: Fatma Birgili, Nezihe Bulut Uğurlu,

Chapter 17: Tuğba Bayraktutan, Kadem Meral,

Chapter 18: Mehmet Sezai Oğraş,

Chapter 19: Neşe Çetin Doğan,

Chapter 20: Kadir Yıldırım,

Chapter 21: Azize Serap Tunçer, Sinan Bulut

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.



ISBN: 978-625-7680-77-6

Contents

Yazarlar	5
Editörün Notu.....	6
Contents	7
Chapter 1	17
Bruksizm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulaması (Adalet Çelebi).....	17
1. Giriş.....	19
2. Bruksizm	19
3. Hazırlama ve Dozaj	20
4. Tanı ve Tedavi	21
5. Kaynakça	22
Chapter 2	25
Rotator Cuff Yırtıkları (Ahmet Mert).....	25
1. Giriş.....	27
2. Anatomi.....	27
3. Biyomekanik.....	28
4. Klinik	28
5. Görüntüleme	32
6. Tedavi	34
7. Referanslar	36
Chapter 3	39
İncir Sütünün (<i>Ficus Latex</i>) - Kimyasal İçeriği ve Biyolojik Etkileri (Leyla Paşayeva).....	39
1. Giriş.....	41
2. Farklı İncir Türlerinden Elde Edilen İncir Sütünün (<i>Ficus latex</i>) Türkiye'de geleneksel kullanımı	41
3. Farklı İncir Türlerinden Elde Edilen İncir Sütünün (<i>Ficus latex</i>) kimyasal kompozisyonu	41
3.1. Amino asitler	41
3.2. Yağ asitleri	41
3.3. Steroller.....	42
3.4. Uçucu bileşikler.....	42
3.5. Terpenoitler.....	42
4. Farklı İncir Türlerinden Elde Edilen İncir Sütü (<i>Ficus latex</i>) ile yapılan biyoaktivite çalışmaları	42
4.1. <i>In vitro</i> çalışmalar.....	42
4.2. <i>In vivo</i> çalışmalar	45
4.3. Klinik çalışmalar	46
5. Tartışma ve Sonuç.....	46
6. Referanslar	47
Chapter 4	49
Antioxidant Activity and Enzyme Inhibitory Properties of Traditional Beverage "Kaynar": New Therapeutic Perspectives (Leyla Paşayeva, Şehmus Kılıç).....	49
1. Introduction.....	51

2. Materials and Methods	52
2.1. Preparation of Extracts	52
2.2. <i>In vitro</i> α -glucosidase Inhibition Assay	52
2.3. <i>In vitro</i> α -amylase Inhibition Assay	52
2.4. Determination of Total Phenolic Content (TPC)	53
2.5. Determination of Total Flavonoid Content (TFC)	53
2.6. Antioxidant activity	53
2.7. Statistical analysis	54
3. Results	54
3.1. <i>In vitro</i> α -amylase inhibitory activity	54
3.2. <i>In vitro</i> α -amylase inhibitory activity	55
3.3. Determination of total phenolic content (TPC) and total flavonoid content (TFC)	56
3.4. Antioxidant Activity	56
4. Discussion	57
5. References	59
Chapter 5	61
Shoulder Joint Injuries (Sefa Key, Turgut Dolanbay)	61
1. Introduction	63
2. Clavicle Fractures	64
3. Proximal Humerus Fractures	64
4. Glenohumeral Dislocation	65
5. Acromioclavicular Sprains	67
6. Rotator Cuff Tears	68
7. References	69
Chapter 6	71
Brain Tumors (Levent Aras)	71
1. Introduction	73
2. Gliomas:	73
I. Astrocytomas:	73
II. Oligodendrogliomas:	73
III. Ependymomas:	74
3. Neuronal tumors:	74
4. Neoplasms:	74
5. Other parenchymal tumors:	74
Primary Brain Lymphoma:	74
6. Germ cell tumors:	74
7. Meningiomas:	75
8. Metastatic tumors:	75
Pituitary Tumors:	75
Pathogenesis:	76
Prolactinomas:	77
Somatotroph adenomas:	77
Cushing's disease and nelson's syndrome:	77
Tritrop adenomas:	77

Nonsecretory adenomas:.....	77
Invasive adenomas:.....	77
Brainstem tumors:.....	78
Pineal region tumors:.....	78
Germ cell tumors:.....	79
Pineal cell tumors:.....	79
Glial cell tumors:.....	79
Treatment of intracranial tumors:.....	79
Craniotomy:.....	80
Transsphenoidal path:.....	80
Transoral route:.....	80
Burr hole:.....	80
Craniotomy:.....	80
Radiotherapy:.....	80
Chemotherapy:.....	81
Treatment in pituitary adenomas:.....	81
Growth hormone-secreting pituitary adenomas:.....	81
Radiation Therapy:.....	81
Corticotrope adenomas:.....	82
Thyrotrope adenomas:.....	82
Nonfunctional (non-hormone-producing) pituitary adenomas:.....	82
Brainstem tumors treatment:.....	82
Pineal area tumors:.....	82
Summary:.....	82
References:.....	84
Chapter 7.....	87
The Importance of Golgi Organelle in Toxicology (Mehtap Kara).....	87
Abstract.....	89
1. Introduction.....	89
1.1. Golgi Apparatus.....	90
1.2. Toxins Effects on Golgi Organelle.....	90
1.3. Golgi Organelle Importance in Neurons.....	91
1.4. Golgi related proteins and Pharmacotherapy.....	92
1.5. Conclusion.....	93
2. References.....	93
Chapter 8.....	97
Kıkırdak Lezyonlarında Oral Tedavi Yaklaşımları (Murat Aydın).....	97
1. Giriş.....	99
Analjezik tedaviler.....	99
Parasetamol.....	99
Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar.....	100
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).....	100
Opioid analjezikler.....	100
D vitamini preparatları.....	100

Kondroprotektif oral ajanlar	101
Kondroitin sülfat ve Glukozamin sülfat	101
Antioksidan takviyeler	101
2. Sonuç	102
3. Referanslar	103
Chapter 9	107
The Prevalence of Helicobacter Pylori for the Entire Society in Turkey and Other Middle Eastern Countries (Nezih Pişkinpaşa)	107
Abstract	109
1. Introduction	109
2. Materials and Methods	110
3. Results	110
4. Discussion	111
5. References	112
Chapter 10	117
Dysmenorrhea (Aslıhan Yurtkal)	117
Terminology:	119
Epidemiology And Physiology	119
Prevalence:	119
Risk factors:	120
Pathogenesis:	120
Clinical features:	121
Diagnostic tools:	121
Anamnesis:	122
Physical examination:	123
Laboratory tests:	123
Imaging:	124
Laparoscopy:	124
Diagnosis:	124
Differential diagnosis:	126
Treatment:	127
Ineffective or unproven treatment procedures:	131
Summary:	132
Chapter 11	135
Ectopic Pregnancy (Müjde Canday)	135
Introduction	137
Anatomical Layout:	137
Clinic:	138
Risk factors:	138
Diagnosis:	139
Differential diagnosis:	140
Treatment:	140
MTX treatment:	140

Surgical treatment:.....	142
Follow-up treatment:.....	143
Summary:.....	143
References:.....	146
Chapter 12.....	149
On-Scene and Pre-Hospital Approach and Intervention to Spinal Traumas (Nalan Cavlak Adsız)	149
Spinal Traumas.....	151
Definition.....	151
The most common reasons:.....	151
Kyphosis lordose.....	152
Distribution of spinal injuries in adults.....	152
Spinal immobilization.....	152
Perform over all patient management and assessment.....	154
Patients Who Are Suitable and Not Suitable To Carry With a Back Board.....	155
Negative effects of backboard.....	155
Whom can it be used with.....	155
Formation of spinal traumas.....	156
Contraindications of spinal immobilization.....	156
Stretcher types and neck collars.....	157
Helmet Removal.....	160
Patient Transportation.....	161
Patient transportation vehicles.....	161
Basic principle of transportation;.....	162
Things to pay attention to during transportation.....	162
References.....	162
Chapter 13.....	165
Osteomyelit Tanı, Tedavi ve Komplikasyonlarında Güncel Yaklaşımlar (Ahmet Gözaçan, Hümevra Kocaelli, Fırat Selvi)	165
Özet.....	167
Summary.....	168
1. Giriş.....	168
2. Genel Bilgiler.....	169
2.1. Temel Anatomik Yapı.....	169
2.2. Etiyoloji.....	172
2.3. Temel Terim ve Tanımlar.....	173
2.4. Patofizyoloji.....	174
2.5. Sınıflandırma.....	174
2.5.1. Yerleşimine Göre Osteomyelit Sınıflandırması.....	175
2.5.1.1. İntramedüler Osteomyelit.....	175
2.5.1.2. Subperiostal Osteomyelit.....	175
2.5.1.3. Periostal Osteomyelit.....	176
2.5.2. Yaş Dönemine Göre Osteomyelit Sınıflandırılması.....	176
2.5.2.1. Yeni Doğan Ve Çocuklarda Osteomyelit.....	176

2.5.2.1.1. Klinik Ve Radyolojik Sunum	177
2.5.2.1.2. Tedavi	178
2.5.2.2. Erişkenlerde Osteomyelit	179
2.5.2.2.1. Akut Osteomyelit	179
2.5.2.2.1.1. Gelişim Şekline Göre Akut Osteomyelit	180
2.5.2.2.1.1.1. Akut Hematojen Osteomyelit	180
2.5.2.2.1.1.2. Akut Odontojen Osteomyelit	181
2.5.2.2.1.2. Süpürasyon Varlığına Göre Akut Osteomyelit	181
2.5.2.2.1.2.1. Erken Akut Süpüratif Osteomyelit	181
2.5.2.2.1.2.2. Geç Akut Süpüratif Osteomyelit	181
2.5.2.2.1.3. Akut Osteomyelitin Klinik Sunumu	182
2.5.2.2.2. Kronik Osteomyelit	182
2.5.2.2.2.1. Gelişim Şekline Göre Kronik Osteomyelit	183
2.5.2.2.2.1.1. Kronik Hematojen Osteomyelit	183
2.5.2.2.2.1.2. Kronik Odontojen Osteomyelit	184
2.5.2.2.2.2. Süpürasyon Varlığına Göre Kronik Osteomyelit	184
2.5.2.2.2.2.1. Kronik Süpüratif Osteomyelit	184
2.5.2.2.2.2.2. Kronik Skleroze Osteomyelit	185
2.5.2.2.2.2.2.1. Kronik Diffüz Skleroze Osteomyelit	185
2.5.2.2.2.2.2.2. Kronik Fokal Skleroze Osteomyelit (Condensing Osteomyelit)	186
2.5.2.2.2.2.3. Kronik Non-Süpüratif Skleroze Osteomyelit (Garre Osteomyeliti)	187
2.5.2.2.2.2.4. SAPHO (Sinovit, Akne, Püstüöz, Hiperostoz, Osteit) Sendromu	189
2.5.2.2.2.2.5. Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit (KTMO)	190
2.5.2.2.3. Noma	191
2.5.3. Oluşum Mekanizmasına Göre	192
2.5.3.1. Eksojen Osteomyelit	192
2.5.3.2. Hematojen Osteomyelit	192
2.5.4. Spesifik Enfeksiyonlara Bağlı Gelişen Osteomyelit	192
2.5.4.1. Aktinomikotik Osteomyelit	192
2.5.4.2. Tüberküloz Osteomyeliti	195
2.5.4.3. Sifiliz Osteomyeliti	197
2.5.4.4. Koksidiomikozis	197
2.5.4.5. Herpes Zoster Osteomyeliti	197
2.5.5. Kimyasal Ajanların Neden Olduğu Osteomyelit	197
2.5.5.1. Arsenik Nekrozu	197
2.5.5.2. Civa Nekrozu	198
4.5.3. Fosfor Nekrozu	198
2.5.6 Diğer Osteomyelitler	198
2.5.6.1 Neoplastik Osteomyelit	198
2.5.6.2. İdiopatik Osteomyelit	198
2.5.6.3. Enfekte Fraktür Osteomyelitleri	199
2.5.6.4. Osteoradyonekroz ve Radyasyona Bağlı Osteomyelit	199
3. Tanısal Prosedürler	200
3.1. Laboratuvar ve Histopatolojik Analiz	200

3.2. İmmünojik Analiz	201
3.3. Mikrobiyolojik Analiz	201
3.4. Radyodiagnostik Analiz	204
3.4.1. Geleneksel Radyografi	204
3.4.2. Ultrason (USG)	204
3.4.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	205
3.4.3. Sintigrafi	206
3.4.5. MR Görüntüleme (MRG)	207
4. Temel Tedavi Yaklaşımları	209
4.1. Cerrahi Tedavi Yaklaşımı	209
4.1.1. Sökektrektomi	209
4.1.2. Sauserizasyon	209
4.1.3. Dekortikasyon	209
4.2. Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımı	210
4.2.1. Antibiyotik Tedavisi	210
4.2.2. Steroidler	211
4.2.3. Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİ)	211
4.2.4. Hiberbarik Oksijen Tedavisi	212
4.2.5. Kemoterapotikler	212
4.2.5.1 Bisfosfanatlar	212
4.2.5.2 Kalsitonin	213
4.2.5.3 Tümör Nekroz Faktörü Alfa İnhibitörü (TNF- α inhibitörü)	213
4.3. Güncel Tedavi Yaklaşımları	213
4.3.1 Biyomateryaller	213
4.3.1.1 Lokal Antibiyotik Taşıma Sistemleri	213
4.3.1.2 Kemik Rejenarasyonu Biyomateryalleri Ve Enfeksiyon Kurutucu Biyomateryaller	214
5- Osteomiyelite Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	215
6. Kaynakça	216
Chapter 14	227
Gıda Zehirlenmelerine ve Hastalıklara Sebep Olan Salmonella Bakterisinin Tespiti (Tuğba Özer)	227
1. Giriş	229
2. Salmonella Tespiti İçin Kullanılan Yöntemler, Avantajları ve Dezavantajları	231
2.1. Salmonella tespiti için kullanılan geleneksel yöntemler	231
2.2. Salmonellanın biyosensörler ile tespiti	235
3. Sonuçlar ve Tartışma	240
4. Referanslar	242
Chapter 15	251
Gene Expression Microarray Technology in Lung Cancer Research (Seda Eren Keskin)	251
1. Introduction	253
2. Microarray	253
2.1 Gene Expression Analyzes and Lung Cancer	255
2.1.2 Molecular Phenotyping and Classification	255

2.1.3 Identification of Biomarkers	256
2.1.4. Gene Expression Profiles and Prognosis	257
3. References.....	258
Chapter 16	263
COVID-19 ve Hemşirelik Bakımı (Fatma Birgili, Nezihe Bulut Uğurlu).....	263
1. Giriş	265
1.1. COVID-19 Kuluçka dönemi	266
1.2. COVID-19 Teşhisi	266
1.3. COVID-19 ve Aşılama	267
2. Hemşirelik Yönetimi Rehberi	267
2.1. Enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları	268
2.2. İlk değerlendirme ve triyajda hemşirelerin rolü	269
2.3. Örnek toplamada hemşirelerin rolü	272
2.4. Orta semptomlu hastanın bakımı	272
2.5. Kritik hastaların bakımı	273
2.6. Ölü vücut bakımı	275
3. COVID-19 Sürecinde Hemşirelik Bakımını Etkileyen Faktörler	275
3.1. Etik, Hemşirelik ve COVID-19 Salgını	275
3.2. COVID-19 Sürecinde Hümanizm: İletişim ve Merhamete Odaklanmayı Yenilemek	276
4. Sonuç	277
Kaynaklar	278
Chapter 17	285
Fluorescence Based Dopamine Detection (Tuğba Bayraktutan, Kadem Meral)	285
1. Introduction	287
1.1. Fluorescence	287
1.2. Fluorescence Biomedical Sensor System Requirements	288
2. Dopamine.....	289
3. Fluorescent Based Dopamine Detection studies	290
4. Carbon Based Materials for Sensor Systems	292
5. An Experimental Sample Study	293
5.1. Chemicals	293
5.2. Adsorption and Desorption Studies	293
5.3. Detection of Dopamine	296
6. Referanslar	299
Chapter 18	305
Enürezis Nokturna (Mehmet Sezai Oğraş)	305
1. Giriş	307
2. Etiyopatogenez	308
2.1. Nokturnal Poliüri	308
2.2. Azalmış Mesane Kapasitesi	309
2.3. Detrüsör Aşırı Aktivitesi	309
2.4. Uykudan Uyanma Bozuklukları	309
2.5. Genetik Faktörler	310

2.6. Konstipasyon	310
2.7. Psikososyal Faktörler	310
2.8. Üst Hava Yolu Obstrüksiyonu.....	311
2.9. Beslenme Alışkanlıkları	311
3. Tanı	311
3.1. Anamnez.....	312
3.2. Fizik Muayene.....	312
3.3. İnvaziv Olmayan Testler	312
3.3.1 İdrar Analizi	312
3.3.2. İşeme Günlüğü	313
3.3.3. Semptom skorlaması	313
3.3.4. Üroflowmetri	313
3.3.5. Üriner Sistem Ultrasonografisi	313
3.4. İnvaziv Testler	314
3.4.1. İşeme Sistoüretro Grafisi	314
3.4.2. Ürodinamik Çalışmalar	314
3.4.3 Sistoüretroskopi	314
4.Tedavi	314
4.1. Nonfarmakolojik Tedavi	315
4.1.1. Temel Üroterapi	315
4.1.2. Alarm Terapisi.....	316
4.1.3. Akupunktur.....	317
4.1.4. Hipnoterapi	317
4.1.5. Manuel Terapi.....	317
4.1.6. Elektroterapi.....	317
4.1.7. Herbal Terapi	318
4.2, Farmakolojik Tedavi.....	318
4.2.1. Desmopressin	318
4.2.2. Trisiklik antidepressanlar	319
4.2.3. Antikolinergikler	319
5. Sonuç	320
6. Referanslar	320
Chapter 19	331
İskemik Optik Nöropati (Neşe Çetin Doğan)	331
Giriş.....	333
Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati	333
Arteritik anterior optik nöropati.....	335
Posterior iskemik optik nöropati	337
Referanslar	337
Chapter 20	341
Gebelik Sırasındaki Üriner Sistem Taş Hastalığı ve İlişkili Problemlerin Tedavisi (Kadir Yıldırım)	341
Özet;.....	343
Abstract;	343

I- İnsidans	343
II-Gebelikte Görülen Fizyolojik ve Anatomik Değişiklikler	344
III-Tanı	345
IV-Tedavi	347
a-Üreteral Stentler	347
b-Perkütan Nefrostomi	347
c-Beden Dışı Şok Dalgaları İle Taş Kırma (SWL)	348
d-Üreterorenoskopi	348
e-Perkütan Nefrolitotomi (PNL)	349
f-Açık Cerrahi Ve Laparoskopik Taş Ameliyatları	349
V-Sonuç	349
Kaynaklar	349
Chapter 21	353
Historical and Socio-Cultural Role of Health Expenditures In Terms of Health Management (Azize Serap Tunçer, Sinan Bulut)	353
Abstract	355
Introduction	355
1. Factors That Grow The Health Sector	356
1.1. Population Growth and Poverty Related Health Problems	356
1.2. The Increase of Health Problems Produced by Modern Living Environment	358
1.3. Service is Expensive	359
1.4. Commercialization of Healthcare Services	361
2. Growth in Health Sector in Turkey	364
3. Result	366
4. References	367



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 1

**Bruksizm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulaması
(Adalet Çelebi)**

Bruksizm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulaması

Adalet Çelebi

*Bingöl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD,
E-mail: adalet_celebi@hotmail.com*

1. Giriş

1895'te sorumlu bakteri "Clostridium botulinum", Belçika'nın Ellezelles kentinde bir sosis zehirlenmesi salgını sırasında Emile-Pierre van Ermengem tarafından izole edildi. Botulinum toksini (Botox, BoNT, BTX), bilinen en güçlü nörotoksik maddedir. 1920'lerde Sommer, BoNT tip A'yı (BoNT-A) saflaştırılmış bir biçimde izole etti. 1946'da Schantz, toksini kristal formda izole etti. 1950'de Brooks, toksinin motor nöronlarda asetilkolin salınımını engellediğini ve kasların gevşemesine neden olduğunu gösterdi (1). İlk klinik uygulama, 1977'de primatlarda şaşılık için cerrahi olmayan bir tedavi olasılığını araştıran Scott ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İnsanlarda terapötik bir ajan olarak kullanımının ilk yayını 1980'de yapılmıştır (1).

2000 yılında, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bu durumla ilişkili anormal baş duruşunu ve boyun ağrısını hafifletmek için yetişkinlerde servikal distoniye tedavi etmek için Botoks'u onayladı. 2002 yılında FDA, yetişkin erkeklerde ve kadınlarda orta veya şiddetli glabellar kırışıklıkları veya kaşlarını çatmak için Botoks'u onayladı. 2004 yılında, topikal ajana yeterince yanıt vermeyen şiddetli birincil aksiller hiperhidrozun tedavi edilmesi onaylandı (2).

Etki mekanizması ile ilgili olarak, BoNT'ler sinir uçlarına girerek, nörotransmitterleri serbest bırakmak için gerekli olan çözünür N-etilmaleimide duyarlı faktör-bağlanma protein reseptörü (SNARE) proteinlerini böler ve etkisiz hale getirir. Proteinin çekirdeği ağır (100 kDa) ve hafif (50 kDa) zincirler içerir. Ağır zincir toksinlerin içselleştirilmesine yardımcı olurken, bir endopeptidaz olan hafif zincir SNARE kompleksini ayırır. Klinik olarak en önemli BoNT, sinaptosomal sinir (SNAP25) ile ilişkili protein 25'i parçalayan tip A'dır. Tip B, bununla birlikte, VAMP (sinaptobrevin) proteinini ayırır (3).

2. Bruksizm

Bruksizmin prevalansı literatürde büyük ölçüde değişmektedir ve cinsiyet farklılıklarına bakılmaksızın yetişkin nüfusun %6-91'i bu sıkıntılı parafonksiyondan muzdariptir (4). Bruksizm, öğütme ve / veya dişlerin

sıkılması ve çene kaslarının atelleşmesi ile ortaya çıkan bozukluktur. Bu bozukluk uyku sırasında ve / veya uyanıklık sırasında ortaya çıkabilir (5).

Bruksizmin neden olduğu stomatognatik sistemin aşırı yüklenmesi, dişler, temporomandibular eklemler (TME'ler) ve ilgili kaslar gibi sistemin bileşenleri üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir (6). Bu bozukluğun sonucu olarak diş ağrısı, hareketlilik, yıpranma, diş restorasyon ve implantlarında başarısızlık, baş ağrısı ve estetik bozukluk bildirilmiştir (7). Ayrıca bruksizmin belirti ve semptomların varlığı temporomandibular bozukluklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Hayatı tehdit edici sonuçlara yol açmasa da bruksizm yaşam kalitesini etkiler (8).

Bugüne kadar, bruksizm aktivitesini durdurmak için belirli bir kanıta dayalı tedavi yöntemi olmamıştır. Geri dönüşü olmayan oklüzal ayarlama, splint tedavisi, farmakolojik tedaviler ve bilişsel-davranışçı yaklaşımlar dahil olmak üzere önerilen tedavilerin temel amacı, bruksizmin biyolojik yapılar üzerindeki yıkıcı etkilerini sınırlamaktır (9). Geri dönüşü olmayan oklüzal tedaviler işe yaramaz bulunmuştur ve desteklenmemiştir. Güncel literatüre göre oklüzal splintler, temporomandibular eklem yapılarının diş aşınmasını ve aşırı yüklenmesini önlemek için kullanılmıştır (7). Bilişsel-davranışçı tedavilerin uyku bruksizminin yönetimi üzerinde kısa süreli küçük etkileri olduğu gösterilmiştir (10).

BTX (Allergan, Inc.) kullanımı ilk olarak 1989 yılında FDA tarafından şaşılık, blefarospazm ve servikal tedavisi için 12 yaşından büyük insanlara uygulanması için onaylanmıştır. O zamandan beri BTX, 2000'de servikal distoni, 2002'de glabellar yüz çizgileri, 2004'te aksiller hiperhidroz, 2010'da kronik migren, 2013 kanthal hatlar uygulanması için FDA onayı vardır (11). Kronik bel ağrısı, felç, travmatik beyin hasarı, serebral palsi, akalazya ve çeşitli distoniler ve bruksizm için FDA tarafından onaylanmamış olmasına rağmen, BTX bu rahatsızlıklar için etiket dışı kullanılmaktadır (12, 13).

3. Hazırlama ve Dozaj

C. botulinum'un fermentasyonundan elde edilen BTX, saflaştırma, amonyum sülfat ile kristalizasyon, insan serum albümini ile seyreltme ve liyofilizasyon işlemlerinden sonra şişeler (14). ABD'de BTX'in en yaygın kullanılan terapötik formu olan BTX-A, Botox (Allergan, Inc.) ticari adı altında mevcuttur. oysa Avrupa'da Dysport (Ipsen, Inc., Slough, UK) olarak mevcuttur. İki BTX ürünü farklı formülasyonlara, süspansiyonlara, güvenlik ve etkinlik özelliklerine sahiptir. Çünkü 1 U Botox (Allergan, Inc.) 3-5 U Dysport'a (Ipsen, Inc.) eşdeğerdir, iki ilaç formülasyonunun dozajlarının dönüştürülmesinden kaçınılmalıdır (15, 16).

Fare birimi (MU), BTX'in gücünü ölçmek için kullanılır. Bir MU, intraperitoneal enjeksiyonlardan (LD50) sonra 18-20 g dişi Swiss Webster farelerinden oluşan bir grubun %50'sini öldüren toksin miktarıdır. Seans başına üç yüz ila 400 MU ve 3 aylık dönemde 400 MU aşılmasıdır (17).

4. Tanı ve Tedavi

Bruksizmi teşhis etmek için birkaç yöntem vardır. Semptomlar için anketler ve görüşmeler ve bruksizm belirtileri için diş aşınmasının gözlemlenmesi yaygın olarak kullanılan klinik ve araştırma yöntemleridir. Klinik veriler klinisyene değerli bilgiler sağlasa da bruksizm aktivitesi hakkında, araştırma alanının etiyolojik teorileri doğrulaması, tedaviye yanıtı değerlendirmesi vb. için yeterli değildir. Bruksizmi objektif bir şekilde ölçmek için diğer bazı tamamlayıcı yöntemler kullanılmalıdır, örn. bruksizmin neden olduğu atel aşınmasının yorumlanmasına dayanan ağız içi cihazlar, uyku sırasında çiğneme kas aktivitesini kaydetmek için taşınabilir EMG cihazları ve uyku laboratuvarlarında bruksizmi tespit etmek için altın standart olarak kabul edilen polisomnografi (18, 19).

Klinik Öncesi Araştırma: BoNT'lerin çiğneme kasları üzerindeki etkisi, olası kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçlarına odaklanılarak tavşanlarda incelenmiştir. Masseter kaslarına BoNT-A'nın tek taraflı enjeksiyonları, çiğneme oranını etkilemeyen felç oluşturdu. Ancak kısa vadede (4 hafta), masseter ile ilişkili ısırma kuvveti azaldı; enjekte edilen kas hacmi azaldı; alveolar kemik yüklenmemiş; ve en önemlisi, kemik kalitesi / miktarı hem enjekte edilen hem de enjekte edilmeyen tarafların molar bölgelerinde ve enjekte edilen taraf kondiler başlığında önemli azalma gösterdi. Masseter kası atrofisi, kemik gerginliği ve enjekte edilen yan kondilin kemik içeriği dışında bu etkilerin çoğu zamanla (12 hafta) düzeldi. Son sonuç, bu toksinin klinik ortamlarda, özellikle uzun süre tekrarlayan enjeksiyon gerektiren durumlarda dikkatli kullanılması gerektiğiydi (20).

Klinik araştırma: Bruksizm için BoNT-A'nın uygulanmasına ilişkin sistematik bir literatür taramasında, yalnızca SB popülasyonları dahil edilmiştir (21). Son yıllarda SB için BoNT-A enjeksiyonlarının etkinliği birkaç çalışmada bildirilmiştir (22). Toksinin terapötik etkinliği, masseter, anterior temporalis ve bazı durumlarda lateral pterygoid dahil olmak üzere çiğneme kaslarının kasılmasının azaltılmasına dayanır. BoNT'lerin analjezik özellikleri, ilişkili ağrı mevcut olduğunda da önemlidir (23).

Bir BoNT'nin terapötik etkisinin süresi önemli bir sınırlamadır. Kronik patolojilerin tedavisi, yaşam boyu her üç ayda bir tekrarlanan tedavileri gerektirir, bu da hastayı rahatsız eder ve direncin ortaya çıkmasına neden olur. Gelecekteki çalışmalar, daha uzun süreli terapötik etkiler elde etmeye çalışmalıdır.

5. Kaynakça

1. Carruthers, A. History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clin Dermatol.* 2003, 21, 469–472.
2. López del Val LJ, Castro García, A. *Toxina Botulínica: Aplicaciones Terapéuticas*, 2nd ed.; Masson: Barcelona, Spain, 2002; pp. 3–21.
3. do Nascimento Remigio, A.F.; Salles, A.G.; de Faria, J.C.; Ferreira, M.C. Comparison of the efficiency of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA at the 1:3 conversion ratio for the treatment of asymmetry after long-term facial paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015, 135, 239–249.
4. Paesani DA. *Bruxism: theory and practice*. Berlin: Quintessence Publishing Co., Inc.; 2010.
5. De Laat A, Macaluso GM. Sleep bruxism as a motor disorder. *Mov Disord.* 2002;17:S67–69.
6. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: a systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:e26–50.
7. Lobbezoo F, Brouwers JE, Cune MS, Naeije M. Dental implants in patients with bruxing habits. *J Oral Rehabil.* 2006;33:152–9.
8. Dao TT, Lund JP, Lavigne GJ. Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with myofascial pain of the masticatory muscles. *J Orofac Pain.* 1994;8:350–6.
9. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: a systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:e26–50.
10. Tsukiyama Y, Baba K, Clark GT. An evidence-based assessment of occlusal adjustment as a treatment for temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent.* 2001;86:57–66.
11. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4:913–39.
12. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache.* 2000;40:445–50.

13. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to *Clostridium botulinum* neurotoxins. *Toxicon*. 2000;38:245–58.
14. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39:197–207.
15. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol*. 2003;44:165–74.
16. Mahajan ST, Brubaker L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:7–15.
17. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *JADA*. 2000;131:211–6.
18. Koyano K, Tsukiyama Y R, Ichiki R, Kuwata T; Assessment of bruxism in the clinic. *J Oral Rehabil*. 2008;35:495–508.
19. Paesani DA. *Bruxism: theory and practice*. Oxford: Quintessence; 2010. p. 31.
20. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A, Herring SW. Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone*. 2012;50(3):651–662.
21. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RCMR, Manfredini D. 2017. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig*. 21(3):727–734.
22. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salmaso S, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2000;26(2):126–135.
23. Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, Lacković Z. Botulinum toxin type A in dental medicine. *Journal of dental research*, 2019;98(13), 1450-1457.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 2

Rotator Cuff Yırtıkları (Ahmet Mert)

Rotator Cuff Yırtıkları

Dr. Öğr. Gör. Ahmet Mert

*Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD,
E-mail: drahmert@yahoo.com*

1. Giriş

Rotator kaf yırtıkları günlük klinik pratiğimizde sıklıkla karşımıza çıkan, omuz fonksiyon bozukluğu ve ağrı ile karakterize, hastaların hayat kalitesini ciddi şekilde düşüren bir hastalıktır. Omuz ağrısı nedenleri arasında ilk sırada gelmesinin yanında, özellikle 40'lı yaşları geçtikten sonra sıklığında ciddi artışlar görülmektedir. [1] İleri yaşlarda küçük yırtıklar genellikle asemptomatik seyirli olabilmekle birlikte, masif yırtıklar genç popülasyonda işlevsel bozukluklara, kronik ağrıya ve iş gücü kaybına kadar geniş yelpazede sonuçlarla karşımıza çıkabilmektedir.

2. Anatomi

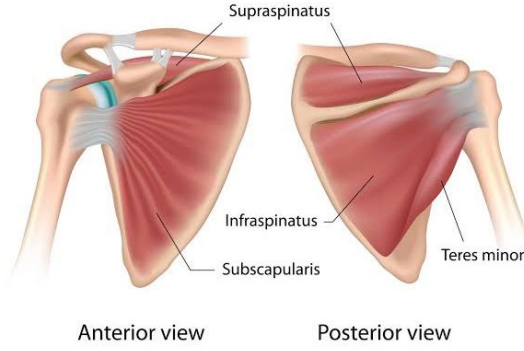
Rotator manşet 4 adet kas ve bu kasların tendonlarından oluşmaktadır. Rotator kaff kas ve tendonları biraraya gelerek humerus başını glenoid üzerine ve inferiora doğru bastırarak omuz stabilitesine katkı sağlarlar. Rotator manşet yapısını oluşturan kaslar supraspinatus, infraspinatus, subscapularis ve teres minördür.

Supraspinatus kası supraspinöz fossadan başlayarak ve akromiyonun altından glenohumeral eklemi çaprazladıktan sonra tüberkülüm majusa yapışır. Kola abduksiyon ve dış rotasyon yaptırır. Abduksiyon sırasında humerus başının aşağı doğru kaymasına engel olur.

Subskapularis kası skapulanın ön yüzünden başlar ve tüberkülüm minüse yapışarak kola iç rotasyon yaptırır. Omuz eklemine anterior subluksasyona karşı korur.

Infraspinatus kası infraspinöz fossadan başlar ve tüberkülüm majusa yapışır. Kola dış rotasyon yaptırır.

Teres minör kası: Skapulanın dış kenarından başlar, humerus başı arkasından tüberkülüm majusa yapışır. Kola dış rotasyon yaptırır.(şekil 1)



Şekil 1: Rotator kaff kasları

Supraspinatus, infraspinatus ve subskapularis kaslarının innervasyonundan subskapular sinir sorumluyken, teres minor kasının sinir innervasyonu aksiller sinir tarafından gerçekleştirilir.

3. Biyomekanik

Rotator manşet kasları omuz hareketleri ve omuz stabilitesinde önemli role sahiptir. Deltoid kasının humerus başında süperiora doğru ortaya çıkardığı vektöre karşılık rotator manşet kasları inferiora doğru kuvvet vektörü oluşturarak omuz stabilitesine katkı sağlarlar. Supraspinatus ve deltoid kasları koronal planda kuvvet meydana getirerek abduksiyon sırasında humerus başını glenoida doğru bastırarak humerus başının inferiora kaymasına engel olurlar.[2] İnfraspinatus ve subskapularis kasları aksiyel planda kuvvet meydana getirerek glenohumeral ekleme baskı oluşturarak stabiliteye katkı sağlarlar. [2]

Mevcut biyomekanik dengenin korunması hem omuz eklem fonksiyonları açısından hem de omuz eklem stabilitesi açısından gereklidir. Rotator manşet kaslarında yırtılma sonucu ortaya çıkabilecek stabilite ve fonksiyon kayıplarının önlenmesi açısından cerrahi olarak rotator manşet tamiri yapılması gereklidir.[3]

4. Klinik

Rotator manşet kaslarında patoloji olan hastalar genellikle kliniğe ağrı, omuz hareket kısıtlılığı ve kolda güçsüzlük şikayeti ile başvururlar. Hastalara mutlaka ayrıntılı anamnez ile geçirilmiş travma, omuz eklemine zorlayıcı ters hareket, ağrının süresi, ağrının yayılımı, ağrıyı ağırlaştırıcı etkenler ve hastanın mesleği gibi tanıda ipucu verebilecek bilgiler sorgulanmalıdır. Gece

veya istirahat halinde ağrı varlığının tanıda yardımcı olabileceği akılda tutulmalı ve hastaya mutlaka sorulmalıdır.[4]

Hasta hikayesi sorgulandıktan sonra inspeksiyon ile deltoid ve rotator manşet kaslarında gözle görülebilir atrofi varlığı veya biceps tendon izdüşümünde biceps tendon subluksasyonuna ait patolojik görünüm varlığına dikkat edilmelidir. İnspeksiyon sırasında mutlaka karşı omuz ile karşılaştırma yapılarak omuz yükseklikleri değerlendirilmelidir.

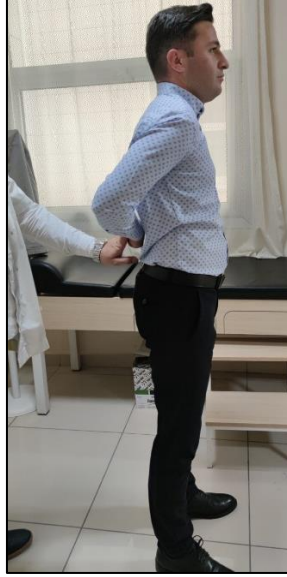
Fizik muayenenin palpasyon aşamasında ağrı noktaları sistematik bir sırayla değerlendirilmeli ağrı yayılımı belirlenmelidir. Biceps tendiniti ayırımı açısından tendon izdüşümü, aksiller sinir sıkışması açısından kuadrangüler boşluk, supraskapuler sinir sıkışması açısından supraskapular çentik ve miyofasial ağrı noktaları palpasyonla değerlendirilmelidir. Palpasyon aşamasında omuz ekleminde krepitasyon varlığı sıklıkla rotator manşet yırtığını işaret etmekle birlikte, kalınlaşmış subakromial bursa da aynı bulguyu meydana getirebilmektedir.

Rotator manşet kasları inspeksiyon ve palpasyon sonrasında özel testler kullanılarak değerlendirilmeye devam edilmelidir. Supraspinatus kas değerlendirmesi için jobe testi sıklıkla kullanılır. Jobe testinde kol 90 derece fleksiyonda, önkol pronasyonda ve başparmak inferioru gösterecek şekilde pozisyonlandırılır. Hastanın bu pozisyondaki koluna aşağı yönde uygulanacak kuvvete direnç göstermemesi ve ağrı duyması test pozitifliğini gösterir.[5] (şekil 2)



Şekil 2: jobe testi

Subskapularis kas muayenesinde klinik pratiğimizde Gerber tarafından tanımlanmış olan lift-off testini sıklıkla tercih etmekteyiz.[6] Lift off testinde hasta el dorsali kalça veya alt lumbal üzerine degecek şekilde kolunu pozisyonlandırır. Daha sonra koluna uygulanacak dirence karşı elini kalça veya bel bölgesinden ayırması istenir. Hasta dirence karşı bu hareketi yapamazsa test pozitif kabul edilir ve subskapularis kas yırtığı için anlamlıdır.(şekil 3)



Şekil 3: Lift off testi

Subskapularis yırtığı belirteci olabilen bir diğer test belly press testidir. Belly press testinde hastanın omzu iç rotasyon ve adduksiyona, kolu pronasyona alınır. Bu pozisyondayken hastadan elini karnına bastırması istenir. Bastıramaması veya karnına doğru bastırmaya çalışırken el bileğinin fleksiyona ve dirseğin arkaya doğru gitmesi subskapularis yırtığı veya yetmezliğinin bir bulgusu olarak yorumlanır. (Şekil 4)



Şekil 4: Belly press testi

Teres minör kas muayenesinde sıklıkla hornblower (borazancı) testi uygulanır. Hastanın kolu 90 derece abduksiyona, dirseği pasif olarak 90 derece fleksiyonda eksternal rotasyona alınıp bırakıldığında hasta bu pozisyonu koruyamıyorsa test pozitif kabul edilir. Test pozitifliği teres minör kas fonksiyon bozukluğunun göstergesidir.

Rotator manşet yırtığı değerlendirmesinde kullanılacak bir diğer test drop arm testidir. Bu testte hastadan kolunu 90 derece abduksiyon ve dış rotasyonda tutması istenir. Kolunu bu pozisyonda tutamaz ise rotator manşet rüptürü düşünülmelidir.

Omuz muayenesinde rotator kaf yırtıkları yanında rotator kaf impingement varlığı da mutlaka değerlendirilmelidir. İmpingement değerlendirmesinde sıklıkla Neer ve Hawkins sıkışma testleri kullanılmaktadır.

Neer sıkışma testinde kola öne doğru kuvvetli elevasyon yaptırılarak supraspinatus tendonu akromionun anteroinferior köşesinde sıkışmaya zorlanır. Hasta bu pozisyona ağrı duyuyorsa test pozitif kabul edilir ve impingement varlığı ortaya konmuş olur.[7] (Şekil 5)



Şekil 5: Neer testi

Hawkins testinde hastanın etkilenen omuzu 90 derece öne fleksiyona getirilir. Daha sonra omuz iç rotasyona alınır. Bu pozisyonda supraspinatus tendonu korakoakromial ligament altında sıkışarak hastanın omuzunda ağrı duymasına neden olur. Böylece testin pozitifliğini ve impingement varlığını gösterir.[8]

İmpingement testlerinde pozitif bulgu saptanan hastaların impingement varlığının doğrulanmasında 'impingement testi' klinik pratikte sıklıkla tercih edilir. İmpingement testinde subakromial aralığa 10 cc %1'lik lidokain enjeksiyonu yapılır. Lokal anestetik etkisi ortaya çıktıktan sonra tekrar yapılan impingement testlerinde bulguların kaybolması impingement varlığını doğrular.

5. Görüntüleme

Rotator kaf yırtıklarında ilk basamak görüntüleme yöntemi direk grafidir. Direk grafide ön arka omuz grafisi, lateral aksiller grafi ve supraspinat çıkım grafisi istenebilecek görüntüleme grafileridir. Direk grafi akromion morfolojisini, akromial spurların varlığını göstererek, rotator kaf yırtığının teşhisinden ziyade impingement tanısında oldukça yardımcıdır ve yırtık ile impingement ayırımında yol göstericidir.[9,10]

Direk grafide subakromial sıkışmanın radyolojik bulguları;

- Subakromial aralıkta daralma

- Tüberküloz majus üzerinde kistik yapı veya periost reaksiyonu
- Akromionun alt yüzü boyunca osteofit varlığı
- Akromioklavikular eklemdede dejeneratif değişiklikler
- Akromion anteriorunda sklerotik değişiklikler ve gagaleşma varlığı

Supraspinat çıkım grafisi ile akromion morfolojisi Bigliani tarafından sınıflandırılmıştır.[11] Böylece impingement etyolojisi açısından akromion morfolojik yapısı mevcut sınıflama ile değerlendirilebilmektedir. Akromion anterior uç eğiminin fazla olması veya gaga şeklinde olması impingement ile ilişkilendirilmektedir.

Bu sınıflamaya göre;

- Tip 1; Akromionun alt yüzeyi düzdür ve anterior uç kısmı humerus başından uzaklaşır
- Tip 2; Akromion alt yüzeyi humerus başına paralel giderken uç kısmı hafif eğimlidir
- Tip 3; Akromion anterior uç kısım aşağı doğru gaga şeklini almış ve subakromial aralığı daraltmıştır.

Rotator kaf yırtığı tanısında kullanılabilcek bir diğer görüntüleme yöntemi ultrasonografik görüntülemedir. Ucuz bir yöntem olması, her iki omuzun aynı anda yapılabilmesi ve non invazif bir görüntüleme yöntemi olması açılarından avantajlıdır. [12] USG kişisel tecrübeye aşırı bağımlı olması ve eşlik eden patolojileri ortaya koymada yetersiz kalması gibi dezavantajları nedeniyle çok fazla tercih edilmeyen bir görüntüleme yöntemidir.

Rotator kaf yırtıklarının tanısında, eşlik eden patolojilerin ortaya konmasından altın standart yöntem manyetik rezonans görüntülemedir.[13,14,15] Manyetik rezonans görüntülemenin eşlik eden patolojileri göstermedeki yararlılığı, tek tek tendonları değerlendirme olanağı sağlaması, tendonların ne kadar geriye kaçtığını gösterebilmesi, tendonların yağlı dejenerasyona uğrayıp uğramadığını göstermesi gibi sağladığı avantajlardan ötürü günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemidir. Hem tanı hem de tedavi sonrası beklentileri tayin etmede oldukça sık başvuru olan bir yöntemdir. Cerrahi yapacak ortopedistin MR okumayı biliyor olması varolan patolojiyi değerlendirme, yırtığın derinliğini ve yerleşimini tayin edebilmesi açısından değerlidir. Cerrahi planı buna göre yaparak cerrahi başarıyı artırmaya katkı sağlar.

Rotator kaf yırtığı artropatisinde, kemik kaybını ve kemik yapıyı değerlendirme açısından BT tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

6. Tedavi

Rotator kaf yırtıklarında tedavi kaf yırtığının derecesine, birlikteliğinde sıkışmanın varlığına ve eşlik eden patolojiye göre değişkenlik gösterir. Hafif yırtıkla beraber sıkışmanın eşlik ettiği durumlarda analjezik antiinflamatuvar ilaç tedavisi, subakromial steroid enjeksiyon tedavisi, fizik tedavi ve aktivite modifikasyon tedavisi gibi seçenekler tercih edilir. Subakromial enjeksiyon tedavisi rotator kaf yırtığı için tedavi edici olmasa da subakromial bursada küçülme meydana getirerek subakromial aralığı genişletir ve kafın daha rahat hareket etmesini sağlayarak klinik düzelme sağlar. [16]

Rotator kaf yırtıklarında asıl hedef kas fonksiyonlarını tekrar yerine getirmektir. Bu amaçla özellikle hafif yırtıklarda fizik tedavi rotator kaf kaslarının güçlendirilmesine, koordinasyonlarının tekrar sağlanmasına, omuz kuşağı kaslarının güçlendirilmesine, hareket açıklığının tekrar sağlanmasına katkı sağlar.[17]

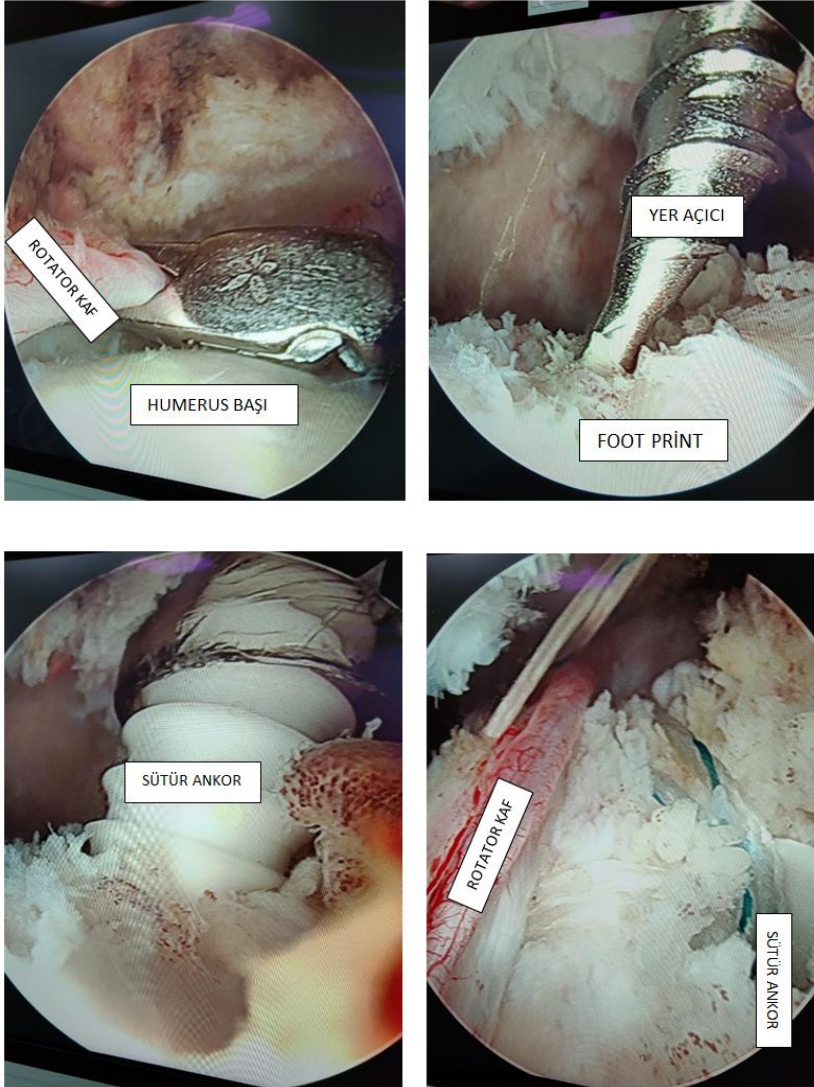
Medikal tedaviye, fizik tedaviye ve enjeksiyon tedavisine yanıt vermiş ama 3 ay içerisinde tekrar şikayetleri ortaya çıkan ve bu tedavilere yanıt vermeyen yırtıklarda ve özellikle masif yırtıklarda cerrahi seçenek ön plana çıkmaktadır. Cerrahi seçenekte amaç yırtık olan kafın tekrar fonksiyonlarını yeniden kazandırma amacıyla yırtık tamiri, eşlik eden patolojilerin ortadan kaldırılmasıdır.

Cerrahi artroskopik yaklaşımla kapalı veya açık onarım şeklinde tercih edilebilir. Yırtık tamirine sıkışma varlığında subakromial eklem debritleme, akromioplasti eklenir. Akromioplasti yine artroskopik veya açık yaklaşımla gerçekleştirilebilir.

Rotator kaf tamiri, eklem debritleme ve akromioplasti için önceki yıllarda sıklıkla açık yaklaşım tercih ediliyor olsa da son yıllarda artroskopik yaklaşım ön plana çıkmıştır. Artroskopik yaklaşımda yırtığın konfigürasyonu ve subakromial alan daha net değerlendirilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada açık yöntemle artroskopik yöntemin hastanede kalış süresi ve cerrahi süresi karşılaştırılmış ve artroskopik yöntemin daha üstün olduğu savunulmuştur [18]. Yapılan değişik çalışmalarda da bu çalışmadan farklı olarak birbirine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir[19]. Son yıllarda artroskopik yaklaşım ön plana çıksa da cerrahın deneyimi göz önünde bulundurularak açık veya artroskopik tamir tercih edilebilir.

Rotator kaf tamirinde subakromial eklem debritleme yapıldıktan sonra kaf yırtık konfigürasyonu açısından değerlendirilir. Kafın yırtık ucundaki

dejenere, fibrotik kısımları temizlendikten sonra sütür ankorlar yardımıyla tüberkülüm majus üzerindeki rotator kaf yapışma yerine tespit edilerek tamir sağlanır.(Şekil 6) Daha sonra subakromial dekompresyon ve sıkışma nedeniyle tekrar yırtık meydana gelmemesi için genellikle akromioplasti eklenir.



Şekil 6: Rotator Kaf Artroskopik Onarım

Tamir edilemeyecek kadar dejenere ve retrakte olmuş rotator kaf yırtıklarında, genç hasta popülasyonunda rotator manşet rekonstrüksiyonları cerrahi seçenek olarak önemlidir. Omuz elevasyon ve dış rotasyonu kısıtlı olup deltoid gücü yerinde olan hastalarda, rekonstrüksiyon için latissimus dorsi tercih edilir. Yine tamir edilemeyecek derecede yırtığı olan, humerus başı superiora migre olmuş ve eklem dejeneratif artiriti gelişmiş ileri yaş hastalarda ise eklem artroplastileri cerrahi seçenek olarak tercih edilir.

7. Referanslar

1. Tashjian, R. Z. (2012). Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clinics in sports medicine*, 31(4), 589-604.
2. Parsons Iv, I. M., Apreleva, M., Fu, F. H., & Woo, S. L. Y. (2002). The effect of rotator cuff tears on reaction forces at the glenohumeral joint. *Journal of orthopaedic research*, 20(3), 439-446.
3. Burkhart, S. S. (1991). Arthroscopic treatment of massive rotator cuff tears. Clinical results and biomechanical rationale. *Clinical orthopaedics and related research*, (267), 45-56.
4. Neer 2nd, C. S. (2005). Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder. 1972. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 87(6), 1399-1399.
5. Snyder, S. J. (1993). Evaluation and treatment of the rotator cuff. *The Orthopedic clinics of North America*, 24(1), 173-192.
6. Gerber, C., & Krushell, R. J. (1991). Isolated rupture of the tendon of the subscapularis muscle. Clinical features in 16 cases. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 73(3), 389-394.
7. Neer, C. I. (1972). Anterior acromioplasty for chronic for chronic impingement syndrome in the shoulder. *J. Bone Joint Surg., A*, 54, 41-50.
8. Hawkins, R. J., & Kennedy, J. C. (1980). Impingement syndrome in athletes. *The American journal of sports medicine*, 8(3), 151-158.
9. Bernageau, J. A. C. Q. U. E. S. (1990). Roentgenographic assessment of the rotator cuff. *Clinical orthopaedics and related research*, (254), 87-91.

10. Kaneko, K., De Mouy, E. H., & Brunet, M. E. (1995). Massive rotator cuff tears screening by routine radiographs. *Clinical imaging*, 19(1), 8-11.
11. Bigliani, L. U., & Levine, W. N. (1997). Current concepts review-subacromial impingement syndrome. *JBJS*, 79(12), 1854-68.
12. Mack, L. A., Matsen 3rd, F. A., Kilcoyne, R. F., Davies, P. K., & Sickler, M. E. (1985). US evaluation of the rotator cuff. *Radiology*, 157(1), 205-209.
13. Herzog, R. J. (1998). Magnetic resonance imaging of the shoulder. *Instructional course lectures*, 47, 3-20.
14. Miniaci, A., & Salonen, D. (1997). Rotator cuff evaluation: imaging and diagnosis. *Orthopedic Clinics*, 28(1), 43-58.
15. Thomazeau, H., Boukobza, E., Morcet, N., Chaperon, J., & Langlais, F. (1997). Prediction of rotator cuff repair results by magnetic resonance imaging. *Clinical orthopaedics and related research*, (344), 275-283.
16. Green, A. (2003). Chronic massive rotator cuff tears: evaluation and management. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 11(5), 321-331.
17. Neri, B. R., Chan, K. W., & Kwon, Y. W. (2009). Management of massive and irreparable rotator cuff tears. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 18(5), 808-818.
18. Gerber, C., Hersche, O., & Farron, A. (1996). Isolated rupture of the subscapularis tendon. Results of operative repair. *JBJS*, 78(7), 1015-23.
19. Spangehl, M. J., Hawkins, R. H., McCormack, R. G., & Loomer, R. L. (2002). Arthroscopic versus open acromioplasty: a prospective, randomized, blinded study. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 11(2), 101-107.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 3

İncir Sütünün (*Ficus Latex*) - Kimyasal İçeriği ve Biyolojik Etkileri (Leyla Paşayeva)

İncir Sütünün (*Ficus Latex*)- Kimyasal İçeriği ve Biyolojik Etkileri

Leyla Paşayeva

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Turkey
E-mail: leylapasayeva@hotmail.com

1. Giriş

Tüm incir (*Ficus L.*) türleri damarlarında koruma ve fiziksel saldırılara karşı kendi kendini iyileştirme özelliğine sahip lateks taşımaktadır (Lansky ve ark., 2008). Lateks, çekirdekler, mitokondri, vakuoller ve ribozomlar gibi hücre organellerini içeren latisfer dokuların sitoplazmatik sıvısından oluşmaktadır (Kim ve ark., 2008). Bu karışım terpenoitler, alkaloidler, tanenler, steroller ve proteinler gibi çeşitli sekonder metabolitleri depolayan latisferlerde bulunan kompleks moleküller karışımının sulu süspansiyonudur (Agrawal ve Konno, 2009).

2. Farklı İncir Türlerinden Elde Edilen İncir Sütünün (*Ficus latex*) Türkiye’de geleneksel kullanımı

F. carica bitkisinin sütü halk arasında akrep, arı ve böcek sokmalarına karşı, çiban ve hemaroid tedavisinde, haricen et beni, nasır ve siğillerin yok edilmesinde, sivilce, cilt lekeleri ve saçkıran tedavisinde, egzema ve mantar hastalıklarında kullanılmaktadır (Tuzlacı, 2016).

3. Farklı İncir Türlerinden Elde Edilen İncir Sütünün (*Ficus latex*) kimyasal kompozisyonu

3.1. Amino asitler

Ficus carica lateksinde yapılan içerik analizi sonucunda 5’i uçucu (lösin, triptofan, fenilalanin, lizin ve histidin), 8’i ise uçucu olmayan amino asit (asparajin, alanin, glutamin, serin, glisin, ornitin, tirozin ve sistein) olmakla 13 bileşik tanımlanmış ve bunlardan triptofan, sistein ve tirozinin diğerlerine göre daha yüksek miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir (Oliviera ve ark., 2010).

3.2. Yağ asitleri

Ficus carica lateksinde GC-MS ile 14 majör yağ asidi (miristik, pentadisiklik, palmitik, margarik, cis-10-heptadenoik, stearik, oleik,

elaidik, linoleik, araşidik, behenik, trikositik ve lignoserik) tespit edilmiş ve başlıca yağ asitlerinin palmitik, arakidik ve behenik asitler olduğu bildirilmiştir (Oliviera ve ark., 2010).

3.3. Steroller

Yapılan bir çalışmada *Ficus carica* lateksinde GC-MS ile 7 fitosterol belirlenerek tanımlanmış (betulol, lupeol, lanosterol, lupeol asetat, β -amirin, β -sisterol ve α -amirin) ve bu bileşikler arasında β -sitosterolün en majör bileşik (yaklaşık %54), α -amirinin ise en minör bileşik olduğu bildirilmiştir (% 0,4) (Badgujar ve ark., 2014).

3.4. Uçucu bileşikler

Ficus carica lateksinde HPLC/GC-MS yardımıyla 31 uçucu bileşik tanımlanmıştır.

Bunlardan aldehitler (pentanal, heksanal, heptanal, benzaldehit ve oktanal), alkoller (1-bütanol-3-metil, 1-bütanol-2-metil, 1-pentanol, 1-heksanol, 1-heptanol, feniletik alkol ve fenilpropil alkol), ketonlar (6-metil-5-hepten-2-on); monoterpenler (a-tuyen, a-pinen, b-pinen, limonen, terpinolen, okalptol, cis-linalool oksit, linalool ve epoxylinool); seskiterpenler (a-guaiene, a-burbonen, b-caryophyllene, trans-a-bergamoten, a-caryophyllene -muurolene, germacrene D, cadenene ve a-calacorene) örnek verilebilir (Badgujar ve ark., 2014).

3.5. Terpenoitler

Steroller ve triterpenoitlerin *Ficus* yapraklarında ve köklerinde olduğu çeşitli çalışmalarla ispat edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, *F. carica*'da 10 kadar terpenoit karakterize edilmiş ve bunlardan sadece asil steril glukozitlerin latekste bulunduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise 6-O-linoleyl- β -D-glucosyl- β -sitosterol, 6-O-oleyl- β -D-glucosyl- β -sitosterol, 6-O-palmitoyl- β -D-glucosyl- β -sitosterol latekste bulunan triterpenoitler olarak bildirilmiştir (Rubnov ve ark., 2001).

4. Farklı İncir Türlerinden Elde Edilen İncir Sütü (*Ficus latex*) ile yapılan biyoaktivite çalışmaları

4.1. *In vitro* çalışmalar

Aref ve ark., (2011) tarafından yapılan bir çalışmada *F. carica* lateks ekstralarının *in vitro* sitotoksik ve antiviral etkileri araştırılmıştır. Hazırlanan 5 ekstrenin (metanol, heksan, etil asetat, heksan-etil asetat (v/v), kloroform) herpes simpleks tip 1 (HSV-1), echovirus tip 11 (ECV-11) ve adenovirüs (ADV) 'e karşı antiviral etkileri *in vitro* olarak incelenmiştir. Ekstrelerin virüs replikasyonunu önleme kapasitesini değerlendirmek için adsorpsiyon ve

penetrasyon, hücre içi inhibisyon ve virüloidal aktivite performansları incelenmiştir. Hekzan ve hekzan-etil asetat (h/h) ekstralarının 78 µg/ml konsantrasyonda virüslerin proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (Aref ve ark., 2010).

Yapılan başka bir çalışmada *F. carica* lateksinden elde edilen metanol, hekzan, kloroform ve etil asetat ekstralarının antimikrobiyal özellikleri *in vitro* olarak 5 bakteri suşuna ve 7 mantar türüne karşı incelenmiştir. Ekstrelerin antimikrobiyal etkisi inhibisyon bölgesinde disk-difüzyon metodu, bakteriler için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC) ve mantar inhibisyon yüzdesi (%1) hesaplanarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak metanol ekstresinin, *Proteus mirabilis* dışında diğer bakteri suşları üzerinde etkili olmazken, etil asetat ekstresinin, beş bakteri türüne (*Enterococcus faecalis*, *Citobacter freundei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerchia coli* ve *Proteus mirabilis*) karşı etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca metanol ekstresinin *Candida albicans* suşuna karşı 500 µg/ml konsantrasyonda %100, *Microsporium canis*'e karşı ise 750 µg/ml konsantrasyonda %75, etil asetat ekstresinin ise aynı konsantrasyonda %100 inhibisyon gösterdiği gözlemlenmiştir (Aref ve ark., 2010).

Yapılan bir başka çalışmada *F. carica* lateksinin kimyasal bileşimi ve *in vitro* antioksidan kapasitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada bitkinin lateksinde farklı kimyasal gruplara ait 34 uçucu bileşik tanımlanmış (5 aldehit, 7 alkol, 1 keton, 9 monoterpen, 9 seskiterpenler ve diğer 3 bileşik) ve seskiterpenlerin lateksin yaklaşık %91'ni oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca lateksin içerdiği organik asitler de HPLC-UV ile karakterize edilmiş ve oksalik, sitrik, malik, kinik, şikimik ve fumarik asit belirlenmiştir. Bunlardan malik ve şikimik asitlerin daha yüksek miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir (her biri yaklaşık %26). Aynı çalışmada lateksin antioksidan etkisi *in vitro* olarak farklı metotlarla incelenmiştir. DPPH (IC₂₅ = 1049 µg/mL), nitrik oksit (IC₂₅= 1768 µg/mL) ve süperoksit radikallerine (IC₂₅ at 291 µg/mL) karşı konsantrasyona bağlı inhibe edici etki gözlenmiştir. Bunun dışında, asetilkolinesteraz enzimini inhibe etme kapasitesi incelenmiş ve %10 inhibisyon bulunmuştur (Oliveira ve ark., 2010).

Hashemi ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada *F. carica* yapraklarının koparıldıktan sonra akan lateks toplanmış ve elde edilen lateksin sitotoksik etkisi mide kanseri hücre hattı ve periferik kan mononükleer hücreleri üzerindeki *in vitro* olarak araştırılmıştır. Lateksin 5 mg/ml konsantrasyonda, mide kanseri hücrelerinde, normal hücrelere sitotoksik etki göstermeden proliferasyonu engellediği görülürken (IC₅₀=0.1763±0.01498 mg/ml) periferik kan mononükleer hücreleri üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Hashemi ve ark., 2011).

Khodarahmia ve ark., (2011) tarafından yapılan bir çalışmada *F. carica*'nın meyve ve yapraklarından hazırlanan etanol, etil asetat ve diklorometan ekstraktları ve lateksinin HeLa (serviks kanseri Hücre Hattı) hücre hattına karşı sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Çalışmada bitkiden hazırlanan ekstraktlar ve lateksin farklı konsantrasyonları hücrelere uygulanmış ve hücre canlılığı MTT metoduyla ölçülmüştür. 48 saat sonunda ekstraktların ve lateksin hücre canlılığını 2 mg/ml'den daha düşük konsantrasyonlarda doza bağlı olarak azalttığı görülmüştür. Yaprak ve meyvelerin etanol, etil asetat ve diklorometan ekstraktlarının IC₅₀ değerleri sırasıyla 10, 19, 12 µg/ml ve 12, 12, 11,5 µg/ml, lateksin ise 17 µg/ml olarak belirlenmiştir (Khodarahmi ve ark., 2011).

Rubnov ve ark., (2001) yaptığı bir çalışmada incir lateksinden elde edilen ve AGS adı verilen 6-O-acyl-b-D-glucosyl-b-sitosterollerden (acyl kısmı: palmitoil, linoleyl, stearil ve oleyl) palmitoil türevi, linoleil, stearil ve oleil türevleriyle karşılaştırıldığında çeşitli kanser hücre hatlarına karşı güçlü inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Bileşiğin özellikle DG-75, Jurkat ve DU-145 kanser hücre hatlarına karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir (Rubnov ve ark., 2001).

Mostafaie ve ark., (2011) yaptığı bir çalışmada, *F. carica* lateks ekstresinin insan göbek ven endotel hücrelerinde (HUVECs) anti-angiyojenik ve anti-proliferatif etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar, lateks ekstraktlarının kanser ve diğer kronik hastalıklarda anjiyojenezin önlenmesi için potansiyel bir ajan olabileceğini doğrular nitelikte olduğunu göstermektedir (Mostafaie ve ark., 2011).

Bir çalışmada incir lateksinin kloroform, etil asetat, metanol ve hekzan ekstraktlarının, *Aspergillus fumigatlarına*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton soudanense*, *Microsporum canis*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı antifungal etkisi araştırıldı. Metanol ekstresi *C. albicans*'a karşı en etkili antifungal ekstre bulunurken, etil asetat, metanol ve hekzan ekstraktlarının, *M. canis*'in büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Aref ve ark., 2010).

Yapılan çalışmada gümüş nanopartiküllerinin güneş koruyuculara ilavesi ile SPF oranlarında değişikliği incelemek için *F. carica*'dan elde edilen lateks stabil gümüş nanopartiküllerinin (AgNP'ler) sentezlemek için kullanılmıştır. AgNP'ler oda sıcaklığında, gümüş nitrat çözeltisine lateks eklendikten hemen sonra küre şeklinde ve ortalama büyüklüğü 163.7 nm olarak sentezlenmiştir. Oluşan nanopartiküllerin uzun süre stabil (6 ay) kaldığı görülmüştür. Elde edilen nanopartiküllerin %2 ve %4 konsantrasyonlarda güneş koruyuculara eklenmesi sonucunda koruma faktöründe kontrole göre %12'ye kadar artış tespit edilmiştir. Bunun dışında askorbik asidin redükleme potansiyeli, lateks ve AgNP kombinasyonundan

sonra sinerjik olarak artmış ve askorbik asit + lateks ve askorbik asit + AgNP için sırasıyla %106.76 ve %101.50 olarak bulunmuştur (Borase ve ark., 2013).

Camero ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada *F. carica* lateksinin kaprin herpes-1 virüsüne (CpHV-1) karşı *in vitro* antiviral etkisini araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda, lateksin CpHV-1'in çoğalmasını *in vitro* olarak engellediği ve CpHV-1 ile enfekte olmuş MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) hücreleri tarafından üretilen viral titreleri uygulandıktan 3 gün sonra azalttığı görülmüştür. Böylelikle lateksin MDBK hücrelerinde CpHV-1 replikasyonuna etki edebileceğini gösterilmiştir (Camero ve ark., 2014).

4.2. *In vivo* çalışmalar

Amorin ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada 2 *Ficus* türünden elde edilen lateksin antihelmintik etkisi incelenmiş ve bu etkinin fisin adı verilen proteolitik bir enzim karışımından kaynaklandığı bildirilmiştir. *Ficus insipida* lateksiyle tedavi edilen farelerde (4 ml/kg/gün dozda), *Syphacia obvelata*'nın (% 38.6), *Aspiculuris tetraptera*'nın (% 8.4) ve *Vampirolepis nana* (6.3%) karşı inhibisyon gösterirken, *F. carica* 3 ml/kg/gün dozda sırasıyla %41,7, %2,6 ve %8,3 inhibisyon değeriyle kontrole göre anlamlı inhibisyon göstermediği görülmüştür. *F. insipida* lateksinin daha yüksek dozları (arka arkaya üç gün boyunca 10 ml/ kg/ gün), % 60 inhibisyonla farelerin zehirlenerek ölümüne neden olmuştur. Düşük anthelmintik etkinliğinin yanı sıra, yüksek toksisitesi nedeniyle bu türlerin geleneksel tıpta bağırsak helmintiazisi tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (de Amorin ve ark., 1999).

Bheemachari ve ark., (2007) yaptığı bir çalışmada *F. racemosa* lateksinin *in vivo* antidiareyal etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada lateksin, dışkılama sıklığını, hayvan dışkısı ıslaklığını, negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bunun dışında antimuskarinik ilaç atropin ve bitki lateksinin, kömür yemeği ile beslenmiş hayvan modellerinde bağırsağın motilitesini azalttığı görülmüş bu etkinin de lateksin spesifik olmayan spazmolitik aktivitesinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada benzer şekilde lateksin, hint yağından kaynaklı diyareyi önemli ölçüde inhibe ederek ishali azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin lateksin kimyasal bileşimindeki hangi bileşikten dolayı meydana geldiği belirlenememekle birlikte tanenlerden kaynaklanabileceği tahmin edilmiştir. Ayrıca atropin benzeri alkaloidlerin varlığı, lateksin antimuskarinik özelliğini artırarak bağırsak hareketliliğini azaltmakta olduğu bildirilmiştir. *F. racemosa* lateksinin bu inhibe edici etkileri pratikte kullanımını desteklemekte ve spesifik olmayan bir antidiareyal ajan olarak kullanımını doğrulamaktadır (Bheemachari ve ark., 2007).

Richter ve ark., (2002) yaptığı bir çalışmada *F. carica* lateksinde bulunan fisinin (proteazların karışımı), aktive parsiyel tromboplastin ve protrombin süresini kısaltarak, önemli hemostatik etki gösterdiği bulunmuştur. Bu da, *Ficus* proteazların hemostatik potansiyelinin, insan koagülasyon faktörü X'in aktivasyonuna dayandığını göstermiştir (Richter ve ark., 2002).

4.3. Klinik çalışmalar

Hansson ve ark., (2005) Peru'da yerleşen üç farklı bölgede yaptığı bir çalışmada *F. glabrata* lateksi, antihelmentik açıdan değerlendirilmiştir. 181 kişi üzerinde yapılan bu klinik çalışma, lateks karışımının (%70 latex) günde 0,8-1,0 cm³ lateks/kg doz aralığında 3 gün boyunca sabah yemekten sonra hastalara verilmesi ile yürütülmüştür. Çalışmanın sonuçları hergün sabah hastalardan alınan dışkılarda *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*/*Necator americanus*, *Trichuris trichiura* ve *Strongyloides stercoralis* türlerinin larvalarındaki azalmanın Kato-Katz metodu ile hesaplanması ile değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre 1,0 cm³ lateks/kg dozda *A. lumbricoides* ve *S. Stercoralis* parazite ait larvalarda %85 ve %72 azalma, *A. duodenale*/*N. americanus* ve *T. trichiura* türlerine ait larvalarda ise %55 ve %62 azalma gözlemlenmiştir (Hansson ve ark., 2005).

Yapılan bir başka çalışma 25 kişi üzerinde siğile karşı (*Verruca vulgaris*) etki incir lateksi ile tedavi ve standart krioterapi ile karşılaştırmalı olarak yürütülmüştür. Sonuç olarak incir ağacı lateks tedavisinin kriyoterapiden marjinal olarak daha az etkili olduğu bulunmuş, ancak kriyoterapide ciddi yan etkiler tespit edildiği halde lateksle tedavide bu etkiler gözlenmemiş, buna karşın uygulama kolaylığı, hasta uyumu ve düşük nüksetme özelliği ile daha çok avantaja sahip olduğu bildirilmiştir (Bohlooli ve ark., 2007).

Paşayeva ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada *Ficus carica* subsp. *carica* meyvesinden elde edilen sütün α -amilaz ve α -glikozidaz inhibitör etkisi incelenmiştir. Bu amaçla bitkinin meyve ve gövdelerinden lateks kısmı toplandıktan sonra metanol ekstresi hazırlanarak fraksiyonlanmıştır. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde meyve lateksinden elde edilen *n*-hekzan:etilasetat fraksiyonunun 195,205±0,015 µg/mL ve 6,920±0,026 µg/mL IC₅₀ değeri ile diğer ekstrele göre daha yüksek α -amilaz ve α -glikozidaz inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur (Paşayeva ve ark., 2020).

5. Tartışma ve Sonuç

Eskiden beri tıbbi bitkilerin birçok hastalığın tedavisinde kullanımı bilinmektedir. Günümüzde tıbbi bitkiler üzerindeki araştırmalar dünya çapında güncel araştırmaların önemli bir konusu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada çeşitli incir (*Ficus*) türlerinden elde edilen ve “incir sütü”

(*Ficus latex*) olarak bilinen lateksinin hem geleneksel kullanımı hem de lateks üzerinde yapılan güncel çalışmalara değinilmiştir. Cousinia cinsi genellikle taksonomik ve sistematik olarak araştırılmış olup fitokimyasal çalışmalar yok denecek kadar azdır. Türkiye florası zengin tıbbi bitki çeşitliliğine sahip olup endemik potansiyeli yüksektir. Ülkemizde de yüksek yayılım oranına sahip *Ficus* türleri üzerindeki çalışmaların yok denecek kadar az olması özellikle bu türlerden elde edilen lateksin tıbbi araştırmalarda yeterince değerlendirilmediğini göstermektedir. Sonuç olarak bu çalışmanın, incir sütü ile ilgili toplanan verilere dayalı olarak araştırmacıların yapacakları çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

6. Referanslar

- Agrawal AA, Konno K. Latex: a model for understanding mechanisms, ecology, and evolution of plant defense against herbivory. *Annu Rev Ecol Evol Syst.* 2009; 40:311-331.
- Aref HL, Salah K, Chaumont JP, Fekih A, Aouni M, Said K. In vitro antimicrobial activity of four *Ficus carica latex* fractions against resistant human pathogens (antimicrobial activity of *Ficus carica latex*). *Pak J Pharm Sci.* 2010;23(1):53-58.
- Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH, Mahajan RT. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: A review. *Pharmaceutical biology.* 2014;52(11):1487-1503.
- Bheemachari J, Ashok K, Joshi N, Suresh D, Gupta V. Antidiarrhoeal evaluation of *Ficus racemosa* LINN., Latex. *Acta Pharmaceutica Scientia.* 2007;49(2).
- Bohlooli S, Mohebipoor A, Mohammadi S, Kouhnavard M, Pashapoor S. Comparative study of fig tree efficacy in the treatment of common warts (*Verruca vulgaris*) vs. cryotherapy. *International journal of dermatology.* 2007;46(5):524-526.
- Borase HP, Patil CD, Suryawanshi RK, Patil SV. *Ficus carica latex*-mediated synthesis of silver nanoparticles and its application as a chemophotoprotective agent. *Applied biochemistry and biotechnology.* 2013;171(3):676-688.
- Camero M, Marinaro M, Lovero A, et al. In vitro antiviral activity of *Ficus carica latex* against caprine herpesvirus-1. *Natural product research.* 2014;28(22):2031-2035.
- de Amorin A, Borba HR, Carauta JP, Lopes D, Kaplan MA. Anthelmintic activity of the latex of *Ficus* species. *Journal of ethnopharmacology.* 1999;64(3):255-258.

- Hansson A, Zelada JC, Noriega HP. Reevaluation of risks with the use of *Ficus insipida* latex as a traditional anthelmintic remedy in the Amazon. *Journal of ethnopharmacology*. 2005;98(3):251-257.
- Hashemi S, Abediankenari S, Ghasemi M, et al. The effect of fig tree latex (*Ficus carica*) on stomach cancer line. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011; 13 (4): 272.
- Khodarahmi GA, Ghasemi N, Hassanzadeh F, Safaie M. Cytotoxic effects of different extracts and latex of *Ficus carica* L. on HeLa cell line. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2011;10(2):273.
- Kim Y, Park S, Lee E, et al. Antibacterial compounds from rose Bengal-sensitized photooxidation of β -caryophyllene. *Journal of food science*. 2008;73(7):C540-C545.
- Lansky EP, Paavilainen HM, Pawlus AD, Newman RA. Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. (2008); 119: 195-213.
- Mostafaei A, Mansouri K, Norouznezhad A, Mohammadi MH. Anti-angiogenic activity of *Ficus carica* latex extract on human umbilical vein endothelial cells. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2011; 4(48):525-528.
- Oliveira AP, Silva LR, Ferreres F, Guedes de Pinho P, Valentao P, Silva BM, ... & Andrade PB. Chemical assessment and in vitro antioxidant capacity of *Ficus carica* latex. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010; 58(6):3393-3398.
- Paşayeva L, Özalp B, Fatullayev H. Potential enzyme inhibitory properties of extracts and fractions from fruit latex of *Ficus carica*-based on inhibition of α -amylase and α -glucosidase. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2020;14(5):2819-2827.
- Richter G, Schwarz HP, Dorner F, Turecek PL. Activation and inactivation of human factor X by proteases derived from *Ficus carica*. *British Journal of Haematology*. 2002;119(4):1042-1051.
- Rubnov S, Kashman Y, Rabinowitz R, et al. Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus carica*) resin: isolation and structure elucidation. *Journal of Natural Products*. (2001); 64: 993-996.
- Tuzlacı E. *Türkiye Bitkileri Geleneksel İlaç Rehberi*. Vol 1. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2016.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 4

**Antioxidant Activity and Enzyme Inhibitory Properties of
Traditional Beverage “Kaynar”: New Therapeutic
Perspectives (Leyla Paşayeva, Şehmus Kılıç)**

Antioxidant Activity and Enzyme Inhibitory Properties of Traditional Beverage “Kaynar”: New Therapeutic Perspectives

Leyla Paşayeva¹, Şehmus Kılıç²

¹*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Turkey
E-mail: leylapasayeva@hotmail.com,*

²*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Turkey
E-mail: sehmus.klc21@gmail.com*

1. Introduction

Oxidative stress is a detrimental process leading to the oxidation of biomolecules such as proteins, lipids, carbohydrates and DNA. Reactive oxygen species (ROS) are the cause of oxidative stress and the reason for various diseases such cardiovascular diseases, arthritis, type 2 diabetes, different types of cancer, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders (1). Although, there are defense systems of the body act simultaneously against ROS such as enzymes, low-molecular-weight antioxidants and certain vitamins so these systems need to be supported by external sources of antioxidants. It is well known that fruits, vegetables, cereals, legumes, oilseeds, teas and certain spices are rich sources of natural antioxidants. As the herbal beverages are prepared from different parts of plants and some spices, it can be said that herbal beverages contain natural bioactive compounds such as carotenoids, phenolic acids, flavonoids, coumarins, alkaloids, polyacetylenes, saponins and terpenoids which ender a myriad of biological effects (antioxidant, antibacterial, antiviral, antiinflammatory, antidiabetic, antithrombotic) (2).

“Kaynar” is a traditional Turkish herbal beverage that contains several spices such as cinnamon, ginger, clove, galangal, curcuma and pimento. With the addition of “lohusa” sugar, this herbal beverage is also called “Lohusa şerbeti” and was used traditionally in childbirth to give energy to the new mothers and to boost their lactation. This beverage is also mentioned in a poem by Suleyman Celebi that how Amine, mother of the prophet Muhammed, is given “şerbet” to quench her thirst during labor (3). For preparing “Kaynar” the hot water was added to the “Kaynar” mixture, which is produced by cinnamon, ginger, clove, galangal, curcuma and pimento spices and boiled for half an hour. This beverage was served hot in winter or cold during summer (4, 5).

In this study, we aimed to investigate the different properties of “Kaynar” beverage such as antidiabetic and antioxidant activity. So, the inhibitory activity of “Kaynar” beverage and its ingredients on digestive enzymes were assessed by α -amylase and α -glucosidase enzyme inhibitory tests and the antioxidant capacity was measured by radical scavenging activity (DPPH[•], ABTS⁺ and FRAP methods).

2. Materials and Methods

2.1. Preparation of Extracts

The “Kaynar” sample was prepared as folk used. 200 g of “Kaynar” mixture was boiled with 2L water. Although, 2% decoction of each component of the “Kaynar” mixture was prepared. All extracts were filtered and evaporated to dryness under reduced pressure at 37°C using a rotary evaporator. So, “Kaynar” beverage (KE), cinnamon extract (CIE), ginger extract (GIE), clove extract (CLE), galangal extract (GAE), curcuma extract (CUE) and pimento extract (PIE) were obtained.

2.2. *In vitro* α -glucosidase Inhibition Assay

According to Paşayeva et. al (2020) for the α -glucosidase inhibitory assay (6) 50 μ L of enzyme solution (2 U/mL) were premixed with extracts (50 μ L) at various concentrations. After preincubation of the test tube at 37°C (10 min.), 50 μ L of 5 mM p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (PNPG) was added. Then the mixture was incubated at 37°C for 20 min. and 2 mL of Na₂CO₃ solution (0.2 mM) was added to stop the reaction. The absorbance of released p-nitrophenol in the final mixture was measured at 400 nm and the α -glucosidase inhibitory activity was calculated as follows:

$$(\%) = [1 - (A_{\text{sample}}/A_{\text{control}})] \times 100 \quad (1)$$

2.3. *In vitro* α -amylase Inhibition Assay

The α -amylase inhibition assay was performed using the method by Paşayeva et. al (2020) (6). In this method 40 μ L of each concentration of the sample (4-2000 μ g/mL) or control, 160 μ L sodium phosphate buffer solution (100 mM, pH 6,9) and 200 μ L of the enzyme solution (4 U/mL) were mixed. After incubation for 5 min., 400 μ L of the starch solution (0.5%, w/v) was added and the reaction mixture was then incubated at 25°C for 3 min again. Then 200 μ L of dinitrosalicylic acid color reagent (96 mM 3,5-dinitrosalicylic acid, 5.31 M sodium potassium tartrate in 2 M NaOH) was added to stop the reaction and the mixture was incubated in an 85°C water

bath for 15 min. In this assay, absorbance was measured at 540 nm. The α -amylase inhibitory activity was calculated as follows:

$$(\%) = [1 - (A_{\text{sample}}/A_{\text{control}})] \times 100 \quad (2)$$

2.4. Determination of Total Phenolic Content (TPC)

For TPC the method of Saeed et al. (2012) was used (7). In this test, 100 μL of Folin-Ciocalteu (FC) reagent was added to 100 μL of the sample/standard. Then this solution was mixed with 900 μL of ultrapure water. After 5 min. 1 mL of 7% sodium carbonate added to start the reaction. The absorbance was measured at 765 nm. The TPC is reported as gallic acid equivalents (GAE) per gram of extract.

2.5. Determination of Total Flavonoid Content (TFC)

The total flavonoid content (TFC) was carried out according to Marinova et al. (2015) with some modifications (8). Briefly, 250 μL of different concentrations of extracts were mixed with 1 mL ultrapure water and 75 μL of NaNO_2 (5%, w/v). After 5 min 75 μL of AlCl_3 (10%, w/v) was added and six minutes later was neutralized with 0.5 mL NaOH solution (1 mol/L). The absorbance was measured at 510 nm after 10 min. TFC of extracts was measured as milligram of catechin equivalent.

2.6. Antioxidant activity

1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH^\bullet) radical scavenging capacity: The DPPH^\bullet scavenging activity assay was used to determine the antioxidant activity of extracts by an electron transfer reaction (9). For this stock solution (4mg/mL) of extracts were prepared and then diluted to obtain working concentrations (0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1 and 2 mg/mL). Each concentration of the extracts (50 μL) was mixed with 950 μL 0.05 M Tris-HCl buffer and 1 mL of DPPH^\bullet solution. After 30 min the absorbance of the mixture was measured at 517 nm. In this study, butylated hydroxyanisole (BHA) was used as the reference standard and all tests were carried out in triplicate. The % inhibition was calculated using Equation (3).

$$\% \text{ inhibition} = [(Abs_{\text{control}} - Abs_{\text{sample}}) / Abs_{\text{control}}] \times 100 \quad (3)$$

2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) ($\text{ABTS}^{+\bullet}$) Scavenging Activity: The $\text{ABTS}^{+\bullet}$ method was estimated using the method of Thaipong et al. (2006) with some modifications (10). The $\text{ABTS}^{+\bullet}$ stock

solution stayed in the dark for 12 hours and the ABTS⁺ working solution was diluted with methanol to an absorbance of 1.1 ± 0.02 (734 nm). Then 150 μL of the sample was added to 2850 μL of ABTS⁺ reagent. The absorbance was measurement after 30 min at 734 nm. Trolox was used as a reference compound. The results are given in terms of TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity).

Ferric reducing ability power (FRAP): The FRAP assay was carried out with the method described by Paşayeva et al. (2020) (6). According to the method, 40 μL of the extract/standard was mixed with 1800 μL of freshly prepared FRAP reagent and 200 μL ultrapure water. The absorbance was recorded at 593 nm. after incubation for 10 min at 37 °C. The results were expressed as mmol of Fe^{2+} equivalents per g of extract/fraction weight (mmol Fe^{2+} /g).

2.7. Statistical analysis

Statistical analysis was performed GraphPad Prism Software Version 8.0 (La Jolla, CA, USA) using to compare differences in values between the standard and experimental groups. The results are expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Statistically significant values were compared using one-way ANOVA with Multiple Comparison Test and p-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

3.1. *In vitro* α -amylase inhibitory activity

The α -glucosidase inhibitory activity of “Kaynar” beverage and extracts were given in Table 1. According to the results, except curcuma extract, all extracts showed highest α -glucosidase inhibitory activity even from acarbose which was used as a positive control in this study ($\text{IC}_{50}=12,606\pm 0,987\mu\text{g/mL}$). Although, among the extracts, “Kaynar” beverage displayed the highest inhibitory activity ($\text{IC}_{50}=6,009\pm 0,435\mu\text{g/mL}$) ($***p<0.0001$) against α -glucosidase than other extracts and acarbose. (Table 1). For extracts the following IC_{50} order can be deduced: KE <CUE<GAE<GIE<CIE<CLE<PIE.

Table 1: α -glucosidase, α -amylase IC_{50} values and total phenolic and flavonoid content for the “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar” ingredients.

Sample names	α -glucosidase assay IC_{50} (μ g/mL)	α -amylase assay IC_{50} (μ g/mL)	TPC (mg GAE /gextract)	TFC (mg CA /gextract)
KE	6,009 \pm 0,435***	1169,333 \pm 0,528**	172.125 \pm 0.801***	69.255 \pm 1.000***
CIE	9,045 \pm 0,501**	381,533 \pm 0,069***	146.300 \pm 0.992**	2.933 \pm 0.451*
GIE	9,140 \pm 0,666**	n.d	26,172 \pm 0.705*	4.667 \pm 0.577*
CLE	8,830 \pm 0,754***	n.d	136,206 \pm 2.002**	61.273 \pm 0.678**
GAE	10,510 \pm 0,145*	n.d	130,241 \pm 1.652**	31.077 \pm 0.448***
CUE	14,310 \pm 0,674*	n.d	27,667 \pm 1.051*	14.373 \pm 0.722*
PIE	8,227 \pm 0,977**	1173,667 \pm 0,215**	121,341 \pm 0.993*	27.203 \pm 0.355**
Acarbose	12,606 \pm 0,987***	936,133 \pm 0,001***		

n.d: Not detected. Values are expressed as mean \pm SD (n=3). Different asterisk (*) for the same column indicate significant differences at * p < .05, ** p < .001 and *** p < .0001. KE: “Kaynar” extract, CIE: cinnamon extract, GIE: ginger extract, CLE: clove extract, GAE: galangal extract, CUE: curcuma extract, PIE: pimento extract.

3.2. *In vitro* α -amylase inhibitory activity

The inhibitory activities of “Kaynar” beverage and extracts on α -amylase were described in Table 1 and Figure 1. According to the results the highest inhibition effect was determined in CIE extract (*** p < 0.0001) (IC_{50} = 381,533 \pm 0,069*** μ g/mL) and was followed by KE extract (** p < 0.001) (IC_{50} = 1169,333 \pm 0,528** μ g/mL) and PIE extract (** p < 0.001) (IC_{50} = 1173,667 \pm 0,215** μ g/mL). Additionally, the α -amylase inhibitory effects were detected as 42.330% (ginger), 42.938% (galangal), 43.603% (clove) and 48.106% (curcuma) inhibitions at 2000 μ g/mL and the IC_{50} value cannot be calculated (Figure 1).

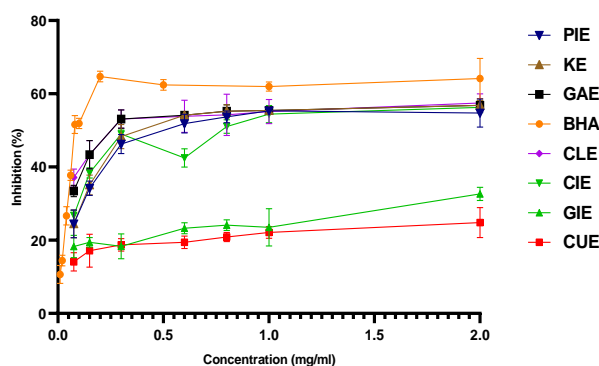


Figure 1: α -amylase inhibitory activities of “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar” ingredients

3.3. Determination of total phenolic content (TPC) and total flavonoid content (TFC)

TPC and TFC contents of “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar” ingredients were given in Table 1. In this study, it was found that the “Kaynar” beverage contains higher total contents of phenolic compounds ($172.125 \pm 0.801 \text{ mg}_{\text{GAE}}/\text{g}_{\text{extract}}$) ($***p < 0.0001$) as well as total flavonoids ($69.255 \pm 1.000 \text{ mg}_{\text{CA}}/\text{g}_{\text{extract}}$) ($***p < 0.0001$) than other extracts. Moreover, the lower results for TPC were found in GIE and the lower results for TFC content were found in CIE extract ($26,172 \pm 0.705 \text{ mg GAE}/\text{g}_{\text{extract}}$ and $2.933 \pm 0.451 \text{ mg}_{\text{CA}}/\text{g}_{\text{extract}}$) ($*p < 0.05$).

3.4. Antioxidant Activity

1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH[•]) radical scavenging capacity: The results for the DPPH[•] antioxidant capacity of different extracts of “Kaynar” are presented in Table 2 and Figure 2. As a result, KE showed the highest antioxidant capacity than others ($\text{IC}_{50} = 0.149 \pm 0.009 \text{ mg/mL}$) ($***p < 0.0001$). Besides, the DPPH radical scavenging capacity of CUE and GIE were found 24.816% and 32.658% respectively at 2000 mg/mL and IC_{50} value cannot be calculated. None of the extracts showed high capacity than BHA ($\text{IC}_{50} = 0,051 \pm 0.001 \text{ mg/mL}$).

2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS⁺⁺) Scavenging Activity: The ABTS radical scavenging activity of “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar” ingredients were determined at the concentrations of 1 mg/mL and BHA 0,5 mg/mL. According to the results, the KE showed the highest activity than others and almost the same as positive control BHA ($0,612 \pm 0.001 \mu\text{M Trolox}/\text{g}_{\text{extract}}$) ($***p < 0.0001$) (Table 2).

Ferric reducing ability power (FRAP): Besides DPPH and ABTS the FRAP assay also was applied to the “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar”. According to the results which were given in Table 2. CLE and PIE extracts were more active (2597.667 ± 1.528 and $2341.285 \pm 1.345 \text{ mmol Fe}^{2+}/\text{g}_{\text{extract}}$, respectively) ($***p < 0.0001$). These extracts were followed by KE ($1612.000 \pm 2.646 \text{ mmol Fe}^{2+}/\text{g}_{\text{extract}}$) ($**p < 0.001$). Trolox was used as a positive control in this study.

Table 2: The antioxidant activity results of “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar” ingredients.

Samples	DPPH (IC ₅₀) (mg/mL)	FRAP (mmol Fe ²⁺ /g extract/ mmol Fe ²⁺ /g_trolox)	ABTS ^a (μM Trolox/g_extract/ μM Trolox/gBHA)
KE	0.149±0.009***	1612.000±2.646**	0,612±0.001***
CIE	0,243±0.007**	681.667±1.528*	0.317±0.002*
GIE	-	181.608±0.980*	0,142±0.001*
CLE	0,213±0.006**	2597.667±1.528***	0,537±0.002**
GAE	0,170±0.003*	1012.235±1.805**	0,324±0.002**
CUE	-	185.584±0.816*	0,151±0.001*
PIE	0,215±0.011**	2341.285±1.345***	0,321±0.003*
Trolox	-	2635±5.283***	-
BHA	0,051±0.001***	-	0,645±0.002***

Values are mean ± SD, n = 3. Different asterisk (*) for the same column indicate significant differences at **p* < .05, ***p* < .001 and ****p* < .0001. ^aconcentration at 1 mg/mL. KE: “Kaynar” extract, CIE: cinnamon extract, GIE: ginger extract, CLE: clove extract, GAE: galangal extract, CUE: curcuma extract, PIE: pimento extract.

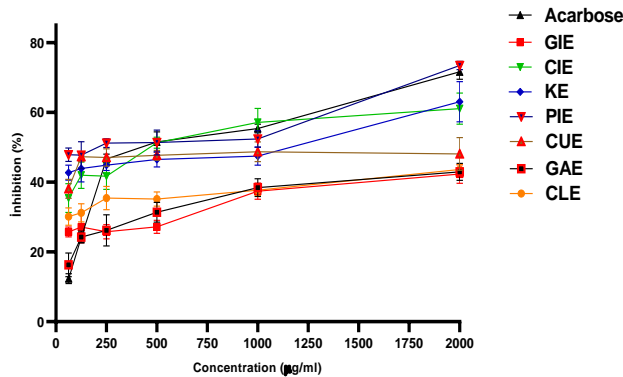


Figure 2: DPPH radical scavenging capacity of “Kaynar” beverage and extracts of “Kaynar” ingredients

4. Discussion

Although, Although, cinnamon (11) and pimento (12) have previously evaluated for the α -glucosidase and α -amylase activity, but it has not been reported for “Kaynar”. As described in this study except for CUE all the spices and “Kaynar” beverage were showed the highest α -glucosidase inhibitory effect even than positive control acarbose. This may be explained

by the synergistic effect of all species in “Kaynar” beverage. According to the results, the α -amylase inhibitory effect was strong in cinnamon than others. So we can say the inhibitory activity of “Kaynar” extract may be related the strong effect of cinnamon.

According to the previous study, there is no report on TPC and TFC content and the antioxidant activity of “Kaynar” beverage. But in a study by Bampali E. et al. (2018), the TPC and TFC content, antioxidant and antimicrobial activity of three Kainari-herbal tea samples from different areas of Lesvos Island (Greece) was investigated. As described in this study, the TPC content was varied 308.29- 383.41 mg_{CA}/g_{extract} and the TFC content from 115.2 to 184.5 mg GAE/g_{extract}. The antioxidant activity of samples was evaluated with DPPH and ABTS radical scavenging activity and the KN3 sample showed the higher inhibition at DPPH (64.7%) and at ABTS (46.9%) which is in accordance with the high TPC. While the exact composition of the mixture is kept secret the chemical composition of the volatiles of one selected sample was analyzed and cinnamon, clove, nutmeg, pepper and ginger were identified as the main ingredients (3). As described in the studies mentioned above, TPC and TFC were higher than our results. To the best of our knowledge, this may be involved with the rich content of ingredients in herbal tea. As there is no previous report on the antioxidant activity of Turkish beverage “Kaynar”, compared to the Greece kainar our results were higher and it can be related to the abundance of ingredients in “Kaynar”.

To the best of our knowledge, this is the first report about the biological activity of Turkish traditional beverage “Kaynar”. The results showed that the “Kaynar” extract has the highest α -amylase and α -glucosidase inhibitory effect as long as the highest antioxidant activity. This may be related to the rich composition of beverage that the antidiabetic and antioxidant activity of these plants were reported previously. So, these plants maybe showed a synergistic effect in this beverage. Furthermore, regarding the potential antioxidant activity, “Kaynar” beverage may be used as a good source of antioxidants and could help protect against the diseases. Moreover, except for its very pleasant taste, this herbal mixture without sugar could be also further used as a functional herbal beverage, due to its beneficial properties, strong antioxidant and antidiabetic activities for consumers. Certainly, more studies along the potential further bioactivities, as well as the entire process of the production of stable batches of “Kaynar” combination at the industrial level, have to be designed in the future.

Acknowledgments We are thankful to the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK, project number 2209A) for financial support.

5. References

1. Chandrasekara A, Shahidi F. Herbal beverages: Bioactive compounds and their role in disease risk reduction-A review. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2018;8(4):451-8.
2. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(3):491s-9s.
3. Bampali E, Graikou K, Aligiannis N, Chinou I. Kainari, a unique greek traditional herbal tea, from the island of Lesbos: chemical analysis and antioxidant and antimicrobial properties. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018.
4. Tamer CE, Ömeroğlu PY, Çopur ÖÜ. Functional and Traditional Nonalcoholic Beverages in Turkey. *Non-Alcoholic Beverages*: Elsevier; 2019. p. 483-521.
5. Williams V. *Celebrating Life Customs around the World: From Baby Showers to Funerals* [3 volumes]: ABC-CLIO; 2016.
6. Paşayeva L, Özalp B, Fatullayev H. Potential enzyme inhibitory properties of extracts and fractions from fruit latex of *Ficus carica*-based on inhibition of α -amylase and α -glucosidase. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2020;14(5):2819-27.
7. Saeed N, Khan MR, Shabbir M. Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilis leptophylla* L. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12(1):221.
8. Marinova D, Ribarova F, Atanassova M. Total phenolics and total flavonoids in Bulgarian fruits and vegetables. *J Univ Chem Technol Metallurgy*. 2005;40(3):255-60.
9. Gyamfi MA, Aniya Y. Antioxidant properties of Thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, *Thonningia sanguinea*. *Biochemical Pharmacology*. 2002;63(9):1725-37.
10. Thaipong K, Boonprakob U, Crosby K, Cisneros-Zevallos L, Byrne DH. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J Food Compost Anal*. 2006;19(6-7):669-75.
11. Adisakwattana S, Lerdsuwankij O, Poputtachai U, Minipun A, Suparpprom C. Inhibitory activity of cinnamon bark species and their combination effect with acarbose against intestinal α -glucosidase and pancreatic α -amylase. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2011;66(2):143-8.

12. Loizzo MR, Sicari V, Tenuta MC, Leporini MR, Falco T, Pellicanò TM, et al. Phytochemicals content, antioxidant and hypoglycaemic activities of commercial nutmeg mace (*Myristica fragrans* L.) and pimento (*Pimenta dioica* (L.) Merr.). *International Journal of Food Science & Technology*. 2016;51(9):2057-63.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 5

Shoulder Joint Injuries (Sefa Key, Turgut Dolanbay)

Shoulder Joint Injuries

Sefa Key¹, Turgut Dolanbay²

¹ Department of Orthopedic, Bingöl State Hospital, Bingöl, Turkey,
E-mail: sefa_key@hotmail.com

² Kafkas University Faculties of Medicine, Emergency Medicine, Kars, Turkey,
E-mail: turgutdolanbay@hotmail.com

1. Introduction

Shoulder trauma is one of the extremity traumas frequently encountered by emergency physicians and orthopedists. In humans, the most mobile joint in the body is the shoulder joint. Therefore injuries of the shoulder joint are frequently observed. Due to the frequent incidence of injuries, its anatomy, physical examination, and radiological findings should be known well. It is important to have knowledge about the treatment approach. Clavicle fractures are common in injuries around the shoulder joint. Shoulder joint dislocations, acromioclavicular separations, and humerus proximal fractures are among the injuries of this joint area (1). They include the shoulder, proximal humerus, clavicle and scapula, rib cage, sternum and their connections with each other (Figure 1).

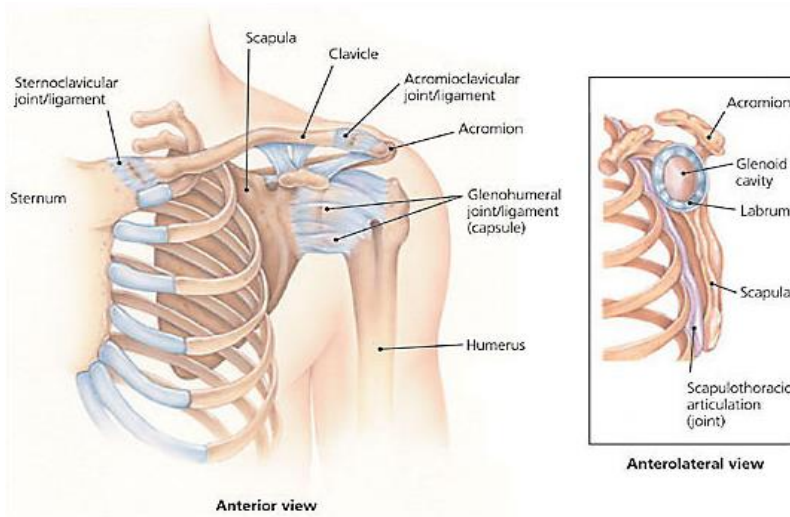


Figure 1. Bony anatomy of the shoulder (1).

2. Clavicle Fractures

Clavicle fractures are the most common injury in shoulder trauma. It often occurs as shaft fractures. Non-deplece clavicle fractures are generally treated conservatively. Surgical treatment comes to the fore in complicated cases such as fractures accompanied by neurovascular injuries and compound fractures. In high-energy traumas, cases such as the floating shoulder may be encountered (2). Clavicle fractures can be diagnosed with painstaking examination and palpation. Acute complications are rare. However, injuries in the pneumothorax, hemothorax, and brachial plexus or subclavian vessels have been reported (3). A careful neurovascular evaluation and lung examination should be displayed to identify complications. Routine anterior-posterior imaging (X-ray) is usually the radiography needed to confirm and localize the fracture. However, it may be difficult to detect non-displaced fractures on anterior-posterior imaging, particularly in children. To this end, additional imaging methods can be applied (1).

3. Proximal Humerus Fractures

Proximal humeral fractures are generally observed in the older population after low-energy traumas. They are often treated in a non-displaced form and conservatively. Initial evaluation should begin with a detailed history and physical examination.. Especially determining the cause of the geriatric patient's fall may reveal more severe cardiac or neurological problems. In this patient population, abuse is often ignored and should be reported properly if suspected. A comprehensive physical examination is the next pace. Because of the weakened skin quality in the elderly, symptoms of compound fractures, skin tension and necrosis need to be identified speedy. Extreme bruising may be normal, or it may be the outcome of anticoagulation therapy. Noticeable deformity in the shoulder or a visible subacromial sulcus may indicate humeral head dislocation. A complete neurological evaluation of the influenced limb should be performed and attention should be paid to axillary nerve examination. Brachial plexus injuries and vascular history and physical examination, a standard series of shoulder radiographs of the influenced shoulder should be taken (Figure 2). The anterior-posterior (AP) view of the glenohumeral joint and the scapular Y should be radiographed, and axillary imaging should be performed. Complete and quality imaging must be obtained to diagnose the injury correctly (5). Patients with proximal humerus fractures can usually be treated successfully without surgical interference. The surgical treatment option is required for more complicated fractures. Various classifications have been defined for the planning of treatment and determination of prognosis until the present day. Neer, the proximal humerus is divided into four conceptual and functional divisions: the humeral head,

major tuberosity, minor tuberosity, and humeral body. To be addressed as a part, the part needs to have a supersedence of more than 1 cm or an angulation degree of 45 degrees. The greater tuberosity is an exception to this rule; only a 0.5 cm displacement is considered a part (6).

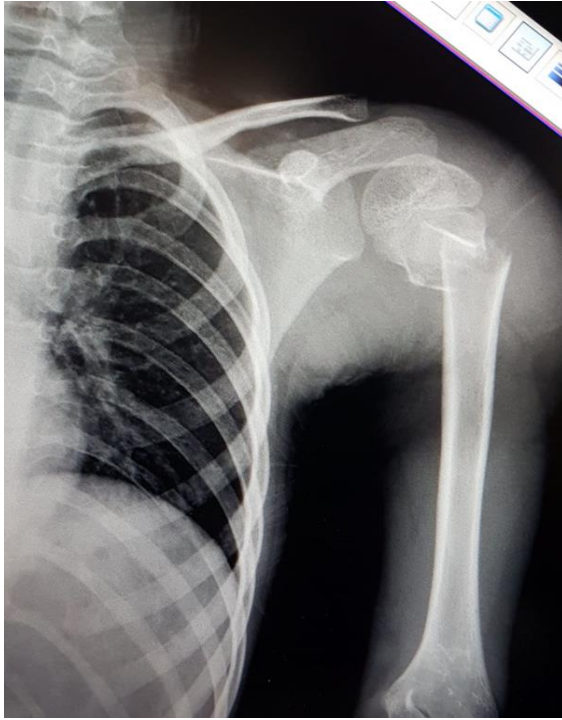


Figure 2. Proximal Humerus fracture, X-Ray imaging

4. Glenohumeral Dislocation

The glenohumeral joint is one of the frequently dislocated joints. Ninety percent of shoulder dislocations in the human body are anterior dislocations. Most of the rest are posterior dislocations. Inferior dislocations are scarce and appear with neurovascular injury and fracture. They occur directly with traumas or sports injuries in young patients. A simple fall may lead to shoulder dislocation in older patients. Posterior dislocations generally occur when the humeral head is driven posteriorly with high energy, whereas extreme external rotation or abduction force generally causes anterior dislocations (7).



Figure 3. Anterior Glenohumeral Dislocation

When a diagnosis of shoulder dislocation is suspected, a three-view radiographic assessment should be performed (Figure 3.) Complete anterior-posterior shoulder radiography, scapula Y radiography, and axillary radiographs help with diagnosis. When bone pathology is considered, computed radiography (CT) will be useful. The Hill-Sachs lesion in the humeral head can be observed on CT (8). Many maneuvers in shoulder dislocations, which usually involve the traction of the humerus or manipulation of the scapula, have been described. All of the Hippocrates, Kocher, Stimson, Eskimo, Milch, and Spaso maneuvers include different types of distal traction on the humerus. Even though analgesia is not required for reduction narcotics, relaxants and muscle relaxants or intraarticular injections can be used to reduce the humeral head. Repetitive dislocation resulting from the injury of the glenohumeral capsule, labrum, ligaments or rotator cuff is common after shoulder dislocation. While the common characteristics of anterior traumatic dislocation are avulsion of the anteroinferior glenohumeral ligament and capsulolabral detachment (Bankart lesion) in young patients, rotator cuff tear might accompany 60% of the cases in advanced ages. Although the most appropriate position after successful

reduction and the length of immobilization are still discussed, there is a consensus in the literature that the patient's age in the first dislocation is the primary importance prognostic factor for repetitive (10) Locked posterior dislocation of the shoulder (LPDS) is condition circumstance which is frequently misdiagnosed and becomes chronic due to insufficient physical examination. Reverse Hill-Sachs lesions are reported to occur in 40% to 90% of patients with dislocation. Seizures and traumas are the most common causes of this injury. These cases often escape the attention in the first examination (11). Surgical treatment requirement depends on soft tissue damage. Asking an orthopedist to be examined would be a good option for young or athletic patients.. If conservative treatment is administered, significant should be given to the range of motion as in patients with humeral fractures. As the range of motion increases, strengthening exercises should also be added to (adjoin) the treatment (10).

5. Acromioclavicular Sprains

Acromioclavicular (AC) joint instability is a common cause of pain and disability in shoulder trauma. Injury mostly occurs as conclusion of a direct trauma to the AC joint. The AC joint is encircled by a capsule and has intraarticular synovium and articular cartilage interface. The joint usually has a joint disc. The AC joint capsule is rather thin yet, has substantial ligament support. There are four AC ligaments: anterior, posterior, superior and inferior. The coracoclavicular (CC) ligament complex is comprised of the conoid and trapezoid ligaments. The radiographic classification of AC joint injuries defined by Rockwood (Figure 4) is divided six types. In type I injuries, AC ligaments are damaged yet, the joint is intact. In type II injuries, AC ligaments are ruptured, however, the CC ligaments are intact. In type III injuries, both CC and AC ligaments are ruptured. In type IV injuries, there is complete dislocation with a displacement of the distal clavicle to the trapezius fascia or posteriorly. Type V injuries are associated with a higher degree of soft tissue damage. Type VI injuries are inferior AC joint dislocations that occur towards the subacromial or subcoracoid position (12).

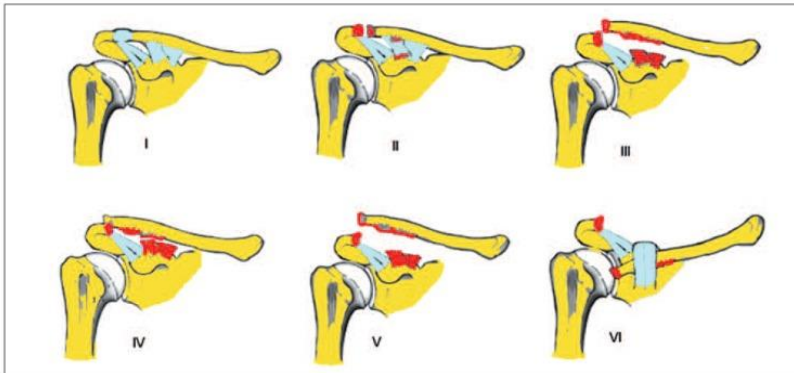


Figure 4. AC joint injuries (12).

In physical examination, a patient with AC joint pathological lesions may be distension or deformity and local tenderness in the AC joint. When the patient's history and physical examination indicates a probable AC joint damage, imaging studies are required. Lateral, axial and anteroposterior views should be obtained. However, in these injuries, the Zanca view may be more accurate imaging. Treatment of type I and II injuries incorporates symptomatic treatment and immobilization with a sling for one to three weeks and the use of ice and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). After the alleviation of acute pain, range of movement and usually strengthening exercises are initiated. When the painless function is re-acquired, athletes can return to sports. The surgical treatment option is also available depending on the clinical condition (13).

6. Rotator Cuff Tears

Acute rotator cuff tears can happen after simple traumas in older people. Night pains are among the symptoms of difficulty in overhead activities. Tears frequently occur in the supraspinatus tendon (14). It is not easy to accurately identify the tear via physical examination. Radiography usually does not help to diagnose the rotator cuff pathology but can be used to exclude the other causes of shoulder pain, such as calcific tendinopathy or subacromial spurs. Magnetic resonance imaging is the preferred imaging method to diagnose the tear (15). Last studies have shown that ultrasonography is less costly, although the effectiveness of ultrasonography in the diagnosis of rotator cuff tears is similar to MRI. (16). It is significant to diagnose young, active, and healthy patients with full-thickness tears as soon as probably since early operative treatment can yield better results (17).

7. References

1. Quillen DM, Wuchner M, Hatch RL. Acute shoulder injuries. *Am Fam Physician*. 2004 Nov 15;70(10):1947-54.
2. O.A. Van Der Meijden, T.R. Gaskill, P.J. Millet. Treatment of clavicle fractures: current concepts review. *J Shoulder Elbow Surg*, 21 (2012), pp. 423-429.
3. McKoy BE, Bensen CV, Hartsock LA. Fractures about the shoulder: conservative management. *Orthop Clin North Am*. 2000;31:205–16.
4. Jo MJ, Gardner MJ. Proximal humerus fractures. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2012 Sep;5(3):192-8.
5. Espag MP, Back DL, Baroni M, et al. Diagnosing shoulder dislocations: time for a change of view. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002;84(5):334–7.
6. Neer CS. II Displaced proximal humeral fractures: part I. Classification and evaluation. 1970. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2006; 442: 77–82.
7. Burra G, Andrews JR. Acute shoulder and elbow dislocations in the athlete. *Orthop Clin North Am*. 2002;33:479–95.
8. Kesmezacar H. The evaluation and treatment of acute anterior shoulder dislocation. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005;39 Suppl 1:40-7.
9. Rockwood CH (2004) ‘The shoulder’, 3rd edn. 2:655–794.
10. Davy A, Drew S (2002) Management of shoulder dislocation-are we doing enough to reduce the risk of recurrence? *Injury Int J Care Injured* 33 775–779.
11. Bock P, Kluger R, Hintermann B. Anatomical reconstruction for Reverse Hill-Sachs lesions after posterior locked shoulder dislocation fracture: a case series of six patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127:543-548.
12. Rockwood CA, Jr, Williams GR, Young D. Disorders of the acromioclavicular joint. In: Rockwood CA Jr, Matsen F, editors. *The Shoulder*. Saunders; Philadelphia: 1998. pp. 483–553.
13. Saccomanno MF, DE Ieso C, Milano G. Acromioclavicular joint instability: anatomy, biomechanics and evaluation. *Joints*. 2014 Jul 8;2(2):87-92.

14. Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, Reijman M, Simel DL, Bierma-Zeinstra SM. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310(8):837–847.
15. Sher JS, Uribe JW, Posada A, Murphy BJ, Zlatkin MB. Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77(1):10–15.
16. Roy JS, Braën C, Leblond J, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography, MRI and MR arthrography in the characterisation of rotator cuff disorders: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(20):1316–1328.
17. Petersen SA, Murphy TP. The timing of rotator cuff repair for the restoration of function. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20(1):62–68.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 6

Brain Tumors (Levent Aras)

Brain Tumors

Levent Aras

Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Kafkas University Health Research and Application Hospital, Kars, Turkey

1. Introduction

Central nervous system (CNS) infectious neoplastic and degenerative diseases constitute the majority of the most serious diseases of humans. These diseases show many symptoms and signs in the central nervous system.

The incidence of the appearance of tumors, one of the central nervous system diseases is 10-17 per 100,000. Approximately 75% of these tumors are primary tumors, the rest are metastatic tumors. It is very difficult to detect the premalignant or in situ period in brain tumors. Therefore, it is not applied in the clinic. Brain tumors can be malignant and benign. Even benign brain tumors can be seen with very serious clinical symptoms and signs depending on the location of the involvement or they may make surgical removal difficult due to their localization.

2. Gliomas:

Brain parenchymal tumors, astrocytomas, oligodendrogliomas and ependymomas are the most common major types according to the types of glial cells. These can be seen in mixed types.

I. Astrocytomas:

Diffuse and pilocytic astrocytomas are common astrocytic tumors. This difference occurs according to histopathological features. Diffuse astrocytomas are common in the 4th and 6th decades. In the clinic, different neurological deficits can be seen most frequently according to the seizure headache and anatomical localization.

Pilocytic astrocytomas are partially benign. It is more common in children and adolescents.

II. Oligodendrogliomas:

It is a glioma that constitutes 5% to 15% of gliomas and is seen clinically with different symptoms and signs such as seizures. It is a common type of glioma in the hemispheres of the brain and white matter.



III. Ependymomas:

They are glial tumors originating from the spinal cord and ventricular system. It is common between the ages of 20 and 30. The most common area of involvement in adults is the medulla spinalis.

3. Neuronal tumors:

These are common tumors in the lateral and third ventricle. These tumors grow slowly. Neuronal tumors, although very rare, become anaplastic and grow rapidly. It is common in the clinic with seizures.

4. Neoplasms:

The most common type of embryonal neoplasia is medulloblastoma. It is common in the childhood group and is located only in the cerebellum. Malignant patients who do not receive treatment have a poor prognosis. However, three-quarters of the patients who receive radiotherapy can reach 5 years of life.

5. Other parenchymal tumors:

Primary Brain Lymphoma:

Diffuse large B-cell lymphoma is seen in most brain lymphomas. It forms the most common malignant tumors in the brain. Almost all of them are positive for Epstein-Barr virus. Its incidence increases in the sixth decade. Multiple spreading areas are seen in Computed Brain Tomography (CBT). However, secondary lymphomas rarely involve the brain parenchyma.

6. Germ cell tumors:

Computed Brain Tomography (CBT) also likes pineal and suprasellar regions traced along the midline of the brain. It is more common in young people. Germinoma is the most common germ cell tumor of the brain.

7. Meningiomas:

They are benign tumors and originate from the meningotheial cells of the arachnoid. In adults, they are observed as attached to the duramat. It presents with symptoms that are not well localized in the clinic or with compression symptoms. Its prognosis varies depending on the diameter of the lesion, localization, and surgical intervention.



8. Metastatic tumors:

They are usually carcinomas and constitute 25% of intracranial tumors.

It is among intracranial tumors in neuroendocrine tumors that involve the pineal gland of the brain.

Pituitary Tumors:

Diagnosis and treatment of pituitary tumors have gained importance in recent years. It occurs with clinical presentations (or manifestations) such as visual acuity abnormal, weak eye movements, galactorrhea, abnormal growth of soft tissues in the body from severe headache. These clinical symptoms and findings vary depending on the compression symptoms of the tumor and which type of hormone secreting cells in the pituitary gland is involved. Good recognition of these symptoms and pathological findings plays an important role in treatment, including gene therapy. Many pituitary tumors are being treated with microsurgery now. Determining the subtype of the tumor plays an important role in reducing the risky neuronal compression symptoms of surgery.

Since pituitary tumors constitute 15% of all intracranial tumors, it maintains its importance for neurosurgeons in the clinic.

Although 20% of pituitary adenomas are diagnosed incidentally, 27% are diagnosed as autopsy findings after the death of the person. The most

common reason for this situation is being asymptomatic. However, aggressive pituitary adenomas put pressure on bones, vascular and neuronal structures have a rapid growth potential. Although these tumors are benign, recurrence rates after surgery and radiotherapy are high. In the clinic, pituitary tumors are classified as intracranial tumors are considered benign tumors. It is rarely seen in pituitary metastases.

Surgically, those below 10 millimeters (mm) are called microadenomas and those above microadenomas are called macroadenomas. The term giant adenoma is used when pituitary adenomas exceed 30 mm. The incidence is equal in men and women.

Malignant pituitary tumors usually develop from macroadenomas. It is very important to follow these patients in the postoperative period to prevent recurrence.



Pathogenesis:

Genetic and epigenetic origins are associated with parenchymal's growth factor disorders and selective oncoprotein activation or tumor suppressor gene inactivation leading to cell proliferation growth. Pituitary tumors are diagnosed based on clinical symptoms by imaging the pituitary mass and supported by hormone tests. The definitive diagnosis is made by histopathologically showing the mass material taken after the operation. Macroadenomas occur in cases of acute or subacute bleeding within the mass. It can present, many clinical symptoms ranging from sight pathologies, headaches and sudden death. Growth hormone (GH) adenomas of pituitary adenomas can be classified as prolactinoma adenomas, adrenocorticotrophic hormone adenomas (ACTH), gonadotroph adenomas and non-calcified adenomas. Genetic pituitary adenomas usually occur with a single syndrome. Adenomas in the clinic; Excess hormone secretion, occurs with various degrees or mass effect. Most pituitary adenomas are hormonally active and this is seen with signs of excessive hormone secretion. Hormone deficiency

syndromes are caused by the growing mass compressing the healthy tissue and reducing hormonal release. The first hormones affected are gonadotropes. This is followed by thyrotropin, somatotroph and corticotropic hormones. Dysfunction of the posterior pituitary hormones are rare. The most common symptom is headache. Sight findings appear as a result of both direct compression and secondary ischemia.

Prolactinomas:

It manifests itself as menstrual disorders in women of reproductive age. It presents with many symptoms and signs such as primary amenorrhea, delayed menarche, secondary amenorrhea, oligomenorrhea and infertility. In men, we encounter symptoms such as impotence and galactorrhea but in the clinic, we come across with headache and visual disturbances in the early period.

Somatotroph adenomas:

GH adenomas come together with acromegaly and gigantism or mass effect. Generally, most of them appear in the clinic as macroadenoma. It presents with many symptoms and signs such as soft tissue, connective tissue cardiovascular problems, respiratory problems, impaired glucose intolerance.

Cushing's disease and nelson's syndrome:

Corticotrope is secondary to microadenomas. It is more common in female gender. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is divided into two independently. Either the corticotrope adenoma occurs with adrenalectomy, or the process is known as Nelson syndrome.

Tritrop adenomas:

It is the rarest type of adenoma. Patients usually present with symptoms and signs of hyperthyroidism.

Nonsecretory adenomas:

Less than a third of pituitary adenomas do not secrete hormones clinically. It is more common in the male gender and it is more common in the clinic as a symptom of compression.

Invasive adenomas:

It constitutes 5% of all pituitary adenomas. It causes cavernous suprasellar region invasion and erosion of bone structures.

Brainstem tumors:

The brainstem is the region between the diencephalon and the cervical spinal cord consisting of the mesencephalon pons and medulla oblongata. Tumors can arise anywhere in the brainstem. Generally, cranial nerve palsy occurs as signs of spasticity. Symptoms of hydrocephalus and hence increased intracranial pressure syndrome can be seen. It is common in the childhood age group. Pathologically, gliomas constitute the group with histopathological features. Four types of brainstem gliomas have been described by imaging according to their involvement. Diffuse tumors are intramedullary tumors in the cervical region, local tumors, dorsal exophytic tumors.

Diffuse tumors are common in the pediatric age group. It manifests clinically with ataxia, gait disturbance and cranial nerve paralysis. In one and a half years, 97% of the cases die.

Intra-medullary tumors in the cervical region show different signs and symptoms depending on the location.

They frequently present with atrophy in the cervical region, loss of strength in the upper extremities and pain in the occipital region. Dysphagia, recurrent pneumonia attacks and apnea are common in medullary attitudes.

Local tumors are usually seen with tegmentum gliomas, third cranial nerve palsy and pons involvement, and signs and symptoms of 6th and 7th cranial nerve dysfunction. Tumors with medulla involvement are frequently encountered in the clinic with difficulty in swallowing and pneumonia.

Dorsal exophytic tumors are frequently seen clinically with findings of hydrocephalus and increased intracranial pressure. In the diagnosis of brainstem tumors, magnetic resonance (MRI) is preferred instead of computed tomography (CT) as an imaging method.

Pineal region tumors:

The pineal area is located in the middle of the brain. The posterior part of the third ventricle is located anterior to the base of the pineal gland and the tectum posteriorly to the corpus callosum. The anterior part of the third ventricle is located superiorly, the vermis of the cerebellum inferior and the thalamus to the sides. Pineal region tumors are more common in the childhood age group than in the adult age group. Approximately 80% of pineal tumors are malignant and the rest are benign tumors.

Pathologically is divided into four groups as germ cell, glial cell pineal cell and unclassified.

Germ cell tumors:

Germinoma, teratoma, lipoma, epidermoid, mixed malignant germ cell, immature teratoma, embryonal cell carcinoma are classified histopathologically.

Pineal cell tumors:

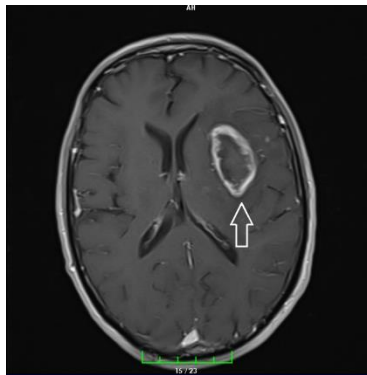
It is divided into three histopathologically as pineocytoma, pineoblastoma and mixed pineal cell tumors.

Glial cell tumors:

Astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, ependymoma, oligodendroglioma choroid plexus papilloma are classified histopathologically.

Pineal cysts, meningiomas, malignant and benign tumors constitute the unclassified fourth group of pineal gland tumors.

Pineal region tumors appear clinically with complaints of increased intracranial pressure syndrome such as headache, vomiting, papillary edema. There may be precocious puberty in boys and sexual disorder in girls. In imaging, especially magnetic resonance imaging is very important in showing the size and location of the mass and calcifications.

**Treatment of intracranial tumors:**

The aim of surgery in intracranial tumors is to remove the most mass tissue with the least damage to the functions and structure of the brain.

Surgical approach reduces the number of cells of intracranial total masses. Preoperative's careful planning and audience measurement is essential to fully be excised. MRI has been widely used in recent years in determining the diameter and localization of the mass.

Malignant astrocytomas significantly decreases mortality and morbidity in the postoperative period.

While the operation is planned according to the localization of the masses, certain points in the skull are frequently preferred in surgery. These are the trans-sphenoidal, transoral pathway, craniectomy, craniotomy or burr hole method and the main scheme of the path and operation techniques used to reach the mass tissue.

Craniotomy:

The bone flap is cut and turned. It gives precise lesion localization when combined with a stereotactic cage if necessary or preferably image guided system (no cage stereotaxy).

Transsphenoidal path:

Extends from the sphenoid sinus to the pituitary fossa.

Transoral route:

The anterior surface of the brainstem and upper cervical spinal cord is reached by removing the arch of the atlas, odontoid process and clivus. Rarely, anterior located tumors are neurofibroma and chordoma.

Burr hole:

It is aimed to reach and remove the mass by cutting small bone tissue from the area close to the lesion.

Craniotomy:

It is routinely used to remove the surrounding bone to expose the lesion after burr hole - to reach posterior fossa lesions.

Radiotherapy:

It shows effects by damaging the DNA structure through electrons and free radicals

Radiotherapy resistance is generally in question in astrocytomas. In malignant astrocytomas, an average of 5-month increase is achieved in the expected life time of postoperative radiotherapy. In recent years, the treatment in which high-dose radiation protects the healthy tissue and causes a serious decrease in the mass tissue is called Brachytherapy. It is the most effective form of radiotherapy in recurrent mass lesions.

Chemotherapy:

It is generally used in some types of brain tumors and recurrent brain tumors. Although its primary effect is limited, its effectiveness increases when used with surgery and radiotherapy. Due to the blood-brain barrier, a limited number of chemotherapeutic agents cross the blood-brain barrier. For example, a limited number of chemotherapeutic agents such as lomustine (CCNU) carmustine (BCNU) can be cited.

Combination use of multiple agents is common in chemotherapy. It can be given by oral intravenous infusion, intra arterial, interventricular, intratumoral and epidermal routes. Intravenous and oral agents are commonly used due to their easy applicability.

Steroid administration; It is used with chemotherapy agents to reduce brain edema and mannitol to block the blood brain barrier due to its osmotic effect.

Chemotherapeutic agents applied due to the blood brain barrier can damage other organs and systems (such as liver and kidney). A chemotherapeutic agent can be placed in place of the mass material taken after tumor operations. The most common side effects of chemotherapeutic agents are nausea, vomiting, fluid electronic imbalance, kidney toxicity, weight loss, neutropenia, diarrhea, hair loss and infertility.

Treatment in pituitary adenomas:

Although removal of the mass with transsphenoidal surgery in prolactinomas is successful at a maximum rate of 75%, medical treatment has become the first option when we consider the risks of the operation due to the high rate of recurrence. Because the success rates of medical treatment and surgical treatment are close to each other. The only surgical indication is pituitary apoplexy. Since hypopituitarism may develop as a result of radiotherapy, this treatment is the last choice for those who want a child.

Growth hormone-secreting pituitary adenomas:

Remission continues for a long time in more than 80% of patients with acromegaly after transsphenoidal surgery. Success can also be achieved in patients with octrotide medical therapy. The most important criteria for remission are serum growth hormone levels and the size of the mass. Medical treatment is depomin agonist (bromocriptine and cabergoline), somatostatin analogs (okreotide and lenreotide) and GH receptor antagonist (pegvisomant).

Radiation Therapy:

It can be applied to prevent recurrence of the tumor after surgery or as an adjuvant treatment.

Corticotrope adenomas:

Primary treatment is surgery. Eliminating the increase in intracranial pressure syndrome that secretes microadenomas provides 80% cure. In cases that do not respond to treatment, the second choice is radiotherapy. It is applied gamma-knife and conventional. Drugs that inhibit steroid hormone synthesis are used in medical treatment.

Thyrotrope adenomas:

It is a very rare type of pituitary adenoma and our first choice is surgical treatment. In case of failure of surgical treatment, somatostatin analogues act by reducing the size of the mass.

Nonfunctional (non-hormone-producing) pituitary adenomas:

The first treatment is surgery and the aim is to eliminate the mass effect and preserve the normal functions of the pituitary. Radiotherapy is given for aggressive tumors.

Brainstem tumors treatment:

Diffuse tumors are generally malignant and surgical intervention is not recommended. However, it is controversial to perform an operation in benign tumors, since it is difficult to access surgically. Radiotherapy and medical treatment is recommended.

Pineal area tumors:

There are surgical methods such as supratentorial or infratentorial in pineal region tumors. Postoperative adjuvant therapy is important in preventing metastases. Germinomas tumors are the most sensitive to radiotherapy. However, radiotherapy has many side effects such as hypothalamic and endocrine disorders. The most beneficial group of chemotherapy is germ cell tumors. However, chemotherapy is not accepted as standard treatment in malignant pineal cell tumors. Although it is used after radiotherapy, its benefits are not clear. Surgery can also be provided for benign pineal tumors. . These include teratoma gliomas, dermoid and epidermoid tumors, pineal cysts and benign cystic astrocytomas.

In malignant tumors, the histopathology of the tumor is very important. For example, with the combination of surgery and radiotherapy in germinomas, 5-year survival is close to 80%. However, good prognosis in malignant nongerminomatous germ cell tumors rarely occurs after surgery and radiotherapy.

Summary:

- In brain tumors, it can be seen in every region of the brain from the meninges, brain parenchyma to ventricular spaces and cerebellum.

- Most of the brain tumors are primary tumors.
- Tumor localization, histopathological subtype, surgical accessibility and presence of neurological deficits affect mortality and morbidity.
- The most common glial tumors are astrocytomas, oligodendrogliomas, and ependymomas.
- The most common primary brain lymphoma is diffuse large B cell lymphoma.
- Metastatic tumors, on the other hand, mostly originate from carcinomas.
- In the treatment, the treatment scheme of surgery, radiotherapy and chemotherapy is determined according to the localization of the symptoms of the tumor being benign or malignant.
- Hypophysis tumors give clinical symptoms and signs depending on which cell group from the cells secreting hormones is involved, except for the local mass effect.
- Treatment of most tumors is primary surgery. Radiotherapy and chemotherapy are frequently preferred in recurrent pituitary masses or masses that cannot be completely excised.
- Brainstem tumors can be located anywhere in the brainstem.
- Clinically, it presents with signs of cranial nerve involvement.
- Surgical approach is not preferred in brainstem tumors due to the difficulty in accessing the mass, surgical risks and frequent postoperative complications.
- Radiotherapy and medical treatment are primarily preferred in brainstem tumors.
- Clinical radiotherapy application in pineal region tumors has many side effects such as hypothalamic and endocrine disorders.
- Among the pineal region tumors, germinomas are the most sensitive tumors to radiotherapy.
- Generally, primary surgery is preferred for pineal region tumors. Alternatively, radiotherapy is known to increase survival rates.
- Malignant non-germinomatous germ cell tumors, exceptionally, have no positive effect on survival after radiotherapy and surgery.

References:

1. Tektaş, Ş. Önal, Ç. (2005) Beyin sapı tümörleri. *Temel Nöroloşirürji* 1. (66) , 661-666
2. Çobanoğlu, S. Hamamcıoğlu, M.K. (2005) Metastatik Beyin Tümörleri. *Temel Nöroloşirürji* 1. (67), 667-679
3. Kalelioğlu, M. (2005) Pineal Bölge Tümörleri. *Temel Nöroloşirürji* 1.(68) 680-687
4. Pamir, N. (2005) *Temel Nöroloşirürji* 1. (75) 749-758
5. DeAngelis, L. M. (2001). Brain tumors. *New England journal of medicine*, 344(2), 114-123.
6. Fisher, J. L. Schwartzbaum, J. A. Wrensch, M. & Wiemels, J. L. (2007). Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*, 25(4), 867-890.
7. Pollack, I. F. (1994). Brain tumors in children. *New England Journal of Medicine*, 331(22), 1500-1507.
8. Gürsoy, G. & Çarmıklı, B. D. (2019). Radiotherapy For Pituitary Adenomas. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 52(2), 174-180.
9. Mayadaglı, A. Dalkılıç Çalış, M. & İncekara, O. (2000) External Radiotherapy in Hypophys is Tumors; Our Results. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 34(1), 46-48.
10. Dağlı, K. & Eroğul, O. (2020, November). Classification of Brain Tumors via Deep Learning Models. In *2020 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)* (pp. 1-4). IEEE.
11. Köşkdereioğlu, A. & Çelbisoy, N. (2009). Pituitary macroadenoma manifesting as an isolated third nerve palsy. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 26(1), 102-105.
12. Fonksiyonel, O. S. İ. G. R. & Adenomu, H. (2009). Recurrent Functional Pituitary Adenoma Presenting as Oculomotor Nerve Infiltration: Case Report. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*, 26(3), 277-280.
13. Gökdoğan, C. A. İpliçioğlu, A. C. Coşar, M. Bek, Ş. Erdal, M. Çakabay, M. & Turgut, N. (2005). Pineal bölge tümörleri. *Türk Nöroşir Derg*, 15(3), 271-278.
14. Meningiomalar, D. P. (2004). Giant pineal meningiomas: Surgical experiences with two cases. *Turkish Neurosurgery*, 14(3-4), 98-104.

15. Cem, D. I. N. C., Iplikcioglu, A. C., & Erdinc, O. Z. E. K. Pineal Epidermoid Tumors: Report of Five Cases. *Turkish Neurosurgery*, 23(4).
16. Kurt, G.Çeltikçi E. (2013). Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Tumors. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 6(1), 25-8.
17. Abaş, F. Doğan, Ş.,& Sarıgül, S (2004) Pineal Bölge Tümörleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(3), 205-210.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 7

**The Importance of Golgi Organelle in Toxicology (Mehtap
Kara)**

The Importance of Golgi Organelle in Toxicology

Mehtap Kara

*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology,
E-mail:mehtap.kara@istanbul.edu.tr*

Abstract

In eukaryotic cells, the Golgi organelle plays the most important role in intracellular molecular communication, protein synthesis, secretion, and the organization of substances to be taken into the cell. It also has an effect on the intake of a large number of toxins into the body and the emergence of toxic effects mechanisms after they are taken. It also plays a role in the further modification and secretion of molecules that play a role in the metastasis of cancer cells.

Thus, each of the proteins involved in the Golgi organelle can be a target for treatment. In addition, in the deficiency of some proteins, Golgi is at the center of the studies on treatment strategies that will accelerate the secretion associated with this process. In this review, I would like to summarize the importance of the Golgi and molecules in the structure of Golgi in terms of toxicology.

1. Introduction

Eukaryotic cells protect their homeostasis via excellent intra and extracellular molecules trafficking and molecular signaling pathways. In higher eukaryotic organisms, this molecular transport functions importance is greater. Golgi organelle plays a central role in the synthesis of proteins of molecular signal transport, further modification of proteins to be secreted and the addition of target signals, as well as in directing the uptake processes of molecules to be taken into the cell from outside of the cell (*Molino et al., 2015*).

Golgi organelle as known golgi apparatus is very dynamic part of the cell. It discovered approximately one hundred years ago, however there are many issues that have not yet been explained are found in both its structure and molecular function. Golgi organelles have roles in protein secretory, packaging, modulating cellular molecular trafficking, Ca²⁺ homeostasis and cell death (*Eşrefoğlu, 2019*). Giantins, golgins and Rab family are important structural and functional elements of golgi organelle and these are could be target for several toxins and also therapeutic approaches. (*Munro, 2011*). It

has been known that, Golgi organelles secretory mechanism play role in drug export from the cell which could be affects the drug efficacy. It plays role in doxorubicin chemotherapeutic resistance. P-glycoprotein (P-gp) enhance drug sequestration in Golgi and cause drug resistance. Golgi include MRP1 transporters that cause drug resistance in cancer cells. Additionally, copper-transporting P-type ATPase (ATP7A) have same effect against chemotherapeutics (*Li et al., 2018*).

In this review I aimed to examine the toxicological significance of the Golgi organelle and to examine its importance as a drug target.

1.1. Golgi Apparatus

Golgi apparatus play key role in cellular secretory mechanism. This organelle packaged the secretory elements that comes from the endoplasmic reticulum and regulate transfer the packages to plasma membrane, endosomes or lysosomes. Golgi mainly structured as cisternae's and it has two face side as named cis face and trans face. Golgi organelle include membranes that looks like disk and Golgi stack where protein and lipid synthesis and modifications occur. Cisternae's are folded structures located parallel to each other. Cisternae's have lumens where all secretory preparation processes are carried out. Incoming vesicles that transported from endoplasmic reticulum reach from cis face and further processing occur into the cisternae lumens and finally mature vesicles leave the organelle from trans face. Mostly, golgi complex localized next to microtubules for facilitate vesicle transportation into cells. (*Andreeva et al., 1998; Tamaki et al., 2002; Deng et al., 2018; Eşrefoğlu, 2019*). There are different methods using for golgi organelle imaging as electron microscopy, infrared light emission, light microscopy etc. (*Altan-Bonnet, 2007; Chen et al., 2020*)

Golgins are long coiled-coil proteins which are important element of Golgi organelle. Golgins localized both cis and trans face of the golgi and they exert several different roles as interactions with cytosol elements, cytoskeletons and regulating vesicle trafficking. GM30, GMAP-210, Golgin-160, Golgi-84, giantin, CASP, TMF are some of golgins. It has been reported in knockout studies that absence of golgins resulted with Golgi fragmentations (*Munro, 2011*).

1.2. Toxins Effects on Golgi Organelle

Benzyl alcohol (BnOH) is widely used chemical in foods, cosmetics, household and medical products. BnOH cause different adverse effects. It also disrupt membrane proteins activity and ligand bindings on cell surface

and lysosomal vesicle transportation. BnOH increase the golgi organelle fragmentation. Additionally, increased diphtheria toxin toxicity was reported in BnOH treated cells and BnOH reduced reverse transport from golgi which could be associated with golgi fragmentation. It has been reported that, golgi fragmentation could play important role in neurodegenerative diseases, infections and cancer. Moreover, long term exposure of ethanol and brefeldin-A induced golgi fragmentation too (*Simm et al., 2017*). Diesel exhaust particles are environmental pollutants that released from automobiles cause alteration of golgi polarity that resulted with impaired cellular transporting (*LaGier et al., 2013*).

Bacterial toxins bind receptors on their target cells and enter the cells via encapsulating. Most of these toxins retro transferred by these clathrin or caveolin capsules (endosomes) to endoplasmic reticulum and golgi organelles. Toxins active domains translocated via trans-golgi network system, then exert their effects on cellular target molecules (*Rádis-Baptista et al., 2008*). Valderrama et al., (2000) demonstrated that, *Clostridium botulinum* toxins C2 caused dramatic morphological collapse of golgi organell and actin disruptions in NRK cells. This suggested that actin flamets and golgi integrity disruptions may resulted with abnormal intracellular vesicle trafficking (*Valderrama et al., 2000*). Retinoic acid alters the golgi transporting activities and this cause increasing immunotoxins effects (*Wu et al., 1994*). Monensin, which is used for treatment coccidiosis in veterinary, cause alterations in transmembrane transport. It causes osmotic changes in golgi and result with swelling (*Singh et al., 2014*).

1.3. Golgi Organelle Impoartance in Neurons

Blood brain barrier (BBB) is an important component of brain for protect the brain toxic materials that reach with blood circulation. BBB structure contains endothelial cells which interact each other with tight junctions and astrocytes. Destruction of BBB also include Golgi organelle fragmentation; thus several chemicals could enter brain environment. Additionally, BBB destruction and golgi deformation occurs in several different neurological diseases (*Deng et al., 2018*). Golgi organelle have functions in brain as protein synthesis, packaging of proteins, lipids and neurotransmitters and also managing important cellular signaling via ubiquitin ligase, protein phosphatases and G proteins (*Mayinger, 2011*). Adriamicyn (doxorubicin-HCL) is a chemotherapeutic agent and it has adverse effects on neurons and exert its effects destroying endoplasmic reticulum and golgi organell morphology (*Kondo et al., 1987; Carvalho et al., 2009*)

Several infections may cause Encephalopathies and neurological disorders. *Bordetella pertussis* is a human childhood disease pathogen cause

respiratory disease. This bacteria release pertussis toxin. Pertussis toxin reach the target cell via endocytosis and inhibits *Gi* protein activities. This inhibition result with cellular signaling disruption. It has been reported that pertusis toxin causes endothelial cell integrity disruption in vitro which could be considered as have disruptive role in BBB disintegrate. Pertusis toxin exert its effect via inhibiting golgi organelle associated proteins ADP ribosylated *Gai-2* proteins (*Kügler et al., 2007*).

Dey at al., (1999) demonstrated that methylmercury (MeHg) exposure significantly decreased Golgi sialyltransferase activity in rat barins. (*Dey et al., 1999*). Sialyltransferases play role in transfer of sialic acid. Sialic acid include glycoconjugates on their terminal side and has role in cell adhesion, immunity, inflammation and metastasis. Abnormal sialyltransferase activity cause extreme level of sialic acid on the cell that result with several pathologies as inflammation and cancer (*Wang et al., 2016*). One of the sign of neuronal degeneration is golgi organell fragmentation. Manganese (Mn^{2+}) exposure cause golgi fragmentation in glial cells and neurons. However, it has been shown that neuron and glial cells coculture resistant to Mn^{2+} treatment (*Sepúlveda et al., 2012*).

Mlx-8 or Mlx-9 are two phospholipase toxins in Brazilian coral snake venom. It has beeb reported that, these toxins causes mitochondrial dysfunction and golgi dilatation in hippocampal neurons (*de Carvalho et al., 2014*). Brefeldin-A, is a macrocyclic antifungal and antibiotic independently which isolated from fungi. It inhibits guanine nucleotide-exchange protein 1 (BIG1) that resulted with cellular trafficking disruption in neurons from golgi to cell membrane (*Betina, 1992; Zhou et al., 2013*).

1.4. Golgi related proteins and Pharmacotherapy

Golgi related proteins could be targets for therapy against different diseases. *Chlamydia trachomatis* infections cause golgi organelle fragmentation in eukaryote cells via cleaving the golgin-84 protein that localized cytoplasmic face of golgi. z-WEHD-fmk is a modified tetrapeptide and it inhibits cleavage of golgin-84 protein (*Heuer et al., 2009; Christian et al., 2011*).

Studies ongoing to find effective cures for cancer treatment. As it is known that, golgi produce and secrete many proteins that related with cancer metastasis and drug resistance. Yu et al., (2018) studied nanoparticle encapsulated of celecoxib and Brefeldin A effectiveness on breast cancer cells (4T1 cells). They reported that, migration and invasion rates of cancer cells were dramatically decreased (*Yu et al., 2018*).

Petrosyan et al., 2015 have demonstrated that, ethanol disrupts the golgi protein giantin's function and this cause dramatic decrease of hepatic asialoglycoprotein receptor. Secretion Associated Ras Related GTPase 1A (SAR1A) gene expression decrease enhanced this process and result with giantin disfunction. Thus, therapeutic strategies for increase SAR1A activity might be protect giantin from several chemical exposure effects and could provide golgi stability (*Petrosyan et al., 2015*)

Golgi organelle have central role in neuron cells autophagy. Neuronal autophagy mechanism is one of the main cause of neurological disorders. Golgi proteins are excellent targets for modulating neuron cell death mechanisms. ULK1-ATG protein kinase complex, Beclin-1 (ATG6), ATG14L, ATG9A, ATG5/ATG12, ATG8/LC3, Rab, GORASP2/GRASP55 and GOLPH3 proteins conjugation system elements could be target for modulating autophagy in neurons (*Deng et al., 2020*).

1.5. Conclusion

Golgi organelle play an important role in the execution of cellular mechanisms. It is critical in both the further modification and transport of molecules to be secreted from the cell and in directing the molecules taken outside the cell to the targets. Because of this organelle placed center of the high rate cellular traffic, it also takes role at the center of the cellular processes of drugs and various toxic environmental factors. Although there are many studies on the molecular mechanisms of the Golgi organelle, many more studies are needed on how these mechanisms play a role in the effects of drugs or various environmental toxins and reveal pathological conditions and as candidate drug target.

Acknowledgement

I would like to thank Prof. Dr. Gül Özhan, Prof. Dr. Sibel Özden and Ezgi Öztaş, PhD for their valuable support.

Conflicts of Interest

The author declare that there are no conflicts of interest.

2. References

- Altan-Bonnet N. (2007) Imaging the Golgi Apparatus in Living Mitotic Cells. In: van der Giezen M. (eds) Protein Targeting Protocols. Methods in Molecular Biology™, vol 390. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-466-7_21

- Andreeva, A. V., Kutuzov, M. A., Evans, D. E., & Hawes, C. R. (1998). The structure and function of the Golgi apparatus: a hundred years of questions. *Journal of experimental botany*, 49(325), 1281-1291
- Carvalho, C., Santos, R. X., Cardoso, S., Correia, S., Oliveira, P. J., Santos, M. S., & Moreira, P. I. (2009). Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current medicinal chemistry*, 16(25), 3267-3285
- Chen XM, Cao Q, Bisoyi HK, Wang M, Yang H, Li Q. An Efficient Near-Infrared Emissive Artificial Supramolecular Light-Harvesting System for Imaging in the Golgi Apparatus. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2020 Jun 22;59(26):10493-10497.
- Christian JG, Heymann J, Paschen SA, Vier J, Schauenburg L, Rupp J, Meyer TF, Häcker G, Heuer D. Targeting of a chlamydial protease impedes intracellular bacterial growth. *PLoS Pathog*. 2011 Sep;7(9):e1002283.
- de Carvalho ND, Garcia RC, Ferreira AK, Batista DR, Cassola AC, Maria D, Lebrun I, Carneiro SM, Afeche SC, Marcourakis T, Sandoval MR. Neurotoxicity of coral snake phospholipases A2 in cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res*. 2014 Mar 13;1552:1-16.
- Deng S, Liu H, Qiu K, You H, Lei Q, Lu W. Role of the Golgi Apparatus in the Blood-Brain Barrier: Golgi Protection May Be a Targeted Therapy for Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*. 2018 Jun;55(6):4788-4801.
- Deng S, Liu J, Wu X, Lu W. Golgi Apparatus: A Potential Therapeutic Target for Autophagy-Associated Neurological Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 9;8:564975
- Dey PM, Gochfeld M, Reuhl KR. Developmental methylmercury administration alters cerebellar PSA-NCAM expression and Golgi sialyltransferase activity. *Brain Res*. 1999 Oct 23;845(2):139-51.
- Eşrefoğlu M. The Golgi Apparatus: Morphology and Function with Recent Facts. *Bezmialem Science* 2019;7(4):331-8.
- Heuer D, Rejman Lipinski A, Machuy N, Karlas A, Wehrens A, Siedler F, Brinkmann V, Meyer TF. Chlamydia causes fragmentation of the Golgi compartment to ensure reproduction. *Nature*. 2009 Feb 5;457(7230):731-5.
- Kondo A, Inoue T, Nagara H, Tateishi J, Fukui M. Neurotoxicity of adriamycin passed through the transiently disrupted blood-brain barrier by mannitol in the rat brain. *Brain Res*. 1987 May 26;412(1):73-83.

- Kügler S, Böcker K, Heusipp G, Greune L, Kim KS, Schmidt MA. Pertussis toxin transiently affects barrier integrity, organelle organization and transmigration of monocytes in a human brain microvascular endothelial cell barrier model. *Cell Microbiol.* 2007 Mar;9(3):619-32.
- LaGier AJ, Manzo ND, Dye JA. Diesel exhaust particles induce aberrant alveolar epithelial directed cell movement by disruption of polarity mechanisms. *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(2):71-85.
- Li Q, Zhou T, Wu F, Li N, Wang R, Zhao Q, Ma YM, Zhang JQ, Ma BL. Subcellular drug distribution: mechanisms and roles in drug efficacy, toxicity, resistance, and targeted delivery. *Drug Metab Rev.* 2018 Nov;50(4):430-447.
- Mayinger P (2011) Signaling at the Golgi. *Cold Spring Harb Perspect Biol*:3(5)
- Molino D, Nola S, Lam SM, Verraes A, Proux-Gillardeaux V, Boncompain G, Perez F, Wenk M, Shui G, Danglot L, Galli T. Role of tetanus neurotoxin insensitive vesicle-associated membrane protein in membrane domains transport and homeostasis. *Cell Logist.* 2015 Apr 29;5(1):e1025182.
- Munro, S. (2011). The golgin coiled-coil proteins of the Golgi apparatus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(6), a005256
- Petrosyan A, Cheng PW, Clemens DL, Casey CA. Downregulation of the small GTPase SAR1A: a key event underlying alcohol-induced Golgi fragmentation in hepatocytes. *Sci Rep.* 2015 Nov 26;5:17127.
- Rádis-Baptista, G., Kerkis, A., Prieto-Silva, Á. R., Hayashi, M. A. F., Kerkis, I., & Tetsuo, Y. (2008). Membrane-translocating peptides and toxins: from nature to bedside. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 19(2), 211-225
- Sepúlveda MR, Wuytack F, Mata AM. High levels of Mn²⁺ inhibit secretory pathway Ca²⁺/Mn²⁺-ATPase (SPCA) activity and cause Golgi fragmentation in neurons and glia. *J Neurochem.* 2012 Dec;123(5):824-36.
- Simm R, Kvalvaag AS, van Deurs B, Lindbäck T, Sandvig K. Benzyl alcohol induces a reversible fragmentation of the Golgi apparatus and inhibits membrane trafficking between endosomes and the trans-Golgi network. *Exp Cell Res.* 2017 Aug 1;357(1):67-78.
- Singh M, Kalla NR, Sanyal SN. Testicular effects of monensin, a golgi interfering agent in male rats. *Drug Chem Toxicol.* 2014 Oct;37(4):384-90

- Tamaki H, Yamashina S. The stack of the golgi apparatus. *Arch Histol Cytol.* 2002 Aug;65(3):209-18.
- Valderrama F, Luna A, Babía T, Martínez-Menárguez JA, Ballesta J, Barth H, Chaponnier C, Renau-Piqueras J, Egea G. The golgi-associated COPI-coated buds and vesicles contain beta/gamma -actin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Feb 15;97(4):1560-5.
- Wang L, Liu Y, Wu L, Sun XL. Sialyltransferase inhibition and recent advances. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jan;1864(1):143-53.
- Wu YN, Gadina M, Tao-Cheng JH, Youle RJ. Retinoic acid disrupts the Golgi apparatus and increases the cytosolic routing of specific protein toxins. *J Cell Biol.* 1994 May;125(4):743-53.
- Yu RY , Xing L , Cui PF , Qiao JB , He YJ , Chang X , Zhou TJ , Jin QR , Jiang HL , Xiao Y . Regulating the Golgi apparatus by co-delivery of a COX-2 inhibitor and Brefeldin A for suppression of tumor metastasis. *Biomater Sci.* 2018 Jul 24;6(8):2144-2155.
- Zhou C, Li C, Li D, Wang Y, Shao W, You Y, Peng J, Zhang X, Lu L, Shen X. BIG1, a brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein regulates neurite development via PI3K-AKT and ERK signaling pathways. *Neuroscience.* 2013 Dec 19;254:361-8. Betina, V. (1992). Biological effects of the antibiotic brefeldin A (decumbin, cyanein, ascotoxin, synergisidin): a retrospective. *Folia microbiologica*, 37(1), 3-11



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 8

Kıkırdak Lezyonlarında Oral Tedavi Yaklaşımları (Murat Aydın)

Kıkırdak Lezyonlarında Oral Tedavi Yaklaşımları

Murat Aydın

*Niğde Ömer Halisdemir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD.,
E-mail: opr.murataydin@gmail.com*

1. Giriş

Kıkırdak lezyonları klinik olarak fokal erozyonlardan başlayıp tam kat kıkırdak hasarına kadar pek çok varyasyonu vardır [1-2]. Kıkırdak lezyonları asemptomatik olabildiği gibi lezyonun olduğu bölgede diz ağrısı, şişlik, takılma kilitlenme şikayetleri yapabilirler.

Hastalarda cerrahi tedavi yöntemleri genellikle ön planda olmasına rağmen çoğu hasta konservatif tedavi isteği ile hekimlere belirtmektedir. Cerrahi tedavi yöntemleri artroskopik veya artrotomi yöntemleri yapılır. Bunlar Bunlardan artroskopik debridman ve lavaj, mikro kırık gibi eklem yüzeylerinde kanlanmayı ve iyileşmeyi uyarmaya dayanan teknikler kullanıldığı gibi hyalin kıkırdağın orijinal haliyle yenilenmesi amcacını güden (otolog kondrosit implantasyonu, mozaikplasti) tedavi seçenekleri de mevcuttur [3]. Sonuç olarak konservatif ve medikal tedavilerin de tedavide yeri sınırlıdır [4-5].

Konservatif yöntemler bir başlık altında toplanırsa, aktivite modifikasyonu, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dizlik kullanımı, medikal tedaviler ve eklem içi enjeksiyonlardır [6-7]. Bu tedaviler ayrı ayrı kullanılabilir gibi kombine edilerek de kullanılabilirler. Özellikle inflamatuvar eklem hastalıkları (Romatoid artrit, sistemik lupus eritromatosiz) gibi veya dejeneratif artrit dizlerde alta yatan patolojinin farklı olmasından dolayı ameliyatsız tedavilerden ziyade medikal tedaviler düşünülmektedir. Hatta Brignardello ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 25 adet çalışmayı içeren bir metanalizde, uzun dönemde artroskopi veya medikal tedavinin bir fark oluşturmadığını ortaya koymuşlardır [7].

Kıkırdak lezyonları tedavisinde kullanılan çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Oral tedavide kullanılan ilaçlar analjezikler, NSAID ilaçlar, oral kondroprotektif ilaçlar, bunların yanında intraartiküler viscosuplementasyonda medikal olarak kullanılabilir [8].

Analjezik tedaviler

Parasetamol

Parasetamol kas iskelet sistemi ağrılarında ilk kullanılan analjeziklerdendir. Paracetamol (acetaminophen) 140 yıl önce keşfedilmiş

olup, en sık kullanılan analjezik ve antipiretiklerden biridir. Bunun yanında World Health Organization's List of Essential Medicines göre en efektif ve en güvenli ilaç olarak seçilmiştir. [9, 10]. Bunun yanında pek çok klinik tarafından da farklı ağrılar için kullanılırlar. Parasetamol zayıf bir prostoglandin inhibitörüdür [11]. Artritin ağrı kontrolünde 1. basamakta kullanılacak ilk analjezik antiinflamatuvar ilaçtır. Ancak gastrointestinal, kardiovasküler, hepatik ve böbrek toksitesi ile ilgili kanıtlarda mevcuttur [12].

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Siklooksijenaz ve Lipooksijenaz enzim sistemin bloke ederek prostoglandin salgılanımını inhibe ederler bu yolla antiinflamatuvar ve antianaljezik etki gösterirler [13]. Bu yolla oluşan dejeneratif inflamatuvar mediatörleri eklem içinde inhibe ederler [14]. Sonuçta osteoartrit ve romatoid artrit artmış inflamasyon ve oksidatif stresle alakalıdır. Nsaid'ler ise bu döngüyü kırmakta çok başarılıdır [15]. Ancak en büyük yan etki şüphesiz gastrointestinal ve böbrek sistemlerindedir. Uzun süreli kullanımlarda gastroprotektif ajanlar tedaviye eklenmelidir. Hastaların daha önce renal hastalıkları ile mutlaka sorgulanmalıdır. Gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için selektif cox-2 inhibitörleri üretilse de kardiyak yan etkiler nedeni ile kullanılmasında şüpheler vardır [16].

NSAİD ilaçlar günümüzde ağrı tedavisi için tonlarca kgr üretilmektedir. Teoride yukarda belirtildiği gibi inflamatuvar düzeyde blokaj yapsada kıkırdak anabolizması ve katabolizması ile ilgili negatif görüşlerde vardır [17].

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

Depresyon ve mood durumunu kontrol etmek için kullanılırlar. Serotonin ve non epinefrin reuptake'ni bloke ederler [18-19]. Akut travmatik kondral yaralanmalarda veya dejeneratif artritlerde ağrının giderilmesinde etkilidir.

Opioid analjezikler

Bu gruptaki ilaçların çoğu denetime tabidir. bağımlılık yapıcı etkileri vardır. Santral sinir sisteminde ağrı yollarını bloke ederler. Bulantı-kusma, baş ağrısı, konsipitasyon gibi yan etkileri vardır [20]. Diğer ağrı kesicilerin etkili olmadığı durumlarda kullanılabilir. Anabolik olarak kıkırdak yapımını artırıcı bir etkisi yoktur. Sadece ciddi ağrılarda algoloji kliniklerinin tavsiyesi ile kullanılmalıdır.

D vitamini preparatları

D vitamini eksikliği kalsiyum absorpsiyonu ve kıkırdak hasarı ile beraber osteoartrit progresyonu ile ilişkilidir. D vitamini replasmanının osteoartrit ağrısını azaltışıyla ilgili bazı çalışmalar mevcuttur [21-22]. 1136 vakalık bir met analiz çalışmasında D vitaminin ağrı ve fonksiyon kaybını azalttığı

görülse de, eklem sertliği ve kıkırdak hacminde değişiklik yapmadığı görülmüştür [23]. Yine başka çalışmalarda da hayat kalitesi, kuvvet ve fiziksel performansı arttırdığı görülmüştür [24]. Bu nedenlerden dolayı D vitamini ağrı kontrolünde pozitif etkisi sahip bir oral ajandır.

Kondroprotektif oral ajanlar

Bu grupta en tanidik nütrisentler Chondroitin sulfat ve glucosamine sulfat'dır. Halen tam olarak nasıl ne şekilde etki ettiği açıklanamamıştır ancak İnvitro çalışmalarda kondrositlerin bu bileşiklerden kıkırdak glikozaminoglikan ve preteoglikan sentezini arttırdığı ve sinovial hücrelerin hiyalonirik asit sentezini arttırdığı gösterilmiştir.

Kondroitin sülfat ve Glukozamin sülfat

Kıkırdak dokusu esas olarak hücre, lif ve temel maddeden (hücrelerarası amorf madde) meydana gelmiştir. Lif ve hücrelerarası amorf maddenin oluşturduğu yapıya matriks veya ekstrasellüler matriks adı verilir. Glukozamin kıkırdak matriksin en büyük komponentidir. Glukozamine sülfat insan kondrosit hücrelerinin proteoglikan salgılanımını artırır, katabolik enzimlerin salgılanmasını bloke eder, bunların yanında sinoviyal sıvıda IL - 1b üretimini artırır [25-26]. Ekstrasellüler matriksin major komponenti ise kondrotin sülfat'tır. Kollajen ağları içinde osmotik basıncı ve hemostazı sağlar.

Son 2 dekad içinde pek çok tartışmaya rağmen glukosamin ve kondrotin sülfat çok sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenlerden dolayı bu iki ajan hem ekstrasellüler hemde intrasellüler matriksi dengelemek için beraber kullanılır. Bu ekstrelerin klinik etki başlangıcı 1. ayda başlar ve glukozamin için ortalama doz 1500 mgr/gün, Kondroitin için ortalama doz ise 1200 mgr/gündür [27-28]. Yapılan çalışmalara rağmen halen bu ürünlerin kullanımında şüphe vardır.

Antioksidan takviyeler

Reaktif oksijen radikalleri osteoartrit progresyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Artmış oksidatif stres kondrositlerde zararlı etkilere sebep olur ve serbest oksijen radikalleri NFkB, PI3K ve JNK kondrositlerin apoptozisini sağlar [29]. Diz osteoartrisinde diz eklemi içi oksidatif stres artar, her ne kadar antioksidan tedavinin osteoartrit progresyonunu azalttığı düşünülse de bazı çekinceler vardır. FDA halen (vitamin A, E, C ve zerdeçal, avokado ve boswellia) klinik uygunluk vermemiştir. Bu ilaçlar halen ülkemizde kontrolsüz olarak ta satışa sunulmaktadır. Bu oral gıda takviyeleri ile ilgili halen tatmin edici bilimsel kanıtlar yoktur. Etki mekanizması net açıklanamamıştır. Kondroprotektif mi yoksa indüksiyonumu sağlamaktadır ? Daha ileri bilimsel çalışmalar yapılmalıdır.

2. Sonuç

Halen osteoartrit için bir kür yoktur. Geliştirilen tüm tedavilerin (Oral, İV. veya İntraartiküler) amacı palyatif veya cerrahiye geciktiricidir. Oral tedavi yaklaşımları sıklıkla travmatik kıkırdak hasarı yerine, artrit zemininde gelişen kıkırdak lezyonları üzerine yoğunlaşmıştır. EULAR (European League Against Rheumatism) osteoartritte bir çok rehber çalışma yayınlamıştır, özellikle oral tedavide kullanılan glukozamin sülfat, avokado yada soya fasülyesi ekstraktları, SYSADOA (Systemic slow acting drugs for Osteoarthritis) olarak sınıflanmıştır. Özellikle bu rehberde glukozamin ve kondroitin kullanımının semptomatik rahatlama olmasına rağmen, hastalığın seyrini değiştirmeyeceği bildirilmiştir.

Oral tedavi yaklaşımları sıklıkla travmatik kıkırdak hasarı yerine, artrit zemininde gelişen kıkırdak lezyonları üzerine yoğunlaşmıştır. EULAR(European League Against Rheumatism) osteoartritte bir çok guideline çalışma yayınlamıştır, özellikle oral tedavide kullanılan glukozamin sülfat, avokado yada soya fasülyesi ekstraktları, SYSADOA (Systemic slow acting drugs for Osteoarthritis) olarak sınıflanmıştır. Mevcut tedaviler ağrı ve şikayetleri gidermesinin yanında eklem fonksiyonlarında bir miktar düzeltir.

American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) and the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) rehberlerine göre tedavi seçenekleri egzersiz, kilo kontrolü, fizik tedavi ve cerrahi yöntemleri içerir [30-31]. Besin takviyeleri, masaj ve topikal akupunktur gibi tamamlayıcı ve alternatif tıp endikedir ancak bunların etkinliğini desteklemek için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır. Ağrı kesici ve anti inflamatuvar ilaçlar en sık kullanılan tedavilerdir. Bununla birlikte, yalnızca OA semptomlarını hafifletmek için faydalıdır ve bazen olumsuz yan etkilerle ilişkilendirilirler. Cerrahi mevcut semptomlardan tedavi ile fayda görmeyen hastalarda endikedir.

Kıkırdak koruyucu gıda takviyeleri kullanımı artan yaş ile korele olarak artan Osteoartrit prevalansı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Kondroitin ve glukozamin kıkırdak hastalıklarının seyrini değiştirmez ancak semptomatik rahatlama sağladığı aşıkardır.

Tablo;1 Oral tedavide kullanılan tüm ajanların özeti

İsim	Endikasyon	Farmakolojik Etki	Yan etkiler
Parasetamol	Hafif Orta derece ağrıların tedavisi	Prostaglandin sentezi ve COX-3 inhibisyonu	Karaciğer hasarı, geçici karaciğer enzimleri yüksekliği,
Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar	Orta derece ağrı tedavisinde , anti inflamatuar	Prostaglandin sentezi ve COX-1-2 inhibisyonu	Gastrointestinal, böbrek hasarı, bazen kardiak yan etkiler
Opioid analjezikler	Orta ileri derece ağrılar	Santral sinir sistemi düzeyinde ağrı yollarını baskılar	Mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, kabızlık, yorgunluk ve uyuşukluk
Serotonin-norepinefrin geri alımı inhibitörler (SNRI'ler)	Depresyon ve ruh hali tedavisi düzensizlik	Serotonin-norepinefrin geri alımını inhibe eder	Yorgunluk ve uyku hali; cinsel disfonksiyon;gastrointestinal problemler
D vitamini takviyeleri	VAS of pain skorunda azaltır	Kalsiyum emilimini artırır ve kırıkrdak ve kemik metabolizması üzerine etkileri vardır	Hiperkalsemi, Böbrek hasarı, Düzensiz kalp atışı ve kalp krizi.
Glukozamin ve kondroitin sülfat takviyeleri	Diz Osteoartritte semptomlarının yönetimi	Katabolik enzim aktivitelerini inhibe eder ve sinoviyal sıvılarda IL-1-β seviyelerini azaltır	Ciddi bir güvenlik sorunu bildirilmedi
Antioksidan takviyeleri	Diz Osteoartrite ağrı kesici ve fonksiyon iyileştirme	Reaktif oksijen radikalleri inhibisyonu	Geniş metanaliz yapılmalı

3. Referanslar

1. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997 Aug;13(4):456-60. doi: 10.1016/s0749-8063(97)90124-9. PMID: 9276052.
2. Aydın M, Yorubulut M, Başarır K, Arıkan M, Binnet MS. Matrix induced autologous chondrocyte implantation in the knee: Comparison between osteochondritis dissecans and osteonecrosis and effect of chondrocyte thickness on prognosis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2020 Jan;54(1):66-73. doi: 10.5152/j.aott.2020.01.347. PMID: 32175899; PMCID: PMC7243689.
3. Binnet MS, Basarır K, Aydın M. Current Treatment Approaches for Cartilage Defects Türkiye Klinikleri J Orthop&Traumatol-Special Topics 2011;4(1):11-9

4. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo ROC et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Apr;32(4):547-560. doi: 10.1007/s40520-020-01515-1. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170710; PMCID: PMC7170824.
5. Filardo G, Kon E, Longo UG, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jun;24(6):1775-85. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27043347.
6. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278997.
7. Brignardello PR, Guyatt GH et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 May 11;7(5):e016114. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016114. PMID: 28495819; PMCID: PMC5541494.
8. Aydın M, Arıkan M, Toğral G, Varış O, Aydın G. Viscosupplementation of the knee: Three cases of acute Pseudoseptic Arthritis with painful and irritating complications and a literature review. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):59-62. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.15075. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28293455; PMCID: PMC5335889.
9. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11–23.
10. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 2017. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Accessed 6 Feb 2018.
11. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005 Jan-Feb;12(1):46-55. doi: 10.1097/00045391-200501000-00008. PMID: 15662292.
12. Conaghan PG, Arden N, Avouac B et al. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):7-14. doi: 10.1007/s40266-019-00658-9. PMID: 31073920; PMCID: PMC6509082.
13. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*. 2006;25 Suppl 1:S22-9. doi: 10.1007/s10067-006-0203-8. Epub 2006 Jun 2. PMID: 16741783.

14. Calin A. Clinical aspects of the effect of NSAID on cartilage. *J Rheumatol Suppl.* 1989 Aug;18:43-4. PMID: 2681767.
15. Dragos D, Gilca M, Gaman L, et al. Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients.* 2017 Jan 16;9(1):70. doi: 10.3390/nu9010070. PMID: 28275210; PMCID: PMC5295114.
16. Becker RC. COX-2 inhibitors. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(3):380-3. PMID: 16392224; PMCID: PMC1336714.
17. Petzold E, Richter W, Karschunke HJ. Nebenwirkungen nichtsteroidaler und steroidaler antientzündlicher Pharmaka auf den Knorpelstoffwechsel--Erkenntnisse aus Forschung und Praxis [Side effects of nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory drugs on cartilage metabolism--facts from research and practice]. *Z Alternsforsch.* 1985 Jul-Aug;40(4):253-9. German. PMID: 4049928.
18. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. . Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* (2015) 16:1373–85. 10.1111/pme.12800
19. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. . A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract.* (2011) 11:33–41. 10.1111/j.1533-2500.2010.00401
20. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother.* (2012) 10:331–42. 10.1016/j.amjopharm.2012.09.004
21. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. (1999). Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 42, 854–860.
22. Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, Anomasiri W, Ngarmukos S, Tanpowpong T, et al. Vitamin D supplementation improves quality of life and physical performance in osteoarthritis patients. *Nutrients.* (2017) 9:799. doi: 10.3390/nu9080799
23. Gao XR, Chen YS, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* (2017) 46:14–20. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.08.010

24. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. (2013) 309:155–62. doi: 10.1001/jama.2012.164487
25. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a metaanalysis. *Rheumatol Int*. (2010) 30:357–63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5
26. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. (2003) 11:290–8. doi: 10.1016/S1063-4584(03)00028-1
27. Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Mosure JC, Kim PD. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med*. 1999 Feb;164(2):85-91. PMID: 10050562.
28. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum*. (2007) 56:2267–77. doi: 10.1002/art.22728
29. Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum*. (2001) 31:58–68. doi: 10.1053/sarh.2000.24874
30. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. (2008) 16:137–62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013
31. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidencebased guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. (2013) 21:571–6. doi: 10.5435/JAAOS-21-09-571



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 9

**The Prevalence of Helicobacter Pylori for the Entire Society
in Turkey and Other Middle Eastern Countries (Nezih
Pişkinpaşa)**

The Prevalence of Helicobacter Pylori for the Entire Society in Turkey and Other Middle Eastern Countries

Nezih Pişkinpaşa

*Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İstanbul,*

E-mail: nezihpiskinpasa@hotmail.com

Abstract

Background/Aim: An analysis over the prevalence, age, sex distribution of Helicobacter pylori was carried out for the entire society.

Materials And Methods: A total of 14500 patients that have undergone endoscopic biopsies and pathological evaluation due to any reason were retrospectively analyzed.

Results: 10266 (70.8%) of 14500 patients that underwent endoscopic biopsy produced a positive result for Helicobacter pylori (70.8%). The difference between age groups for the entire society was statistically significant for positivity of Helicobacter pylori ($P < 0.001$). There was not a difference between sexes of the patients for prevalence of Helicobacter pylori ($P = 0.238$).

Conclusion: The prevalence of Helicobacter pylori for endoscopic biopsies of the entire society was identified to be 70.8%. The prevalence of Helicobacter pylori in Turkey is as high as in Middle East countries.

Key Words: Helicobacter pylori, peptic ulcer, gastritis, Middle Eastern

1. Introduction

There is no reliable information on the prevalence of Helicobacter pylori infection in the Middle East. It is because methods of studies investigating Helicobacter pylori infection are various, and there are several reports from the countries of the Middle East region(1). The prevalence of Helicobacter pylori in Turkey is similar to the one in developing countries. However, the prevalence of Helicobacter pylori for the entire country is not precisely known even though individual studies say the opposite. The results of epidemiological studies over H. pylori are contradictory in Turkey. It is

because methods of study are various, and the prevalence of *H. pylori* varies by regions and over time. This study aims at analyzing the prevalence of *H. pylori*, and the relation of prevalence with age and sex based on the results of endoscopic biopsies taken from the patients that applied to İstanbul Police Hospital (it turned into Uskudar Public Hospital after 2006) due to various reasons.

2. Materials and Methods

The patients that underwent gastroscopy and antrum and corpus biopsies due to any reason at İstanbul Police Hospital, Department of Gastroenterology Endoscopy (turned into Uskudar Public Hospital after having been taken over by the Ministry of Health, and served for non-constable patients) between 2000 and 2006, and at Uskudar Public Hospital, Department of Gastroenterology Endoscopy after 2006 were retrospectively analyzed.

A total of 14542 patients were analyzed by gastroscopic reports. 14500 of the patients that underwent antrum and corpus biopsies were included in the study. The procedures for all the reports analyzed were conducted by experienced gastroenterologist and Fujinon video endoscopes. The reports of analysis focused on Z band, cardia, fundus, corpus, antrum, pylorus, bulbus and the second part of duodenum. The findings pertaining to patients that underwent endoscopy between 2000 and 2006 at İstanbul Police Hospital, and the esophagogastroduodenoscopic results of patients that underwent endoscopy after 2006 at Uskudar Public Hospital were used. The prevalence of *Helicobacter pylori*, the relation of the prevalence with age and sex were analyzed for the endoscopic antrum and corpus biopsies of all the patients. Both hemotoxylin & eosin and modified giemsa staining techniques were employed for histological diagnosis of endoscopic biopsy. Antrum, corpus biopsy preparates were analyzed under light microscopy.

Categorical variables were displayed by frequency and percentage. Pearson's chi-square test were put to use for comparison of groups in terms of categorical variables. All statistical comparisons of the study were considered to be statistically significant for those with p value under 0.05.

3. Results

10266 (70.8%) of the patients produced a positive result for *Helicobacter pylori* whereas 4234 (29.2%) of them proved to be negative. 8230 (56.7%) of the patients were men while 6270 (43.2%) of them were women. 4407 (70.3%) of 6270 women in total were diagnosed with positive *H. pylori* 5859

(71.2%) of 8230 men in total were diagnosed with positive *Helicobacter pylori*. The difference between two sexes for prevalence of *Helicobacter pylori* was not statistically significant ($P = 0.238$).

14500 patients of the study were divided into 4 age groups, and analyzed for *H. pylori* positivity by age groups. The prevalence of *H. pylori* for the age group of 30 and below, the age group of 31 to 45, the age group of 46 to 60, and the age group of 61 and above was 73.1%, 71.5%, 70.5%, and 68.6% respectively. The difference between the age groups for *H. pylori* positivity was statistically significant ($P < 0.001$). The prevalence of *H. pylori* is highest for the age group of 30 and below while prevalence for the age group of 61 and above was the lowest (Table 1).

Table 1: The difference between the age groups for *H. pylori* positivity was statistically significant ($p < 0.001$)

Age groups	Hp -	Hp+	Total
30 and below	758 (26.8%)	2068 (73.1%)	2826
31-45	1099 (28.4%)	2768 (71.5%)	3867
46-60	1060 (29.4%)	2540 (70.5%)	3600
61 and above	1317 (31.3%)	2890 (68.6%)	4207
Total	4234	10266	14500

#Pearson ki-kare

4. Discussion

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the most common infection around the world. 20 to 50% of the western world, and 80% of developing countries suffer from *H. pylori* infection. The prevalence is 5 to 10% in developed countries while it amounts to 70 to 90% and even to 100% for some age groups in underdeveloped or developing countries (2,3,4,5,6). 30% of children and, 50 to 60% of adults are infected with *H. pylori* around the world. It is a fact that *H. pylori* is a risk factor for active gastritis, peptic ulcer, "mucosa-associated (lymphoid) tissue" MALToma and gastric cancer (2).

There are limited studies from the countries of the Middle East region. The prevalence of *H. pylori* was 28.3%, 47% and 51% respectively (in three major studies) in Saudi Arabia(7,8,9). It was 91.7% in the general population in Egypt(10). *H. pylori* was detected 69.5 % of the gastric biopsies in Oman(11), 42.1-45.2 % in Israel(12), 74.2% and 78.4% in United Arab Emirates(13,14), 69.9% in Morocco(15), 44% in Jordan(16), 100% in Bahrain(17), 75% and 82.2% in Yemen(18,19), 85.5% and 96.6% in

Kuwait(20,21). H.pylori infection in various studies were reported 66.8%, 69%, 71%, 83.6%, 90% in Iran(22-27). The most comprehensive study over the prevalence of H. pylori for adults in Turkey was carried out by TURHEP in 2003. 2504 households that represent entire Turkey were chosen as a sample group, and 92% of them were interviewed. 5555 people over the age of 18 residing in the households were considered to fit for the study which was completed by 99.9% of them. The prevalence of H. pylori detected by means of C 13 urea breath test for adults over 18 was 82.5% according to this study. The prevalence was 84% for men, and 81% for women. The prevalence of H. pylori identified by studies over serum anti HplgG by means of ELISA for asymptomatic adults ranges from 53 to 82%. The studies over H. pylori positivity for selected groups of patients by invasive methods were reported to be 41 to 96% (28). This study found out that the prevalence of H. pylori for adults is higher than Western countries and compatible across Turkey. For this study, sex was not significant in terms of H. pylori infection in the entire society, but this study detected a statistically significant difference between age groups for the entire society. TURHEP study carried out in Turkey reported that the prevalence of H. pylori is highest for the age group of 30 to 39, and the lowest for the age group of 70 and above. Our results for the age groups are similar. TURHEP reported that the prevalence of H. pylori is highest in men. Education, marital status, type of insurance (social security), residential region, alcohol use, smoking, drinking water source should be included by other studies to explain whether the sex is important. The rate of H.pylori infection in Turkey is as high as in the Middle East countries.

5. References

- 1.Khedmat H, Afshar RK, Agah S, Taheri S. Helicobacter pylori infection in the general population: A Middle Eastern perspective. *Caspian J Internal Med.* 2013;4(4): 745-753.
- 2.Özden A. Proton pompa inhibitörlerinin Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisindeki etkinlikleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18(1): 59-66.
- 3.Özden A. Helicobacter pylori. *Güncel Gastroenteroloji* 2006;4(4): 287-291.
- 4.Alarcon T, Martinez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastian M, Domingo D, Sanz JC, Brea L. Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with Helicobacter pylori-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(5): 842-4.

5. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, Su W, Pan Z, Garcia C, Hernandez V, Valdez Y, Mistry RS, Gilman RH, Yuan Y, Gao H, Alarcon T, Lopez-Brea M, Blakrish NG, Chowdhury A, Datta S, Shirai M, Nakazawa T, Ally R, Segal I, Wong MÖ, Lam SK, Olfat FÖ, Boren T, Engstrand L, Torres O, Schneider R, Thomas JE, Csinn Z, Berg DE. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000; 182(11): 3210-8.
6. Goosen C, Theron J, Ntsala M, Maree FF, Olckers A, Botha SJ, Lastovica AJ, van der Merwe SW. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol* 2002; 40(1): 205-9.
7. Khan MA, Ghazi HO. *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects in Makkah, Saudi Arabia. *J Pak Med Assoc.* 2007;57(3):114–7.
8. Hanifi MI, Mohamed AM. *Helicobacter pylori* infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc.* 2013;88(4):40–5.
9. Al Faleh FZ, Ali S, Aljebreen AM, Alhammad E, Abdo AA. Seroprevalence rates of *Helicobacter pylori* and viral hepatitis A among adolescents in three regions of the Kingdom of Saudi Arabia: is there any correlation? *Helicobacter.* 2010;15(6):532–7.
10. El Dine SS, Mubarak M, Salama R, Salama R, Raziky ME, Sherbiny E, Zakaria S, Zakaria MS. Low Seroprevalence of Anti-CagA Antibodies In spite of High Seroprevalence of Anti-H pylori Antibodies in Rural Egyptian Community. *Res J Med Med Sci.* 2008;3(2):118–23.
11. Al-Balushi MS, Al-Busaidi JZ, Al-Daihani MS, Shafeeq MO, Hasson SS. Sero-prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic healthy Omani blood donors. *Asia Pac J Trop Dis.* 2013;3(2):146–9.
12. Muhsen K, Cohen D, Spungin-Bialik A, Shohat T. Seroprevalence, correlates and trends of *Helicobacter pylori* infection in the Israeli population. *Epidemiol Infect.* 2012;140(7):1207–14.
13. Bener A, Adeyemi EO, Almehdi AM, Ameen A, Beshwari M, Benedict S, Derballa MF. *Helicobacter pylori* profile in asymptomatic farmers and non-farmers. *Int J Environ Health Res.* 2006;16(6):449.

14. Bener A, Uduman SA, Ameen A, Alwash R, Paşa MA, Usmani MA, Al-Naili SR, Amiri KM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among low socio-economic workers. *J Commun Dis.* 2002;34:179–84.
15. Alaoui Boukhris S, Benajah DA, El Rhazi K, İbrahimi SA, Nejjari CI, Amarti A, Mahmoud E, El Abkari M, Souleimani A, Bennani B. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* genotypes in the Moroccan population with gastric disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1775–81.
16. Nimri L, Bani-hani KE, Matalka I, Ibrahim M. Clinical Relevance of *vacA*, *cagA*, and *iceA* Genotypes of *Helicobacter pylori*. 2011. Available at: URL: <https://www.webmedcentral.com/wmcpdf/Article-WMC002515.pdf>.
17. Bindayna KM, Al-Baker WA. Use of immunoblot assay to define serum antibody patterns associated with *Helicobacter pylori* infection from Bahrain. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6(4):218–20.
18. Gunaid AA, Hassan NA, Murray-Lyon I. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among Yemeni dyspeptic patients. *Saudi Med J.* 2003;24(5):512–7.
19. Bahumid NM, Al-Kazimi G, Taresh AS, Abdullah HS, Khamis I. An epidemiological view of *Helicobacter pylori* infection among patients who underwent upper gastrointestinal tract endoscopy in Aden. *Univ Aden J Nat App Sci.* 2009;13(1):159–164.
20. Britt DP, Barakat MH, Tungekar MF, Painchaud SM, Adlouni M, Kern K, Malhas L. *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients in Kuwait. *J Clin Pathol.* 1990;43(12):987–91.
21. Abahussain EA, Hasan FA, Nicholls PJ. Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection: Analysis of 200 Kuwaiti patients referred for endoscopy. *Ann Saudi Med.* 1998;18(6):502–5.
22. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, Yoonessi A, Tavangar M, Abedi BA, Sotoudehmanesh R, Pourshams A, Asgari AA, Doulatshahi S, Alizadeh BZ, Arshi S, Madijidpoor A, Mir Moomen S, Fleischer DE. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol.* 2004;57(1):37–42.

23. Sotoudeh M, Derakhshan MH, Abedi-Ardakani B, Nourai M, Yazdanbod A, Tavangar SM, Mikaeli J, Merat S, Malekzadeh R. Critical role of *Helicobacter pylori* in the pattern of gastritis and carditis in residents of an area with high prevalence of gastric cardia cancer. *Dig Dis Sci.* 2008;53(1):27–33.
24. Nourai M, Latifi-Navid S, Rezvan IH, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaii IH, Amini, S, Siavoshi F, Malekzadeh R. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter.* 2009;14(1):40–6.
25. Salehi Z, Mollasalehi H, Jelodar MH, Kazemi M, Zahmatkesh R. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma in Northern Iran. *Oncol Res.* 2010;18(7):323–8.
26. Alizadeh AH, Ansari S, Ranjbar M, Shalmani HM, Habibi I, Firouzi M, Zaili MR. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Nahavand: a population-based study. *East Mediterr Health J.* 2009;15(1):129–35.
27. Ghasemi-Kebria F, Bagheri H, Semnani S, Ghaemi E. Seroprevalence of anti-*hp* and anti-*caga* antibodies among healthy persons in golestan province, northeast of iran *Caspian J Intern Med.* 2011;2(3):256–60.
28. Şimşek İ, Binici ÖB. *Helicobacter pylori*. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18(1): 13-26.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 10

Dysmenorrhea (Aslıhan Yurtkal)

Dysmenorrhea

Ashhan Yurtkal

*Kafkas University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology,
Kars, Turkey,*

E-mail: mdaslihan.yurtkal@gmail.com

Dysmenorrhea means painful menstruation and common in women of reproductive age. Since it is the most common gynecological symptom and is of great importance in this respect, it stands out among gynecological pathologies in productivity, disruption of daily activities, deterioration of quality of life, or reduction of work, school, and life responsibilities.

Terminology:

For clinical evaluation, dysmenorrhea divides into two groups as primary dysmenorrhea and secondary dysmenorrhea. Primary dysmenorrhea; refers to the clinical condition is characterized by recurrent cramping pain localized to the lower quadrant during the menses period, and there are no underlying pathologies. The diagnosis of primary dysmenorrhea is a diagnosis of retraction; it is frequently seen in adolescents and young women.

Secondary Dysmenorrhea: Although it is seen in the 4th or 5th decade of women's lives, it can occasionally be detected in adolescents. The clinical symptoms of these women are separated from primary dysmenorrhea by the large uterus detected by examination, painful sexual intercourse, and unresponsiveness to treatment.

Epidemiology And Physiology

Prevalence:

Worldwide studies show that 50-90% of women of reproductive age experience painful menstrual bleeding. The vast majority of these patients are young women suffering from primary dysmenorrhea.

The prevalence of dysmenorrhea in adolescent women varies from 60% to 93%. While the prevalence of primary dysmenorrhea decreases with age, secondary dysmenorrhea tends to develop later in life. Since dysmenorrhea is common in young women, its effects on continuity of education and social

and work productivity are significant. When looking at global data, absenteeism of school rates are reported above 10-20%.

Deficiency of diagnosis and treatment of dysmenorrhea reveals the importance of a proactive attitude when questioning and evaluating this common clinical situation, considering the social effects of this disease.

Risk factors:

Risk factors associated with dysmenorrhea are that young age, including adolescents, excessive and prolonged menstruation, nulliparity, early menarche, smoking, low family life, low social support, frequent life changes, and stressful close relationships low socio-economic groups. Obesity, physical activity, and alcohol issues are controversial. Having the first birth at a young age is associated with high parity and a reduced risk of hormonal contraceptive use.

Pathogenesis:

Endometrial shedding at the beginning of menstruation plays an essential role in the formation of uterine contractions. This situation causes the release of prostaglandin. These contractions are rhythmic and uncoordinated; It occurs at high frequencies, 4 or more than 5 in every 10 minutes. The contraction causes high intrauterine pressures starting from a high basal tone such as 10 mm hg, often exceeding 150-180 mm hg and sometimes exceeding 400 mm hg. When intrauterine pressure exceeds arterial pressure, uterine ischemia develops (improves), and stimulation of C-type neurons by accumulating anaerobic metabolites resulting from ischemia results in dysmenorrhea. It also plays a role in the activation of stretch receptors in the sensation of pain. In primary dysmenorrhea, endometrial Prostaglandin E2 and Prostaglandin F2 alpha concentrations in menstrual fluid increased in correlation with the severity of pain. Women with primary dysmenorrhea (menstrual cycle) were found to have higher uterine artery blood flow resistance in uterine artery doppler studies performed during menstruation compared to women without dysmenorrhea. In addition, it was found that intrauterine pressure and contractility and prostaglandin levels in menstrual fluid decreased in correlation with the regression of symptoms in women with primary dysmenorrhea using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Clinical features:

It can develop in any period of reproductive age. It is characterized as recurrent cramping pain localized to the lower abdomen during the menses period. After maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, ovulation starts at a rate of 10-45% 2 years after menarche, 45-70% post menarche 2 to 4 years, and 80% after 4 to 5 years in adolescents. Dysmenorrhea sometimes accompanies anovulatory cycles, especially if there is heavy menstrual bleeding and clotted bleeding.

Since secondary dysmenorrhea develops as a result of different processes, menstrual pain typically begins later in life and is correlated with the development of underlying pathologies such as endometriosis, leiomyoma, and adenomyosis.

Characteristic features of pain;

Typically, the pain begins 1 to 2 days before menstrual bleeding or with menstrual bleeding; and gradually decreases after 12 to 72 hours. Although pain is not seen in every menstrual cycle, painful cycles are frequently observed. It is usually a cramp-style and intermittent pain that intensifies; however, it can also be observed as a continuous dull pain. Pain is usually limited to the lower abdominal quadrants and suprapubic region. Although the pain is usually moderate to intense, some women may experience severe back or thigh pain. If the pain that is not felt in the midline is unilateral, uterine anomalies or alternative diagnoses should be considered.

The severity of the pain can be observed in a wide range from mild to severe.

The pain may be accompanied by nausea, diarrhea, tiredness, headache, and general weakness and dizziness.

Primary dysmenorrhea is getting better with advancing age and often postpartum. However, secondary dysmenorrhea is observed later in life; it worsens over time and improves only with treatment of the underlying disease.

Diagnostic tools:

With a detailed anamnesis and physical examination, signs and symptoms should be evaluated to rule out pelvic pathologies such as Pelvic Inflammatory Disease (PID), endometriosis fibroids, or adenomyosis. Laboratory tests, imaging techniques, and laparoscopic intervention can be used as diagnostic tools within indications if a pelvic disease is suspected in the first intervention or if there is not enough response to treatment with NSAIDs or hormonal contraceptive drugs.

Patients diagnosed with primary dysmenorrhea tend to be younger and usually begin to complain of pain about 1 year after menarche. The pain begins shortly before or with menses and typically resolves within 12 to 72 hours. Constant pain increases and decreases throughout the cycle or occurs outside of menstruation is unlikely to be dysmenorrhea.

Dysmenorrhea typically presents as cramping pain in the mid-lower abdominal area or suprapubic. Pain can spread to the back and thighs in patients. When evaluating the severity of the patient's pain is not sufficient to diagnose or exclude dysmenorrhea, it may be enlightening to question the extent to which the patient's symptoms affect the patient's daily activities. Thereby grading dysmenorrhea, the severity of the patient's complaints can be understood by determining the severity of the pain and daily activity limitation.

Anamnesis:

The presence of dysmenorrhea symptoms is questioned with a detailed anamnesis, and the information obtained from the patient is used to evaluate possible causes of secondary dysmenorrhea.

Information about the menstrual cycle (period) is important. The patient should be asked about the last menstrual period and whether she is in the cycle at his current application. The age of menarche, the time between the onset of menarche and dysmenorrhea, the frequency and order of the cycles, the duration and amount of bleeding, and menstrual cycle irregularities should be questioned.

The type, location, spread, relation of the pain with the menses period, evaluation of non-menses pelvic pain, pain-related symptoms, the onset of pain, and the timing relationship of menstrual bleeding should be evaluated.

The initial onset of symptoms and their progression over time, their relationship to menstruation, their severity and duration should be given in detail, and the limitations created by the patient should be questioned.

The presence of accompanying gastrointestinal symptoms such as rectal pain and rectal bleeding should be questioned. The sexual activity of the patient, postcoital bleeding, dyspareunia, prevention method, sexually transmitted infections, pelvic infections, and fertility status should be evaluated. If the patient has previous gynecological surgeries such as cerclage, cryotherapy, or conization, it should be recorded.

The presence of a diagnosis or family history of endometriosis-like pathologies causing secondary dysmenorrhea should be considered. If the patient has complaints such as nausea, diarrhea, fatigue, headache, general

tiredness accompanying dysmenorrhea, it should be recorded. These findings point to the underlying prostaglandin production it is that causes dysmenorrhea. When considering the diagnosis of primary dysmenorrhea, the impact of pain on a woman's life should be detailed. Previous treatments for the patient's pain and the success of the treatment should be questioned. It should be learned what methods the patient uses to relieve her pain. Although the pain that regresses with NSAIDs and hormonal contraception treatments suggests dysmenorrhea, It should be kept in mind that 20% NSAID unresponsiveness may occur.

The effects of the patient's complaints on school attendance, job success, or other sports-like activities should be questioned. Psychogenic contributors: A complete psychosocial history causes us to exclude the diagnosis of primary dysmenorrhea for abdominal pain, such as depression, substance abuse, or stress due to abuse or other trauma.

Physical examination:

Pelvic examination is typically performed on adult patients. There is no need for pelvic examination in adolescent patients who are evaluated with a pre-diagnosis of primary dysmenorrhea, who do not have abnormal uterine bleeding, or who do not have signs suggesting a pelvic infection unless they do not respond to treatment. There are no associated physical findings in primary dysmenorrhea. Pelvic evaluation is normal. While patients diagnosed with secondary dysmenorrhea are more likely to have pelvic examination findings suggesting the underlying pathology, pelvic examination may be normal in these patients. For example, findings suggesting pelvic disease can be detected in 40% of patients with secondary dysmenorrhea based on endometriosis in the pelvic examination.

Laboratory tests:

Primary dysmenorrhea is not associated with laboratory abnormalities or abnormal imaging findings. If secondary dysmenorrhea is considered in the foreground, laboratory tests for the underlying pathology, which are considered in the differential diagnosis, may be requested. For example, if there is a suspicion about the sexually transmitted disease in the anamnesis, gonorrhea, and chlamydia-like pathogens can be investigated, or if there are findings associated with urinary tract infection, urine analysis may be requested.

Imaging:

There are no specific imaging studies or diagnostic imaging abnormalities used for the diagnosis of primary dysmenorrhea. There is no need for routine ultrasound examination in patients who do not have remarkable findings in a pelvic examination performed under optimal conditions. If there is evidence for the diagnosis of secondary dysmenorrhea in the anamnesis taken from the patient, or if an anomaly suggesting an underlying disease is detected in the examination and clinical tools are insufficient for diagnosis, transvaginal ultrasonography will be suitable as the first imaging technique because it is widely available and quite inexpensive. At the same time, transvaginal USG can be used for the diagnosis of obese patients in order to exceed obesity-related limitations in their physical examination. In cases such as the young adolescent patient group where transvaginal USG and bimanual examination is unacceptable, in patients whose clinical history has atypical features or does not respond adequately to initial treatment and whose symptoms do not regress, we can use transabdominal USG (TAUSG) for rule out pelvic pathologies. However, the diagnostic utility of TAUSG is low for mentioned patients. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) have very limited use in the dysmenorrhea clinic.

Laparoscopy:

The cause of dysmenorrhea can almost always be determined by anamnesis and physical examination. In cases where it is indicated, the diagnostic process can also be supported by imaging studies. Diagnostic laparoscopy is rarely required in the evaluation of dysmenorrhea. Diagnostic laparoscopy has a role in the diagnosis and treatment of endometriosis and chronic pelvic pain.

Diagnosis:

Primary Dysmenorrhea: It is a clinical condition that refers to pelvic pain that begins just before the onset of menstrual bleeding and then decreases gradually (step by step) within 12 to 72 hours, where there is no evidence for any disease to explain recurrent, cramp-like midline pain. Symptoms are similar to another from the menstrual cycle. Diagnosis is made by excluding all other potential etiologies, including the causes of Secondary Dysmenorrhea.

Secondary Dysmenorrhea: If the underlying etiology can be determined in the evaluation of the dysmenorrhea complaint, the diagnosis is defined as secondary dysmenorrhea.

Secondary dysmenorrhea etiology

Pelvic inflammatory disease (PID) and/or tuba ovarian abscess: PID is most common in women aged 15-25. It is usually characterized by bilateral pelvic pain, and the intensity of the pain varies from mild to severe. Unlike recurrent menstrual pain in dysmenorrhea, the onset of pain usually occurs during or immediately after menstruation and may be associated with coitus or jerky movements such as a pelvic or bimanual examination. Abnormal uterine bleeding is observed in 1: 3 or more of the patients. New vaginal discharge, urethritis findings, fever, and chills may be signs suggestive of PID; however, these are signs of low sensitivity and specificity. It should be kept in mind that tuba-ovarian abscess, a complication of severe PID and a PID, maybe a gynecological emergency, or that this group of patients should be started on antibiotic treatment immediately.

Reproductive system anomaly: A history of painful periods beginning at menarche is unlikely to be primary dysmenorrhea because most women are in an anovulatory state from a few months to a few years after menarche. The uterus partially blocks the menstrual flow causing this pain. There may be structural abnormalities of the vagina and hymen and developmental anomalies such as Mullerian anomaly. It can occur with severe dysmenorrhea soon after menarche and typically up to the age of 30. Pain can occur before and after menstruation. It can detect a sensitive mass in the uterus during a physical examination. Imaging studies are useful for diagnosis. These patients need a diagnosis and possible surgical intervention to alleviate any obstructions (e.g., hematometra). It should be kept in mind that this group of patients may present with acute abdomen and may need urgent intervention.

Endometriosis: Although different rates have been reported in prevalence studies showing differences between populations, endometriosis is observed in approximately 10% of women of reproductive age. Endometriosis is one of the most common gynecological causes of secondary dysmenorrhea. Endometriosis pain is typically characterized by pelvic pain that occurs during both menstrual and non-menstrual periods. Premenstrual spotting, dyspareunia, and accompanying complaints such as dyspareunia, an inadequate response to NSAIDs drugs, progressive worsening of symptoms, and work-school-social limitations outside of the menses or menses are often associated with endometriosis. In the pelvic examination, bimanual examination, or a sensitive cul-de-sac with rectal touch or limitation in the parametrial areas, nodular structure in the uterosacral ligaments are significant for endometriosis.

Adenomyosis: Primary dysmenorrhea is typically expected to be symptomatic before 25 years of age, whereas women with adenomyosis typically experience dysmenorrhea after 35 years of age. While adenomyosis

pain is generally expected to be limited in the menstrual cycle, non-cyclical chronic pelvic pain may also occur. Hypermenorrhea is also classically present. Although transvaginal USG and MRI raise suspicion in the evaluation of adenomyosis, the diagnosis is made histologically.

Leiomyoma: While it is commonly detected at the age of 35, it is rarely seen in adolescents. Dyspareunia, constipation, frequent urinary tract infections, abnormal uterine bleeding, infertility, findings related to the mass size and localization of the fibroid like palpable mass, and non-cyclic pelvic pain are common in women with symptomatic leiomyoma. In these women, the worsening of dysmenorrhea is accompanied by hypermenorrhea.

Hematometra: Hematometry should be suspected in a patient presenting with amenorrhea and cyclic cramping pain with a history of endometrial ablation or other uterine surgery.

Differential diagnosis:

Obstetric causes: Cramping pain and uterine bleeding are also characteristic of pregnancy losses and ectopic pregnancy. When the menstrual cycle of the patient who comes with a new onset of pain is questioned, if the recent menstrual irregularity is described, obstetric reasons should come to mind, and beta-human chorionic gonadotropin (BHCG) should be removed.

Chronic Pelvic Pain Syndrome: There are many causes that can cause chronic pelvic pain, and the pain caused by these reasons may last throughout the menstrual cycle and may deteriorate with menses.

Urological: Urinary tract infection, interstitial cystitis, or ureteral / bladder stones may cause cramping pain in the midline. However, this pain is generally not associated with the menstrual cycle, it is not recurrent, and dysuria-like urinary system-related symptoms usually accompany it.

Gastrointestinal: Gastrointestinal causes of cramping pelvic pain may include appendicitis, diverticulitis, inflammatory bowel syndrome, infectious colitis, or irritable bowel syndrome. While cramping pain can also occur during the menses period, typical complaints specific to gastrointestinal diseases such as widespread nausea, vomiting, diffuse abdominal pain, or diarrhea are more prominent in these patients. These complaints, which may also be accompanied by fever, persist after menses.

Treatment:

Only 15% of women seek medical help for dysmenorrhea. This data can be interpreted as that dysmenorrhea is generally observed mildly or can be effectively treated without applying to a health institution. The goal of treatment is to achieve adequate pain relief. Pain should be reduced enough to allow women to perform most, if not all, of their usual activities and to reduce the loss of productivity commonly associated with dysmenorrhea. Primary dysmenorrhea treatment can be initiated empirically.

Basic interventions: In managing dysmenorrhea, it is vital to inform the patient and ensure the patient's sense of trust. Since the severity of pain and the degree of limitation of movement vary widely among women with dysmenorrhea, treatment should be guided by individual needs. Although there are systems for grading symptoms, their use in clinical practice is limited. Especially for women who do not prefer medication, the first approach may be exercised and applying a heat pack to the pelvic area.

Exercise: Its role in the treatment of dysmenorrhea has been supported by evidence. However, the most suitable exercise type, duration, and frequency to alleviate the symptoms are unknown. Because exercise has many health benefits and the risk of harm is low, it is a reasonable approach to increase physical activity and reduce dysmenorrhea, especially for sedentary women.

Heat: In randomized studies, applying heat to the pelvic area was effective in relieving dysmenorrhea. While heat effects similar to ibuprofen, it is considered to be more effective than acetaminophen. It can be recommended because it has no side effects and can increase other treatments' effectiveness.

First-line treatment: First-line treatment options include NSAIDs, acetaminophen (paracetamol) and/or hormonal contraception if the patient does not provide sufficient relief with basic initial recommendations or the patient requests immediate pharmacological treatment as a result of the patient consultation.

Hormonal contraception includes combined estrogen-progestin products (oral pills, transdermal patch, and vaginal ring) and progestin-only options (implant, injection, levonorgestrel-releasing intrauterine device, and oral pills).

The choice of the sequence of treatment depends on the patient's clinical needs and preferences. Hormonal contraception is a logical first choice for women with primary dysmenorrhea who want birth control. Hormonal contraception may also be suitable for the sexually inactive. For women who do not choose to use hormonal therapy, NSAIDs or acetaminophen are a logical first choice. Treatment typically begins just before or just before the

start of menstruation and lasts two to three days. The duration of treatment depends on the patient's menstrual period and the severity of symptoms. Some women may need a combination of treatments. Patient-specific factors, such as individual treatment goals and the cost and convenience of various treatments, help determine treatment modality.

NSAIDs: For patients who do not prefer contraception, NSAIDs are considered first-line therapy. NSAIDs are successful agents in symptomatic treatment for patients who prefer hormonal contraception. In randomized studies evaluating NSAID therapies, it has been found that approximately 70 to 90% of patients show superiority over the placebo in efficacy. NSAIDs are also generally more effective than acetaminophen in treating dysmenorrhea.

NSAIDs should be started at the beginning of menstruation and continued for the first one to two days of the menstrual cycle or the duration of cramping pain. Due to its effects on prostaglandin synthetase, the most effective response is expected when initiated in the early stages of symptoms.

Patients who experience chronically similar cyclic processes with severe symptoms should start taking NSAIDs one to two days before the onset of menstruation.

In NSAID's unresponsiveness, it is necessary to switch to another NSAIDs group. The reason for this situation is because patients response to a particular drug varies due to individual differences in pharmacodynamic mechanisms.

Ibuprofen and naproxen (Propionic acid group) are widely used in clinical practice to treat dysmenorrhea. Mefenamic acid (fenamate class) is unique in that it both inhibits prostaglandin synthetase and blocks the action of already formed prostaglandins. A trial of mefenamic acid should be considered for patients who do not respond to propionic acid drugs.

NSAIDs should be taken on a full stomach to reduce their gastrointestinal side effects. Since selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors are associated with some serious adverse events, NSAIDs, which are non-selective COX inhibitors, are often used.

Acetaminophen is an alternative therapy for patients who cannot tolerate NSAIDs.

Hormonal therapy: Hormonal treatments such as oral contraceptives (OCs) are suitable as second-line therapy for patients who are not sexually active but do not respond or tolerate NSAIDs. They may also be suitable for first-line therapy in sexually active patients, preventing dysmenorrhea and pregnancy.

OCs prevent dysmenorrhea by suppressing ovulation, thus lowering uterine prostaglandin levels. If conventional formulations (21-day medication / 7-day placebo) do not provide sufficient relief, formulations with a reduced hormone-free interval or a long cycle may be beneficial.

Treatment failure: If treatment with one of these treatment modalities (NSAIDs or hormonal contraception) fails after two or three cycles, treatment compliance should be questioned first. Symptoms need to be reassessed. If a problem such as a drug addiction is not detected, treatment can be continued by adding another modality. Other treatment options include switching to a different form of hormonal therapy, such as long-acting progesterone implants or depot medroxyprogesterone. If the treatments do not show efficacy despite the modifications or the expected treatment response is insufficient, it is necessary to search for the diagnosis of secondary dysmenorrhea. Clinical features suggestive of secondary dysmenorrhea include persistent symptoms resistant to standard therapy, missed work or school, and multiple visits to the emergency service or emergency care clinics for pain with menstruation. We must complete our evaluations on diagnoses such as endometriosis and adenomyosis, which are common causes of secondary dysmenorrhea in these patients. We must not forget that each patient has independent anamnesis and symptoms. Our personalization of diagnostic research makes diagnosis easier.

Second-line therapy: For patients whose menstrual pain persists despite primary treatments, transcutaneous electrical nerve stimulation and/or empirically gonadotropin-releasing hormone analogs (e.g., leuprolide acetate, nafarelin, goserelin) and antagonists (elagolix) may be recommended as a secondary-line treatment option. These drugs have proven efficacy in the treatment of dysmenorrhea due to endometriosis. Their role in patients without endometriosis is unknown. However, the time required for treatment, side effects, and cost limit the use of these therapeutic options. Diagnostic laparoscopy may be recommended to patients who refuse these treatments or do not improve with these treatments.

Role of laparoscopy: The possibility of pelvic pathology is very high in patients unresponsive to primary and secondary treatments. Diagnostic laparoscopy is offered to women with dysmenorrhea who do not provide adequate relief after three to six months of NSAID and/or hormonal contraception. The most common diagnosis encountered in 70-80% of these patients is endometriosis.

Refractory dysmenorrhea: In a minority of patients unresponsive to primary and secondary treatments, dysmenorrhea, limiting the patient's functions may continue. Endometrial ablation is an option for patients whose dysmenorrhea develops due to heavy menstrual bleeding, who are seriously

resistant to treatment, whose quality of life has decreased, and who do not want to have children in the future. Hysterectomy is the definitive treatment method for patients who have exhausted all treatment options and have completed their fertility.

Inclusion of supportive therapies: Supportive therapies such as behavioral counseling, complementary or alternative medicine, or dietary changes can be initiated at any time by interested patients and combined with existing treatments. However, the evidence supporting these treatments is weak, and studies on safety and efficacy are limited.

Behavioral counseling: Behavioral counseling teaches patients strategies to change the way they think about their pain (e.g., desensitization-based procedures, hypnotherapy, imagination, coping strategies) and attempts to change their response to pain (e.g., biofeedback, electromyographic training, Lamaze exercises, relaxation training). There is no high-quality evidence to support or refute the use of these methods. Behavioral counseling can aid exercise and pharmacological therapy in motivated patients.

Complimentary or alternative medicine: There is limited evidence from controlled studies to support the use of complementary or alternative medicine to treat dysmenorrhea. However, since the risk from these interventions is also low, it can reasonably be done to patients who want to use them.

- **Acupuncture or acupuncture:** Although many acupuncture studies have been published to treat dysmenorrhea, these studies are often of low quality and differ greatly in design.

- **Other -** A systematic review of four high-speed, low-amplitude spinal manipulation studies reported that the technique was no more effective than mock manipulation for treating primary dysmenorrhea but probably more effective than no treatment at all.

Diet and vitamins - Various dietary changes and vitamin treatments have been reported to reduce the severity of menstrual pain, but data is limited to few studies.

Although the limited data available seem promising, it is necessary to see confirmatory data from additional studies before recommending these interventions to our patients. Interventions associated with some reduction in dysmenorrhea include:

- Low-fat vegetarian diet
- Increase in dairy products intake
- Vitamin E (500 units a day or 200 units twice a day, starting two days before menstruation and continuing until the first three days of bleeding)

- Vitamin B1 (100 mg daily), vitamin B6 (200 mg daily), and fish oil supplements (1080 mg eicosapentaenoic acid, 720 mg docosahexaenoic acid, and 1.5 mg vitamin E) are more effective than placebo for reducing pain.

- A single large dose of vitamin D3 (oral, 300,000 international units / 1 mL) given five days before the expected first day of the menstrual cycle, but the safety of this approach is unclear

- Consumption of 750-2000 mg of powdered ginger on days 1 to 3 of the menstrual cycle

Treatment failure - If treatment with one of these treatment modalities (i.e., NSAIDs or hormonal contraception) fails after two or three cycle cycles, treatment compliance should be questioned first. Symptoms need to be reassessed. If a problem such as a drug addiction is not detected, treatment can be continued by adding another modality. Other treatment options include switching to a different form of hormonal therapy, such as long-acting progesterone implants or depot medroxyprogesterone.

Suppose patients who do not respond to primary or secondary treatment have recurrent pain or have worsening symptoms. In that case, treatment does not show efficacy despite treatment modifications or the expected treatment response is inadequate; investigation for the diagnosis of secondary dysmenorrhea is a must. Clinical features suggestive of secondary dysmenorrhea include persistent symptoms resistant to standard therapy, missed work or school, and multiple visits to the emergency service or emergency care clinics for pain with menstruation. We must complete our evaluations on diagnoses such as endometriosis and adenomyosis, which are common causes of secondary dysmenorrhea in these patients. We should not forget that each patient has independent anamnesis and symptoms, and our personalization of diagnostic investigations makes the diagnosis easier.

Ineffective or unproven treatment procedures:

Nerve transection procedures: There is insufficient evidence to recommend nerve transection procedures, including laparoscopic uterine nerve ablation and presacral neurectomy, to relieve dysmenorrhoea. Presacral neurectomy may have a role in patients with chronic midline pelvic pain associated with endometriosis.

Aromatase inhibitors: There is no place in the treatment of primary dysmenorrhea. Generally, it can be counted among the treatment protocols in pelvic pain due to severe treatment-resistant endometriosis.

Tocolytics: Primary dysmenorrhea occurs as a result of excessive uterine contraction. Nitric oxide, nitroglycerin, and calcium channel blockers all

have tocolytic effects, and its are being explored as potential treatments for dysmenorrhea. Currently, none of these drugs are used to treat primary dysmenorrhea.

Phosphodiesterase inhibitors: Sildenafil enhances the vasodilatory effects of nitric oxide by inhibiting phosphodiesterase, facilitating myometrial blood flow, and reducing primary dysmenorrhea. Oral medications that increase nitric oxide relaxation of myometrial cells may alleviate prostaglandin-associated menstrual pain, but side effects associated with this route of administration have hampered clinical use for primary dysmenorrhea.

Anticholinergic agents: Both hyoscine butylbromide and hyoscyamine sulfate, which are drugs that relax smooth muscle through muscarinic receptors, can be used to treat dysmenorrhea. However, supportive data are scarce, and drug use is often limited to side effects, which typically include dry mouth, constipation, and dizziness.

Summary:

- A detailed history is the diagnosis of primary dysmenorrhea retraction. If the complaint of dysmenorrhea is the underlying pathology result, it is secondary dysmenorrhea.

- Examination:

Abdominal examination for pelvic pathology exclusion: Evaluation of Acute abdomen and mass.

Inspection: Exclusion of pathologies like imperforate hymen in the external genitalia. If the underlying pathology is suspected or there is no response to conventional therapy, a pelvic examination should be performed.

- Examination

USG: It is not routinely indicated in primary dysmenorrhea, and if there is an abnormality in the evaluations, it is resistant to first-line treatment. It is applied in adolescent patients when there is dysmenorrhea or if a pelvic examination is inadequate, or when the pelvic examination is impossible.

MRI: Clinic use is limited in the diagnosis of adenomyosis due to its high cost.

Hysteroscopy and Saline Sonohisterpgraphy: For polyps and submucosal myomas

Laparocopia: Endometriosis is the definitive diagnosis of pid or pelvic adhesions. It is applied if there is a strong suspicion of these diagnoses or serious resistance in the first treatments.

- Differential diagnosis

Primary dysmenorrhea: It usually starts after the formation of ovulatory cycles in adolescents. Immediately after the menarche, it is not expected to be expected at least 6-12 months.

The pain begins a few days before or with menstruation, and the pain continues for 72 hours and then regresses.

There is no underlying gynecological pathology.

Non-gynecological symptoms: The examination is normal.

Secondary dysmenorrhea: Dysmenorrhea depends on the underlying pathology. Pain occurs later in life. The pain may continue outside the menses and may be in cycles, but it worsens with menses.

- It is expected to be accompanied by gynecological symptoms.

It can be found in a pelvic examination, but a normal examination does not exclude secondary dysmenorrhea.

Endometriosis/adenomyosis/urinal fibroids / endometrial polyp/cervical stenosis / obstructive malformations of the genital tract may be causes of secondary dysmenorrhea.

Approach:

Lifestyle changes, diet, and complementary medicine

Exercise, warm practice and behavioral approaches: data insufficient

Herbal dietary supplements / vit B1 / magnesium / vit B6 / vit E / fish oil and Japanese herbal therapy toki-shakuyaku-san / Chinese herbal medicine small samples for meaningful results

No evidence available for transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) / acupuncture / spinal manipulation.

- Medical approach

First-line options

Non-hormonal

NSAID: It is preferred as a first-line treatment. It starts with the onset of symptoms or bleeding. Usage for more than 2-3 days is not required. Mefenamic acid 500 milligrams (mg) 3 times a day is not preferred in asthma peptic ulcers.

Acetaminophen: If NSAID is contraindicated or not tolerated, it may be the first-line treatment option. If the NSAID response is inadequate, the combination can be tried.

If the response to treatment is low, codeine can be added to these two treatment options.

Hormonal therapy:

Combined oral contraception (COC)

It may be a first-line treatment option for some women. COC containing low or medium doses of Ethinyl estradiol is effective in treatment. The patient can use his medication continuously.

Progestin regimens:

Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) can induce endometrial atrophy.

Progestin-only pills can reduce the amount of dysmenorrhea and menses.

With levonorgestrel containing intrauterine device endometrial atrophy, dysmenorrhea improves. It does not suppress ovulation and has a local effect on the endometrium.

●Surgical:

If there is severe dysmenorrhea with resistance to medical treatment, surgical treatment is preferred.

Presacral neurectomy: Limited evidence available

Laparoscopic uterosacral border ablation: There is no evidence of benefit.

Hysterectomy: An underlying cause, which is an indication for hysterectomy, is determined. If there is no child request, it can be recommended with the patient in a dialogue.

●What should we not do?

Spinal manipulation has no place for uterosacral ligament resection.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 11

Ectopic Pregnancy (Müjde Canday)

Ectopic Pregnancy

Müjde Canday

Kafkas University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology,

Kars, Turkey,

E-mail: drmujdeuygur35@gmail.com

Introduction

Implantation of the fertilized ovum outside the endometrial cavity is called an ectopic pregnancy. All over the world, 2% of first trimester pregnancies are observed as ectopic pregnancy. Although it can be asymptomatic, the most common clinical presentation is 1st trimester vaginal bleeding and/or abdominal pain. It is still a common cause of life-threatening first-trimester bleeding. With timely clinical suspicion, up-to-date diagnostic tools, early diagnosis, and treatment, mortality and morbidity rates have significantly decreased. With early diagnosis and correct treatment planning, possible complications and mortality will be prevented, and the woman's reproductive capacity will be preserved. It should not be forgotten that hemorrhage caused by ruptured ectopic pregnancy is still a significant cause of maternal mortality in first trimester pregnancies and causes 4% of all pregnancy related deaths.

Although 96% of ectopic pregnancies are located in the fallopian tubes, ovarian, abdominal, peritoneum, cervical, and cesarean scar can also be observed. Although it is sporadic, especially in ectopic pregnancies, assisted reproductive technique (ART), the situation of simultaneous monitoring of heterotopic pregnancy, one intrauterine pregnancy, and the other extrauterine pregnancy is observed. Even though the treatment approach in ectopic pregnancy has changed over the years and medical treatment has preceded surgery, the approach in a ruptured ectopic pregnancy still prioritizes surgery.

Anatomical Layout:

Considering the anatomical location, the conception product (96%) is most frequently located in the fallopian tubes in ectopic pregnancy. The most common location (70%) is in the ampulla region, and less (12%) in the isthmic and (11%) in the fimbrial region. Other anatomical locations are ovarian (3%), cornual and interstitial (2-3%), and abdominal (1%), according to decreasing rates.

Clinic:

In an ectopic pregnancy, the patient's clinic changes depending on whether the rupture develops or not. Although the clinical may be asymptomatic, the most common classical history is vaginal bleeding in a range ranging from brown spotting with amenorrhea to bright red active vaginal bleeding or spotting is menstrual irregularity. Women with irregular menstrual periods may miss the possibility of a possible pregnancy; therefore, it may cause delays in referral to the physician. In case of rupture, sharp, severe pelvic pain that can reach acute abdomen and hemodynamic disturbance depending on the severity of the bleeding is added to the clinic. There is no pathognomonic pattern for abdominal pain to ectopic pregnancy. Pain is usually localized in the pelvis, and it may be diffuse or to one side. In case of widespread bleeding that reaches the diaphragm, the patient will complain of shoulder pain. In addition, a feeling of defecation can be created in bleeding that fills the cul de sac. Apart from abdominal pain, cervical tenderness and pain can be observed with the vaginal examination in these patients.

The patient may also have complaints such as breast tenderness, frequent urination, nausea, and vomiting that can be observed during normal pregnancy. However, such early pregnancy findings are less common in ectopic pregnancy because progesterone estradiol and hCG levels are lower than normal pregnancy levels.

In the following cases, the clinician should always keep the ectopic pregnancy in mind in the differential diagnosis when the patients are admitted to the emergency department:

- Patients whose pregnancy was detected with a bhcg result and whose healthy pregnancy was not confirmed by seeing the intrauterine gestational sac.

- Women who conceived with ART (heterotropic pregnancy exclusion is required).

- Patients who did not know the pregnancy status and had a delay of more than 4 weeks.

- In rare cases, in women of reproductive age, no other pathology was found to explain the picture of acute abdomen with unstable hemodynamics.

Risk factors:

The highest known risk factors are previous ectopic pregnancy history (risk increased 3-8 times compared to normal pregnancies) and previous tubal surgeries. Tubal factor, which is the most critical risk factor in ectopic

pregnancy etiology, is caused by disruption of normal tubal anatomy due to various reasons such as surgery, infection, congenital anomalies anatomically impaired ciliary activity by torsion. Pelvic inflammatory disease due to previous genital infections is another important risk factor as it predisposes to tubal pathologies and is blamed for the increase in the incidence of ectopic pregnancy. Ectopic pregnancy risk is 3-fold increased in patients with a history of pelvic inflammatory disease (PID).

PID caused by microorganisms such as chlamydia, gonorrhea, tuberculosis will create a risk for ectopic pregnancy by changing the tubal function or causing tubal obstruction or adhesions in the abdomen. History of Chlamydia Infection studies shows that the implantation of the pregnancy product will result in tubes rather than in the endometrium by causing the protein named PROKR2. Loss of fertility is more common in patients with pelvic tuberculosis by preventing spontaneous pregnancy due to tubal damage rather than ectopic pregnancy. Infertility also increases the incidence of ectopic pregnancy approximately 2-3 fold due to the increased incidence of tubal abnormalities in this group. ART increases both ectopic tubal pregnancy and heterotopic pregnancy rates. A meta-analysis evaluation revealed that embryo transfer on day 5 has lower rates of ectopic pregnancy than embryo transfer on day 3.

Although contraception with intrauterine devices (IUD) and hormonal methods reduce pregnancy rates, including ectopic pregnancy rates, a severe increase in ectopic rates is observed in pregnancy; it will occur in case of unsuccessful contraception. In patients who have undergone tubal sterilization for contraception, there is a 5-19 fold increase in the risk of ectopic pregnancy in case of unsuccessful sterilization. Chronic smoking, regular vaginal douching, and advanced age pregnancies can be considered as lower risk factors.

Due to the increase in ectopic pregnancy rates in recent years, the increase in the prevalence of sexually transmitted diseases caused by chlamydia trachomatis, the increase in early diagnosis possibilities in the diagnosis of ectopic pregnancy, the increase in the use of contraceptive methods that predispose to ectopic pregnancy and the failure of contraception methods, especially tubal sterilization, Increasing ART in years is blamed.

Diagnosis:

In the transvaginal ultrasound (TVUSG) evaluation of the patient who applied to the emergency department with the diagnosis of ectopic pregnancy with vaginal bleeding and/or abdominal pain;

If the pregnant patients have one of the following clinical conditions;

-In patients with intrauterine pregnancy not followed, with complex extra ovarian adnexal mass or intraperitoneal bleeding

-In patients with an abnormal increase in serum beta-human chorionic gonadotropin (beta HCG) levels

-In patients with abdominal pain and vaginal bleeding but with ectopic pregnancy risk factors, an ectopic diagnosis can be made with high suspect

-In TVUSG, intrauterine yolk sac or gestational sac containing embryo with or without heartbeat is observed,

-Surgical excisional material will also make a definite diagnosis of ectopic pregnancy with histological diagnosis.

Differential diagnosis:

In an ectopic pregnancy, the classical findings of vaginal bleeding and or abdominal pain together with a positive pregnancy test make the conditions that cause painful and painless bleeding in the early stages of pregnancy among the differential diagnoses.

In the differential diagnosis, it should be kept in mind that physiological implantation bleeding, pregnancy loss, anatomical pathologies of the internal genital system such as cervical polyps, subchorionic hematoma, and trophoblastic disease (GTH) during pregnancy should be kept in mind. Although ovarian cyst rupture, torsion, appendicitis, urinary tract stones, and urinary tract infections do not typically accompany vaginal bleeding, they can be differentially diagnosed in patients with lower quadrant pain.

Treatment:

There are 3 different approaches in the treatment of ectopic pregnancy: surgery, medical treatment methotrexate (MTX), and follow-up.

With early diagnosis, many cases can be cured by medical treatment. While a small group of patients can be followed up, surgical treatment will be required for the remaining patients.

MTX treatment:

MTX success in ectopic pregnancy treatment has comparable efficacy to surgical success and similar fertility outcomes. MTX, a folic acid antagonist antineoplastic agent, acts by inhibiting DNA synthesis and cell proliferation

in fast proliferating cells such as malignant cells, trophoblasts, and fetal cells. It is rapidly cleared from the kidneys; 90% of the IV administration dose is excreted from the body unchanged within 24 hours after the application.

Contraindicated conditions for MTX treatment include active intra-abdominal bleeding, impaired hemodynamics, intrauterine pregnancy, chronic hepatitis, blood dyscrasias, lung and kidney disease, immune deficiency, and active peptic ulcers, hypersensitivity to MTX, lactation.

Although MTX can be applied systemically or locally to the ectopic focus, the most common method of administration is the intramuscular (IM) route.

Local injections may be preferred for rare locations such as cervical ectopic, require surgical skill, and are less effective than salpingostomy. MTX side effects are usually self-limiting and moderate. Conjunctivitis and stomatitis are the most common. Bone marrow suppression, liver enzyme elevation, pneumonia, gastritis, enteritis, dermatitis, and alopecia may be observed less frequently. These side effects are observed at 30% in single-dose applications, the rate increases to 40% in multiple-dose applications.

Even a single dose of MTX treatment in patients with renal failure can cause bone marrow suppression, acute respiratory distress syndrome (ARDS), bladder ischemia, and even death.

The best prognostic marker for choosing the right patient for MTX is the initial serum beta-hCG level. Failure rates increase with serum levels above 5000 milli-IU / mL. When the mass of the ectopic pregnancy product is over 3.5 centimeters (cm), the success rate of single-dose MTX treatment decreases. Although fetal cardiac activity is a relative contraindication for MTX, its success decreases in the presence of a fetal heartbeat.

MTX therapy can only be tried in hemodynamically stable patients. MTX treatment can also be tried in the patient population who do not accept surgical treatment and who can come to follow-up after treatment, and who can access emergency medical service at an appropriate time interval in case of a possible rupture.

Treatment dose is 50mg / m². Although failure rates of single-dose MTX administration are higher than multi-dose applications, administration and follow-up are easier. Although oral use is possible, IM is more effective. The most common side effects are liver involvement (12%), stomatitis (6%), and gastroenteritis (1%). While anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can increase MTX toxicity, folic acid can reduce its effectiveness.

In monitoring the effectiveness of MTX treatment, B- hCG levels should be followed on the 4th and 7th days after the procedure. If the difference

between B- hCG levels measured on the 4th and 7th days is 15, the patient is called for weekly beta measurements in outpatient clinic conditions until the beta result becomes negative. Kirk et al. (2007) confirmed the effectiveness of the '4-7 days, 15% rule.'

If the difference is <15 , a repeat dose is recommended, and administration is considered Day 1. If a fetal heartbeat is detected on the 7th day, a repeat dose is recommended, and the administration is accepted as 1st day. Surgical treatment should be preferred if B-hCG levels do not decrease after three MTX doses or if fetal cap discharge continues. In multiple-dose MTX administration, MTX 1 mg/kg IM is administered on 1st, 3rd, 5th, 7th days, and Leukoverin 0.1 mg/kg IM on 2nd, 4th, 6th 8th days. 1,2,3,5,7. B-hCG levels are measured on the days, a decrease of ≥ 15 is expected, and then it is necessary to measure it in weekly outpatient clinic conditions until the beta value cannot be determined (Williams obstetrics). If the B-hCG level plateaus or rises, or if the rupture clinic develops, this is considered as treatment failure, and surgery is initiated.

MTX treatment appears to be as effective as laparoscopic salpingectomy; both procedures have similar fertility rates after treatment, and medical treatment will prevent surgical complications. Ovarian reserve appears to be preserved with MTX treatment.

Surgical treatment:

Surgical intervention is another treatment option, and two different procedures, such as salpingectomy or salpingostomy, are applied. Incomplete removal of trophoblasts in surgical treatment is named persistent trophoblast and occurs in 5- 20% of salpingostomies. The diagnosis is made with persistent or increased B-hCG levels and requires additional surgery or medical treatment. It carries an increased risk of recurrent ectopic pregnancy. Although salpingectomy is a standard procedure, salpingostomy may be preferred because it is a conservative method.

Surgical treatment is preferred for patients who want faster results, prefer fewer control times, or prefer additional surgical procedures such as sterilization in the same session.

In hemodynamically stable patients, surgical intervention should be preferred only in patients in whom ectopic focus or adnexal mass is observed in TVUSG.

In the case of a mass that imaging methods cannot detect, a mass will not be detected in surgery, resulting in an unnecessary surgical procedure.

The estimated mortality rate in ectopic pregnancies is 31.9 per 100000 pregnancies, and most deaths are due to tubal rupture. Tubal rupture rates will increase to 20% in patients who do not receive treatment, while tubal rupture rates will decrease with early diagnosis and close follow-up.

Follow-up treatment:

Follow-up treatment is only possible for a selected small group of patients. The suggested criteria for this selected group are that B-hCG concentrations are ≤ 200 milli-IU / mL and tend to decrease, where extrauterine GS or ectopic foci cannot be detected TVUSG, situations that will not interfere with their controls and can go to the healthcare facility on time in case of emergency. It is limited to the patient group.

Summary:

- Ectopic pregnancy is when the pregnancy material is outside of the uterine cavity.
- It is seen in 2% of all pregnancies.
- Mortality rate 4%
- 95% tubal localization is expected
- With ART, the heterotropic gel ratio increases from 1/4000 to 1/100. It should be borne in mind in patients with a history of ART.

Clinic:

- The patient may be asymptomatic
- Not every patient may have amenorrhea
- A menstrual cycle like bleeding may have started at the expected time.
- The pain has no specificity and is localized to the pelvic region.
- Bleeding intermittent bright or dark rarely is expected in amounts exceeding menstrual bleeding.
- Although infrequent, dizziness, syncope breast tenderness, nausea, vomiting, diarrhea, pain on the shoulder, urinary symptoms, rectal pressure painful defecation-like findings may accompany.

Assessment:

- It should not be forgotten that ectopic pregnancy is a gynecological emergency with a severe acute abdomen.

-Cervical tenderness accompanying routine abdominal examination findings is expected.

Risk factors:

-Women 1: 3 have no risk factor

-Any situation that damages the fallopian tube is a risk factor.

-Previous abdominal and especially pelvic surgeries (such as endometriosis)

- Medical transmission disease story, elective pregnancy termination, infertility, PID (pelvic inflammatory disease), previous ectopic pregnancy, intrauterine (IU) contraceptive devices

Risks and complications:

-Tubal rupture, which can lead to intraabdominal bleeding and shock

-First-trimester maternal deaths (uncommon)

-Tubal infertility

-Psychological pathologies similar to anxiety, depression

-Spontaneous tubal abortion can be in 50% of ectopic pregnancies.

-Maybe asymptomatic, bleeding may limit itself

Differential diagnosis:

- About pregnancy: abortion, molar pregnancy, early intrauterine pregnancy, ruptured corpus luteum pinched, fibroid degeneration

- Usually unrelated: cervix-vaginal-vulva pathologies, urinary system pathologies, gastrointestinal system pathologies, fibroid torsion or degeneration, PID, ruptured ovarian cysts with bleeding, adhesion, pain due to musculoskeletal system

Diagnosis:

- Conventional examination, B-hCG, and transvaginal usg are important

- If there is no evidence of pregnancy with transvaginal USG with a B-hCG value above 1500 or no pregnancy material in the uterus, if there is an accompanying adnexal mass and fluid in Douglas pouch, management as an ectopic pregnancy should be provided.

- If the B-hCG is under the discriminant zone, it is necessary to repeat the hCG after 48 hours.

- In cases with suspected or definite ectopic diagnosis, if there is Rh incompatibility, anti-d is recommended if the patient is not sensitized.

Management:

- Asymptomatic clinical stable patients whose location is unknown B-hCG 1000-15000 IU / l can be called for follow-up 48-72 hours after explaining their open conditions. 2/3 of these patients have a spontaneous resolution, which is considered ectopic pregnancies with tubal abortion or an early loss of intrauterine pregnancies.

-If he is symptomatic, active intervention is required if the discriminatory zone of hCG levels rises above 1000-1500 IU / L levels or if the hCG value draws a plateau

- Follow-up in patients diagnosed with ectopic pregnancy: clinical stable. If asymptomatic, B-hCG <1000 u / l and decreasing hCG values are detected, Douglas ambush fluid may be preferred if there is <100 ml <4-5 cm adnexal mass. 2/3 of women are successful. If there is no ectopic gestational sac in Tvusg, better results are obtained. Follow-up weekly tvusg and twice-weekly hCG (ideally more than 50% decrease in 7 days) weekly tvusg and hCG until hCG is 20 u / l

-If the hCG value is between 1500-5000 IU / l, surgery and MTX should be recommended.

-The length of the follow-up time is related to the need for additional doses of MTX and the need for a surgeon during the first hCG.

-Outpatient MTX: It can be recommended to patients without significant pain, no rupture, no fetal heartbeat, adnexal mass <35 mm and B-hCG <1500 IU / l, and who can come for follow-up. Follow-up B-hCG is repeated on the 4th, and 7th days; if the decrease is <15%, the dose is repeated. In 14% of patients, an additional dose of 7% of tubal rupture <10% of surgical intervention is required.

-MTX inhibits the folic acid mechanism, has antimetabolite antifolate activity. Used in the treatment of cancer, autoimmune diseases, gestational trophoblastic disease, and ectopic pregnancy. Dosage: 50 mg / m² IM. It is administered as a single dose. It causes 75% abdominal pain. It is a teratogen. Post-treatment contraception is recommended.

-The treatment option is the surgeon in patients who cannot come to the treatment if there is significant pain, if a fetal heartbeat was observed in tvusg if the adnexal mass is >35 mm if hCG is 5000 or more, or in patients who cannot apply MTX.

-Surgical treatment: laparoscopy, laparotomy, salpingectomy, and salpingotomy. It can be an option in the presence of bilateral tubal disease that requires fertilization, but in patients who have undergone salpingotomy, there is an increased risk of ectopic pregnancy in the subsequent pregnancy.

Due to the possibility of persistent trophoblasts, additional therapy such as MTX and or salpingectomy may be required. B-hCG control should be done 7 days after the surgery.

Tracking:

- There is a risk of recurrence of 8-14%. With 2 or more ectopic burns, the risk increases to 25%.

- 60% of those who had an ectopic pregnancy are expected to have a spontaneous intrauterine in the subsequent pregnancy.

-The necessity of psychology should be taken into consideration, and consultation should be requested if necessary.

- It is recommended to use effective contraception for 6 months after MTX treatment,

-There is no contraindication for hormonal contraceptive or intrauterine vehicle use.

What should we not do?

-Pelvic examination is not recommended if tubal rupture is present

- Medical treatment is not applied when fetal heart rate is detected in the presence of large adnexal mass and ectopic pregnancy focus.

-Laparoscopy is not preferred in patients whose hemodynamics are intact.

- Serum progesterone level is not examined in the differentiation of viable intrauterine pregnancy and ectopic pregnancy.

References:

1. Bouyer, J. , Coste, J. , Fernandez, H. , Pouly, J. L. , & Job-Spira, N. (2002). Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction*, *17*(12), 3224-3230.
2. Shaw, J. L. , Wills, G. S. , Lee, K. F. , Horner, P. J. , McClure, M. O. , Abrahams, V. M. , ... & Horne, A. W. (2011). Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *The American Journal of Pathology*, *178*(1), 253-260.
3. Li, C. , Zhao, W. H. , Zhu, Q. , Cao, S. J. , Ping, H. , Xi, X., ... & Zhang, J. (2015). Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*, *15*(1), 1-9.

4. Du, T. , Chen, H. , Fu, R. , Chen, Q. , Wang, Y. , Mol, B. W. , ... & Lyu, Q. (2017). Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6. *Fertility and sterility*, *108*(1), 108-116.
5. Zhang, B. , Cui, L. , Tang, R., Ding, L., Yan, L., & Chen, Z. J. (2017). Reduced ectopic pregnancy rate on day 5 embryo transfer compared with day 3: a meta-analysis. *PloS one* *12*(1), e0169837.
6. Mol, F. , Mol, B. W. , Ankum, W. M., Van der Veen, F., & Hajenius, P. J. (2008). Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, *14*(4), 309-319.
7. Bleyer, W. A. (1978). The clinical pharmacology of methotrexate. New applications of an old drug. *Cancer*, *41*(1), 36-51.
8. Lipscomb, G. H. (2007, March). Medical therapy for ectopic pregnancy. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 25, No. 02, pp. 093-098). Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc. , 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. .
9. Hajenius, P. J. , Mol, F., Mol, B. W. J., Bossuyt, P. M., Ankum, W. M., & Van der Veen, F. (2007). Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
10. Lipscomb, G. H., McCord, M. L., Stovall, T. G., Huff, G., Portera, S. G., & Ling, F. W. (1999). Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England Journal of Medicine*, *341*(26), 1974-1978.
11. Nazac, A., Gervaise, A., Bouyer, J., De Tayrac, R., Capella-Allouc, S., & Fernandez, H. (2003). Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *21*(2), 181-185.
12. Barnhart, K. T. , Gosman, G. , Ashby, R. , & Sammel, M. (2003). The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose and "multidose" regimens." *Obstetrics & Gynecology*, *101*(4), 778-784.
13. Kirk, E. , Condous, G. , Van Calster, B. , Haider, Z. , Van Huffel, S., Timmerman, D., & Bourne, T. (2007). "A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy." *Human Reproduction*, *22*(3), 858-863.

14. Hajenius, P. J., Mol, F., Mol, B. W. J., Bossuyt, P. M., Ankum, W. M., & Van der Veen, F. (2007). Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
15. Mol, F., Mol, B. W., Ankum, W. M., Van der Veen, F., & Hajenius, P. J. (2008). Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis." *Human reproduction update*, 14(4), 309-319.
16. Oriol, B., Barrio, A., Pacheco, A., Serna, J., Zuzuarregui, J. L., & Garcia-Velasco, J. A. (2008). Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertility and sterility*, 90(5), 1579-1582.
17. Grimes, D. A. (2006). Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(1), 92-94.
18. Job-Spira, N., Fernandez, H., Bouyer, J., Pouly, J. L., Germain, E., & Coste, J. (1999). Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(4), 938-944.
19. Ectopic pregnancy and Miscarriage: (2012). Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage. NICE Clinical Guidelines,
20. The Management of Tubal Pregnancy. RCOG Guideline no21 May 2004 reviewed 2010.
21. Sagili, H., Mohamed, K., (2008) Pregnancy of unknown location: an evidence-based approach to management. *The obstetrician and Gynecologist* 10:224-230.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 12

**On-Scene and Pre-Hospital Approach and Intervention to
Spinal Traumas (Nalan Cavlak Adsız)**

On-Scene and Pre-Hospital Approach and Intervention to Spinal Traumas

Nalan Cavlak Adsız

•*Department of Emergency Medicine, Elazığ Fethi Sekin City Hospital,
Elazığ, Turkey,
E-mail: drnalancavlakadsiz@hotmail.com*

Spinal Traumas

Definition

Injuries emerge as today's most important public health problem. They cause serious psycho-sociological and economic problems. Moreover, common vertebral and spinal cord traumas are of great importance as they cause permanent injuries. The proliferation of motor vehicles with the advancement of technology has increased the incidence of both multiple traumas and isolated spinal traumas. Work accidents, domestic accidents, falls from height, assaults, firearm injuries or penetrating injuries are also included in the ranking.

The incidence of spinal cord injuries is 30-40 per million, and the prevalence is 906 per million. It is clear that the approaches that will minimize post-spinal traumas will affect the victim's quality of life.

The intervention of the patient with spinal trauma should be done by a well-organized team and the same assiduity should be maintained in pre-hospital, emergency care and in-hospital processes.

The most common reasons:

- In-vehicle and female traffic accidents 40-50%
- Falls from height 20%
- Falls from the current level %10
- Work accidents 18%
- Firearm injuries 5-15%
- Sports injuries 4%
- Others 3%

Most spinal injuries occur at the junction of the lower cervical region (transition from lordosis to kyphosis) and thoracolumbar (transition from kyphosis to lordosis).

Kyphosis lordose

In contrast to head trauma, the mortality rate in children is higher than in adults. Determining whether any of the neurological functions is preserved in spinal cord injuries is important for treatment and prognosis.

Distribution of spinal injuries in adults

- Cervical 80%
- Thoracal 8%
- Thoracolumbar %20
- Lumbar 10%

Spinal immobilization

Spinal immobilization is performed with the assumption that spinal injuries can worsen due to movement and cause secondary injury on the spinal cord.

• Preserving the integrity of the spinal vertebrae and spinal cord is very important before the hospital.

• The head and neck of all patients with the possibility of spinal trauma should be fixed manually. The main purpose is to keep the head and neck on the long middle axis of the body. If immediate treatment of accompanying trauma is required, the process of fixing the patient's head and neck should continue.

• And if needed, the patient's airway should be opened with modified jaw movements.

• Fixing neck manually should not be left until the patient is taken to the backboard and located securely.

• Short and long back boards can be used by the first responders to fix the patient's spine, either separately or together, depending on the initial position of the patient.

Transportation of the patients that are fixed on the back board is a physically demanding procedure. In addition, the examination of these patients in the emergency service causes unnecessary loss of time and high

costs as it will focus on spinal cord damage. Therefore, this can be ignored in some patient groups. These patients;

- 1) have not pain and sensitivity in their necks,
- 2) very young (under 10) or not too old (over 65),
- 3) have not used alcohol or medicine,
- 4) are without additional injuries such as abdominal and chest injuries, major bone fractures.

Spinal immobilization:

Considering that there may be a vertebral fracture during the first examination and transportation of the patient, one should take great care and the aim should be to transport the patient without shaking. Unfortunately, 10-25% of neurological deficits develop during false transportation. For immobilization while removing the patient from the vehicle or during transportation to prevent movements of the spine:

- a) A neck collar should be worn,
- b) The patient should be carried on a flat and firm ground (like a wooden board),
- c) The head, neck and body should be turned to the same side in cases such as vomiting.

- If there are hazards threatening the patient's condition such as chemicals, fire or water in the existing area, the patient can be removed from the place using only a neck collar without a short backboard or KED vest. In this application, after the neck collar is attached, the patient is carefully turned where he is seated and taken by sliding to the long back board located at the edge of the vehicle.

- If the patient cannot sit in a vehicle, the short backboard is not used.

- At this stage, the first attendant continues to fix the patient's neck manually. After that, the patient's head and body are rotated to move as a whole and the patient is taken by sliding to the seat of the vehicle or the long back board fixed on the ambulance stretcher waiting outside.

- Since the head and body sizes and positions are different in adults and children, there may be a difference in the position given. In adults, more support should be placed under the head, whereas in children more support can be placed under the body.

- If the patient is walking but complains of neck pain, he/she can be taken to the back board while standing. If the patient is on the ground, he/she can

be taken to the long backboard by logrolling with the help of a few staff members.

Perform over all patient management and assessment

Determine

Critical? Non-critical?



Perform spinal mobilization



Perform hand-head and neck stabilization



Wear a suitable neck collar

Complete whole body examination for vital signs Assess sensory and motor functions of extremities.



Apply Appropriate Spinal Immobilization as needed depending on patient's priority



Stable, standing

high priority patients

patients

low priority patients supine position

patients

in the

in sitting position



extrication vest backboard and

standing

rapid extrication procedure

long

or short board stretcher

or

spoon

controlled

long backboard

Evaluate the sensory and motor functions of the extremity at regular intervals



Transfer to a suitable hospital as soon as possible

Patients Who Are Suitable and Not Suitable To Carry With a Back Board

- Made of plastic or wood material, it is used to carry the patient stable manner without shaking in spinal fractures caused by trauma.



Figure 1: Back board

The spine board is a stretcher that should definitely be used in all traumatic patients. The spine board prevents secondary accidents by fixing the patient with spine, neck and all other traumas or suspected trauma because it has a rigid structure. The spine board also has a head stabilizer. In this way, since minimal movements will harm the patient even if there is a neck collar, it is ensured that the movements in the head and neck area are minimal, or even non-existent.

Negative effects of backboard

- Negative effects on the respiratory system
- The patient is uncomfortable in the same position due to pain
- Pressure sores

Whom can it be used with

1) Patients who are exposed to severe trauma (those who are thrown from a vehicle, motorcycle accidents and those who fall from a height of more than 2 meters ...),

2) Traumatic patients with loss of consciousness,

3. The patients with neck, back and low back pain or numbness and weakness in one extremity,

4) Findings that show spinal cord injury; abdominal breathing, priapism.

5. The patients who do not have sufficient mental function for anamnesis and examination or who describe suspicious pain.

Formation of spinal traumas

Hyperextension

Hyperflexion

Compression

Rotation

Lateral Stress

Distraction

The anatomical structure of the cervical spine allows a high degree of mobility in flexion, extension and rotation. It is also vulnerable to injury as it supports the weight of the head. The most common mechanism of cervical injury is motor vehicle accidents. This is followed by falls, battery and sports injuries. Knowing the features such as falling height and impact rate increases the clinician's attention.

Thoracic region is more resistant to injuries compared to cervical and lumbar vertebrae. Rib joints significantly limit flexion-extension and lateral movements. This stability protects from traumas other than high-energy traumas.

Lumbar spine also has anterior flexion, extension and partial lateral mobility. It bridges the thoracic region with the pelvis. It can be affected by any trauma affecting the thoracic vertebra. Sudden axial loading and spinous process fractures are the most common.

Contraindications of spinal immobilization

- Patient not telling the current injury or injury mechanism
- The need for a surgical airway
- The existing surgical airway (e.g. tracheostomy tube)
- Obesity
- Stuck objects
- Chronic respiratory diseases (CRD, acid)
- Mental status change (patients agitated under the influence of alcohol or narcotic drugs)
- Logistically impractical (e.g. too many patients in collective accidents)
- Unsafe environment (conflict, explosion, flood, etc.)
- Anatomical limitations (Ankylosing Spondylitis, kyphosis etc.)

Stretcher types and neck collars

What is a stretcher?: Stretcher is a bed for carrying the sick or injured. There are stretchers such as main stretcher, combination stretcher, vacuum stretcher, scoop stretcher and backboarding the emergency aid ambulance. Back board and scoop stretcher are preferred mostly in traumatic patients.

Each ambulance has a main stretcher and platform, a combination stretcher and a backboard. In addition to these, there is a vacuum stretchers and scoop stretcher in emergency aid and intensive care ambulance.

Backboard (Spine): Used by two people. It is specially designed for patients with spinal cord injury and problems in the leg area. It is used by ambulance personnel, medical teams, doctor assistants and search and rescue organizations. The spine board should be used with the head immobilizer. In this way, the patient's head is prevented from slipping to the side. Seat belts also ensure that the patient is firmly fixed on the spine board.

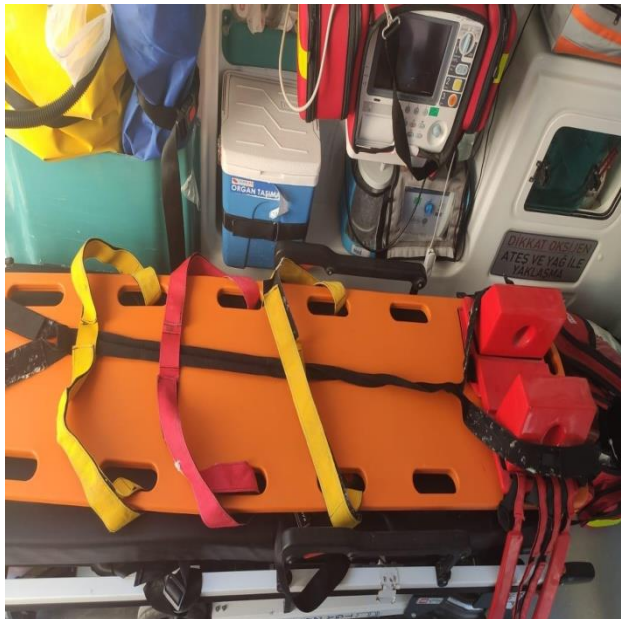


Figure 2: Back board and neck collar

Scoop stretcher: It is used by 2 people. It is an ideal stretcher to carry patients with fractures, severe wounds and especially spinal cord injuries without moving at all. It allows a traumatized patient to be carried without being wrapped in a difficult position and without further damage to the injured parts, can be vertically separated to the right and left according to the patient's condition. After it is placed under the patient's body, the right and

left paddles are combined and the safety clips are locked. It has fastening belts that can be instantly locked to prevent the patient from slipping and to stand stably.



Figure 3: Scoop Stretcher

Neck collars: It is a material used to prevent the neck region from moving from right to left and front to back during the transportation of patients with special conditions and to keep it fixed.

The neck collar is actually a neck corset, that is, the type of corset that is worn around the patient's neck. The neck collar is sometimes just a sponge that covers the neck and is used to rest the neck in a way for simple neck pain.



Figure 4: Using a cervical collar with a traumatic patient

Helmet Removal

Helmet should be removed in a controlled manner to ensure adequate airway. The first responder who removes the helmet improperly can unintentionally make cervical spine injuries worse.

Helmet removal steps:

1. Two people are needed to remove the helmet from the casualty. One of the rescuers provides manual immobilization by placing her/his hands on both sides of the helmet and fingers on the injured person's mandible. This position prevents the helmet from moving even if the under-chin ligament is loose.

2. The other rescuer cuts or removes the under-chin ligament.

3. The rescuer grasps the casualty's mandible with the thumb of one hand on one side and the second and third fingers on the other. With the other hand, it provides support to the occipital area. After this manoeuvre, the responsibility of the neckline passes to the second rescuer.

4. The first rescuer begins to dislodge the helmet. While doing this, three things should not be forgotten; the helmets are egg-shaped and for this reason should be widened laterally to avoid snagging on the ears. If there is a helmet with full face protection, the visor portion must be removed first. In helmets with full face protection, the helmet should be tilted back and the lower part should be passed over the nose to save the nose.

5. During removal, the 2nd rescuer continues manual immobilization to avoid unnecessary neck movements.

6. After the helmet is removed, the 1st rescuer places his hands on either side of the injured person's head, palms resting on the ears. Manual immobilization is continued until a stiff neck collar is attached and the injured person is fixed on the backboard.



Figure 5: TARGET in Patient transportation

To transport the patient to the most suitable health centre as soon as possible by stabilizing the her/him without causing harm, delaying diagnosis and treatment, increasing mortality and morbidity.

Patient Transportation

Patient transportation is divided into 3 groups:

- Primer Transportation: From scene to hospital
- Secondary Transportation: From hospital to hospital
- Transportation within the hospital: interdepartmental

Patient transportation vehicles

- Land ambulance
- Air ambulance

- Sea ambulance

Basic principle of transportation;

It is to take the patient to the trauma board as soon as possible during the first intervention at the scene and to do all the transportations with the trauma board.

Things to pay attention to during transportation

The patient should be stabilized.

The extremities of the patient should be protected, taken to the backboard and cervical neck collars should be applied.

Unnecessary perfusions should not be carried.

Sedation should be optimized if the transportation is performed on the transportation ventilator.

We should aspirate the patient immediately before transportation.

References

- McDonald, J. W., & Sadowsky, C. (2002). Spinal-cord injury. *The Lancet*, 359(9304), 417-425.
- Simpson, L. A., Eng, J. J., Hsieh, J. T., & Wolfe and the Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence (SCIRE) Research Team, D. L. (2012). The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. *Journal of neurotrauma*, 29(8), 1548-1555.
- Thuret, S., Moon, L. D., & Gage, F. H. (2006). Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(8), 628-643.
- Young, W. (1993). Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *The Journal of emergency medicine*, 11, 13-22.
- De La Torre, J. C. (1981). Spinal cord injury. Review of basic and applied research. *Spine*, 6(4), 315-335.
- Westgren, N., & Levi, R. (1998). Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 79(11), 1433-1439.
- Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Kotter, M. R., Druschel, C., Curt, A., & Fehlings, M. G. (2017). Traumatic spinal cord injury. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.

- Chen, Y., Tang, Y., Vogel, L., & DeVivo, M. (2013). Causes of spinal cord injury. *Topics in spinal cord injury rehabilitation, 19*(1), 1-8.
- Waters, R. L., Adkins, R. H., & Yakura, J. S. (1991). Definition of complete spinal cord injury. *Spinal Cord, 29*(9), 573-581.
- Baptiste, D. C., & Fehlings, M. G. (2007). Update on the treatment of spinal cord injury. *Progress in brain research, 161*, 217-233.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 13

Osteomyelit Tanı, Tedavi ve Komplikasyonlarında Güncel Yaklaşımlar (Ahmet Gözaçan, Hümevra Kocaelli, Fırat Selvi)

Osteomyelit Tanı, Tedavi ve Komplikasyonlarında Güncel Yaklaşımlar

Stj.Dt.Ahmet Gözaçan¹, Doç.Dr.Hümeysra Kocaelli², Doç.Dr.Fırat Selvi³

¹*İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,*

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

³*İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi*
E-mail: fselvi@istanbul.edu.tr

SİMGELER VE KISALTMALAR

OM	Osteomyelit	FOD	Florid Osseoz Displazi
AO	Akut Osteomyelit	HBO	Hiperbarik Oksijen
KTMO	Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit	RKNO	Rekürrent Kronik Non-Bakteriyel Osteomyelit
BT	Bilgisayarlı Tomografi	IV	İntravenöz
KNO	Kronik Bakteriyel Osteomyelit	SKO	Sekonder Kronik Osteomyelit
CRP	C Reaktif Protein	3D	Üç Boyutlu
FDG PET	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Grafisi	SAPHO	Sinovit, Akne, Püstüllöz, Sendromu
SOM	Supüratif Osteomyelit	TME	Temporomandibuler Eklem
MRG/MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme	NSAİİ	Non-steroid Antiinflamatuar İlaçlar
PKO	Primer Kronik Osteomyelit	PET	Pozitron Emisyon Tomografi
KSO	Kronik Supüratif Osteomyelit	DSO	Diffüz Sklerozan Osteomyelit
FSO	Fokal Sklerozan Osteomyelit	ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
JMKO	Juvenil Mandibular Kronik Osteomyelit	SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Özet

Osteomyelit, temel olarak kemiğin anatomik yapısını oluşturan medüller ve kortikal tabakalarında başlayıp, çoğunlukla da kemik iliğine ilerleme eğilimi gösteren, enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Hemen hemen tüm kemiklerde sıklıkla görülebilmektedir. Etiyolojik faktörleri nedeniyle günümüzde de insan yaşamının her dekatında ve her iki cinsiyette eşit oranda görülebilmektedir. Uzun süreli ve zorlu tedavi sürecinden sonra bile kalıcı deformiteler bırakabilmesi nedeniyle oldukça özenle ve dikkatli biçimde izlenmesi gerekmektedir.

Diş hekimliği literatüründe yer alan çalışmalarda çene kemiğinde görülen osteomyelit tablosunun diğer kemiklerde görülenlerden daha farklı özellikler taşıdığı bildirilmiştir. Maksillofasiyal bölgede görülen osteomyeliti diğerlerinden ayıran özellikler arasında farklı patojen gruplarının etken olması, dişlerin varlığı, farklı vaskülatür yoğunluğu, alt çenenin hareketliliği sayılabilir. Bu özelliklerinden dolayı diğer osteomyelit formlarından farklılıklar taşıyabildiği gibi kendi içerisinde de farklı sınıflandırma

esaslarına bağılı olarak çene osteomyelitinin değişen farklı türleri görülebilmektedir. Buna bağılı olarak gerek hekim gerekse hasta için tanı ve tedavi süreci bu alandaki tüm gelişmelere rağmen son derece zorlu bir süreçtir ve komplike bir tedavi protokolünün uygulanıp izlenmesini gerektirir.

Bu bölümde, çene kemiklerinde görülebilen osteomyelitlerin tanı ve tedavisine yönelik güncel çalışmalar değerlendirilecek ve olası komplikasyonlar ele alınacaktır.

Summary

Osteomyelitis is essentially a disease characterized with inflammation which begins in the medullary and cortical layers of the bone and commonly tends to progress into the bone marrow. Osteomyelitis may be seen almost in all bones. It may develop in any decade of life and in similar rates in both genders due to common etiological factors. It should be meticulously and carefully followed-up since it may result in permanent sequelae formation even after long and challenging treatment periods.

According to the current literature, the clinical course of osteomyelitis of the jaws presents different features compared to the osteomyelitis of the other bones. These clinical differences are due to the presence of different pathogenic groups, presence of teeth, intensity of different vasculature as well as varying mobility of the mandible. These features both differentiate osteomyelitis of the jaws from the other forms and also create a variety and consequently different types of osteomyelitis associated with the maxilla and the mandible. As such, diagnostic and treatment process is substantially challenging despite all improvements for both dentists and patients, and that necessitates the implementation of a complicated treatment protocol.

In this thesis project, the contemporary literature on the improvement of the diagnostic and therapeutic processes of osteomyelitis will be evaluated and the complications associated with it will be discussed.

1. Giriş

İsmini Latince kemik anlamına gelen “osteon” ve ilik anlamına gelen “muelinos” kelimelerinin birleşmesi sonucu meydana gelen “osteomyelit” terimi, kemik ve kemik iliğini içine alan progresif bir iltihaplanmayı tarif eder. Temel olarak enfekte edici faktörlerin faaliyeti sonucu görülen lokal bir kemik yıkımı, nekrotik süreç ve yeni kemik oluşumu ile karakterize kemik ve kemik iliği iltihaplanması süreci olarak tanımlanır (54).

Osteomyelitis tanımı, çoğunlukla kortikal kemiği periostla birlikte ele

alıp medüller alandan Havers sistemine ve periosteuma kadar uzanan bir enflamatuvar süreci tarif eder. Kemiğin kalsifiye kısmını besleyen dolaşımda komplikasyon veya tıkanma olduğunda osteomyelit meydana gelebilir ve iskemiye takiben enfekte olmuş kemikte nekroz oluşup klasik bir osteomyelit belirtisi olan sökestr ortaya çıkabilir (9).

Oldukça yıkıcı etkileri olduğu bilinen osteomyelitin insidansı elektif ortopedik cerrahiler sonrasında düşük olmakla birlikte enfeksiyonun tekrarlama oranları ürkütücü düzeyde yüksek olabilmektedir (84). Kronik osteomyelit vakalarının çoğunluğundan Staphylococcus aureus sorumlu tutulurken, kemikteki bu inatçı bakteri varlığı hastalığın kolaylıkla tedavi edilemez olduğunu düşündürmektedir. Maalesef, osteomyelitin üzerinde görüş birliği sağlanmış bir klinik sınıflandırılması ve dolayısıyla oluşturulmuş kesin ve etkin bir tedavi protokolü hala mevcut değildir. Osteomyelit nedeniyle ortaya çıkan yüksek hasta morbiditesi, mortalitesi ve ekonomik yükü dikkate alındığında, önleme ve tedavi edici uygulamalara yönelik olarak yeni stratejiler geliştirmek amacıyla enfeksiyonun mekanizmasının aydınlatılmasının önemi daha da belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Son çalışmaların ışığında enfeksiyonun temel mekanizmalarının belirlenmesi yolunda önemli adımlar atılmıştır (60). Antibiyotik temelli yeni tedavi metodları sayesinde bu yıkıcı etkilere sahip hastalığın önlenmesi ve yönetilmesine yönelik umut vaad edici tedavi stratejileri geliştirilmeye devam etmektedir.

Bu bölümde, öncelikle, oldukça geniş bir çeşitliliğe sahip olan osteomyelitin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için bilinmesi gereken temel tanımlamaları, etiyojik ve predispozan faktörleri ve patofizyolojisi ele alınacaktır. Ayrıca gerek her bölümün sonunda gerekse çalışmanın son bölümünde kullanımda olan ve hastalığın sınıflandırılmasına uygun yürütülen diagnostik süreçleri işlevleriyle birlikte değerlendirip, uygulanmakta olan güncel tedavi seçenekleri sunulacaktır.

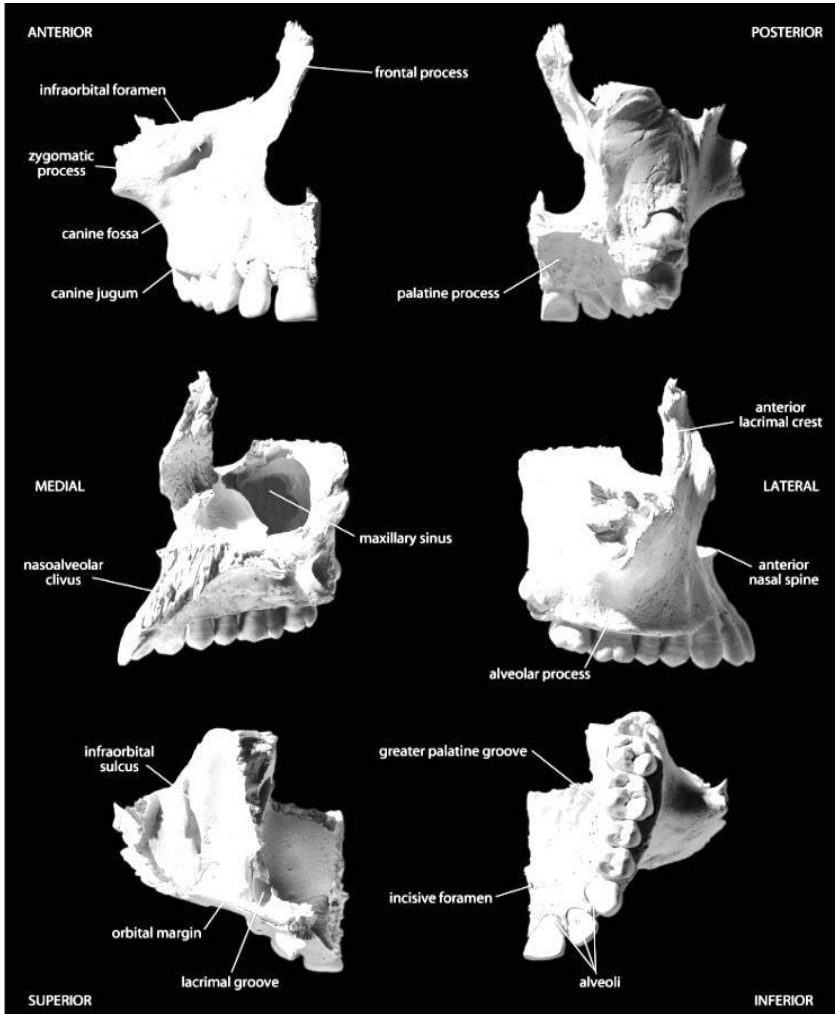
2. Genel Bilgiler

2.1. Temel Anatomik Yapı

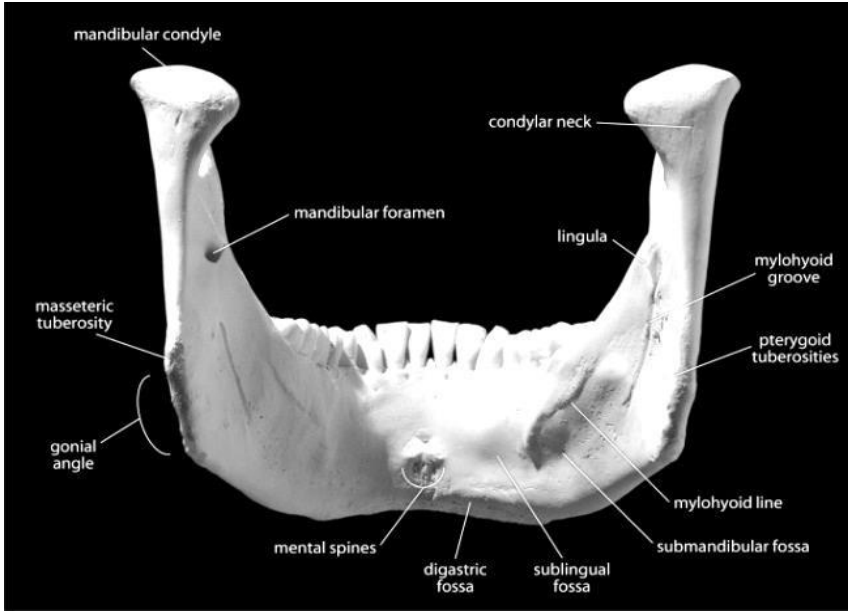
Çeneleri oluşturan maksilla ve mandibula, birbirinden farklı anatomik yapılar ihtiva eden iki farklı türde kemiktir. (Resim 1 a,b,c) Her iki çenenin dış yüzeyi periostla çevrili olup iç kısımları süngerimsi, dış kısımları ise kompakt kemik yapısına sahiptir. Kemik korteksi maksillada incedir. Süngerimsi kemik yapıyı ise alveolar kemik sınırlar; küçük ve büyük azı dişlerini ihtiva eden bölgenin dış kökleri arasında ve sinus tabanı ile dişler arasında az miktarda süngerimsi kemik mevcuttur. Daha ideal düzeydeki süngerimsi kemik dağılımı ön bölge ve tüberlerden palatinal bölgeye doğru

uzanır.

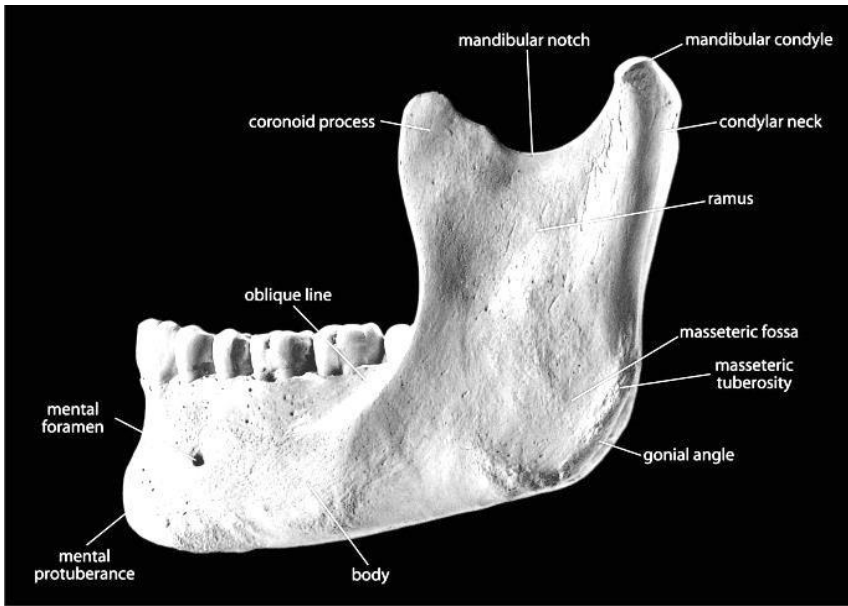
Mandibula iyi gelişmiş, sağlam bir periosttan, sert bir kemik korteksinden ve subapikal bölgede bulunan geniş bir süngerimsi kemikten oluşmuştur. Süngerimsi kemik aynı zamanda ramus yükseltisine ve mental çıkıntıya doğru da uzanım gösterir. Güçlü, iyi gelişmiş bir enfeksiyon bile kalın olan korteksi kolayca aşıp yumuşak dokulara geçemez; bu yüzden enfeksiyon kemiğin süngerimsi bölümünde yayılır. Bu, osteomyelitin alt çenede üst çeneden daha çok yayılım göstermesinin de asıl nedenidir (18; 75).



Resim 1 a



Resim 1 b



Resim 1 c

Resim 1: a: Sağ maksiller kemik anatomisi b: Mandibula posterior görünümü c: Mandibula lateral görünümü (94).

Osteomyelit alt çenenin ön bölgesi ve foramen mentaleden ramusa uzanan gövdesinde daha yüksek sıklıkla görülür (51). Osteomyelit sadece processus alveolaris bölgesini etkileyebilir veya mandibular kanal da etkilenebilir.

Osteomyelit, ön bölgede çoğunlukla alveolar ve mental kısımlarda yerleşim gösterir. Koronoid bölge ise, infratemporal fossadaki apseye enfekte ya da bitişik pterygomandibular boşluktaki apseye enfekte olan kondiler bölgeden etkilenir. Kortikal yapıya ve düşük damarlanmaya sahip angulus bölgesi nekroza daha yatkındır. İltihaplanmalar, ramusun tüm posterior sınırını kaplayabilir (51).

Maksilla, anatomik yapısı itibarıyla mandibulaya göre çok daha iyi kanlanan bir kemiktir. Bu özelliği, maksillanın total osteotomisi sonrası (Le Fort I osteotomisi) kemik nekrozunun olmasını engelleyen en büyük özelliğidir. Bundan dolayı travma sonrası da osteomyelit görülme oranı düşüktür.

2.2. Etiyoloji

Osteomyelit gelişiminin altında gerek lokal, gerekse de sistemik birçok etiyolojik faktör yatar. Lokal faktörlere örnek olarak çürük, travma, kronikleşmiş enfekte olmuş dişler, komşu anatomik yapılara yayılmış enfeksiyonlar, progresif kronik periodontal hastalık, neoplaziler ve uygulanan radyoaktif ışın tedavisi örnek verilebilir (48; 87). Osteomyelite yol açan ve konak savunmasını düşüren sistemik faktörlerin bir listesi Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1: Bağışıklık tepki mekanizmalarının bozulması nedeniyle osteomyelit etyolojisinde etken olan sistemik faktörler (9).

Osteomyelit'in Etiyolojisini Etkileyen Sistemik Faktörler	
Herpes Simpleks, Herpes Zoster, Sitomegalovirüs enfeksiyonları	Paget Hastalığı
Beslenme bozukluğu	Kortikosteroid ve immünyüpresif kullanımı
Kan Hastalıkları	AIDS
Diabetes Mellitus	Sifiliz
Tüberküloz	Alkol ve Sigara Kullanımı
Osteopetrozis	Uyuşturucu Bağımlılığı
Fibröz displazi	Önceden Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü

2.3. Temel Terim ve Tanımlar

Osteomyeliti sınıflandırıp tanı ve tedavisiyle ilgili bilgileri sunmadan önce konunun anlaşılması için bilinmesi gereken birtakım terim ve ifadelerin açıklamak yararlı olacaktır.

Her ne kadar günümüzde akut osteomyelit formları nispeten nadiren görülse de literatürdeki çalışmaların çoğunda bu osteomyelit formu halen kendine özgü bir olgu olarak tarif edilmektedir. Marx bu konudaki zaman parametresini opsiyonel olarak ilk semptomların izlenmesinden sonraki bir aylık süre olarak belirlemiştir (59). Belirlenen bu zaman parametresinden daha uzun süreli patojen direnci “kronik osteomyelit” olarak tanımlanmıştır. “Subakut osteomyelit” teriminin kapsamı net olarak belirlenmemiş olup, uzmanlar tarafından kimi zaman akut osteomyelit kimi zaman akut semptomlar gösteren kronik osteomyelit olgularını tariflemek için kullanılır. Bazı durumlarda ise subakut osteomyelit, akut osteomyelitin zaman çerçevesi içinde bir geçiş aşaması olarak adlandırılır ve semptomların başlamasından sonraki üçüncü ve dördüncü haftaya karşılık gelir (78).

Kronik osteomyelit sınıflandırılması kapsamında kullanılan “süpüratif” terimi irin, fistül ve sökestrasyon varlığını ifade ederken Avrupa literatüründe “sekonder kronik osteomyelit” yerine de kullanılabilir (9). Diğer yandan, süpüratif olmayan kronik osteomyelit ise bu unsurların izlenmediği kronik osteomyelit tablosunu tanımlar.

Fokal osteomyelit belirli bir bölgeyle sınırlanmışken, diffüz osteomyelit spesifik olarak sınırlanmamış ve yaygın olarak dağılmış enfeksiyonu tanımlar. Bu iki enfeksiyon türü birbirinden oldukça farklıdır ve skleroze bölgenin geniş hacmiyle ayırt edilemez. Diffüz sklerozan osteomyelit tekrarlayan ağrı ve şişme ile karakterize tipik osteomyelit lezyonudur. Oysaki fokal sklerozan osteomyelit sadece periodontitis benzeri enfekte bir odak sonucu gelişen reaktif bir hiperplazidir; şiş ve ağrı görülmez. Ayrıca, diffüz sklerozan osteomyelit geniş alanlara da yayılabilir.

“Primer” ilk olarak gelişen anlamına gelirken, “sekonder” terimi ise primer oluşuma bağlı sonradan ortaya çıkan durumu anlatır. Primer kronik osteomyelit (PCO) ilk semptom olup akut fazı yoktur ve kronik osteomyelit olarak tanımlanır. Sekonder kronik osteomyelit (SCO) akut osteomyelite bağlı olarak sonradan gelişir. Sekonder ve primer kronik osteomyelit arasındaki fark tüm açıklığıyla belirlenmemiştir ve objektif olarak da saptanamaz. Kimi literatürlerde, sekonder kronik osteomyelitin primerden farklı olarak sinsi bir şekilde aniden başlayabildiği ifade edilmiştir. Süpürasyonun gözlemediği uzun dönemli osteomyelit SCO, süpürasyonun görülmediği uzun dönem osteomyelit ise PCO olarak tanımlanır. Bu noktada “süpüratif”, “non-süpüratif” ve “Garre osteomyeliti” terimlerine de açıklık getirmekte fayda bulunmaktadır.

Süpüratif, bakteriyel temelli bir tablo olup antibiyotik tedavisine olumlu yanıt verir. Non-süpüratif osteomyelit ise bakteriyel orijinli olmadığı için antibiyotik tedavisi başarılı olmaz (80).

Garre Osteomyeliti büyük periostal reaksiyonların tanımlanmasında kullanılır. Bununla birlikte, periostal reaksiyon herhangi bir osteomyelit formunda da görülebilir. Osteoblast aktivitesine bağlı periostal reaksiyonlarla ilgili tanıların kesin olarak konması; Garre osteomyeliti ve periostitis ossifikasyonları kapsamındadır (80).

2.4. Patofizyoloji

Maksillofasiyal bölgede osteomyelitin oluşma nedeni öncelikli olarak ya devam eden bir dental enfeksiyon ya da bir travmadır. Primer hematogen osteomyelit maksillofasiyal alanda oldukça nadir görülür. Bu süreç çene kemiği içine bakteri inokülasyonu ile ilişkilidir. Diş çekimi, kök kanal tedavisi veya maksilla/mandibula kırıkları bakteri içerikli enflamasyon sürecini başlatır. Normal sağlıklı hastada bu durum kendi kendini sınırlar ve iyileşme ile sonuçlanır. Buna karşın yine de her sağlıklı konakta, patolojik durumun düşündürücü noktalara ilerleme potansiyeli de vardır.

Enflamasyonla beraber enfekte alanda hiperemi ve kan akımında artış görülür. Ayrıca enfeksiyonla savaşmak için bölgede lökosit miktarı da artar. Vücudun kendi savunma mekanizmasıyla elimine edilemeyecek düzeyde bakteri artışı ve hücrel debris birliğinde irin oluşur. Kemik iliğinde irin ve müteakip enflamatuar yanıt ortaya çıktığında, bu bölgede kan akışını daha da azaltan yüksek bir intra-medüller bir basınç oluşur. İrin, medüller ve kortikal kemiklere yayılmak için Havers ve Volkmann kanalları boyunca ilerler. İrin, kortikal kemiği deldiğinde ve periostun altında depolandığında, periosteal kan akışı tehlikeye girer ve bu da lokal durumu daha da kötüleştirir. Son durumda irin ekstra-oral ya da intra-oral fistüller aracılığı ile yumuşak dokuya ulaşır (47).

Osteomyelitin patofizyolojisinin iyi anlaşılması, bu yıkıcı hastalık için daha iyi terapötik stratejilerin geliştirilmesi için anahtar faktördür. Bu sayede hastalığa neden olan ana faktör ortadan kaldırılabilir ve hastalığı şiddetlendiren yardımcı faktörler elimine edilebilir.

2.5. Sınıflandırma

Kemik dokusunun iltihabi patolojilerinde, etkenin türüne, şiddetine, organizmanın lokal ve toplam direncine bağlı olarak değişen kemik yapım ve yıkımı görülür. Kemik yıkımı ön planda ise “rezorptif osteomyelit”, kemik yapımı ön planda ise “skleroze”, “kondanse”, “ossifiye” ya da “prodüktif

osteomyelit'' olarak ifade edilir (70).

Çenelerin osteomyeliti tanısında ve sınıflandırılmasında süregelen iki zorluk, araştırmacıların durumu daha iyi anlamalarını engellemektedir. İlk olarak sınıflandırmaların tutarsız ve farklı referansları temel alarak yapılmasıdır. İkinci zorluk ise SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromudur. Kullanılmakta olan sınıflandırma sisteminde bu sendrom henüz net bir şekilde tanımlanamamıştır. Bu karışıklıklar sonuçlandığında hangi sınıflandırma sisteminin tedavi stratejilerinde, öğrenci eğitiminde, klinik araştırmalarda daha uygun olduğuna karar verilebilecektir.

Klinisyenler osteomyelitin sınıflandırılmasında konağın altta yatan durumunu, hastalığın neden olduğu işlev bozukluğunu, tutulumun görüldüğü kemik bölgesini ve son olarak da kemik nekrozunun boyutu gibi kriterleri dikkate almalıdır (73). Cierny ve ark. bu kriterleri esas alarak bir sınıflandırma yapmıştır (16).

Günümüzde, mevcut çok sayıdaki sınıflandırma sisteminden ikisi daha ön plana çıkmaktadır. Bunlardan Hudson Sınıflandırma Sistemi, klinisyenler için uygulaması daha kolay sistemdir ve hastalığı ilk bir aylık süresindeki klinik seyrine göre akut ve kronik formlara ayırır (9). Zürih Üniversitesi Kraniyomaksillofasiyal Cerrahi Anabilim Dalı tarafından önerilen sınıflandırma sisteminde ise hiyerarşik sınıflandırma kriterleri kullanılır. Hastalığın klinik görünümü, klinik seyri ve radyodiagnostik bulguları esas alınır ve sonuç olarak ‘‘akut’’, ‘‘sekonder kronik’’ ve ‘‘primer kronik’’ olmak üzere üç farklı osteomyelit formu olduğu kabul edilir (9).

2.5.1. Yerleşimine Göre Osteomyelit Sınıflandırması

2.5.1.1. İntramedüller Osteomyelit

Temel sınıflandırma kriterleri bölümünde bahsedilen erişkin osteomyelitinin Cierny ve Mader tarafından yapılan anatomik yerleşim temelli sınıflandırılmasında birinci tip ‘‘intramedüller osteomyelit’’tir (16). İntramedüller osteomyelit tablosunda nidus (enfeksiyonun oluşma noktası) endostealdir (kemik içerisindedir). Bu osteomyelit tipinin tedavisinde çoğunlukla kemik greftine gerek duyulmaz (16).

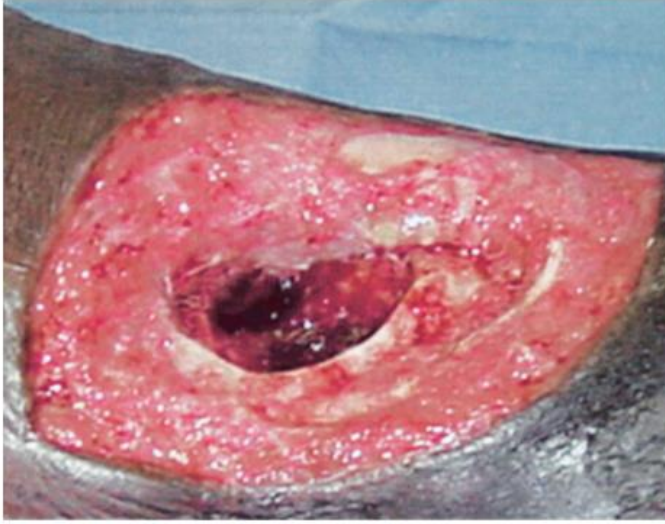
2.5.1.2. Subperiostal Osteomyelit

Subperiosteal osteomyelit, periapikal, perikoronar veya periodontal bir odaktan köken alan periosteal kılıfın altında pü deşarjının izlendiği, semptom göstermeyen sinsi bir başlangıç tablosuna sahiptir. Korteksle bağlantılı olarak meydana gelen basıncın etkisiyle pü biriktikten sonra kemik iskemisine varan süreç tamamlanmış olur. Bakteriler avasküler kemik içerisinde yoğunlaşır ve

kronikleşen subperiosteal apse oluşumu en nihayetinde kortikal laminada lokalize alanların enfeksiyonuna yol açar. Kemiğe kan akışı mandibular arter ve periosteum ile sağlanır (17; 15).

2.5.1.3. Periosteal Osteomyelit

Periosteal osteomyelit kemik yüzeyiyle sınırlıdır (27). Tedavisi enfekte alanın çıkartılması ve vasküler dış korteksin debridmanını kapsar. Debridman kanayan kemiğe kadar uzanır. Paprika işareti (Resim 2) olarak da adlandırılan uygulamada noktasal kanama görülünceye ve iyi kanlanan canlı kesit elde edilene dek debridman yapılır (73).



Resim 2: Paprika işareti (73).

2.5.2. Yaş Dönemine Göre Osteomyelit Sınıflandırılması

2.5.2.1. Yeni Doğan Ve Çocuklarda Osteomyelit

Bebeklik ve çocukluk çağında osteomyelit nadiren görülür. Postnatal dönemde ikinci veya üçüncü haftadan sonra başlayabilir. Hematojen yolla taşınır. Doğum sırasında özellikle forceps kullanımı gibi oral mukozaya yönelik travmaların yaşanması etiyolojik nedenlerden birisi olabilir. Diğer muhtemel nedenler arasında fronkül, emzik ve maksiller sinüs enfeksiyonları, anne memesinin enfekte olması yanında orta kulak iltihabının hematojen yayılması sayılabilir. İlk iki yılda meydana gelen osteomyelit ağırlıklı olarak maksillada görülürken, ikinci yıldan sonra görülen osteomyelit ise mandibulada daha siktir. Bunun nedeni yeni doğan bebeklerde maksiller sinüsün halen gelişmekte olması ve son boyutuna ulaşmamış olması,

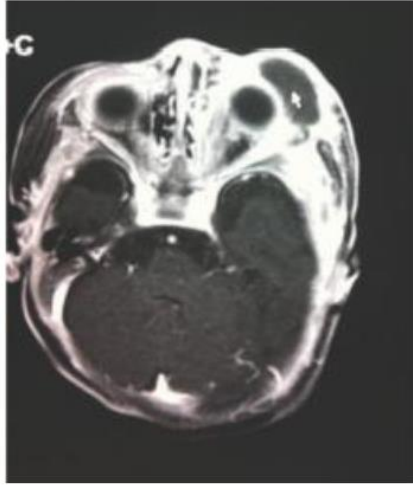
maksillanın böylece aynı bölgedeki orbita, lakrimal kanal, nazal boşluk ile daha yakın ilişkisinin olmasıdır. Bu yakın anatomik ilişki, çocuklardaki hücre duvarlarının geçirgenliği ve epitel hücrelerin ince ve geçirgenliği ile birlikte değerlendirilirse, mikroorganizmaların yeni doğanlarda maksillada neden daha rahat hareket edip istilacı davranabildikleri anlaşılabilir. Dört yaşından sonra da odontojen enfeksiyon faktörleri devreye girerek etiolojide rol oynayabilir (70).

2.5.2.1.1. Klinik Ve Radyolojik Sunum

İlk haftalarda herhangi bir belirti görülmesi de; sonrasında akut belirtiler gözlenmeye başlar. Bu belirtiler arasında yüksek ateş, iştah kaybı ve bağırsak fonksiyon bozuklukları sayılabilir (87). Maksillada görülen osteomyelitte, göz içinde kızarıklık ve şişlere, ilerleyen günlerde göz kapaklarında görülen şişler eşlik edecektir (87) (Resim 3, Resim 4). Ayrıca alveolar kret, damak ve gingival mukozalarda şişlikler de görülürken, ağız vestibülünde de şişleşme görüntüsü izlenir (79). Bunun yanında sökestr ve diş germ atılımı da gözlenebilir. Diş germelerinin atılıyor olması bozulan gelişim sürecinin telafi edilemeyeceği ve sekel olarak kalacağı anlamına da gelir. Maksiller osteomyelit ile ortaya çıkan bu rejenerasyon yetersizliği ve gelişim geriliği sonucunda yüzde asimetrik görünüm ve oklüzal bozukluklar meydana gelebilir (87).



Resim 3: Orbita içinde başlayıp orbita dışına ilerleyen şiş (24).



Resim 4: Sol orbitadaki apse ile yumuşak dokudaki şişi gösteren MRG imajı (24).

Çocuklarda ise osteomyelit orta kulak iltihabının çeneye yayılmasıyla veya hematogen yolla meydana gelebilir ve ramus bölgesinde nispeten daha sık görülür. Ayrıca TME ve epifiz de etkilenebilir. İlk belirtiler arasında yüksek ateş ve titremenin yanı sıra parotis bezinde şişme olabilir. İltihap devam eder ve epifiz hasar görürse, bu durum önemli sayılabilecek ölçüde ileri derecede gelişim bozukluğuna ve sonunda alt çenede ciddi şekil bozukluğuna neden olabilir. Alt çenede deformite olan bölgede kısalma görülebilir. Bu kondiler rezorpsiyon sonucu “kuş yüzü” görünümü ortaya çıkar. Bu süreçlere çene eklemi de katılırsa eklem kafa tabanıyla kaynaşabilir ve hasta ağızını açmakta zorlanır veya hiç açamaz. Bu durum da “TME ankilozu” olarak adlandırılır (18).

Radyolojik değişimlerin izlenmesi için en azından 3 haftanın geçmiş olması gerekir. Sonrasındaki değişim osteomyelitle benzerlik gösterir. İlgili kemikte yoğunluk azalması, trabeküler yapıda bozulma, ve radyografik olarak kemik konturlarında bulanıklık ve sisli imajlar elde edilir. Trabeküler yapıdaki genişleme radyografide tek veya çoklu sayıda radyolüsent alanın izlenmesine neden olur. Enflamasyon kemik rezorpsiyonunu ve deformasyonunu uyarabilir. Diş köklerinde rezorpsiyon gelişebilir. Çocukluk çağında diş yatağı alanında trabekül yokluğuna bağlı olarak bir veya daha fazla sayıda diş folikül kaybı meydana gelebilir (49).

2.5.2.1.2. Tedavi

Bebeklik ve çocukluk çağında osteomyelit oldukça kritik bir tablo olup, tanı sonrası antibiyotik tedavisine gecikmeden intravenöz olarak

başlanmalıdır. Lokalize iltihap varlığında drenaj gerçekleştirilmelidir. Sökestromi için akut evrenin bitmesi beklenmeli ve konservatif bir yaklaşım sergilenmelidir. Bu işlemler sırasında karşılaşılabilecek istenmeyen kemik kaybı ileri dönemde telafisi mümkün olmayan ve sekel bırakabilen ciddi deformitelere neden olabilir (18; 34).

Uygun antibiyotik tedavisinin seçiminde fistül kanalı, burun akıntısı ve drenaj yolundan elde edilen materyalden alınacak kültür örneği ve antibiyotik duyarlılık testi sonucu dikkate alınmalıdır. Böylece gereksiz cerrahi işlemlerin yapılması önlenmiş olur. Fistül görülen hastalarda akut faz sonuna kadar sıklıkla irrigasyon işlemi gerçekleştirilmelidir (6).

2.5.2.2. Erişkenlerde Osteomyelit

2.5.2.2.1. Akut Osteomyelit

Temel terim ve tanımlamalar başlığı altında akut, subakut ve kronik terimlerinin açıklaması yapılmış, genel hatlarıyla kapsamından bahsedilmiştir. Bu bölümde ise akut osteomyelitin klinik gelişimi anlatılıp alt türleri detaylandırılacaktır.

Ani bir gelişim gösteren akut osteomyelit şiddetli ağrı, sertleşmiş şişkinlik, yüksek ateş, anestezi ve parestezi ile bunlara eşlik eden bölgesel diş kaybı, fistülizasyon, lenfadenopati ve patolojik fraktürlerle karakterize bir hastalıktır (48; 49; 70).

Akut osteomyelit tablosunda, enfeksiyon etkeninin gücüyle orantılı olarak kemik iliği seröz veya irinli eksuda ile dolar. Klinik durum ağırlaştığında ise kemik iliği erir ve küçük boyutlu irin odaklarının birleşmesi ile kemik içinde büyük apseler meydana gelir. Yoğun irinle dolmuş bölgeler arasında kalıp beslenemeyen kemik dokusu nekroze olur. Kemiğin iç kısımlarındaki irin kortikal damar kanallarına ve sonuç olarak periosta erişebilir. Periosteumun kambiyum tabakasının erimesiyle kemiğin daha büyük kısmı irinle dolabilir. Böylelikle, hem iç hem kortikal kısımları kapsayan geniş kemik nekrozları oluşur (Resim 5). Başlangıçta ölü kemik dış morfolojisini ve canlı kemikle ilişkisini korur. Sonrasında ise nekroze kemik granülasyon dokusu ile canlı kemikten ayrılır. Ayrılan nekroze kemik “sökestr” olarak adlandırılmaktadır. Sökestr ya sadece spongioz veya kortikal kemikten birinde görülür ya da tüm kemik nekroze olur. Sökestr-granülasyon doku ayrılması 6-8 haftayı bulabilir (70).



Resim 5: Mandibulada akut süpüratif osteomiyelit sonucu, bölge içinde litik nekroze alan (40).

Akut osteomiyelitin daha az şiddetli olduğu klinik tablolar da mümkün olabilir. Enfeksiyon tablosu başlangıçta antibiyotiklerle kontrol altına alınabildiğinde irin içerikli erimeler ve kemikte geniş nekrozlar görülmez. Bu takdirde, organizma eksudayı rezorbe edebilir ve hastalık primer safhadayken iyileşebilir. Böyle ılımlı akut osteomiyelit tablosunda irin, çene kemiği dahilinde periost altına progrese olur ve subperiostal apseler meydana gelebilir. Bu tür apselerin cerrahi müdahaleyle veya spontan açılması sonucunda irin dışarı deşarj olur; böylece geniş nekrozlar ve dolayısıyla sökestr meydana gelmeden iyileşme sağlanmış olur (70).

2.5.2.2.1.1. Gelişim Şekline Göre Akut Osteomiyelit

2.5.2.2.1.1.1. Akut Hematojen Osteomiyelit

Akut hematojen osteomiyelit tablosunun oluşması için kan dolaşımına girmiş mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonun varlığı ile bu enfeksiyona karşı bağışıklık düzeyinin gerek lokal gerekse genel bağışıklık düzeyinde zayıflamış olması gerekmektedir (20). Fronkül, orta kulak veya üst solunum yolu iltihabı orijinli enfeksiyon etkeni dolaşıma katılabilir. Sistemik ve enfeksiyöz hatalıkların varlığı da hematojen yayılıma katkıda bulunur (86).

Akut hematojen osteomiyelitin kliniğinde ani başlayan yüksek ateş ve kuvvetli çene ağrısına eşlik eden ağrılı ve geniş yüzeyli yumuşak doku şişleri bildirilmiştir (50). Yutkunma güçleşirken lenf bezlerinde şiş olabilir. Yüksek ateşe, aşırı yorgunluk hissi ve iştah kaybı gibi sistemik bulguların yanı sıra lokal hassasiyet, ağrı ve enflamasyon eklenebilir (50).

Çocuklarda akut hematogen osteomyelit insidansı erişkinlere nazaran daha yüksek olup enfeksiyon etkeni olarak çoğunlukla Staphylococcus aureus sorumlu tutulur. Sedimentasyonda artış ve lökositöz gözlenebilir. Radyolojik bulgular üçüncü haftadan sonra izlenir. Sintigrafi erken teşhis konmasında faydalı olabilir (50).

2.5.2.2.1.1.2. Akut Odontojen Osteomyelit

Piyojenik enfeksiyon etkenlerinin meydana getirdiği osteomyelit lokalize kalabilir veya geniş alana yayılabilir; sökestr oluşturabilir veya patolojik kırıklara dahi yol açabilir (51; 87).

Osteomyelite neden olan enfeksiyonların başında gelen odontojenik enfeksiyonların altında pulpa patolojisine bağlı periapikal hastalıklar, gingival bölge orijinli bakterilerin neden olduğu periodontal rahatsızlıklar, gömük kalmış dişlerin neden olduğu uzun süreli perikoronar enfeksiyonlar, odontojenik kist veya tümörlerin enfeksiyonu, çekim yarasının ya da kırık meydana gelen bölgenin iltihaplanması yatabilir (51).

Diş çekiminin de bazen osteomyelit nedeni olabileceği gibi bunun tersi bir durumda çekilmesi gereken bir dişin çekilmeden bırakılması da osteomyelit oluşumuna katkıda bulunabilir (51).

Gingival travmalar, bağışıklık düzeyi düşük kişilerde osteomyelit ile sonuçlanabilir. Bu tablo, yoğun kemik kaybı ve kalıcı şekil bozukluklarıyla sonuçlanabilir (51).

2.5.2.2.1.2. Süpürasyon Varlığına Göre Akut Osteomyelit

2.5.2.2.1.2.1. Erken Akut Süpüratif Osteomyelit

Erken akut süpüratif osteomyelit, periapikal enfeksiyonun bıraktığı sekel olarak değerlendirilmektedir. Medüller boşluklar aracılığıyla diffüz şekilde yayılır. Sonrasında kemik nekrozu gerçekleşebilir. Ağır olarak nötrofillerin oluşturduğu mononükleer hücreler kemiğin medüller kısmında infiltre olur (93). Her iki cinsiyette de görülebilir ancak erkeklerdeki insidansı daha yüksektir. Laboratuvar parametrelerinden CRP, sedimentasyon ve lökosit düzeyinde yükselme görülür(68). Semptomlar hızla progrese olur. Şiddetli ağrı, lenfadenopati, parestezi, ağrı ve duyarlılık görülür. Fistül oluşumu ve radyolojik bulgular bu aşamada gözlenmez (93).

2.5.2.2.1.2.2. Geç Akut Süpüratif Osteomyelit

Geç akut süpüratif osteomyelit karakteristikleri arasında şiddetli

seyreden ağrı, titreme, aşırı yorgunluk, lokalize lenfadenopati, anoreksi, kırgınlık ve trismus sayılabilir. Hastada toksik ve kötü ağız kokusu hissi oluşur (72). Katı, sert selülit, palpe edilebilecek şekilde hissedilir. Pü akışı dişeti sulkusunda ya da fistülle birlikte olabilir. Bu durumun gözleendiği komşu dişlerde hareketlilik ve hassasiyet görülür. Enfeksiyonun alveolar siniri etkilemesiyle ortaya çıkan dudak ve gingivada his kaybıyla karakterize tablo “Vincent Sendromu” olarak adlandırılır (72).

Radyografik değişimler geç akut osteomyelit başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra gözlenmeye başlar. Kemik yoğunluğu azalır; kemik yıkımı ve nekroz ortaya çıkar ve radyolüsent görüntüler izlenir. Trabeküler yapıda dejenerasyon meydana gelir ve radyografide kemik ana hatları bulanık ve sisli görülür. Trabeküler yapının genişleyip bozulmuş olması tek veya çok sayıdaki radyolüsent alanların izlenmesine neden olur. Enflamasyon, kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu tetikler. Meydana gelen yeni kemik rejenerasyonu, radyopak izler şeklinde izlenir. Dişlerin köklerinde de rezorpsiyon gözlenebilirken, trabekül kaybına bağlı olarak diş folikülü de kaybolabilir (72).

2.5.2.2.1.3. Akut Osteomyelitin Klinik Sunumu

Akut osteomyelitinin klinik görünümü, hastalığın şiddetine ve konak organizma ile enfeksiyöz mikroorganizmalar arasındaki güç dengesine bağlı olarak geniş bir çeşitlilikte klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Akut klinik seyir gösteren osteomyelit vakalarındaki enflamasyon belirtileri arasında yoğun ağrı, kemik içinde enfeksiyon varlığı hissi gibi tanıya ışık tutabilecek semptomlar görülebilir (87). Apseye sekonder olarak ödem oluşumu, trismus ve çenenin işlev görmesinde zorluklar eşlik edebilir. Lokal lenfadenopatiyle paralel seyreden yüksek ateş, aşırı yorgunluk ve halsizlik durumunu da beraberinde getirir. Kimi durumlarda alt dudakta parestezi bile görülebilir. Enfeksiyon çoğunlukla odontojeniktir. İrin, karakteristik olarak sulkus çevresindeki ciltteki fistüllerle drene olur.

2.5.2.2.2. Kronik Osteomyelit

Kronik osteomyelitin karakteristikleri arasında künt bir ağrı, halsizlik, iştahsızlık, enfekte kemik bölgesinde diş kaybı, fistül varlığı, trismus, maloklüzyon, sökestr oluşumu ve patolojik kırıklar ile bunlara eşlik eden şiş ve lenfadenopati sayılabilir (48).

Sökestr oluşumu olarak ifade edilen nekroze kemiğin canlı kemikten granülasyon dokusu aracılığıyla ayrılması durumunun meydana gelmesi ile akut evreden kronik evreye geçilmiş olur. Sökestr oluşumunun yüzeyi pürüzlü,

yapısı porludur ve irin içerir. Bu oluşumdaki kemik hücreleri ölüdür ve dolayısıyla sağlıklı kemiğe özgü osteoklastik ve osteoblastik aktivite görülmez (70). Proteolitik fermentlerin aktivitesi sonucu organik kısımları erimiştir. İltihap bölgesinde varlığını uzun süre sürdürebilir veya vücut tarafından atılabilir. Kronik enfeksiyonda periostun kalınlaşması dikkat çekicidir. İltihap sonucu periostun örttüğü kalın kemik tabakası hastalanmış veya nekrotik olabilir. Osteofitik; yani enfeksiyon çevresinde gelişen anormal kemik büyümeleriyle karakterize nitelik taşıyan bu katman ayrıca “ölü kemik tabutu” olarak da adlandırılır (Resim 6). Osteofitik tabaka üzerinde irinin dışarı aktarılmasını sağlayan kanallar bulunur; bunlara “kloake” adı verilir. Sökestr kendiliğinden veya cerrahi girişim yoluyla atıldıktan sonra yeni kemik rejenerasyonu olur. Kronik osteomyelit akut osteomyelite sekonder görüldüğünde “sekonder kronik osteomyelit”, akut faz olmaksızın kendiliğinden yavaşça ve sinsi biçimde ilerlemişse “primer kronik osteomyelit” olarak adlandırılır (70).



Resim 6: Ölü kemik tabutunun radyografik görüntüsü (Doç. Dr. Hümeyra Kocaelli ve Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden).

2.5.2.2.2.1. Gelişim Şekline Göre Kronik Osteomyelit

2.5.2.2.2.1.1. Kronik Hematojen Osteomyelit

Hematojen osteomyelit, gelişmiş ülkelerde nadiren görülürken az gelişmiş ülkelerde ise daha sık görülmektedir. Kronik hematojen osteomyelit temel olarak uzun kemiklerde görülür ve sıklıkla mevcut olan akut hematojen osteomyelit zamanında gerektiği şekilde tedavi edilmemesinden dolayı ortaya çıkmaktadır (49). Günümüzde, belirlenmiş bir standart tedavi uygulamasının eksikliği hissedilmektedir ve hastalığın klinik özellikleri halen belirsizliğini korumaktadır. Kemiğin büyüme bölgesindeki kan akışının daha yavaş olmasından dolayı burada biriken bakteriler akut osteomyelite neden olur. Zamanında veya gerektiği gibi tedavi edilmezse enfeksiyon inatçı bir karakter kazanır ve kronik osteomyelite dönüşür (49).

2.5.2.2.1.2. Kronik Odontojen Osteomyelit

Cerrahi debridmanla antibiyotik tedavisi kombinasyonunun odontojenik kaynaklı osteomyelit tablosunda oldukça etkili olduğu görülmüştür. Kronik odontojenik osteomyelit, çene kemiğinin odontojen kaynaklı mikroorganizmaları nedeniyle oluşan bir enflamasyondur. Birlikte yürütülen tıbbi ve dental tedavinin yanı sıra anestezi, antibiyotik tedavi, önleyici ve restoratif diş hekimliğindeki gelişmeler hastalığın insidansını azaltmıştır. Kronik odontojenik osteomyelit bazı olgularda apse veya fistül oluşumuyla birlikte sökestrasyonu da içeren süpüratif bir seyir gösterebilir (74).

Birçok çalışmada, odontojenik kaynaklı ve süpüratif seyir gösteren osteomyelite sekestrektomi veya enfekte kemiğin dekortikasyonu şeklindeki cerrahi müdahale ile antimikrobiyal tedavi kombinasyonu uygulamanın başarılı sonuçlar verdiği görüşü savunulmuştur. Bu tedavi kombinasyonunda cerrahinin amacı, enfekte olmuş ve nekrotik tüm kemik dokusunun çıkarılmasıdır; bu işlem gerektiği gibi tamamlanmazsa, cerrahi debridman tam tersi olarak osteomyelit inatçı bir enfeksiyona dönüşmesine de yok açabilir.

2.5.2.2.2. Süpürasyon Varlığına Göre Kronik Osteomyelit

2.5.2.2.2.1. Kronik Süpüratif Osteomyelit

Periodontal hastalıklar, pulpal enfeksiyonlar, diş çekim yaraları ve enfekte kemik fraktürleri gibi odontojenik kaynaklı kronik osteomyelit, daha önce yukarıda tanımlanmış olduğu üzere gerek akut aşamaya bağlı olarak oluşabilen ve sökestrasyon oluşumuyla karakterize sekonder kronik osteomyelit, gerekse de primer bir nedenden dolayı asemptomatik ilerleyip kronikleşen ve bu şekliyle primer kronik osteomyelit olarak adlandırılan tabloda, sökestrasyon haricinde pü ile apse veya fistül oluşumu gösterebilir (70). Kronik osteomyelit fraktür kaynaklı olabildiği gibi osteomyelit kendisi de fraktür sebebi olabilir. (Resim 7)

Osteomyelit sınıflandırılması konusunda birbirinden farklı ve klinisyenler açısından da kafa karıştırıcı nitelikte çeşitli sistemler bulunmakla birlikte, henüz üzerinde görüş birliğine varılmış bir sınıflandırma sistemi henüz mevcut değildir. Bu sınıflandırma sistemleri arasında diğerlerine nazaran daha geniş kabul gören Zürih Sınıflandırma sistemine göre olgular, “akut osteomyelit” ve onun derinleşerek devam etmesi şeklinde tanımlanan “kronik sekonder osteomyelit” ve nispeten daha az sıklıkla görülen ve primer bir nedenden kaynaklanarak sessizce kronikleşen “primer kronik osteomyelit” olarak adlandırılmaktadır.



Resim 7: Sol Subkondiler bölgede patolojik kırığa yol açan kronik süperatif osteomyelitis (74). Siyah ok sadece radyografik artefaktı işaret etmektedir.

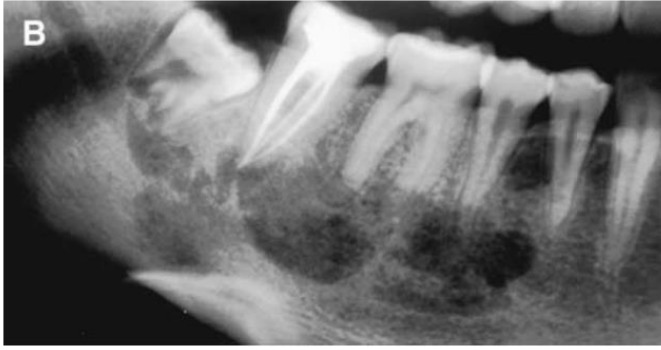
Akut osteomyelit ve takiben oluşan sekonder kronik osteomyelit karakteristik olarak geniş ölçüde süpürasyona eşlik eden sekestrasyon ile apse veya fistül oluşumu gösterir. Süperatif osteomyelite zemin hazırlayan faktörler arasında dolaşım sisteminin baskılanması, sigara kullanımı, ağız bakımına gerekli özenin gösterilmemesi, daha önce yaşanmış herhangi bir dental travma veya dental enfeksiyon öyküsü, bağışıklık yetmezliği ve beslenme yetersizliği bulunmaktadır (31).

2.5.2.2.2.2. Kronik Skleroz Osteomyelit

2.5.2.2.2.2.1. Kronik Diffüz Skleroz Osteomyelit

Kronik diffüz skleroz osteomyelitin (KDSO) konak canlı kemiğinde, bir enfeksiyon etkenine karşı (Resim 8) proliferatif yanıt oluşma sürecinin sonucu olarak meydana geldiği düşünülmekle birlikte sık tekrarlayan ağrı nöbetleri ve yanakta şişlikle karakterize non-enfeksiyöz kronik osteomyelit türü olduğu da düşünülmektedir (90). Hastalığın başlangıcı ile ilgili olarak adolesan ve yetişkin şeklinde alt sınıflar tanımlanmış olsa da hastalık için belirtilmiş bir yaş aralığı yoktur (8). Kronik diffüz skleroz osteomyelit tanısı histopatolojik muayene ile desteklenen klinik ve radyolojik tekniklerin ışığında konur. Bu hastalığın etyolojisinin kesinlikle belirlenmemiş olması farklı tedavi yaklaşımlarının sergilenmesine neden olur.

Kronik diffüz skleroz osteomyelitin sternokostaklavikular hiperostoz (SCCH), kronik reküren multifokal osteomyelit (CRMO), sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz veya osteit (SAPHO) sendromu gibi gibi bir sendromun parçası olduğu ileri sürülürken kimi çalışmalarda da çiğneme kaslarının aşırı kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan tendoperiostitin bir sonucu olduğu iddia edilmiştir (89).

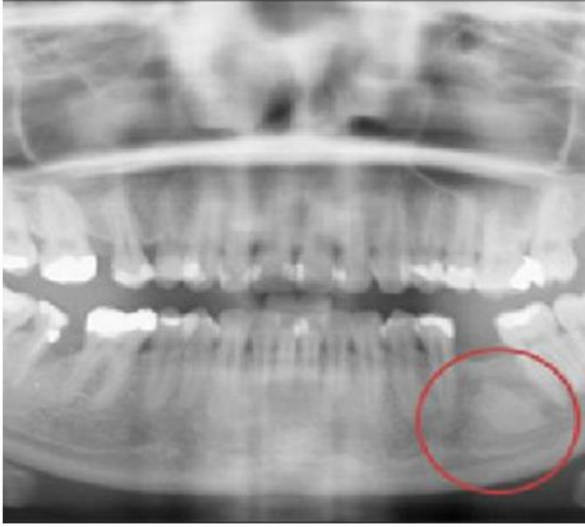


Resim 8: İkinci molar endodontik tedavisi ardından gelişen kronik diffüz skleroze osteomyelit (61).

Tedavi yaklaşımları arasında fizik tedaviden cerrahiye kadar birçok seçenek bulunmakla birlikte kas gevşetici kullanımıyla kombine fizik tedaviden tatmin edici sonuçların alındığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (90).

2.5.2.2.2.2.2. Kronik Fokal Skleroze Osteomyelit (Condensing Osteomyelit)

Kronik fokal sklerozan osteomyelit dental pulpanın kronik enflamasyonu tarafından uyarılan reaktif osteogenez kapsayan periapikal lezyondur. Çoğu vakada bu lezyon derin çürük sonucu pulpanın düşük-dereceli enfeksiyonuna bir yanıt olarak mandibular molar bölgede gelişir (21). Bu osteomyelit tipinde enfeksiyonu yapan ajanın yanı sıra damar yapısında önem taşır (89). Kimi vakalarda ise kronik enfeksiyonların uyarısıyla harekete geçen osteoblastların rol onadığı kemik formasyonu dikkat çekmiştir (51). Yeni kemik oluşumu kortikal karakter taşır ve kemik iliğinde boşluklar dahil azalma mevcuttur (Resim 9). Bir başka deyişle spongios kemik yok olmuştur. Yok olmamış kemik iliği boşluklarında ise anlamlı düzeyde enflamatuvar proses ve hücrel infiltrasyon meydana gelmiştir. Sürece büyük kemik segmentinin dahil olduğu olgularda kan dolaşımı da bozulduğundan antibiyotik tedavisi etkisini gösteremez (14). Hastalığın kronik karakter kazanıp kazanmaması belli ölçüde inferior alveolar arter ve venlerde görülebilecek trombotik olayla ilişkilidir (17).



Resim 9: Alt çene 1. molar dişte condensing osteomiyelitis (39).

2.5.2.2.2.2.3. Kronik Non-Süpüratif Skleroze Osteomiyelit (Garre Osteomiyeliti)

Garre osteomiyeliti hafif bir irritasyon veya enfeksiyon nedeniyle periostun lokal olarak kalınlaşmasıdır. İlk olarak 1893 yılında Carl Garre tarafından tanımlanan Garre osteomiyeliti, çenenin periferindeki kemiklerde sert şişle karakterize kronik non-süpüratif sklerotik bir kemik enflamasyonudur (45). Çoğunlukla 30 yaşın altındaki erkeklerde görülür (2; 22). Mandibula maksillaya nazaran daha sık etkilenir ve genellikle mandibulanın mandibular birinci molar bölgesindeki alt sınırda görülür (45). (Resim 10)

Çenenin medial ve lateral taraflarında hassas olmayan şiş mevcuttur (22). Şişin boyutu 1-2 cm'den başlayıp etkilenen bölümdeki çenenin tüm uzunluğu arasında değişkenlik gösterebilir; korteksin kalınlığı 2-3 cm'ye kadar erişebilir (45).

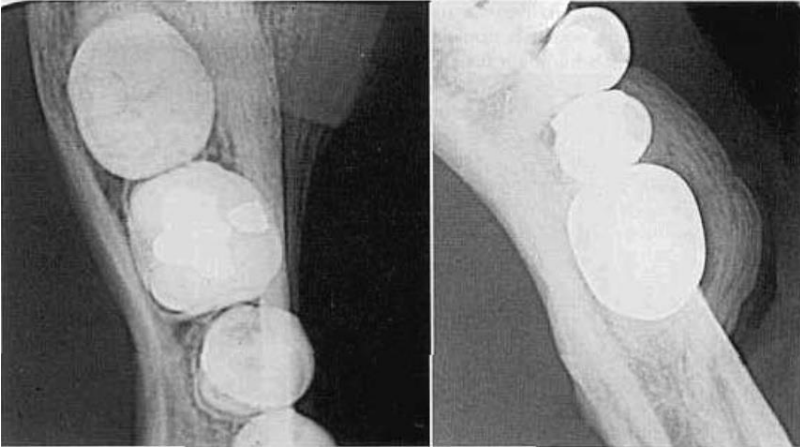
Klinik olarak Garre osteomiyeliti, lezyon tek taraflı olarak kemiğin dış yüzeyine doğru uzandığı için yüzde asimetriye neden olabilir (22). Lezyon sekonder olarak enfekte olmuşsa, şiddetli ağrı görülmesine rağmen ağrı aslında karakteristik bir bulgu değildir (45). Garre osteomiyeliti non-süpüratif olarak tanımlanmış olmakla birlikte bazı olgularda ciltte fistül oluşumu da görülebilir (67). Diğer semptomlar yüksek ateş, lenfadenopati ve lökositozdur (45).



Resim 10: Sağ mandibular 1. molar dişin altındaki çürük nedeniyle oluşan mesiyal köcteki radyolüsent alan ve mandibulanın alt sınırında görülen subperiostal yeni kemik (2).

Histopatolojik incelemelerde mikroapse ve mikrosökestra saptansa da Garre osteomyelit vakalarında makroskopik olarak süpüratif litik alan gözlenmez (44).

Radyografik görünüm lezyonun süresi ve kalsifikasyonun derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Erken evrede, korteksin üzerinde kabuğa-benzer konveks bir katman görünür. Olay ilerledikçe korteks yeni kemik birikimi sonucunda daha da kalınlaşır (2). Bu yapı radyografiye “soğan kabuğu görünümü” olarak adlandırılan bir görüntü olarak yansır (45) (Resim 11).



Resim 11: Enflamatuar lezyonlardan kaynaklanan proliferatif periostit. Bu görünüme soğan kabuğu görünümü de denir (45).

2.5.2.2.2.2.4. SAPHO (Sinovit, Akne, Püstüöz, Hiperostoz, Osteit) Sendromu

SAPHO sendromu eklem, kemik ve deri tutulumu gösteren kronik bir otoimmün hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber kültür incelemesinde *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococ intermedius*, *Actinomyces* türleri ve *Ekinella corrodens* mevcudiyeti bulunması, bakteriyel kaynaklı bir tablo olduğunu düşündürmektedir (5). Bakteriyel osteomyelitlerde süpürasyon ve osteolitik değişimler görülürken, SAPHO sendromunda süpürasyon görülmemekle birlikte periostal reaksiyonlar, eksternal kemik rezorpsiyonu ve kemikte genişlemeler görülmektedir. Sistemik sağlık sorunları ile birlikte osteomyelit tedavisinin de sürdürülmesi gerekir (80).

SAPHO sendromu nadir hastalıklar sınıflamasında prevalansı 1/10.000 olan bir hastalıktır (25). Genelde kadınlarda ve 30 yaş altındaki kişilerde daha sık gözlenir. 1987 yılında Chamot ve ark. birincil olarak göğüs ön duvarını tutan aseptik kronik osteomyelit, palmaplantar püstüloz ve ciddi akneyle birlikte muskuloskeletal problemleri, radyolojik ve patolojik bulguları sınıflayarak bu sendroma SAPHO (Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) sendromu ismini vermişlerdir (7).

Sapho osteomyelitinde ağrı ve şiş görülür ama süpürasyon yoktur. Semptomlar aniden başlar ve uzun süre devam eder. Ara ara şiddetlenip daha sonra hafifler tarzda bir seyir gösterir. Tüm mandibulada tutulum gösteren vakalar bulunmaktadır. Hastalarda akut, subakut veya kronik artrit ile beraber palmoplantar püstülozis, püstüler psöriazis ve şiddetli akne oluşumu görülür.

Panoramik radyografilerde kemik hacminde azalma gözlenirken bilgisayarlı tomografilerde ise skleroz kansellöz kemik yapısı ve periostal reaksiyonlar görülmektedir (Resim 12). Bazı vakalarda korteks bozulmuş radyoopak bir alan şeklinde görülür ve periostal kemikte depozisyon vardır. Kemikte genişleme gözlenebilir (80).

Konvensiyonel planar kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografinin kombine kullanımı osteomyelitin multifokal kemik tutulumunun saptanmasında kullanılmaktadır.

SAPHO sendromunun tedavisi semptomatiktir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kolşisin, sülfasalazin, kortikosteroidler, kalsitonin, methotreksat, antibiyotikler, pamidronat ve immünolojik yolları hedef alan anti tümör nekrozis faktör a'nın da içinde bulunduğu ustekinumab, secukinumab ve IL-1 inhibitörü "anakinra" kullanılır. Bir literatürde ise bu teröpatiklere cevapsız kalan SAPHO sendromu vakalarında sitokinin yaka-laşımı olan apiemilast ile başarı yakalandığı belirtilmiştir (1).



Resim 12: SAPHO sendromunda mandibulanın sağ kısmında periostal reaksiyonla birlikte görülen sklerotik değişimler (46).

2.5.2.2.2.2.5. Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit (KTMO)

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO) kemikte ağrı ve ateş, alevlenme ve iyileşme dönemleri olan otoimmün bir hastalık (non-bakteriyel osteomyelit) olup, sıklıkla diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkilidir. Etiyolojisi bilinmeyen idiyopatik, otoenflamatuvar bir hastalıktır. Tüm osteomyelit olgularının %2-5 'ini KTMO oluşturur (35).

Giedion ve ark. tarafından ilk olarak 1972 yılında "subakut ve kronik, simetrik osteomyelit" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra simetrik tutulumun görülmediği ve klinikte rekürrenslerin izlenmesi nedeniyle Probst ve ark. KTMO teriminin hastalığı daha iyi açıklayan bir ad olarak önermiştir (35). Bazı çalışmalarda SAPHO sendromu ile ilişkilendirilen KTMO, hastaların yaşının genç olması ile SAPHO'dan ayrılır. Fakat son zamanlarda erişkinlerin de KTMO teşhisleri alması ile KTMO sadece çocuklarda ve ergenlerde görülen bir hastalık olmaktan çıkmıştır (71). KTMO olgularının %25'inde sıklıkla palmoplantar püstülozis, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis ve daha az sıklıkla akne, generalize püstülozis, sweet sendromu, dieritropoetik anemi, sklerozan kolanjit, enflamatuvar artrit, sakroiliak eklem tutulumu, Takayasu arteriti, antinötrofil sitoplazmik antikor pozitif vaskülit, Olier hastalığı, parankimal akciğer hastalıkları, dermatomiyozit, tümoral kalsinozis gibi diğer enflamatuvar hastalıklarda görülür (12).

Tanısal görüntüleme yöntemlerinde konvansiyonel radyografi normal olabilir veya KNO ve KTMO tanısı için spesifik olmasa da sklerotik, litik veya miks lezyonlar olarak ortaya çıkabilir (52). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) en yaygın kullanılan tanı araçlarıdır. Genellikle daha duyarlı olması nedeniyle MRI tercih edilir. KTMO, klinik olarak sinsi başlangıç ile karakterizedir ve etkilenen

kemiklerde lokal ağrı, hassasiyet ve şiş görülür. Simetrik ve multifokal tutulum paterni gösterir. Sıklıkla tübüler kemiklerin metafizyel bölgelerini etkiler. Klaviküler lezyonlar şiş ile ortaya çıkar ve bunlara ağrı ve hassasiyet eşlik edebilir. Semptomların süresi birkaç günden birkaç yıla kadar değişiklik gösterebilir. Semptomların sinsi ve silik olması nedeniyle hastalığın başlangıç zamanını belirlemek güçtür. Mandell ver ark. çalışmalarında vaka görülen çocukların ilk başvurudan önce 3 gün ile 2 yıl arası semptomatik oldukları gösterilmiştir (36). KTMO'ya alevlenme ve remisyon dönemleri eşlik eder. Alevlenme döneminde aynı kemik lezyonlarını etkileyebileceği gibi yeni bölgeleri de tutabilir. Remisyon döneminde ise tutulum görülen bölgede sert, hassas olmayan, kalıcı şiş olabilir (36).

KTMO'nun tedavisi büyük ölçüde semptomatiktir. NSAİİ tedavi kullanımında ilk sıradadır (%80 oranında cevap alınır). Bunun yanında kortikosteroid, bisfosfonatlar, sülfasalazin, metotreksat, kolşisin, tümör nekrotizan faktör (TNF) inhibitörü, İL-1 reseptör antagonisti, azitromisin, interferon gamma veya alfa tedavide kullanılan diğer ilaçlardır (37).

2.5.2.2.2.3. Noma

Noma, “cancrum oris” olarak da bilinen ve ender görülen bir hastalıktır. Gangren stomatitisi gibi yayılma göstererek komşu kemik ve kas dokularını etkiler. Daha çok kızıl, kızamık, boğmaca, difteri, zatürre gibi vücut direncinin düştüğü hastalıklarla anemi, lösemi ve agranulösitozis gibi kan hastalıkları ile birlikte görülür. Etyolojisinde yetersiz beslenme vardır. Dişlerin çekimini takiben meydana gelebilir (51).

Bakteriyolojik bulgular pek tutarlı değildir. Sık sık anaerop bakteriler, fuciform basili ya da spiroketler özellikle de Vincent spiroketleri çok miktarda bulunur (51). Hastalığın başlangıcında ilk önce dişetleri etkilenir ve sonra lezyonlar yanak bölgesine, çok nadir olarak da dudaklara ve ağız tabanına yayılır. Hastalıklı alan ödematöz bir hal alır ve deride hızla bir nekroz başlar (Resim 12). Bu doku nekrozu, hastalığın başlamasından 24 saat gibi kısa bir süre içerisinde yanakta perforasyona neden olur. Periodontal alanda genişleme, dişlerde mobilite görülebilir. Dişetlerinin nekrozuyla alttaki kemik dokusu açığa çıkmaya ve bölgedeki dişler sallanmaya başlar. Üst çenede kemik nekrozu oluşabilir ve bu durum zigomatik ve orbital kemiklere kadar yayılabilir (Resim13 a,b) (85).



Resim 13: a: Noma ve b: deri grefti ile tedavisi (10).

2.5.3. Oluşum Mekanizmasına Göre

2.5.3.1. Eksojen Osteomyelit

- a. Travmatik
- b. İatrojenik
- c. Bulaşıcı Fokal Enfeksiyon

2.5.3.2. Hematojen Osteomyelit

Hematojen osteomyelitte bulaş iki yolla meydana gelir. İlki travma, cerrahi girişim, kontaminasyon yolu; ikincisi ise organizmanın başka bir yerinden hastalık etkeninin kemiğe ulaşmasıyla olur (45).

2.5.4. Spesifik Enfeksiyonlara Bağlı Gelişen Osteomyelit

2.5.4.1. Aktinomikotik Osteomyelit

Çene kemiğinde aktinomikoz enfeksiyonuna gram pozitif, anaerobik bakteri olan Aktinomycosis israeli ve Aktinomycosis viscosus neden olur. Aktinomiçes en sık Aktinomiçes İsraili tarafından oluşur (71). Genellikle yumuşak dokuları, bazen servikofasiyal, karın ve torasik bölgenin kemiğini içeren süpüratif özellikleri gösteren kronik bir enfeksiyondur (45). Aktinomikotik enfeksiyona nadir rastlanır. Bu enfeksiyonlar birincil olarak yumuşak dokuları, nadir olarak kemik dokusunu etkiler (13) (Resim 14). Diş çekimi ve cerrahi işlem gibi durumlar aktinomikoz enfeksiyonun kemiğe yayılmasına sebep olabilir (71) (Resim 15).





Resim 14: Aktinomikotik osteomyelitli hastanın a: pre-operatif b: intra-operatif c: post-operatif ağız içi görünümü (Doç.Dr. Hümeyra Kocaelli ve Doç.Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden).



Resim 15: Diş çekiminin ardından sağ angulus mandibulada lokalize Aktinomikotik Osteomyelit (64).

Lezyonun etkilediği bölge üzerindeki deride birden çok fistül oluşarak devamlı drenaj gerçekleştirir (Resim 16). Drene olan eksuda içerisinde agregre 1-2 mm büyüklüğünde sarımsı sülfür granülleri mevcuttur (71). Rejyonel lenfadenopati gözlenir (71). Radyolojik incelemelerde, olayın başladığı dişin

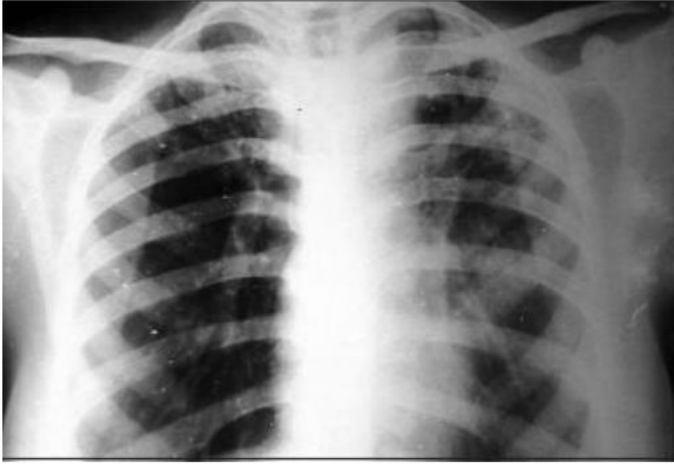
alveol kemiğinde yıkım ve kemik medullasında litik lezyon saptanır ve periost reaksiyonu görülebilir (18). Radyografi enflamasyonun yayılımını görmek ve etkenin ne olduğunu anlamak için kültür testi yapmak iyi bir yöntemdir. Tedavisinde drenaj sağlanır ve 3-4 ay boyunca penisilin türevi bir antibiyotik kullanılır (58).



Resim 16: Aktinomikotik Osteomyelit vakasında çoklu fistül oluşumu (Doç.Dr. Hümeysra Kocaelli ve Doç.Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden).

2.5.4.2. Tüberküloz Osteomyeliti

Maksilla ve mandibulada tüberküloz osteomyeliti seyrek görülmekle birlikte etkeni *Mycobacterium Tuberculosis*'tir. Hastada ağrı ve şiş, taşıkardi, ateş ve lenfadenopati gözlenir. Genelde akciğer tutulumu gösteren hastalıktır (Resim 17). Nadiren ağız içi ve çenelerde genellikle sekonder olarak görülür (Resim 18). Kan yolu ile etkenin akciğerlerden taşınmasıyla ya da çekim boşluğunun enfekte tükürük ile kontamine olması ile ortaya çıkar. Pulmoner tüberküloz vakalarının yaklaşık %1-3'ünde kemik tutulumu gözleendiği tahmin edilmektedir (30).



Resim 17: Göğüs radyografisinde sol üstte bronkovasküler alanların belirginleştiği tüberküloz hastası (30).



Resim 18: Tüberküloz osteomyelitinde maksillada drene olan çok sayıda fistülün ağız içi görüntüsü (30).

Tanı histopatolojik ve mikrobiyolojik tetkiklerle doğrulanır. Lezyonlar genellikle tek olarak ortaya çıkar ancak immün yetmezlik varsa multiple lezyon da olabilir. Enfeksiyon tipik bir kazeifikasyon nekrozlu bir granülomatoz doku oluşturur (30). Ağızda irregüler ülserasyonlar görülür. Radyografik görüntüsü kronik sekonder osteomyelite benzer. Tedavisinde izonikotinik asit hidrozid (INH) ile streptomisin, paraamino salisilik asit (PAS) 18 -20 ay kullanılır (81).

2.5.4.3 Sifiliz Osteomyeliti

Treponemaya bağlı osteomyelit vakaları artık oldukça seyrekler. Neonatal özelliği ve tersiyer sifilize bağlı sert damak perforasyonlarına neden olan gomlara bazen rastlanmaktadır. Hastalık görüldüğünde çekim yaralarında iyileşmede gecikme, çene kırıkları veya piyojenik osteomyelit olabilir (87). Tedavi kronik osteomyelit ve sifilizin tedavisidir. Antibiyotik olarak penisilin türevleri önerilmektedir (87).

2.5.4.4. Koksidiomikozis

Coccidioides İmmittis akciğerlerde plevrayı enfekte eder ve hastaların %1'inde çok nadir olarak hematogen yayılım ile başka bölgelere de taşınır. Çok ender olmakla birlikte mandibula da etkilenebilir (63). Dokuda granülatöz bir cevap gelişir ve osteomyelitis ile birlikte subkütanoz abseler oluşur. Tanı için kompleman fiksasyon testleriyle birlikte biyopside mantarların boyanması ve kültürü; ve Coccidioidin ile internal deri testleri yapılır (87). Hastalığın tedavisi olarak hastalara iv olarak amphotericin B verilir, cerrahi işlem yapılır ve ayrıca deri testi pozitif olan kişilerden lökosit ekstralarının verilmesi ile kombine bir tedavi uygulanır (87).

2.5.4.5. Herpes Zoster Osteomyeliti

Herpes Zoster-Varicella virüsü etkilenen sinir dalının üzerinde ağrı ve veziküllerle karakterize döküntülerle kendini gösteren bir hastalıktır. Bazen n. Alveolaris Inferior'u tutar ve bu durumda tromboz ve peşinden osteonekroz meydana gelir. Bu durum genellikle yaşlılarda ve neoplastik hastalığı olanlarda özellikle de kemoterapi ve radyoterapi görmüş olan hastalarda sık görülür (62; 87).

2.5.5. Kimyasal Ajanların Neden Olduğu Osteomyelit

2.5.5.1. Arsenik Nekrozu

Arsenik maddesi eskiden dental tedavilerde pulpanın devitalize edilmesinde kullanılmış olan bir materyaldir. Kaviteden dişetine sızması veya apekten dışarı çıkması sonucu dişetinde ve kemikte nekrozlara neden olmuştur (69). Tedaviye önce kavitede ve kanalda bulunan arseniğin çıkartılması ile başlanır; etkilenen alan ılık oksijenli su be bikarbonatlı su ile yıkanır, yara bölgesinin temiz kalması sağlanır. Daha sonra sökestr oluşuncaya kadar beklenir. Gerekirse diş çekimi yapılarak sökestr çıkartılır şeklinde tedaviler öngörülmekteydi ancak günümüzde kullanımı neyseki çok nadirdir (69).

2.5.5.2. Civa Nekrozu

Civa zehirlenmesi oral bölgede civa içeren dental materyalin tükürük içinde dolaşımı ile başlar. Meydana gelen ilk bulgu nekrotize stomatistir ve 24 saat içinde gelişir. Ardından alveolar bölgede ülserleşen alanlarda kemik açığa çıkmasıyla osteonekroz oluşur ve ilgili lezyonda sekonder enfeksiyon sonucu osteomyelit gelişebilir. Alveolar bölgenin sökestr haline gelmesi ve bölgedeki dişlerde mobilite olası yaygın bulgulardır (51). Bunları gastrointestinal ve renal irritasyonlar ile boğazda yakıcı bir ağrı takip eder. Kanlı ishal, hematüri, oligori ve anemi diğer yaygın semptomlardır. Kanda üre ve poikilositozis görülür. Hasta şoka girebilir ve mental semptomlar ortaya çıkar (69).

4.5.3. Fosfor Nekrozu

Genellikle fosfor sanayisinde ve kibrit sanayisinde çalışanlarda görülen fosfor nekrozunda etken beyaz fosfordur. İlk semptomlarda dişetleri etkilenir ve gingivitis oluşur; daha sonra dişetlerinde ülserler meydana gelir. Dişetleri koyu kırmızı ve kanamaya elverişlidir. Ağızda kötü koku, ağrı ve hipersalivasyon gözlemlenir. İlerleyen safhalarda spongiöz kemik, fosforun etkisiyle kompakt bir hale gelir ve kemiğin beslenmesi bozulur. Alveol kemiklerinde yıkımlar ve dişlerde mobilite görülür. Kemiğin direnci azalarak nekrozlar meydana gelebilir. Tedavisi uzun sürer ve bu süreçte hastanın böbrekleri olumsuz etkilenebilir (51; 69)

2.5.6 Diğer Osteomyelitler

2.5.6.1 Neoplastik Osteomyelit

Bazen primer ve sekonder karsinomlar kemiğe infiltre olarak tromboz, sökestr oluşumu ve sekonder enfeksiyona sebep olur. Bu hem maksilla, hem de mandibulada görülür. Kemikteki harabiyet röntgen ve sintigrafi ile saptanır (63). Tedavi tümörün histolojisi ve yayılma alanına göre kararlaştırılır. Radyoterapi ve kemoterapi uygulanacaksa daha önce cerrahi ve antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon ortadan kaldırılır (63; 87)

2.5.6.2. İdiopatik Osteomyelit

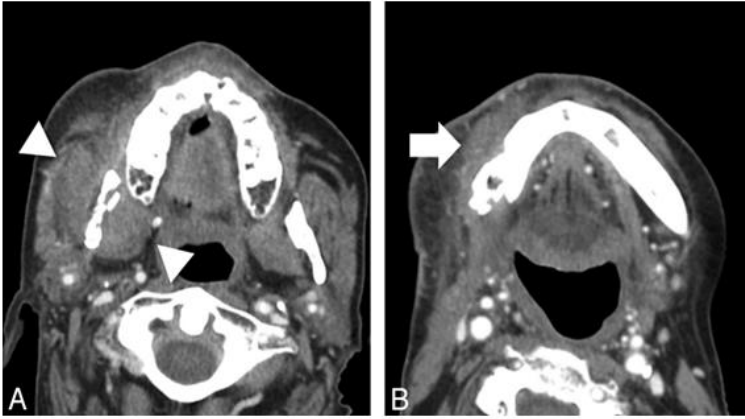
Çenelerin osteomyeliti hiçbir sebebe bağlanamazsa idiyopatik osteomyelit olarak yorumlanır. Çok uzun süren ve hastayı da hekimi de zor durumda bırakan vakalar olabilir. Uzun süren vakalarda hastanın psikiyatrik desteğe ihtiyacı dahi olabilir (62)

2.5.6.3. Enfekte Fraktür Osteomyelitleri

Tedavi edilmemiş kompond fraktürler sonrasında osteomyelit görülebilir. Mandibulada maksillaya göre daha sık rastlanır. Bunlar özel ilgi gerektiren vakalardır. Tüm nekrotik dokularla birlikte kırık hattında bulunan diş ve kök parçaları çıkartılarak bölgedeki kırık uçlar frezler vasıtasıyla düzeltilmelidir. İntraoral veya ekstraoral fiksasyon yapılabilir. Enfekte kemik bölgesi temizlendikten sonra fragmanlar arasında açıklık kalması halinde kemik grefti vs. ile doldurulur ve antibiyotik tedavisine 7-10 gün devam edilir (87).

2.5.6.4. Osteoradyonekroz ve Radyasyona Bağlı Osteomyelit

Baş ve boyun malignitelerinin tedavisinde radyoterapik tedavi oldukça yaygın kullanılan bir tedavidir. Radyoterapinin tümör hücrelerinin yanı sıra neoplazmaya komşu yumuşak ve sert dokular üzerinde de bazı yan etkileri vardır. Baş ve boyun radyoterapisinde en çok bilinen yan etkiler: mukozit, atrofik mukoza, kserestomi ve radyasyon çürükleridir. Bölge yumuşak dokularda kalınlaşma görülebilir (Resim 19). Radyoterapi gören hastalarda osteoradyonekroz görülmesi için gerekli üç şart; yüksek dozda radyasyon alımı, enfeksiyon gelişimi ve travmadır (11).



Resim 19: İki farklı hastada osteoradyonekroz BT görüntüleri A: Aksiyal BT kesitinde mandibulaya ait osteoradyonekroz bölgesindeki kaslarda ve sağ mastikatory boşlukta kalınlaşma B: Aksiyal BT kesitinde mandibulanın osteoradyonekroz bölgesindeki yumuşak doku kalınlaşması (3).

Kemik dokusu histolojik yapısı nedeniyle radyasyona karşı oldukça duyarlıdır. İlk olarak kemik içerisindeki damarlar zarar görmekte, sonrasında ise arter iç duvar iltihabı gözlenmektedir. Etraftaki dokuların damar duvarlarını sıkıştırmasıyla kan akımı durmakta, perioosta kalınlaşma ve şişle

tamamen büzülmektedir. Osteositlerin metabolik faaliyetlerindeki azalma sonucunda kemikte nekroz görülmektedir.

Yüksek dozda radyoterapi gören hastalarda enfeksiyon ve travma için içine karımadığı sürece nekroze çene kemikleri ve diğer kemiklerde herhangi bir patolojik durum gelişmez. Uzun süre boyunca radyonekroz latent olarak kalır. Bu dönemde hasta enfeksiyon ve travmadan korunmalıdır (34; 51; 62).

Periapikal enfeksiyon, dieti cepleri, iltihaplanmalar ve protez vuruklarının osteoradyonekrozu tetikleyebileceğini unutulmamalıdır (34).

Osteoradyonekroz bir zamanlar radyasyon hasarı bulunan kemiği istila eden bakteriler tarafından başlatılan bir enfeksiyon olarak kabul edilmiştir ve ‘‘radyasyona bağlı osteomyelit’’ veya ‘‘radyoosteomyelit’’ terimi yaygın olarak kullanılmıştır. Marx (1983) bunu radyasyona bağlı kemiğin avasküler nekrozu’’ olarak tanımlamış ve radyasyonun hipoksik, hipokler, hipovasküler bir dokuya neden olduğunu ve kendiliğinden veya tramvaya bağlı bir doku yıkımına sebep verdiğini göstermiştir (9).

Radyasyon tedavisi alacak hastanın öncelikle genel sağlık durumu ve ağız boşluğu dikkatlice incelenmelidir. Osteoradyonekroz oluşumunda anemi, diabet, vitamin eksiklikleri gibi durumlar sistemik hazırlayıcı faktörlerdir. Kötü ağız hijyeni, di taları, periodontal hastalıklar, enfekte diler, kırılmış kok parçaları, çürük diler, taşkın restorasyonlar lokal hazırlayıcı faktörlerdir ve bunlar mutlaka radyasyon tedavisinden önce yok edilmelidir (11).

Çenelerde meydana gelen osteoradyonekrozdan korunmak için, radyoterapi sonrasında hasta ağız bakımına zen göstermelidir. Sıcak, yapışkan, tahri edici veya sert yiyeceklerden kaçınmalıdır. Hastaya sık sık detertraj yapılarak bakteri plakları ve di taları temizlenmelidir. Küçük çürükler tedavi edilmeli ve oklüzal bozukluklar düzeltilip, yemek artıkları için elverişli retansiyon yerleri ortadan kaldırılmalıdır (11; 63; 87). Endodontik tedavi çekime tercih edilir, fakat periapikal dokular tahriinden kaçınılmalı ve pulpadaki enfekte maddeler foramen apikaleden dışarı itilmemelidir. Bütün bunlara rağmen bazen di çekimi yapmak zorunlu ise antibiyotik profilaksisi altında yapılmalı ve yara yerleri iyileinceye kadar antibiyotik tedavisine devam edilmelidir.

3. Tanısal Prosedürler

3.1. Laboratuvar ve Histopatolojik Analiz

Histolojik olarak kemik iliği alanındaki enflamatuvar hücre sayısı değişkenlik gösterir. Bu hücreler nötrofillerin, plazma hücrelerinin, histiyositlerin ve lenfositlerin bir karışımıdır. Aktif osteoklast neklerin

%96'sında görülür. Haversian ve Volkmann kanallarında kan damarlarının bulunmamasına rağmen, kemik iliği alanlarında kılcal damarlar ve arterioller görülür. Hastalıkta kemik iliği alanlarında hiperemi veya tromboz görülür. Mikroorganizmaların dekalsifikasyon işleminin bir sonucu olarak kemik içinde gösterilmesi zordur. Yüzeyle reaktif canlı kemik, örneklerin %74'ünde görülür (83). Reaktif kemik ve yaşayabilir bir periosteum bölgesi, hastalık mekanizmasının kemik iliğinde başladığını ve periost kemiğinin katmanlarını uyardığını gösterir.

Süpüratif olmayan osteomyelit (PCO), kronik spesifik olmayan inflamasyon, artmış kemik rezorpsiyonu ve değişen derecelerde birikim ile karakterizedir. Bu vakalarda kemik sklerozu ve medüller fibroz da yaygın olarak görülür. Baltensperger ve ark. nin yaptığı çalışmada 21 numunenin 3'ünde bakteri bulunmamıştır. Bu vakalardan birinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gerçekleştirilmiş, ancak bakteriyel DNA / RNA belirtisi göstermemiştir. Obel ve diğ. ayrıca bir JMCO hastasında kemik biyopsisinden negatif bakteriyel kültürü bildirmişlerdir (66).

Theologie-Lygidakis, aerobik ve anaerobik olarak kültürlenen beş cerrahi örnekten üçünde herhangi bir bakteriyel nedensel faktör tespit etmemiştir (82). Bu araştırmalara bakıldığında, bazı vakalar aseptik de olabilmektedir.

3.2. İmmünolojik Analiz

Osteomyelit olgularında hastalığın süresine, yaşa ve etken mikroorganizmaya bağlı olarak serum Ig (İmmüoglobulin) seviyelerinde değişiklik gözlenmektedir. Genel olarak olgularda IgA seviyesi normal kalırken, IgG seviyesinde artış gözlenmektedir. Gram (-) bakteri etkenli osteomyelitlerde IgM yüksektir. Hierholser yaptığı çalışmalarda kronik osteomyelitte antinükleer antikorların (ANA) önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (68). Dokuda enfeksiyona ilk cevap akut enflamasyondur. Bölgeye PMNL göçü olur. Bölgede akut PMNL göçünün yanı sıra doku makrofajları salgıladıkları IL-1B, IL-6 (interlökin) ve TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) ile immün yanıtı artırır. Hemoraji, travma ve yanık varlığında CD-8 supresör hücrelerinin sayısı artar ve travma, PMNL'lerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarını bozar. Kronik osteomyelitte lökositlerin kemotaksisi ve T lenfositlerin sayısı azalır (68).

3.3. Mikrobiyolojik Analiz

Ağızda 500'den fazla bakteriyel tür teşhis edilmiştir (52). Travmatik yaralanmalar, radyasyon ve bazı kimyasal maddeler, bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar dahil olmak üzere her türlü organizma osteomyelite

neden olabile de bunlardan Staphylococcus aureus (S. aureus), piyojenik osteomyelit vakalarının %80 ile %90'ından sorumluyken, Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis), daha çok ortopedik implantlar ve kateterler dahil olmak üzere vücuda yabancı bir madde girdiğinde etki gösterir (83). Yapılan bir çalışmada, araştırmacıların çene kemiğinde görülen osteomyelitlerde tespit ettiği bazı mikroorganizmalar derlenmiştir (83) (Tablo2).

Tablo2: Çene kemiği osteomyelitinde tespit edilen bakteri türleri (83)

Osteomyelitte bakteri türleri		Araştırmacılar
Streptococci viridans spp (10/18)		Baltensperger, Gratz, Bruder, Lebeda, Marek ve Eyrich
Staphylococci spp (8/18)		
Enterococci (2/18)		
Peptococci (2/18)		
Actinomyces (2/18)		
Propionibakterium		
Neisseria (3/18)		
Veillonella (2/18)		
Haemophilus (3/18)		
Porphyromonas (1/18)		
Fusobacterium		
Klebsiella		
Actinomyces spp		
Veillonellaspp		
Streptococcus viridans		
Actinomyces		
Propionibakterium		
Haemophilusspp		
Staphylococcus spp		
Neisseria		
Corynebacterium		
Actinomyces		Krakowiak
Eikenellacorrodens		
Travma vakalarında oral ve parafasiyal sinüslerden ve deriden karışık oral flora		
Staphylococcus aureus		
Staphylococcus epidermis		
Prevotellaspp		
Candida infections		
Streptococci		

Osteomyelitte bakteri türleri		Araştırmacılar		
Staphylococci		Kim ve Jang		
Bacteroidesspp				
Streptococcus	Uzun süreli kateterli hastalarda görülen hematojen üreme	Coviello ve Stevens		
Bacteroides				
Lactobacillus				
Eubacterium				
Klebsiella				
Salmonella				
Pseudomonas sp				
Serratiasp				
S aureus				
Staphylococcus epidermis				
P aeruginosa				
Karışık anaeroblar				Patel, Harwood ve McGurk
Viridans streptococci				
Actinomycesnaeslandi				
Staphylococcus epidermis		Bevin, Inwards ve Keller		
Streptococcus viridans				
Acinetobacter calcoaceticus				
Veillonellaparvula				
Neisseria				
Haemophilus parainfluenza				
Staphylococcus sp				
Haemophilis influenza				
Karışık Oral Flora				Lucchesi ve Kwok
Actinomycesisraelii				
Streptococci		Humber, Albilis ve Rittenberg		
Actinomyces				
Eikenella				
Staphylococcus spp. (%86,8)		Lukosiunas, Kubilius,Sabalys, Keizeris ve Sakavicius		
Staphylococcus aureus %69,1				
Streptococci (in 42,0%)				
23 vakanın 20'sinde zorunlu veya fakültatif anaerobik türler		Marx ve Tursun		

Mikrobiyolojik araştırmalarda en iyi sonucu almak için bazı koşullar göz önünde bulundurulması gereklidir. Operasyondan en az bir hafta önce antibiyotik tedavisini kesmek, operasyonda şüphede duyulan her yerden numune almak ve özellikle anaerobik bakteriler için uygun transportlar kullanmak önemlidir. Kültür enfekte kemikten yapılmışsa etken daha doğru izole edilebilir ancak kemik biyopsisi invaziv bir yöntem olduğundan kültür fistülden de alınabilir. En önemli ve tanı koydurucu biyopsi örneği, operasyonda enfeksiyon odağından alınanlardır (68).

3.4. Radyodiagnostik Analiz

3.4.1. Geleneksel Radyografi

Konvansiyonel radyografiler yıllardır osteomyelit teşhisinde kullanılan standart radyolojik tetkiklerdir. Akut hematojen osteomyelitte ilk on günde konvansiyonel radyografi de herhangi bir değişiklik gözlenemez. Radyografide kemik kaybının gözlemlenebilmesi için kemikte %30-50'lik bir demineralizasyon olmalıdır. Akut osteomyelitin ancak ileri evrelerinde ilgili kemikte radyolüsent alanlar görülmeye başlar. Mandibular kanal silikleşebilir. Kronik osteomyelitte litik alanlar ve sökestrlar (Resim 20) daha belirgindir ve patolojik kırıklarla beraber görülebilir (68; 83).



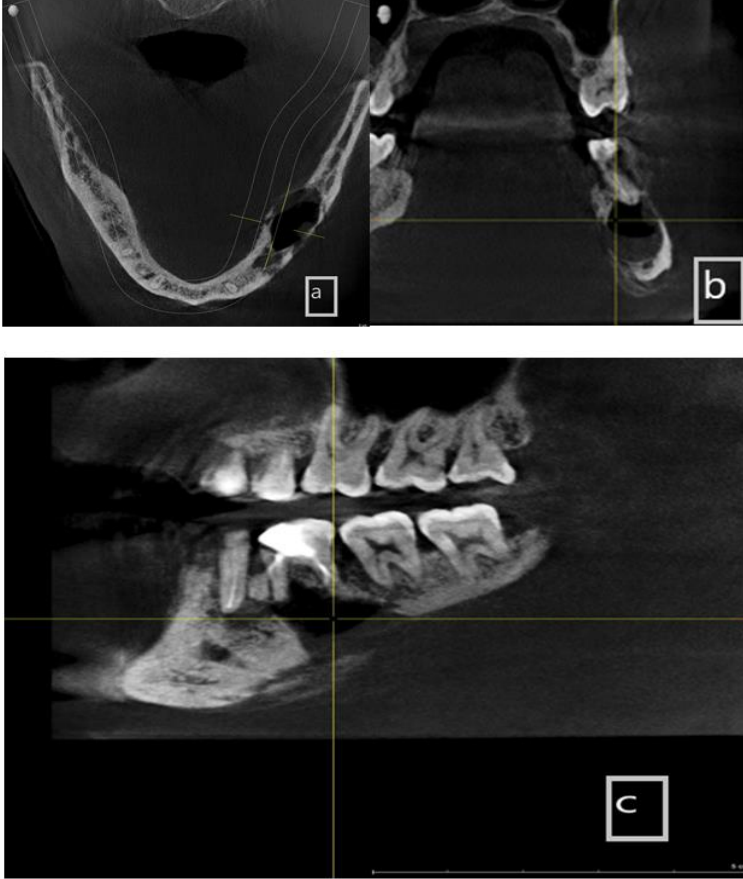
Resim 20: Mandibula simfizinde kronik osteomyelit sonucu oluşmuş sökestrumun konvansiyonel panoramik radyografik görüntüsü (41).

3.4.2. Ultrason (USG)

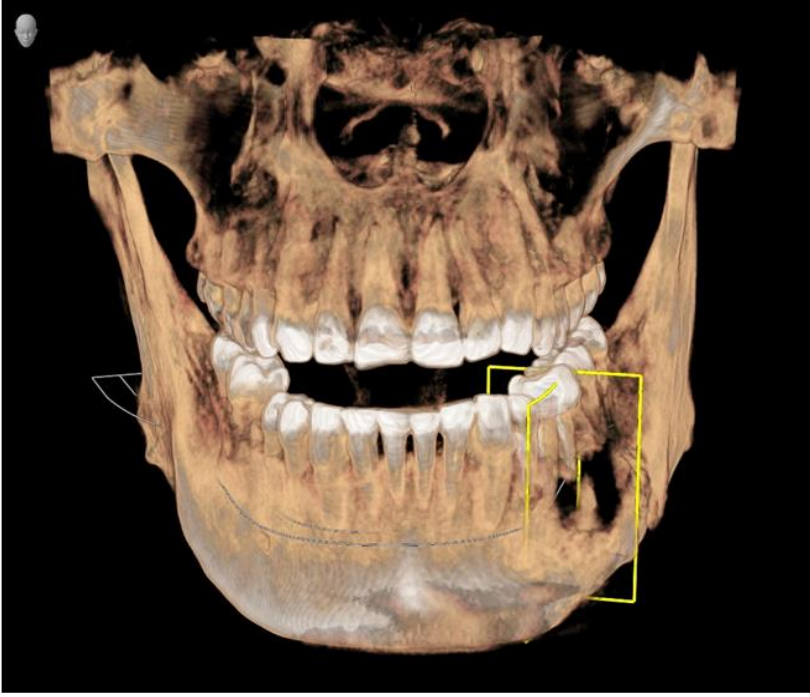
Akut hematojen osteomyelitte ilk on günde derin yumuşak doku yoğunluğunda bir artış görülür. Akut osteomyelitin erken teşhisinde ya da yumuşak dokudaki pürülan birikiminin saptanmasında faydalı bir görüntüleme metodudur (68).

3.4.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT) geleneksel 2 boyutlu radyografik görüntülemelerde bulunmayan üç boyutlu görüntüleme sayesinde maksillofasial patolojilerin değerlendirilmesinde çok değerli bulgular sunar. Bu yönüyle geleneksel radyografiye üstünlük sağlar ancak maliyeti de daha yüksektir. BT taraması, akut osteomyelitte kortikal kemik yoğunluğunda azalma ve yumuşak doku apselerini gösterebilir. Kronik osteomyelitte ise çok yönlü görüntüler verebildiği için ayırıcı tanıda, lokalizasyonun tam olarak belirlenmesinde önemli veri sağlar (68) (Resim 21) (Resim 22). Çoğunlukla lezyon ve patolojik fraktürlerin etrafındaki sökestrlar görülebilir. BT taramasında, düz grafilere benzer olarak, gözlem yapılabilmesi için kemikle %30-50 arası demineralizasyon olması gerekir. Bu da diagnozda gecikmeye sebep olur (78).



Resim 21: a: Kronik Osteomyelitin aksiyal BT görüntüsü b: Kronik Osteomyelitin koronal BT görüntüsü c: Kronik Osteomyelitin sagittal BT görüntüsü (Doç.Dr.Hümeysra Kocaelli ve Doç.Dr.Fırat Selvi'nin arşivinden).



Resim 22: Kronik Osteomyelitte BT 3D Rekonstrüksiyonu
(Doç.Dr.Hümeyra Kocaelli ve Doç.Dr.Fırat Selvi'nin arşivinden).

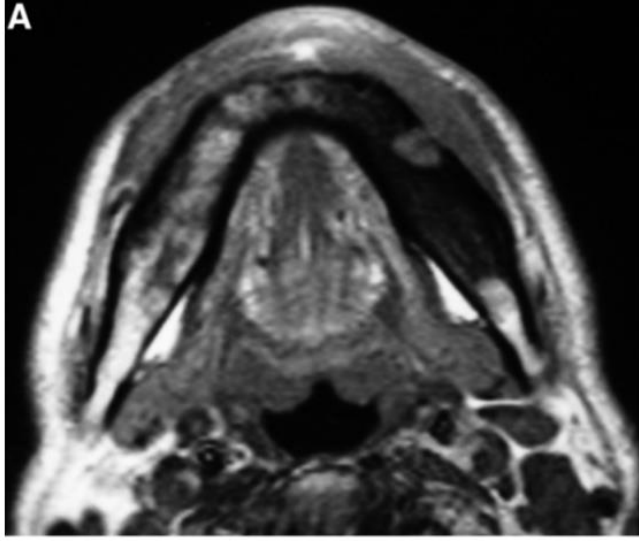
3.4.3. Sintigrafi

Sintigrafi yönteminde osteomyelit tanısı koymaya yardımcı olarak kemik turn-overını görüntülemeye Technetyum (Tc99m), Galyum (Ga67), İndium (In111) gibi radyoaktif elementler kullanılır. En sık technetium (Tc99m) kullanılır. Görüntüde karakteristik sıcak alanlar, yeni kemik oluşumunu ifade ederken soğuk lezyonlar çok fazla gözlenemez. Ancak osteomyelitin başlangıç aşamalarında periosteal dolaşım bozulduğundan görülebilir.

Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ile yapılan kemik sintigrafisinin yüksek duyarlılığı (%84) nedeniyle ilk tedavi aşamasında üstün olduğu bildirilmiştir. Takip döneminde ise Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) daha uygundur çünkü hastalığın seyri ve remisyon ile daha iyi bir korelasyona sahiptir. Krakowiak ve diğ. Tc99m teknik ve Ga67 sintigrafik ajanlar birleştirildiğinde %98 hassasiyet rapor etmişlerdir, çünkü galyum enflamatuvar değişikliklere karşı oldukça duyarlıdır. Bu kombinasyon kullanıldığında enfeksiyonun başlamasından 3 gün sonra değişiklikleri gösterebilir. Ancak sintigrafıyla hasta radyofarmasötik bir maddeye maruz bırakıldığından, kullanımı teşhis amaçlı özel bir yarar beklenen vakalarla sınırlı kalmalıdır (49).

3.4.5. MR Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle maksilofasiyal bölgede yumuşak doku lezyonlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi ve BT'den daha üstündür. Bununla beraber MR kemik iliği ödemi görüntülemekte ve osteomyelitte daha erken tanı koymada yardımcıdır (68). Çevre yumuşak dokular hakkında önemli bilgiler sağlaması, lezyonun boyutunu ortaya çıkarmasıyla hastalık seyrini izlemede ve ameliyat öncesi planlamada kullanılabilir (19) (Resim 23).



Resim 23: Molar diş çekimi sonrası oluşan osteomyelitin MR görüntüsü (5)

Gudmundsson ve ark. yaptıkları araştırmada radyografik görüntüleme yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, önerilen kullanım alanı ve kullanılan radyasyon dozu gibi kategorilerde karşılaştırmasını yapmıştır (83) (Tablo 3).

Tablo 3: Osteomiyelit (OM)'da görüntüleme teknikleri ve özellikleri (83).

Görüntüleme Tekniği	Duyarlılık	Özgüllük	Önerilen Kullanım Alanı	Radyasyon Dozu
Geleneksel Radyografi	14%	70%	Klinik Şüphede İlk Tanı Desteği	Intraoral: <1,5 μ Sv Panoramik: 2,7-24,3 μ Sv
Bilgisayarlı Tomografi	NA	NA	Açık kemik yıkımı olan hastalar için ilk cerrahi tedavi planlaması	Çok dilimli BT, maksilla-mandibular: 280-1410 μ Sv Konik ışımlı BT Dentoalveolar: 11-674 μ Sv Konik ışımlı BT Kraniofasial: 30-1073 μ Sv
¹¹¹ In sintigrafisi	21% (aksial iskelet)	NA	Tek başına maksilofasiyal bölge için yeterli değil	NA
⁹⁹ Te + ⁶⁷ Ga sintigrafisi	98%	NA		NA
MRG	60%	%85	Kronik OM'nin erken cerrahi öncesi teşhisi	YOK
Tek foton emisyonlu BT (SPECT)	84%	Düşük	Kan şekeri yükselmiş tümör hastalarında yanlış negatif bulgular	NA
Florodeoksiglukoz -pozitron emisyonu-tomografi	64%	NA		NA

4. Temel Tedavi Yaklaşımları

4.1. Cerrahi Tedavi Yaklaşımı

Osteomyelit tedavisinde cerrahi işlemler yaygın olarak önerilmektedir. Tüm cerrahi tekniklerde ortak amaç, kemik iyileşmesini ve etkilenen dokunun yeniden inşasını kolaylaştırmak için periferik canlı kemiği korurken nekrotik ve etkilenen dokunun yeterli şekilde çıkarılmasıdır. Bazı durumlarda, kemikte kısmi rezeksiyonu ve eş zamanlı yada aşamalı şekilde rekonstrüksiyonu yapılır. Süreklilik kaybı olan rezeksiyonlar sadece ileri vakalarda kullanılmalıdır.

Çene osteomyelitlerinde cerrahi debridmanı bir dizi prosedür içerebilir. Enfekte ve devital dişleri çekmek ve bağlı olan yumuşak dokuların tedavisi osteomyelit ön tedavisidir (49). Kırıkları stabilize edilmeli ve implant veya herhangi bir metal donanımı çıkarmak gerekir. İnternal rijit fiksasyon, plak vida sisteminin de enfekte olabileceği endişesiyle osteomyelit erken tedavisinde önerilmemektedir. Nekrotik kemik dokusu çıkarılmalıdır. Etkilenen çeneden enfeksiyonu ortadan kaldırmak için kullanılan cerrahi yöntemler; sökestrektomi, sauserizasyon(çanaklaştırma), dekortikasyon, rezeksiyon ve rekonstrüksiyondur (49).

4.1.1. Sökestrektomi

Genelde kortikal tabakayı içeren enfekte ve avasküler kemik parçalarının alınmasıdır. Sökestrin çıkarılması önemlidir çünkü antibiyotik bu sayede yüksek konsantrasyonda bölgeye daha iyi penetre olur (49).

4.1.2. Sauserizasyon

Sıklıkla sökestrektomi ile birlikte uygulanan bu yöntem nekrotik dokunun rahat tespiti, nekrotik dokunun çıkarılması ve medüller boşlukların ortaya çıkarılması için nekrotik kemiğin marjinal kısımlarının çıkarılmasıdır. Operasyon sonrası genellikle subkutan kavitede yumuşak doku çöküşünü engellemek ve kemik stabilitesini artırmak için dokuya kemik grefti konur (38). Operasyon genellikle ağız içinden yapılır ve nekrotik bölgeye direkt ulaşım sağlar (49).

4.1.3. Dekortikasyon

Yoğun, genellikle kronik enfekte ve zayıf kanlanan kemik korteksinin ve yerleşimi medüller kemiğe komşu olan kanlanmanın olduğu periosteumun, kanlanmanın ve sekonder iyileşmenin artması için enfekte alandan çıkarılması işlemidir (38).

Septik ve aseptik osteomyelit durumlarında en yaygın tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem OM patolojisinin kemiksi boyutunu gösteren pre-operatif görüntüleme yöntemleriyle desteklenebilir.

Çenede patolojik kırığı önlemek için hastalarda zayıflamış alanı sabitleme cihazı ile destekleme (harici fiksator veya rekonstrüksiyon plağı) sıklıkla kullanılmasına rağmen; primer olarak bölgenin greftlenmesi, sökektrektomi ve sauserizasyon yaparken yeterli bulunmuştur (4). Bazı araştırmacılar bölgeye antibiyotik içerikli boncuklar veya yara yıkama sistemleri gibi yüksek dozda antibiyotik veren yardımcı tedavi yöntemlerini önermiştir (28). Böylece yüksek dozdaki antibiyotiğin lokal etkisi yüksekken sistemik etkisi düşüktür. Bu durum daha az yan etki ve olası komplikasyon oranı içermesini sağlar.

Dekortikasyon prosedürünün süpüratif olmayan osteomyelit olgularında cerrahi tedaviye zayıf bir yanıt gösterdiği bildirilmiştir. NSAİİ (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar), antibiyotik ve HBO (hiperbarik oksijen tedavisi) kombine kullanılır (49).

4.2. Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımı

Çenelerin osteomyelitlerinin cerrahi olmayan tedavisinde kullanılan terapötik ilaçlar olarak antibiyotikler, steroid antiinflamatuvar ilaçlar, NSAİİ ve çeşitli kemoterapötik ilaçlar ve hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) bulunur.

4.2.1. Antibiyotik Tedavisi

Enfeksiyöz osteomyelitte polimikrobiyal flora dinamik yapısı nedeniyle antibiyotik seçimini zorlaştırmaktadır. Bu durum hastalık sırasında ilgili bölgeden alınan kültür örneklerine göre antibiyotik seçiminin ayarlanmasını gerekli kılmıştır. Önerilen süre 2-6 hafta arasında olup başlangıçta tipik intravenöz (iv) antibiyotikle başlanıp ardından değişken oral antibiyotiklerle devam eder. 1 hafta süreyle cerrahi deridman ve iv antibiyotik kullanım protokolü ardından 3 hafta boyunca kullanılan oral penisilinler protokolünün başarılı olduğu gösterilmiştir (57).

Kim ve ark. Cerrahi tedaviyi takiben 2 hafta iv olarak antibiyotik (Amoksisilin ve klavulanik asit, sefazolin, aminoglikozid) kullanımı ve bunu takiben 6 hafta oral olarak antibiyotik (Amoksisilin ve klavulanik asit, roksitromisin, klindamisin ve metronidazol kültür ve duyarlılık testlerine göre) kullanıldığında sonuçların %94,9 başarı gösterdiği bildirilmiştir (49).

Patel ve ark. Çalışmalarında oral antibiyotiklerin (po) tek başına enfeksiyon çözmede etkisiz olduğundan, bunun için kombine olarak intravenöz (iv) ve po antibiyotiklerin (4 hafta boyunca seftriakson iv ve

metronidazol po veya 2 hafta boyunca klindamisin iv ve 4 hafta komoksiklav po) kombine olarak kullanımını önerir. Hastanın penisilin türevi antibiyotiklere alerjisi varsa yerine klindamisin kullanılabilir (49).

Nekrotik kemiğin olduğu osteomyelit vakalarında, nekroz kemik boyunca antibiyotik difüzyonu dış konsantrasyona bağlı olmaksızın tehlikeye girer. Bu yüzden cerrahi müdahale ile bu nekrotik kemiğin uzaklaştırılması gerekir (49).

Yeni nesil yapay antibiyotiklerden linezolid ve tigesiklin, OM tedavisinde ilaca dirençli bakterilere karşı çok umut verici sonuçlar göstermiştir (19). Çeneyle sınırlı olmayan ortopedik enfeksiyonu olan 54 insan denekli bir çalışmada, bir oksazolidinon olan linezolid kullanımı, tedavide %90 başarı sağlamıştır (19). Linezolid ayrıca başka bir retrospektif incelemede de, kronik OM'li 66 hastada %84,8 iyileşme göstermiştir. Bununla birlikte, her iki çalışmada da sırasıyla %18 ve %34,8 oranında tedavinin kesilmesine yol açan göreceli olarak yüksek oranda yan etki bildirilmiştir (19).

Yazarlar, linezolidin ilacına dirençli patojenlerin tedavisinde yan etkiler, alerji veya intravenöz erişim eksikliğinden dolayı glikopeptid uygulamasının kullanılmaması gerektiğini önermektedir (19). Linezolid hala çok pahalı bir tedavidir ve şu anda standart tedavi değildir.

Tigesiklin, bir glisilsiklin, tetrasiklin türevidir ve çok ilaca dirençli gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara ve anaeroblara karşı aktiftir (19).

Metisiline dirençli S. Aureus (MRSA) içeren osteomyelitli bir hayvan deneyinde, rifampisilin ile kombinasyon halinde kullanılan tigesiklinin kemik örneklerini temizlemede %100 başarılı olduğu görülmüştür. Sadece tigesiklin ve sadece vankomisin kullanımı da %90 başarılı olmuştur. En yaygın yan etkiler bulantı (%43,2), kusma (%26,7) ve ishaldir (%12,7) (19).

Primer kronik osteomyelit (PKO) vakalarında antibiyotik tedavisinin tek başına uygulanmasının yararı yoktur ya da çok azdır. PKO'te post-operatif antibiyotik uygulaması, enfeksiyonun önlenmesi için standart bir prosedür kabul edilir ancak rejimler değişebilir (49).

4.2.2. Steroidler

Steroid ilaçlar sadece PKO'da sistemik olarak semptomatik tedavi olarak, semptomları rahatlatmak için kullanılır (49).

4.2.3. Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler ağrı azaltıcı ve iltihap önleyicidir. NSAİİ'ler mikrobiyolojik olarak da prostaglandinler, prostasiklinlerin ve lökotrienlerin oluşumunda

sorumlu enzim olan Siklooksijenaz'ın (COX) inhibisyonu ile vucüda etki eder. Bu hücrel mediyatörler neovaskülarizasyon, vasküler hemostaz, ateş, inflamasyon gelişimi ve ağrı reseptörlerinin modülasyonu gibi çeşitli hücrel işlemlerin düzenlenmesine katılır ve PKO'de ağrı ve şişi inhibe ettiği bildirilmiştir (49).

Buna karşın, PKO ve diğer OM türlerindeki etki mekanizması net ve kesin olarak tam bilinmemektedir (49).

4.2.4. Hiberbarik Oksijen Tedavisi

HBO tedavisi kapalı bir basınç odasında, 1 atmosferden (1 ATA = 1 Atmosfer absolute= 760 mmHg) daha yüksek basınç altında, maske, başlık veya endotrakeal tüp aracılığıyla aralıklı olarak %100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavidir (59). OM vakalarında kemiğin oksijen basıncı, normal kemiğe oranla azalır. Normal kemiğin oksijen basıncı 40-45 mg-civa iken osteomiyelitli bölgenin oksijen basıncı 10-20 mg-civa civarındadır (49). Hiperbarik oksijen tedavisinin yüksek basınç ortamında yapılan %100 oksijen solunumu nedeniyle vücut sıvı ve dokularında yüksek oranda çözünen oksijen; antihipoksik, antiödem, antitoksik, antibakteriyel etki ve yara iyileşmesi üzerine artan bir etki sağlar. Hemanjiyogenez ve dokulardaki kan akışının yeniden kurulmasına yardımcı olur (66).

Hart ve Mainous protokolünde hastalar 2 ATA (atmosphere absolute) oksijen ile 60 seans yaklaşık 120 saat veya yara yeri kapanıncaya kadar tedavi edilir (Felek, 2000).

Handschel ve diğ. 27 denekte hiperbarik oksijenin (HBO) kronik mandibular OM için başarılı bir tedavi olduğunu bildirmiştir. Tek bir tedavi olarak HBO'da klinik semptomların yokluğu ile ölçülen başarı oranı %54'tür (13 hastanın 7'si). Ek olarak başarı oranı %75 (4 hastanın 3'ü; sadece bir nüks atağı ve daha önce antibiyotik tedavisi ile) ve %44'tür (9 hastanın 4'ü; birkaç nüks ile en az bir cerrahi tedavi ve daha önce antibiyotik tedavisi) (33).

Kim ve ark. daha önce antibiyotik tedavisi ve cerrahinin yetersiz olduğu refrakter vakalarda HBO'yu antibiyotik ve cerrahi ile birlikte önermektedir (32).

4.2.5. Kemoterapotikler

4.2.5.1 Bisfosfanatlar

Bisfosfonatlar, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu potansiyel olarak inhibe edebilen pirofosfat analoglarıdır (88). Disodyum klodronat, pamidronat ve alendronatın diffüz skleroze osteomiyelitte ağrı giderici

ajanlar olarak etkili olduğu bildirilmiştir (49). Fakat bisfosfonatların ağrı kesici mekanizması net olarak bilinmemektedir. Urade ve ark. diffüz skleroze osteomyelitin antibiyotik tedavisine ve küretaja cevap vermediği bir vakada, 500 ml tuzlu su ile seyreltilmiş 10 mg'lık alendronat dozunun infüzyonunun 24 saat içinde yüz ağrısını tamamen giderdiğini ve ayrıca 500 ml salin çözeltisi içinde seyreltilmiş 45 mg pamidronat infüzyonunun 3 gün içinde ağrıyı tamamen geçirdiği bildirilmiştir (49). Bisfosfanat türevi ilaçların uzun süreli kullanımlarının özellikle çene kemiklerinde osteonekrozlara sebep olacağı unutulmamalı ve bu yüzden özenli ve dikkatli kullanılmaları önerilmektedir.

4.2.5.2 Kalsitonin

Kalsitonin vücutta kalsiyum dengesini ve homeostazı koruyan kemik turnoverını düzenleyen mekanizmada rol oynar. Prostaglandinleri inhibe eder ve endorfin salınımını uyararak kemik ağrısını azaltır ve iyileşmeyi destekler. Araştırmacılar, kalsitoninin iyileşme sürecinde önemli bir rol oynadığına inanmaktadır; ancak bu olgu sunumunu destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (57).

4.2.5.3 Tümör Nekroz Faktörü Alfa İnhibitörü (TNF- α inhibitörü)

Kaiser ve ark. yaptıkları çalışmada mandibular lezyonlu kronik non-bakteriyel osteomyelitli (KNO) 70 çocuk denekte en yüksek klinik remisyonu sağlayan ilaç olarak TNF- α inhibitörünü göstermiştir (42). Deutschmann ve ark. TNF- α inhibitörü infliksimab ile 10 yıllık mandibular CRMO vakasını başarıyla tedavi ettiğini bildirmiştir. Buna karşın osteomyelitin etkin bir tedavisi olarak TNF- α inhibitörünün belgelenmesi için yapılan araştırmalar yetersizdir (49).

4.3. Güncel Tedavi Yaklaşımları

4.3.1 Biyomateryaller

4.3.1.1 Lokal Antibiyotik Taşıma Sistemleri

Antibiyotiklerin hastalıklı dokularda etkilerini artırmak için cerrahi yolla enfekte bölgeye yerleştirilen biyomateryaller günümüzde osteomyelitin tedavi araçları olarak kullanılmaktadır. Bu biyomateryaller lokal olarak yüksek doz antibiyotik salınımı yaparak mikroorganizmaların minimal inhibisyon konstrasyonunun (MIC) üstüne çıkmakta ve bakteri etkenine sistemik olarak verilen antibiyotikten daha fazla etki etmektedir (92). Bazı antibiyotik taşıma sistemleri olarak polimetil metakrilat (PMMA) boncuklar,

antibiyotik yüklü ara boşluk materyalleri ve antibiyotik yüklü kemik greftleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerin başarıyla uygulanabilmesi için en az bir cerrahi işlem ya da rezorbe olmayan madde kullanımı içeriyorsa, çıkarma prosedürünü de içerecek ikinci bir cerrahi operasyon daha gerekmektedir (49).

İlk olarak Wahlig ve Dingeldein hayvanlar üzerinde yaptıkları araştırmada bazı gentamisin yüklü PMMA biyomateryallerin kullanımı ile enfeksiyon vakaların iyileştiğini rapor etmiştir (92).

K Kanellakopoulou ve, E J Giamarellos-Bourboulis çalışmalarında antibiyotik yüklü ya da antimikrobiyal kemik greftlerinin, biyoçözünabilirlik üstünlük avantajıyla rezorbe olamayan ve iki cerrahi işlem gerektiren PMMA boncuklara oranla daha daha etkili olduğunu savunmuştur (43).

Ji-Hyun Lee ve ark. Antibiyotik yüklü, üç boyutlu (3D) yazıcılarla oluşturulan ara maddelerin spesifik bazı mikroorganizma etkenlerine antibakteriyel etki saptadığını çalışmalarında göstermiştir (53).

Günümüzde lokal antibiyotik taşıma sistemlerinin bir standart olarak osteomyelit tedavisinde kullanılabilirliğini belgelemek açısından yapılan araştırma ve çalışmalar yetersiz ve geliştirilmeye muhtaçtır.

4.3.1.2 Kemik Rejenarasyonu Biyomateryalleri Ve Enfeksiyon Kurutucu Biyomateryaller

Kemik dokusunu ilgilendiren hastalık ve vakaların tedavi yaklaşımı içerisinde biyomateryal kullanımının odak noktasının antimikrobiyal hedefler ya da kemik rejenerasyonu olması gerektiği konusunda tartışmalar mevcuttur (91). İki yöntem de iskeletsel hastalıklarda farklı tedavi aşamalarında ya da kombine tedavi olarak kullanılmaktadır.

Antibiyotik yüklü materyaller dışında, antibakteriyel olarak nanopartiküler gümüş (Ag), magnezyum (Mg) ve altın (Au) kaplamalı implant benzeri biyomateryallerin bakteri kolonizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (76; 77; 95) . Bu konsept ilk olarak Gristina (1987) ve ark. larının çalışmalarıyla ortaya konmuştur ve bu maddelerin immün sistem hücreleriyle olan ilişkilerine bakılmıştır (29).

Samit Kumar Nandi ve ark. yaptıkları hayvan deneylerinde gümüş nanopartikülleri içeren implantların, S. Aureus kaynaklı osteomyelitte S. Aureus odaklı bakteriyel büyümeyi önlediğini raporlamıştır (63).

N.C. Lindfors ve ark. çalışmasında Staphylococcus aureus kökenli osteomyelit vakalarında greft olarak antibakteriyel özelliği kanıtlanmış bioaktif cam S53P4 materyalinin kullanılmasının tedavide iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (55).

N.C. Lindfors ve ark. başka çok merkezli bir çalışmada ise S53P4 bioaktif cam biyomateryalinin 116 kronik osteomyelit hastasında %90'lık iyileşme oranı gösterdiğini bildirmiştir (56).

Fleiter ve ark. ise 20 osteomyelit hastasında yaptıkları çalışmada biyomateryal olarak kullanılan kalsiyum sülfat (Ca-S) ya da kalsiyum fosfat (Ca-P) içeren ya da ikisinin hibrit formülasyonunu içeren peletlerin %80 oranında enfeksiyon kurutucu etki göstererek hastalığı tedavi ettiğini göstermiştir (26).

Osteomyelit tedavisinde kullanılan bu biyomateryaller bütününe, osteomyelit tedavisinde bir standartizasyon olarak kabul edilebilmesi için daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5- Osteomyelite Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Enfekte fraktürler: Osteomyelit tedavi edilmemiş kırıklardan sonra görülebildiği gibi osteomyelit sonrasında da çene kırıkları görülebilir. Genellikle alt çenede daha fazla görülür ve özel ilgi gerektirir (87).

Büyümenin duraklaması: Genç bireylerde çeneler ufaktır ve osteomyelit sökestrleri ciddi deformitelere yol açabilir. Sert doku deformitesi yanı sıra aynı zamanda hastalık geçirmeyen normal tarafın gelişmesi sonucunda da asimetri ortaya çıkar. Ciddi olgularda yumuşak dokudaki skarlar estetik bozukluk oluşturur. Sert ve yumuşak doku rekonstrüksiyonları ile deformiteler ortadan kaldırılmaya çalışılır (87).

Ankiloz: Temporomandibular eklemde olaya katılması sonucunda kemik veya fibröz ankiloz oluşabilir. Mandibulanın büyüme fonksiyonu da buna bağlı olduğu için bu işlevin ortadan kalkması büyüme de kötü yönde engeller. Tek eklem engellendiği zaman asimetri çok belirgindir. Çift taraflı ankilozda ise karakteristik 'kuş yüzü' görünümü ortaya çıkar (87).

Bazen de ekstraartiküler ankiloz olur. Bu durum temporal ile pterygomasseterik kasların fibrozisine bağlı olarak gelişir. Fibröz skar, zigoma ve mandibula ile maksillada premolar/molar bölgesi arasında olabilir. Bu komplikasyon osteomyelitis tedavi edilir edilmez ortadan kaldırılmalıdır çünkü devamında sekonder deformiteler olabilir. Ağız açma hareketleri yeterli değildir; mutlaka skar dokusunun cerrahi olarak eksizyonu yapılmalıdır (62).

Deri skarları: Yetişkinlerde fistüllere bağlı olarak ortaya çıkan cilt skarları 6 ay beklendikten sonra eksize edilmelidir (62).

Sonuç olarak çene kemiklerinin osteomyeliti, erken tanı ile ilerlemeden teşhis edildiğinde etkin bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalık olmasına karşın, kronikleştiği ve sınırsız ilerlediği durumlarda ise patolojik çene

kırıklarına kadar varabilen sıkıntılı süreçleri de beraberinde getirebilen oldukça ciddiye alınması gereken klinik bir tablodur. Bu bölümde, konu hakkındaki güncel tedavi metodları araştırılmış ve meslektaşlarımıza yol gösterici bilgiler derlenmeye çalışılmıştır.

6. Kaynakça

1. Adamo, S., Nilsson, J., Krebs, A., ve diğ. (2018). Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *The British Journal of Dermatology*, 179(4), 959–962. <https://doi.org/10.1111/bjd.16071>
2. Akgül, H. M., Çağlayan, F., Günen Yılmaz, S., & Derindağ, G. (2018). Garre's Osteomyelitis of the Mandible Caused by Infected Tooth. *Case Reports in Dentistry*, 2018, 1409539. <https://doi.org/10.1155/2018/1409539>
3. Alhilali, L., Reynolds, A. R., & Fakhran, S. (2014). Osteoradionecrosis after Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: Differentiation from Recurrent Disease with CT and PET/CT Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 35(7), 1405–1411. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3879>
4. Alpert, B., Colosi, T., von Fraunhofer, J. A., & Seligson, D. (1989). The in vivo behavior of gentamicin-PMMA beads in the maxillofacial region. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 47(1), 46–49. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(89\)90123-7](https://doi.org/10.1016/0278-2391(89)90123-7)
5. Arij, Y., Izumi, M., Gotoh, M., ve diğ. (2008). MRI features of mandibular osteomyelitis: practical criteria based on an association with conventional radiography features and clinical classification. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 105(4), 503–511. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.04.029>
6. Aronson, J., Garvin, K., Seibert, J., Glasier, C., & Tursky, E. A. (1992). Efficiency of the bone scan for occult limping toddlers. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 12(1), 38–44.
7. Aslan Özçakar, B., & Kutlay, Ş. (2003). SAPHO Sendromu. *Türkiye Klinikleri J PM&R*, 3(107), 16.

8. Baltensperger, M., Grätz, K., Bruder, E., Lebeda, R., Makek, M., & Eyrich, G. (2004). Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 32(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2003.07.008>
9. Baltensperger, M., & Eyrich, G. (2009). *Osteomyelitis of the Jaws* (M. Baltensperger & G. Eyrich (ed.)). Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-540-28766-7>
10. Baratti-Mayer, D., Pittet, B., Montandon, D., Bolivar, I., Bornand, J.-E., Hugonnet, S., Jaquinet, A., Schrenzel, J., & Pittet, D. (2003). Noma: an infectious disease of unknown aetiology. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(7), 419–431. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00670-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00670-4)
11. Bayırlı, G. (1994). RÖNTGEN IŞINLARI VE DİŞHEKİMLİĞİNDE UYGULAMALAR. İstanbul Üniversitesi Yayınları.
12. Buch, K., Thuesen, A. C. B., Brøns, C., & Schwarz, P. (2019). Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcified Tissue International*, 104(5), 544–553. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0495-0>
13. Bulut, G., Bayram, Y., Bulut, M. D., Garça, M. F., & Bayram, İ. (2017). Mandibular Actinomyces Infection Mimicking a Malignancy: Case Report. *Türk Patoloji Dergisi*, 33(3), 256–258. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2014.01276>
14. Carmony, B., Bobbitt, T. D., Rafetto, L., & Cooper, E. P. (2000). Recurrent mandibular pain and swelling in a 37-year-old man. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 58(9), 1029–1033. <https://doi.org/10.1053/joms.2000.8746>
15. CASTELLI, W. (1963). Vascular architecture of the human adult mandible. *Journal of Dental Research*, 42, 786–792. <https://doi.org/10.1177/00220345630420030701>
16. Cierny, G. 3rd, Mader, J. T., & Penninck, J. J. (2003). A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 414, 7–24. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000088564.81746.62>
17. Cohen, L. (1959). Methods of investigating the vascular architecture of the mandible. *Journal of Dental Research*, 38, 920–931. <https://doi.org/10.1177/00220345590380052201>

18. Çöloğlu, S. A. (2007). Oral Patoloji “Ağız Patolojisi”. Yeditepe Üniversitesi Yayınları.
19. Coviello, V., & Stevens, M. R. (2007). Contemporary concepts in the treatment of chronic osteomyelitis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 19(4), 523–534, vi. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.07.001>
20. Crépin, S., Laroche, M.-L., Sarry, B., & Merle, L. (2010). Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(6), 547–554. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0822-5>
21. Douglass, G. D., & Trowbridge, H. O. (1993). Chronic focal sclerosing osteomyelitis associated with a cracked tooth. Report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 76(3), 351–355. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90267-8](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90267-8)
22. Erişen, M., Ak, G., & Bayar, Ö. (2014). GARRE OSTEOMYELITİ: BİR OLGU SUNUMU. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(3), 49–53. <https://doi.org/10.17567/dfd.52303>
23. Felek, S. (2000). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi.
24. Feng, Z., Chen, X., Cao, F., Lai, R., & Lin, Q. (2015). Osteomyelitis of Maxilla in Infantile With Periorbital Cellulitis: A Case Report. *Medicine*, 94(40), e1688. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001688>
25. Firinu, D., Garcia-Larsen, V., Manconi, P. E., & Del Giacco, S. R. (2016). SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Current Rheumatology Reports*, 18(6), 35. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0583-y>
26. Fleiter, N., Walter, G., Bösebeck, H., ve diğ. (2014). Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone & Joint Research*, 3(7), 223–229. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.37.2000301>
27. Fleming, H. (1925). OSTEOMYELITIS OF THE SKULL. *California and Western Medicine*, 23(8), 985–988.

28. Grime, P. D., Bowerman, J. E., & Weller, P. J. (1990). Gentamicin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) beads in the treatment of primary chronic osteomyelitis of the mandible. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 28(6), 367–374. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(90\)90033-h](https://doi.org/10.1016/0266-4356(90)90033-h)
29. Gristina, A. G., Naylor, P., & Myrvik, Q. (1988). Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Medical Progress through Technology*, 14(3–4), 205–224.
30. Gupta, R., Garg, M., Gupta, A. K., & Anand, C. (2014). Tuberculous osteomyelitis of the maxilla: A rarest of rare case report. *Çinde National journal of maxillofacial surgery (C. 5, Sayı 2, ss. 188–191)*. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.154833>
31. Haeffs, T. H., Scott, C. A., Campbell, T. H., Chen, Y., & August, M. (2018). Acute and Chronic Suppurative Osteomyelitis of the Jaws: A 10-Year Review and Assessment of Treatment Outcome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 76(12), 2551–2558. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.05.040>
32. Hakim, S. G., Bruecker, C. W. R., Jacobsen, H. C., ve diğ. (2006). The value of FDG-PET and bone scintigraphy with SPECT in the primary diagnosis and follow-up of patients with chronic osteomyelitis of the mandible. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(9), 809–816. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.03.029>
33. Handschel, J., Brüssermann, S., Deprich, R., ve diğ. (2007). [Evaluation of hyperbaric oxygen therapy in treatment of patients with osteomyelitis of the mandible]. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG*, 11(5), 285–290. <https://doi.org/10.1007/s10006-007-0073-5>
34. Harorlı, A. (2015). Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi.
35. Hekimsoy, İ., Arın, M., & Sözeri, B. (2017). Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit. *Çinde Güncel Pediatri (C. 15, ss. 25–37)*. Bursa Uludağ Üniversitesi. <https://doi.org/10.4274/jcp.52724>
36. Hofmann, S R, Schwarz, T., Möller, J. C., ve diğ. (2011). Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 141(3), 317–327. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.08.012>

37. Hofmann, Sigrun Renate, Kubasch, A. S., Range, U., ve diğ. (2016). Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rheumatology International*, 36(6), 769–779. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3466-7>
38. Hogan, A., Heppert, V., & Suda, A. (2013). Osteomyelitis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 133. <https://doi.org/10.1007/s00402-013-1785-7>
39. Holly, D., Jurkovic, R., & Mracna, J. (2009). Condensing osteitis in oral region. *Bratislavské lekárske listy*, 110, 713–715.
40. https://line.17qq.com/articles/eattswuax_p7.html
41. <https://radiopaedia.org/cases/chronic-mandibular-osteomyelitis-with-large-sequestrum>
42. Kaiser, D., Bolt, I., Hofer, M., ve diğ. (2015). Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 13, 25. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0023-y>
43. Kanellakopoulou, K., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2000). Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs*, 59(6), 1223–1232. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059060-00003>
44. Kannan, S. K., Sandhya, G., & Selvarani, R. (2006). Periostitis ossificans (Garré's osteomyelitis) radiographic study of two cases. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 16(1), 59–64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00630.x>
45. Karjodkar, F. (2009). *Textbook of Dental and Maxillofacial Radiology*, 2nd Edition. 480–492.
46. Kikuchi, T., Fujii, H., Fujita, A., Sugiyama, T., & Sugimoto, H. (2018). Mandibular Osteitis Leading to the Diagnosis of SAPHO Syndrome. *Case Reports in Radiology*, 2018, 9142362. <https://doi.org/10.1155/2018/9142362>
47. Koenig, L. J. (2011). *Diagnostic Imaging: Oral and Maxillofacial*. İçinde Elsevier. https://books.google.co.uk/books?id=t_5pAAAAMAAJ
48. Koorbusch, G. F., Deatherage, J. R., & Curé, J. K. (2011). How can we diagnose and treat osteomyelitis of the jaws as early as possible? *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 23(4), 557–567, vii. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.07.011>

49. Krakowiak, P. A. (2011). Alveolar osteitis and osteomyelitis of the jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 23(3), 401–413. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.04.005>
50. Kramer, K. L., Stock, M., & Winter, M. (1994). KLİNİK KILAVUZU - ORTOPEDİ Muayene Tamı Tedavi Acil Kılavuzu (Ü. Ünlü (ed.)). Yüce Yayınevi.
51. Laskin, D. M. (1985). *Oral and Maxillofacial Surgery (Volume 2)*. The C.V.Mosby Company.
52. Leclair, N., Thörmer, G., Sorge, I., Ritter, L., Schuster, V., & Hirsch, F. W. (2016). Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *PloS One*, 11(1), e0147523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147523>
53. Lee, J.-H., Baik, J.-M., Yu, Y. ve diğ. (2020). Development of a heat labile antibiotic eluting 3D printed scaffold for the treatment of osteomyelitis. *Scientific Reports*, 10(1), 7554. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64573-5>
54. Lew, D. P., & Waldvogel, F. A. (1997). Osteomyelitis. *The New England Journal of Medicine*, 336(14), 999–1007. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361406>
55. Lindfors, N. C., Hyvönen, P., Nyssönen, M., Kirjavainen, M., Kankare, J., Gullichsen, E., & Salo, J. (2010). Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. *Bone*, 47(2), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.05.030>
56. Lindfors, N., Geurts, J., Drago, L., ve diğ. (2017). Erratum: Antibacterial Bioactive Glass, S53P4, for Chronic Bone Infections - A Multinational Study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 971, 115–116. https://doi.org/10.1007/5584_2017_13
57. Lucchesi, L., & Kwok, J. (2008). Long term antibiotics and calcitonin in the treatment of chronic osteomyelitis of the mandible: case report. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 46(5), 400–402. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.09.007>
58. Mader, J. T., Shirliff, M. E., Bergquist, S. C., & Calhoun, J. (1999). Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 360, 47–65. <https://doi.org/10.1097/00003086-199903000-00008>
59. Mansfield, M. J., Sanders, D. W., Heimbach, R. D., & Marx, R. E. (1981). Hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association : 1965)*, 39(8), 585–589.

60. Masters, E. A., Trombetta, R. P., de Mesy Bentley, K. L., ve diğ. (2019). Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy”. *Bone Research*, 7, 20. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
61. Montonen, M., & Lindqvist, C. (2003). Diagnosis and treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 15(1), 69–78. [https://doi.org/10.1016/S1042-3699\(02\)00073-0](https://doi.org/10.1016/S1042-3699(02)00073-0)
62. Moore, U. J. (2011). *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* (6. baskı). Wiley-Blackwell.
63. Moose, S., & Marshall, K. (1984). *Textbook of oral and maxillofacial surgery* (G. Kruger (ed.)). St.Louis: The C.V Company.
64. Mufeed, A., V.J., R., Anwar, S., K.R., A., & Ahmed, A. (2017). Actinomycotic osteomyelitis of the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 29(2), 166–169. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2016.10.005>
65. Nandi, S. K., Shivaram, A., Bose, S., & Bandyopadhyay, A. (2018). Silver nanoparticle deposited implants to treat osteomyelitis. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 106(3), 1073–1083. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33910>
66. Obel, G., Krogdahl, A., Thygesen, T., & Godballe, C. (2013). Juvenile mandibular chronic osteomyelitis: 3 cases and a literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 71(2), 305–309. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.02.013>
67. Ohara, N., Tominaga, O., Uchiyama, M., Nakano, H., & Muto, T. (1998). Primary iliopsoas abscess successfully treated by ultrasonographically guided percutaneous drainage. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 3(4), 221–224. <https://doi.org/10.1007/s007760050046>
68. Oto, M. (2008). Kronik osteomyelit’te tanı ve medikal - cerrahi tedavi Kombinasyonunun değeri. *İçinde Pamukkale Tıp Dergisi* (ss. 50–58). Pamukkale Üniversitesi.
69. Özaksoy, F., & Konukman, E. (1972). AĞIZ HASTALIKLARI. *Yelken Matbaacılık*.
70. Özbayrak, T. (1990). *Diş Hekimliği Cerrahisi*.

71. Özcan, İ. (2017). *Diş Hekimliğinde Radyolojinin Esasları*. İstanbul Tıp Kitabevleri.
72. Öztürk, D. N., & Karaca, İ. R. (2016). ÇENELERDE GÖRÜLEN OSTEOMİYELİT. *İçinde Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* (ss. 164–169). Atatürk Üniversitesi. <https://doi.org/10.17567/ataunidfd.290733>
73. Parsons, B., & Strauss, E. (2004). Surgical management of chronic osteomyelitis. *American Journal of Surgery*, 188(1A Suppl), 57–66. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00292-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00292-7)
74. Rajkumar, G. C., Hemalatha, M., Shashikala, R., & Kumar, D. V. (2010). Recurrent chronic suppurative osteomyelitis of the mandible. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 21(4), 606–608. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.74229>
75. Regezi, J., Sciubba, J., & Jordan, R. (2016). *Oral Pathology - 7th Edition* (2. baskı). WB. Saunders Company. <https://www.elsevier.com/books/oral-pathology/regezi/978-0-323-29768-4>
76. Robinson, D. A., Griffith, R. W., Shechtman, D., Evans, R. B., & Conzemius, M. G. (2010). In vitro antibacterial properties of magnesium metal against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Acta Biomaterialia*, 6(5), 1869–1877. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.10.007>
77. Schierholz, J. M., Lucas, L. J., Rump, A., & Pulverer, G. (1998). Efficacy of silver-coated medical devices. *The Journal of Hospital Infection*, 40(4), 257–262. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(98\)90301-2](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(98)90301-2)
78. Schuknecht, B., & Valavanis, A. (2003). Osteomyelitis of the mandible. *Neuroimaging Clinics of North America*, 13(3), 605–618. [https://doi.org/10.1016/s1052-5149\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/s1052-5149(03)00044-3)
79. Sevim, S., Cesur, S., Ataman-Hatipoglu, C., ve diğ. (2017). Skin and Soft Tissue Infection and Osteomyelitis Due to *Salmonella enteritidis*: A Case Report/ *Salmonella enteritidis*'e Bağlı Deri ve Yumusak Doku Enfeksiyonu ve Osteomyelit: Bir Olgu Sunumu. *KLİMİK Journal*, 30, 93+.
80. Suei, Y., Taguchi, A., & Tanimoto, K. (2005). Diagnosis and classification of mandibular osteomyelitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 100(2), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.11.006>

81. Tellez-Rodriguez, J., Lopez-Fernandez, R., Rodriguez-Jurado, R., Moreno-Sandoval, H. N., Martinez-Perez, F., & Gonzalez-Barrios, J. A. (2016). Mycobacterium tuberculosis as a cause of mandibular osteomyelitis in a young woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 10(1), 366. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1118-x>
82. Theologie-Lygidakis, N., Schoinohoriti, O., & Iatrou, I. (2011). Surgical management of primary chronic osteomyelitis of the jaws in children: a prospective analysis of five cases and review of the literature. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 15(1), 41–50. <https://doi.org/10.1007/s10006-010-0248-3>
83. Thygesen, T., gudmundsson, thomas, & torkov, peter. (2017). Diagnosis and treatment of osteomyelitis of the jaw: – a systematic review of the literature. *Journal of dentistry and oral disorders*, 3, 1-12,1066. <https://doi.org/10.26420/jdentoraldisord.2017.1066>
84. Tice, A. D., Hoaglund, P. A., & Shoultz, D. A. (2003). Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *The American Journal of Medicine*, 114(9), 723–728. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00231-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00231-6)
85. Topazian, R. G. (1994). *Oral and Maxillofacial Infections* (3. baskı). Saunders.
86. Turek, S. (1980). *ORTOPEDİ İLKELERİ VE UYGULAMALARI* (R. Ege (ed.)). Yargıçoğlu Matbaası.
87. Türker, M., & Yücetaş, Ş. (2004). *AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ* (3. baskı). Özyurt Matbaacılık.
88. Urade, M., Noguchi, K., Takaoka, K., Moridera, K., & Kishimoto, H. (2012). Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible successfully treated with pamidronate: a long-term follow-up report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(4), e9-12. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.02.017>
89. van de Meent, M M, Pichardo, S. E. C., Appelman-Dijkstra, N. M., & van Merkesteyn, J. P. R. (2020). Outcome of different treatments for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a systematic review of published papers. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 58(4), 385–395. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.01.012>

90. van de Meent, Marieke M, Wetselaar-Glas, M. J. M., Fiocco, M., Appelman-Dijkstra, N. M., & van Merkesteyn, J. P. R. (2019). Non-surgical treatment of adults with chronic diffuse sclerosing osteomyelitis/tendoperiostitis of the mandible. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 47(12), 1922–1928. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.11.020>
91. van Gestel, N. A. P., Gabriels, F., Geurts, J. A. P., ve diğ. (2019). The Implantation of Bioactive Glass Granules Can Contribute the Load-Bearing Capacity of Bones Weakened by Large Cortical Defects. *Materials (Basel, Switzerland)*, 12(21). <https://doi.org/10.3390/ma12213481>
92. Wahlig, H., Dingeldein, E., Bergmann, R., & Reuss, K. (1978). The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 60-B(2), 270–275. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.60B2.659478>
93. White, S. C., & Pharoah, M. J. (2014). *Oral radiology: principles and interpretation* (7. baskı, C. 7). Mosby/Elsevier.
94. White, T. D., Black, M. T., & Folkens, P. A. (2012). *Skull. İçinde Human Osteology*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374134-9.50004-0>
95. Zhao, Y., Tian, Y., Cui, Y., Liu, W., Ma, W., & Jiang, X. (2010). Small molecule-capped gold nanoparticles as potent antibacterial agents that target Gram-negative bacteria. *Journal of the American Chemical Society*, 132(35), 12349–12356. <https://doi.org/10.1021/ja1028843>



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 14

**Gıda Zehirlenmelerine ve Hastalıklara Sebep Olan
Salmonella Bakterisinin Tespiti (Tuğba Özer)**

Gıda Zehirlenmelerine ve Hastalıklara Sebep Olan Salmonella Bakterisinin Tespiti

Tuğba Özer

Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü,
34220 İstanbul/Türkiye,
E-mail: dr.tugbaozer@gmail.com

1. Giriş

Dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden ikincisi *Salmonella*, *Listeria* ve *E. coli O157:H7* gibi patojenler tarafından kontamine olan gıdaların tüketilmesinden kaynaklanan hastalıklardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, *Salmonella* ishali hastalıkların temel nedenlerinden biridir ve gıda kaynaklı patojenik bakteriler arasında en yaygın görülen bakteridir. *Salmonella*'nın yılda 155.000 kişinin ölümüne ve 80.3 milyonu gıda kaynaklı olmak üzere 93.8 milyon kişinin hastalığa yakalanmasına neden olduğu tahmin edilmektedir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) *Salmonella* yılda yaklaşık 1,2 milyon kişinin hastalığa yakalanmasına ve 450 kişinin ölümüne, 365 milyon dolar tıbbi maliyete, ve toplam 3,66 milyar dolar ekonomik kayıba neden olmaktadır. Çin'de ise kümes hayvanları ürünlerinin tüketilmesine bağlı olarak *Salmonella* her yıl 3 milyondan fazla kişinin zehirlenmesine yol açmaktadır. Gıdalarda *Salmonella* kontaminasyonu için belirli kurallar uygulanmasına rağmen, *Salmonella* enfeksiyonu hala dünya çapında önemli bir sorun teşkil etmektedir. 2.500 tür *Salmonella* bakterileri arasında A.B.D'de salgınlara neden olan en yaygın *Salmonella* serotipi olarak *Enteritidis* (%26,73) ve *Typhimurium* (%13,04) görülmektedir. Aynı şekilde, Avrupa Birliği ülkelerinde insanlarda görülen *Salmonella* enfeksiyonunun yaklaşık %80'ininden *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium*'un sorumlu olduğu gözlemlenmiştir [2, 3]. *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium* ise daha çok kümes hayvanları etlerinde görülmektedir [4]. *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium* taşıyan çiftlik hayvanları nadiren semptom gösterdiğinden bu bakterileri tespit etmek imkansız hale gelmektedir. Bu patojenler doğal yaşam alanları dışında da hayatta kaldığından dolayı meyve ve sebze gibi gıdalar enfekte olan hayvanların dışkıları ile kontamine olma riski vardır. Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktası (HACCP) gibi önlem alıcı yaklaşımlar ile gıda işleme, hazırlama ve saklama işlemleri sırasında patojenlerin hayatta kalması önemli ölçüde önlenmeye çalışılmaktadır [5]. Buna ek olarak, 9 Ekim 2018 Salı tarihli 30560 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğe göre 29/12/2011 tarihli ve 28157 3 üncü mükerrer sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi

Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliğinin EK-1 Gıda Güvenilirliği Kriterleri başlıklı listesinin 1.3.3 satırı ‘damızlık tavuk (*Gallus gallus*) sürülerinden, yumurtacı tavuklardan, broillerden ve damızlık ve etlik hindi sürülerinden elde edilen çiğ etin 25 gramında veya mL’de *Salmonella Enteritidis* ve *Salmonella Typhimurium* bulunmayacak’ şeklinde değiştirilmiştir.

Gıdaların üretim aşamasından paketlenme safhasına kadar olan gıda kalite kontrolleri ürünün satışa sunulması için önem arz etmektedir. Gıda ürünlerini piyasaya sürmeden önce gıda güvenliğini sağlamak için *Salmonella*’nın tayin edilmesinde güvenilir ve etkili yöntemler kullanmak gıda kaynaklı patojen salgınlarının önlenmesi yönünden önem arz etmektedir. Günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) [6] ve Uluslararası Standartlar Örgütü (ISO) [7] tarafından geliştirilen geleneksel kültür bazlı yöntemler, hükümet yetkilileri ve gıda endüstrileri tarafından *Salmonella* tespiti için “gold standart yöntemi” olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Geleneksel kültür bazlı yöntemde ilk olarak besi yerine kültür ekimi yapılmakta ve daha sonra koloni sayma yöntemi kullanılmaktadır [8]. *Salmonella*’nın gıdalarda tespiti için ön zenginleştirme, seçici zenginleştirme, selektif katı besiyerine sürme, ve arkasından biyokimyasal veya serolojik testler ile elde edilen sonuçların doğrulamasının yapılması gerekmektedir [9]. Bu yöntem ucuz ve basit olmasına rağmen, kültür bazlı yöntemlerle patojenin ön izolasyonu 2-4 gün ve izole edilen türün serolojik testlerle doğrulamasının yapılması için ise bu süreye ek olarak 4-6 gün gereklidir [10]. Ayrıca, gıda örneklerinde patojenlerin az miktarda bulunması ve homojen olarak dağılmaması, ortamda bulunan diğer bakterilerin girişim yapması kültür sonuçlarının doğru olarak elde edilememesine sebep olmaktadır. Test edilen gıdalardaki hasar görmüş ya da canlı fakat kültürlenemeyen patojenlerin miktarı kültür bazlı yöntemlerle tayin edilememektedir [11]. Kültürlenemeyen bakteriler gıda örneklerinde canlı hücrelerin sayısının gerçekte olandan daha az sayıda tespit edilmesine sebep olmaktadır veya bakterinin izolasyonunu imkansız hale getirmektedir [12]. Bakterilerin canlı fakat kültürlenememe durumu, bakterilerin bulunduğu ortamın uygun sıcaklık, pH ve tuzluluk oranına sahip olmaması ve yeterli besiyeri olmaması gibi çeşitli stresli koşullardan dolayı gıda örneklerinde yaygın olarak görülmektedir [13]. Pek çok gıdanın bozulabilir doğaya sahip olması ve raf ömrünün sınırlı olması nedeniyle kültür bazlı yöntemler patojen tayininde yetersiz kalmaktadır. Geleneksel kültür temelli yöntemler *Salmonella* tayininde yeterli hassasiyette sonuç vermesine rağmen; analiz süresi çok uzundur, uzun prosedürler gerektirir ve seçiciliği az olduğundan *Salmonella* serotiplerini birbirinden ayırt edememektedir. Dolayısıyla, geleneksel kültür temelli yöntemler gıda numunelerinde Türk Gıda Kodeksi’ne uygun olarak *Salmonella Typhimurium* ve *Salmonella Enteritidis* patojenlerinin çiğ kanatlı eti ve hazırlanmış kanatlı eti karışımlarında kantitatif tayinde yetersiz kalmaktadır. Kültür bazlı testlerin bu

dezavantajlarından dolayı alternatif olarak nükleik asit temelli ve bakteriyofaj temelli yöntemler kullanılmaktadır.

2. Salmonella Tespiti İçin Kullanılan Yöntemler, Avantajları ve Dezavantajları

2.1. Salmonella tespiti için kullanılan geleneksel yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) patojenik mikroorganizmaları tespit etmek için kullanılan nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden en yaygın olanıdır [14]. *Salmonella* klasik PCR, gerçek zamanlı PCR, çoklu PCR ve ters transkriptaz PCR (RT-PCR), bazen de immünomagnetik ayırma gibi diğer tekniklerle birlikte kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemler kümes hayvanları, kümes hayvanları ürünleri ve yemlerde *Salmonella*'nın tespiti ve karakterizasyonunda kullanılmaktadır [15-17]. Standart PCR bazlı yöntemler diğer geleneksel yöntemlere göre daha hızlı olmasına rağmen, ölü hücrelerin DNA'sı ile canlı hücrelerin DNA'sı arasında ayırım yapamadıklarından bu yöntemler tek başına yeterli olmamaktadır [18]. Ayrıca klasik PCR testleri ile patojenlerin kantitatif tayinini yapılamamaktadır ve patojen analizlerinin yapılması için termocycler gibi pahalı cihazlar gerektirmektedir [19]. Gıda örneklerinde patojen miktarının belirlenmesi için kantitatif gerçek zamanlı PCR (qPCR) tekniği ile son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Nugraha ve ark. 25 farklı balık ürünüde *Salmonella*'nın tayinini qPCR yöntemi ile değerlendirmiştir [20]. Bu yöntemin dezavantajı, gıdalarda ulusal ve uluslararası mevzuat gerekliliklerini yerine getirmek için qPCR yöntemine başlamadan önce birkaç saat süren zenginleştirme adımını gerektirmesidir [21, 22]. Ayrıca qPCR testi pek çok patojenin tayininde ve gıda kaynaklı olan hastalıkların teşhisinde kullanılan açık ve anlaşılır bir yöntem olmasına rağmen, uzmanlık gerektiren işlemlere sahiptir ve bu işlemler için gerekli olan cihazların maliyeti çok yüksektir. Çoklu PCR yöntemleri ise analizlerin doğruluğunu artırmak ve analiz süresini kısaltmak için tek bir örnekte birden fazla patojenin aynı anda tek bir reaksiyon ile tayin edilmesine olanak tanımaktadır [23]. Ren ve ark., tavuk eti, yumurta, marul, ve papaya örneklerinde *S. enteritidis* ve *S. typhimurium* patojenlerinin eş zamanlı tayini için çoklu gerçek zamanlı rekombinaz polimeraz amplifikasyonu yöntemi kullanmışlardır [23]. Bu yöntem düşük tayin sınırına (10 CFU/25 g) sahip olmasına rağmen; DNA ekstraksiyonu, *Salmonella*-spesifik oligonükleotit iki set primer ve probun sekanslarının dizaynı, tamponlanmış peptonlu suda 4 saat boyunca zenginleştirme gibi işlemler gerektirdiğinden dezavantajlıdır. Diğer bir çalışmada, Heymans ve ark., çoklu kantitatif PCR testi ile kümes hayvanları, yumurta, süt tozu, balık, yemlerde *Salmonella Typhimurium* ve *Salmonella Enteritidis* tayin edilmiştir [24]. PCR ile elde edilen tayin sınırı klasik kültür yöntemleri ile elde edilen tayin sınırıyla benzerlik göstermiştir.

Önerilen yöntemle gıda örneklerinde 10 CFU/25g *Salmonella* tayini yapılabildiği görülmüştür. Geleneksel kültür yöntemi ile 48 saatte elde edilen sonuçlara çoklu kantitatif PCR yöntemi ile 24 saatte ulaşılsa da bu analiz süresi çok uzundur.

Son yıllarda canlı hücreleri tespit etmek için canlılık PCR (v-PCR) testi olarak adlandırılan yeni bir moleküler teknik geliştirilmiştir [25-27]. Bu teknikte PCR veya qPCR ile etidyum monoazid (EMA) veya propidyum monoazid (PMA) gibi boyalar birlikte kullanılmaktadır. Herhangi bir DNA amplifikasyonu uygulanmadan önce, hücreler EMA veya PMA ile boyanır. Daha sonra hücreler ışığa maruz bırakılarak bu boyalar DNA'ya kovalent bağ ile bağlanarak PCR amplifikasyonunun inhibisyonu meydana gelir. Zhai ve ark., qPCR ile PMA kullanarak canlı *Salmonella* türlerini eş zamanlı tayini için bir test geliştirmiştir [28]. Bu çalışmada geliştirilen yöntem test edilen tüm suşlara %100 seçicilik göstermiştir. Ayrıca ölü ve canlı hücreleri PMA ile ayırt edebildiği görülmüştür. 6 saat Luria-Bertani besiyerinde zenginleştirme adımından sonra et örneğine *Salmonella* inokülasyonu yapılarak geliştirilen testin tayin sınırı 2,4 CFU/mL olarak elde edilmiştir. Tayin sınırının düşük olmasına rağmen bu yöntem 6 saat süren zenginleştirme adımı gerektirdiğinden analiz süresi çok uzundur. Bunun yanı sıra hücre konsantrasyonu, tuz konsantrasyonu ve pH da v-PCR sonuçlarını etkilemektedir. Rutin kalite kontrol uygulamalarında v-PCR tekniğinin etkili olmamasının sebebi arka planda bulunan ölü mikroorganizmaların yanlış pozitif sinyallere sebep olmasıdır [29]. Gıda matriksinin doğasından kaynaklanan inhibisyon sorunlarını ortadan kaldırmak için klasik PCR ve qPCR yöntemlerine ek olarak immünopresipitasyon basamağı gerekmektedir. Hyeon ve ark., immünomagnetik ayırma (IMS), çoklu yer değiştirme amplifikasyonu (MDA) ve gerçek zamanlı PCR tekniklerini birleştirerek kümes hayvanlarının çevresel örneklerinde *Salmonella* tespit etmişlerdir [30]. Patojen içermeyen kümes hayvanlarına patojen aşılması yapılarak farklı kültür zenginleştirme süreleri uygulanarak IMS-MDA gerçek zamanlı PCR yöntemi ile tayin sınırları tespit edilmiştir. Bu yöntemle 0, 4 ile 6, ve 8 saat kültür zenginleştirme süresi sonucunda sırasıyla tayin sınırları 10, 1 ve 0,1 CFU/g *Salmonella* elde edilmiştir. Elde edilen sonuçların doğrulaması geleneksel kültür bazlı yöntemle yapılmış olup yanlış negatif sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bunun sebebinin örneklerdeki *Salmonella* miktarının çok düşük seviyede olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, manyetik boncuk-*Salmonella* kompleks oluşumu için 30 dk inkübasyon, inkübasyondan sonra komplekslerin manyetik partikül yoğunlaştırıcı kullanılarak süspansiyondan manyetik olarak ayrılması ve 3 kez yıkanması gibi aşamaları gerektirdiğinden hem zaman alan hem de maliyetli bir yöntemdir.

PCR temelli tekniklerin gıda örneklerindeki patojenlerin kantitatif tayininde yetersiz kalmasının temel sebebi canlı ve cansız hücrelerin her ikisinde de DNA bulunduğundan canlı ve ölü hücreler arasında ayırım yapamamasıdır. Buna ek olarak, matris bileşenleri ile (et ve sütteki lipitler ve proteinler, sebze ve meyvelerdeki polisakkaritler ve polifenoller) amplifikasyon reaksiyonlarının inhibe olması veya örneklerdeki hedef nükleik asit dizilerinin bozulması sonucu PCR temelli tekniklerin çok sık yanlış-negatif ya da yanlış-pozitif sonuçlar verdiği görülmüştür [31]. Örnekler arasında çapraz kontaminasyon da gözlenebilir. Bir diğer önemli problem, gıda örneklerinde PCR inhibitörlerinin varlığıdır. Bu tür bir inhibisyon, zenginleştirme besi yerinin doğasından da kaynaklanabilir [32]. Bu nedenle, temizleme yöntemleri kullanılarak veya PCR reaksiyonunu güçlendirici eklemeler yapılarak bu sorunlar en aza indirilebilir [33]. Günümüzde, PCR inhibisyonunu tespit etmek için dahili amplifikasyon kontrolleri örnek hazırlamada ve temizleme adımlarının etkinliğini ölçmede rutin olarak kullanılmaktadır [34]. DNA ekstraktından inhibitörlerin uzaklaştırılması veya bakterilerin numunelerden ayrılması bu soruna çözüm olarak düşünülmektedir. Örnek hazırlama, filtrasyon, santrifüj, enzimle muamele etme, örnek seyreltme, deterjan veya organik çözücüler kullanma ve immünomanyetik ayırma gibi yöntemlerle ilgili pek çok çalışma ortaya koyulmuştur [35, 36]. Nükleik asit temelli PCR ve qPCR teknikleri *Salmonella* tayininde seçicilik, hassaslık ve kültür yöntemlerine göre daha kısa sürede sonuç verme gibi avantajlara sahip olmasına rağmen, bu tekniğin patojen tayininde uygulanabilmesi için uzman personel, pahalı termocycler cihazı, ve güç kaynağı gerekli olduğundan yerinde uygulama yapmaya izin vermemektedir [37]. Sonuç olarak, eğer gıda işletmeleri/fabrikalarının kendilerine ait laboratuvarı yoksa uzun süren PCR prosedürlerine ek olarak analiz edilecek örneklerin PCR analizi yapılacak yerlere taşınması da zaman kaybına sebep olmaktadır [38]. PCR tekniği ile örneklerdeki patojen miktarı tayini çok uzun süren bir işlemdir. Buna ek olarak, ölü ve canlı bakteri hücrelerini ayırt edemediğinden hatalı sonuç vermektedir. Bunun sonucunda da yanlış pozitif sonuçlara sebep olmaktadır [39].

Yukarıda bahsedilen PCR yöntemlerine alternatif olarak faj amplifikasyon testi ile birlikte kullanılan qPCR yöntemleri de gıdalarda patojen tayininde kullanılmaktadır. Bakteriyofajlar, bakterileri enfekte eden virüslerdir ve patojen tespiti için kullanılmaktadır. Ayrıca, litik döngüleri genellikle 1-2 saat sürer ve hücre içindeki çoğalmaları, tayin sürelerinin kısaltılmasını sağlayan bir "zenginleştirme" adımı olarak görev yapar [40, 41]. Garrido-Maestu ve ark., *Salmonella* bakteriyofajı vB_SenS_PVP-SE2 ile birlikte qPCR tekniğini tavuk örneklerindeki canlı *S. Enteritidis* tespit etmek için kullanmıştır [42]. Bakteriyofajların patojen aşılınmış tavuk örneklerine eklenmesinden 10 saat sonra 18 CFU/25 g canlı *S. Enteritidis* tayin edilebildiği görülmüştür. Bu metot DNA ekstraksiyonu ve qPCR analizi

gerektirdiğinden maliyeti yüksektir ve analiz süresi uzundur. Ayrıca, fajların stabilitesinin ve etkisinin korunması için uygun saklama koşullarına sahip ortamın olması gereklidir.

Gıdalarda *Salmonella* tespitinde PCR bazlı yöntemlere alternatif olarak enzime bağlı immün test (ELISA) yöntemleri uygulanmaktadır [43]. ELISA, örneklerdeki bakterileri o numunede bulunan antijen veya antikorların enzim kullanılarak tespit edilmesine dayalı olan bir immunolojik yöntemdir. Zenginleştirme ve saflaştırma basamakları gerektirdiğinden bu yöntemle yapılan analizlerin süresi uzundur. ELISA testleri ticari hazır kit olarak satılmaktadır [44]. Üre ve ark., Kars yöresinde kaz yetiştirilen işletmelerden alınan kan serum örneklerinde *Salmonella Enteritidis* antikorlarının varlığını ELISA yöntemi ile araştırmıştır [45]. Yapılan bu çalışmada, Kars yöresinden alınan 315 kazın kan serumu *S. Enteritidis* antikorları yönünden ticari ELISA kiti (*Salmonella Enteritidis* Antikor Test Kiti, Idexx, A.B.D) ile test edilmiş ve analiz edilen örneklerin 16'sı (%5,07) *S. Enteritidis* antikorları yönünden pozitif saptanmıştır. Bu yöntemde örnek matrisinde bakterinin izolasyonu için santrifüj yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca, ELISA testi ile pozitif veya negatif şeklinde sonuç elde edilmekte olup kantitatif bir sonuç elde edilememektedir. Diğer bir çalışmada, Febo ve ark., toplam 84 adet gıda örneğinde (et, yumurta, yem, un) hem resmi ISO 6579:2002 [46] yöntemiyle hem de ELISA testi ile *Salmonella enterica* serotipi *Typhimurium* ATCC 14028 antijen varlığını araştırmıştır [47]. Gıda örneklerine 10^2 CFU/g konsantrasyonunda hedef patojen aşılması yapılarak patojenin inkübasyonu için 48 saat boyunca bekletilmiştir. Daha sonra gıda numunelerinde *S.Typhimurium* patojeninin pozitif ya da negatif sonuç verdiğine bakılmıştır. ELISA testinde kullanılan enzim bağlı (horseradish peroksidaz) monoklonal antikorlar, *S. aureus* ATCC 25923 ile çapraz reaksiyon göstermiştir. Bu çalışmada geliştirilen ELISA yöntemi ISO 6579:2002 standart yöntemiyle benzer sonuçlar vermesine rağmen, yöntemin dezavantajları arasında uzun inkübasyon süreleri, gıda numunelerinin santrifüj gibi fiziksel ön işlemlerden geçirilmesi, kantitatif sonuç verememesi bulunmaktadır.

ELISA yönteminin gıda numuneleri gibi karmaşık matrislere uygulanabilmesi için örneklerin analizinden önce ayırma, konsantre etme, ve örnek matrisinden bakteri izolasyonu gibi ön işlemler gereklidir [37]. ELISA yöntemi klasik kültür yöntemlerine göre daha hızlı sonuç vermesine rağmen hassasiyet ve seçiciliğinin az olması, ortamdaki kirlilikle girişim yapması gibi dezavantajlara sahiptir [48]. PCR temelli yöntemler ise ELISA testlerine kıyasla daha hassas olmasına rağmen karmaşık nükleik asit ekstraksiyon prosedürleri gerektirmektedir [40]. Ticari olarak halihazırda kullanılan Solus Scientific Test Çözeltileri *Salmonella*'yı 36 saatte ELISA ile birlikte ön zenginleştirme basamağı kullanılarak tayin etmektedir. Analiz süresinin uzun olması et ürünlerinin raf ömürlerinin kısa olmasına sebep olur. Ayrıca

ürünlerin uygun ortamlarda saklanması ve depolara taşınması için işçi maliyetlerinden dolayı ürünlerin maliyeti de artırmaktadır. Et örneklerinin patojen analizi yapılmadan gıda işletmelerinden doğrudan satışa sunulması da gıdalardan bulaşan bakteri kaynaklı hastalıklara ve salgınlara, ekonomik kayıplara, hastalıklarla ilgili tıbbi maliyetlere ve gıda işletmelerinin ve markalarının itibar kaybına sebep olur. Tüm bu sebeplerden, kanatlı çığ etlerinde *Salmonella* tayini için hızlı, güvenilir, hassas tayin metoduna ihtiyaç vardır.

2.2. Salmonellanın biyosensörler ile tespiti

Yatay akışlı immünoanaliz (lateral flow immunoassay, LFIA) yöntemi kolay kullanılması nedeniyle gıda maddelerinde *Salmonella*'nın tespiti için pratik olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir [49]. LFIA, ELISA testleri ile çalışma prensibi benzerlik göstermektedir. Aralarındaki tek fark immobilize edilen antijen ya da antikor ELISA'da plastik plaka kuyucuğuna yapılırken, LFIA'da katı fazda olan bir nitroselüloz membran yüzeyine yapılmaktadır [50]. ELISA çok aşamalı işlem basamakları, çeşitli ekipman ve uygulama için uzman personel gerektirirken, LFIA sadece tek işlem gerektirdiğinden ELISA'ya göre daha avantajlıdır. Ayrıca LFIA ile renk değişimi belirteç olarak kullanılarak gıda kontaminasyonlarının tespitinde gerçek zamanlı sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Gıda örneklerinde *Salmonella* teşhisi için LFIA yöntemine dayalı pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin, Zhuang ve ark., iplikçik değişimi amplifikasyonuna dayalı floresan LFIA yöntemi ortaya koymuştur ve bu yöntemi 89 *Salmonella* suşu kullanarak doğrulamıştır [51]. Uygulama alanı olarak patojen aşılınmış çığ tavuk eti kullanılmış olup hassaslık 3×10^4 CFU/ 25 g olarak tespit edilmiştir. 236 adet örnekten 37 tanesi (16%) pozitif sonuç vermiş ve klasik PCR yöntemiyle elde edilen sonuçlar paralellik göstermiştir. Analiz süresi bir saat olarak belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada kullanılan yöntemle kantitatif analiz yapılabildiğinden kromatik ajanların renk değişimine bağlı olarak kalitatif sonuç veren kolorimetrik LFIA yöntemine üstünlük gösterse de dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar arasında DNA ekstraksiyonu, primer ve probe dizayn edilmesi, analiz sonucu elde edilen floresan sinyali okumak için ayrı bir cihaza ihtiyaç duyulması sayılabilir. Ayrıca geliştirilen yöntemle elde edilen hassaslık seviyesi ISO 6579:2002 standart yöntemine [46] göre yeterli değildir. Diğer bir çalışmada, Mei ve ark., *Salmonella* hila genini tespit etmek için döngü aracılı izotermal amplifikasyonu yatay akışlı test çubuğu (LAMP-LFD) geliştirmiştir ve 65°C'de analiz süresi 40 dakika'dır [52]. LAMP-LFD testi, PCR ve gerçek zamanlı PCR yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek hassasiyete sahiptir. LAMP-LFD testinin tayin sınırı 13,5 fg/μL (genomik DNA) ve 6,7 CFU/mL (hücre) olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre önerilen teknik klasik PCR'den 1000

kat ve gerçek zamanlı-PCR'dan 100 kat daha hassastır. Tavuk eti örneklerine *Salmonella* aşılması yapılarak zenginleştirme yapılmadan ölçülen tayin sınırı $1,44 \times 10^2$ CFU/mL iken 37°C 'de 6 saat kültürlendikten sonra elde edilen tayin sınırı 1,44 CFU/mL'dir. Tayin sınırı düşük olmasına rağmen DNA ekstraksiyonu, primer ve probe dizaynı, primer ve probe DNA hibridizasyonunun 65°C 'de gerçekleştirilmesi için özel ekipman gerektirmektedir. Ayrıca bu yöntemle *S.Typhimurium* ve *S. Enteritidis* patojenleri eş zamanlı olarak tayin edilememektedir. Henüz rapor edilen başka bir çalışmada, Bu ve ark., yatay akışlı immunoanaliz yöntemini kullanarak manyetik nanopartiküller üzerine amfisilin kaplayarak gıda örneklerinde zenginleştirme ve ayırma esasına göre *S. enteritidis* tayin etmiştir [53]. Et örneklerinde önerilen yöntemin hassaslığı 10^2 - 10^3 CFU/mL olarak ölçülmüştür. Ayrıca, bu yöntemde et örneklerindeki *S. enteritidis* tayini için örnekler 12 saat boyunca 4°C 'de tampon çözeltide bekletilerek zenginleştirme basamağının uygulanması, amfisilin-manyetik nanopartikül karışımının örneğe 30 dakika inkübe edilerek ayırma işlemi yapılması hem analiz süresini uzatmıştır hem de prosedürde ek işlem basamakları gerektirdiğinden uygulama açısından daha zahmetlidir. Ayrıca, amfisilin-bakteri-antikor sandviç stratejisine dayalı bu yöntemde antibiyotik kullanılması da ek maliyete sebep olmaktadır. Henüz yapılan bir çalışmada, Hu ve ark., polimer nanoküreciklerin yüzeyini quantum noktacıkları ile kaplayarak quantum noktacık nanoküre (QDNS) üretmişlerdir [54]. Nitroselüloz yüzeyini QDNS ve antikor ile modifiye ederek ve LFIA yöntemi kullanılarak *Salmonella typhimurium* kantitatif olarak tayin edilmiştir. Bu çalışmada tayin sınırı 5×10^3 CFU/mL *Salmonella typhimurium* olarak bulunmuştur. *Salmonella* tayini için halihazırda bulunan ticari LFIA testlere göre 40 kat daha hassas sonuç elde edilmiştir. Sonuç olarak, yatay akışlı immünoanaliz yönteminin taşınabilir, kullanımı basit olması, az girişim yapma gibi avantajları bulunmasına rağmen sinyal yoğunluğunun düşük olması, örneklere ön işlem uygulanması, kalitatif ya da yarı-kantitatif sonuç verme, farklı lotlar arasında tekrar üretilebilirliğin olmaması gibi dezavantajları bulunmaktadır [48, 55].

Ticari olarak satılan ve patojen tayini için kullanılan yöntemler kültür temelli metotlarla otomatik ya da yarı-otomatik nükleik asit-, antikor- ya da substrat kullanımına dayalı ve 24-72 saat içinde sonuç veren yöntemlerdir. Biyosensörler gıdalarda patojen tayininde halihazırda bulunan metotlara göre daha avantajlı olduğundan son yıllarda dikkat çekmektedir [56]. Biyosensörlerin kolay kullanım, düşük maliyet, taşınabilir olma, hızlı cevap verme, analiz için az hacimde örnek kullanılması, çoklu bakteri tayini, mikro boyutta hazırlanabilme ve gerçek zamanlı sonuç verme gibi avantajları bulunmaktadır. Biyosensörler dönüştürücü tipine göre optik, elektrokimyasal ve kütle-duyarlı sensörler olmak üzere üç temel kategoriye ayrılır [14]. Gıda örneklerinde tayin edilmesi hedeflenen patojen bakteri türünün haricinde

ortamda farklı bakteri türleri de bulunmaktadır. Hedef patojenin biyosensörler ile tayini sırasında diğer bakteri türlerinin girişim sinyallerine sebep olup yanlış sonuç elde edilmesini önlemek için spesifik biyo-tanım molekülleri tayin sistemlerine entegre edilmektedir. Biyo-tanım molekülleri olarak antikor, nükleik asit ve aptamerler kullanılır ve bu ajanlar biyosensörün seçiciliği ve hassaslığında önemli rol oynamaktadırlar [57, 58]. Ranjbar ve ark., aptamer kullanarak nano gözenekli altınla camı karbon elektrotu kaplayarak *S. Typhimurium* bakterisinin tayin sınırını 1 CFU/mL olarak 40 dakikada elde etmiştir [59]. Geliştirilen biyosensör patojen aşılması yapılan yumurta örneklerinde santrifüj ve seyreltme yapılarak örnek analizi yapılmıştır. Önerilen yöntemle canlı ve ölü bakteri hücreleri ayırt edilebilse bile biyoreseptör olarak kullanılan aptamerin dizaynı, bir gece boyunca aptamerin inkübe edilmesi gerektiğinden ve elektrotun modifiye edilmesi için altın nanopartikül gerektirdiğinden pahalı ve zahmetli bir yöntem olup analiz süresi uzundur. Diğer bir çalışmada, Hasan ve ark., bir önceki bahsedilen çalışmada kullanılan aynı aptameri kullanarak karboksilli çok duvarlı karbon nanotübü indiyum kalay oksit cam elektrot yüzeyine elektrokimyasal yolla kaplamıştır [60]. Amin ile modifiye edilen aptamer elektrot yüzeyine immobilize edilmiştir. *S. Typhimurium* ve *S. Enteritidis* kullanılarak kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. *Salmonella* serotipi belirtilmeden patojen aşılması yapılmış çiğ tavuk etinde bakteri tayinin geliştirilen elektrotla yapıldığı belirtilmiştir. Ortaya koyulan çalışmada tavuk eti numunesinin hazırlanması için bir gece boyunca zenginleştirme, inkübasyon ve santrifüj işlemleri yapılmış olması önerilen yöntemin dezavantajları arasındadır. Ayrıca yapılan çalışmada güven aralığı hesaplanmamış ve sadece bir pozitif kontaminasyona karşı doğrulama yapılmıştır. Bu da yöntemin doğrulanması için yeterli değildir. Buna ek olarak, ticari elektrot kullanılarak modifikasyon işlemleri yapılmış olduğundan ve kullanılan ticari indiyum kalay oksit cam elektrot ile çalışılması için özel ekipman gerekli olduğundan bu biyosensörün işletim maliyeti fazladır. Henüz yapılan bir çalışmada, Zhang ve ark., bakır nanopartikül (CuNP) kullanarak aptamer temelli florasan tayin yöntemi ile *S. enteritidis* tayin etmiştir [61]. CuNP kullanarak seçiciliği arttırmak suretiyle girişim sinyallerini azaltıp daha hassas bir şekilde canlı *S. enteritidis* bakterisini kantitatif olarak tayin etmiştir. Ayrıca bu çalışma CuNP kullanılarak bakteri tayinin gerçekleştirildiği ilk çalışmadır. Florasan yöntemiyle 25 CFU/mL *S. enteritidis* tayin sınırı elde edilmiştir.

Biyosensörlerin modifikasyonlarında kullanılan bu biyo-tanım molekülleri arasında antikor-antijen etkileşimine (immunosensör) dayalı biyosensörler elektrokimyasal [62], yüzey plazmon rezonansı (SPR) [63], piezoelektrik [64] temelli dönüştürücüler ile birlikte bakteri tayininde kullanılmaktadır. Bunların arasında elektrokimyasal yöntemler düşük maliyetli olma, hızlı cevap verme, yüksek hassaslık ve kullanımı basit olması

sebebiyle diğer yöntemlere göre daha fazla tercih edilmektedir [65-67]. Elektrokimyasal teknikler arasında ise elektrot/elektrolit arayüzünde meydana gelen etkileşimi ölçen elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) yaygın olarak kullanılmaktadır [68]. Elektrokimyasal yöntemlerden amperometrik ve potansiyometrik sistemlerin tersine empedans temelli biyosensörler analit tayini için etiket veya enzim gerektirmez. Bunun yerine, analit spesifik olarak antikora bağlanır ve analit konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak elektrik sinyali üretilir [69]. EIS temelli impedimetrik biyosensörlerin tercih edilme sebebi çok yüksek seçicilik ve hassasiyette antijen/biyomarker tayin edebilmesidir [70].

Literatürde *Salmonella* tayini için farklı impedimetrik immunosensörler ortaya koyulmuştur [71-75]. Örneğin, Abdelhaseib ve ark., fiber optik ve antikor temelli immunosensör kullanarak doğal yolla kontamine olan kümes hayvanları etlerinde *S.Enteritidis* ve *S.Typhimurium* tayin etmiştir [76]. Tayin sınırı 10^3 CFU/mL ve analiz süresi 12 saattir. Son yıllarda, mikroakışkanlar kompakt ve otomatik olma, az miktarda reaktif tüketimi, reaksiyonda yüksek verim elde etme, düşük maliyetli olma, gerçek zamanlı ölçüme imkan verme gibi avantajlarından dolayı dikkat çekmektedir [77, 78]. Mikroakışkanlar örnek alma, seyreltme, reaktif ekleme, ayırma ve tayin etme gibi laboratuvarında ayrı ayrı gerçekleştirilen tüm adımları tek bir cihazda birleştirdiğinden avantajlıdır. Mikroakışkanlar az miktarda reaktif tüketimine bağlı olarak düşük maliyetli olması ve kısa reaksiyon süresi sonucunda bakterilerin tayininde hızlı sonuç verme özelliğinden dolayı gıda endüstrisinde patojenlerin kantitatif tayini için gelecek vaat etmektedir. Literatürde *Salmonella* tayini için farklı mikroakışkan tayin sistemleri ortaya koyulmuştur. Örneğin, Liu ve ark., *S. Typhimurium* tayini için mikroakışkan temelli bir biyosensör geliştirmiştir [79]. Altın elektrot antikor ile modifiye edilerek 1 saatten kısa bir sürede *Salmonella*'nın tayin sınırı 300 CFU/mL elde edilmiştir. Bu mikroakışkan biyosensörde kantitatif ölçüm amaçlanmamış olup örneklerde patojen varlığı pozitif ya da negatif olarak değerlendirilmiştir. *Salmonella* aşılması yapılan hindi etinde patojen kontaminasyonu pozitif olarak belirlenmiştir. Bu biyosensör uygun temizleme prosedürleri ile tekrar kullanılabilir de gıda endüstrisinde çapraz kontaminasyon riskine karşı tek kullanımlık tayin cihazları tercih edilmektedir. Dao ve ark., mikroakışkan çipi concanavalin A ile modifiye ederek izotermal amplifikasyon yöntemiyle üre örneklerinde *S. typhimurium* bakterisini zenginleştirme ve tayin etmede kullanarak biyosensörün tayin sınırını 5 CFU/mL olarak bulmuştur [80]. Bu çalışmada analiz süresi 2 saat olarak belirtilmiştir. Biyosensörün *S. typhimurium* tayin sınırının yeterli olmamasına ek olarak, bu yöntem DNA ekstraksiyonu, primer dizaynı, izotermal amplifikasyon, zenginleştirme gibi işlemler gerektirdiğinden hem maliyetlidir hem de zaman alıcıdır. İzotermal amplifikasyon metodunun primer dizaynı için profesyonel yazılım ve bu işlemleri gerçekleştirmek için

de uzman personel gereklidir. Diğer bir çalışmada, Mungroo ve ark., gümüş nanopartikülleri kullanarak *Salmonella*'nın da içinde bulunduğu patojenleri eş zamanlı olarak tayin edebilen bir mikroakışkan cihaz geliştirmiştir [81]. Bu çalışmada Yüzeyde Güçlendirilmiş Raman Spektroskopisi (SERS) yöntemi kullanılarak geliştirilen mikroakışkan cihazla *S. enteritidis* ve *S. Typhimurium* için tayin sınırları sırasıyla 92 CFU/mL ve 7 CFU/mL bulunmuştur. Bu yöntemde elde edilen tayin sınırları hedef patojenlerin tespitinde yeterli hassaslıkta değildir. Ayrıca bu yöntemle gıda örneklerinde patojen ölçümlerinde raman spektrometresi gerektiğinden yerinde ve gerçek zamanlı ölçümler için uygun değildir.

Sun ve ark., manyetik boncuk kullanarak örnek hazırlanmasına dayanan sekiz hazneli mikroakışkan çipi ve Döngü aracı izotermal amplifikasyon (Loop-mediated Isothermal Amplification, LAMP) kullanarak gıda örneklerinde *Salmonella*'yı kantitatif olarak tayin etmişlerdir [82]. Önerilen tayin sistemi ile 40 dakikada yerinde yapılan ölçümlerde 10^4 CFU/mL konsantrasyonunda *Salmonella* tespit edilebildiği görülmüştür. Bu yöntem, PCR teknikleriyle benzer dezavantajlara sahiptir. Ayrıca, bakteri tayini için florasan boya gerektirir ve ek maliyet oluşturur. Wang ve ark., *Salmonella typhimurium* florasan temelli mikroakışkan biyosensör ortaya koymuştur [83]. İlk olarak immunomanyetik ayırma yöntemiyle immun manyetik nanopartiküller kullanılarak hedef bakteri bulunduğu matristen ayrılıp konsantrasyon edilerek manyetik bakteri formu oluşturulmuştur. Daha sonra florasan etiketi kullanılarak manyetik bakteri etiketlenir ve florasan yapıda bakteri oluşumu sağlanmıştır. Son olarak, florasan mikroskopik sistem temelli mikroakışkan çipe florasan bakteri sürekli olarak verilmiştir. Florasan bölgelerdeki hedef bakteri belirlenerek bakteri tayini yapılmıştır. Bu çalışmada ortaya koyulan mikroakışkan tayin sisteminde optimum koşullar altında *Salmonella typhimurium* tayin sınırı 58 CFU/mL olarak tespit edilmiştir. Önerilen sensör elma suyuna suni patojen aşılması yapılarak doğrulanmıştır. Bu biyosensörün dezavantajı arasında florasan etiket kullanıldığından ek maliyet oluşturması sayılabilir.

Savas ve ark., altın nanopartiküle konjuge edilen antikor temelli elektrokimyasal ELISA mikroakışkan bir sistem geliştirmiştir [84]. Bakteri üzerindeki antijene spesifik olarak bağlanan antikor arasında meydana gelen reaksiyon sonucunda insan dışkısında *Salmonella* tayin sınırı 1 CFU/mL olarak bulunmuştur. Altın nanopartikül, altın karşıt ve yarı-referans elektrot kullanıldığından ve elektrokimyasal ELISA yöntemi ile tayin edildiğinden enzim bağlı poliklonal antikor da kullanıldığından bu yöntemin maliyeti çok fazladır ve etiketsiz analizlere kıyasla ekstra işlem basamakları gerektirir. Geliştirdikleri yöntem maliyetli olduğundan tek kullanımlık analiz için uygun değildir. Bu sebeple gıda işletmelerinde *Salmonella* tayininde çapraz kontaminasyon riski taşımaktadır. Ayrıca, *S. typhimurium* tayininde antikorla

modifiye edilen biyosensör ile yapılan spesifikite testine göre *S. enteritidis* biyosensör yüzeyine %14,35 oranında bağlanarak spesifik olmayan sinyal elde edilmesine sebep olmuştur. Henüz rapor edilen bir çalışmada, Jasim ve ark., *Salmonella*'nın 3 farklı serotipini tespit etmek için mikroakışkan temelli impedimetrik bir biyosensör ortaya koymuştur [74]. Bu cihaz üç mikrokanal ve her bir mikrokanalda her bir serotipe seçici olan antikorla modifiye edilmiş olan 10 adet altın/bakır interdigital elektrot bulunmaktadır. Geliştirilen biyosensörün *Salmonella* aşılması yapılmış olan hindi eti örneklerinde serotiplerin tayin sınırı 7 CFU/mL olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada, biyosensöre ait kalibrasyon eğrisi gösterilmemiştir. Önerilen yöntemle canlı bakteri hücreleri ile ölü hücreler ayırt edilebilmektedir. Fakat, ticari altın/bakır interdigital elektrot kullanıldığından maliyeti artırmaktadır. Başka bir çalışmada, Bagheryan ve ark, ticari şablon baskı elektrotu aril diazonyum tuzu ile modifiye ederek DNA temelli bir biyosensör geliştirmiştir [73]. Elma suyu örneğine suni olarak *S. typhimurium* patojeni aşılansak biyosensörün tayin sınırı 6 CFU/mL *S. typhimurium* olarak bulunmuştur.

Görüldüğü gibi elektrot modifikasyonu biyosensörlerin pek çok uygulama alanında istenen hassaslık ve seçiciliğe ulaşması için önemlidir [85]. Çeşitli fonksiyonel gruplar ile modifiye edilen elektrot yüzeylerine enzim, DNA, antikor gibi biyo-tanıma elementleri immobilize edilerek patojen bakteriler tespit edilebilmektedir.

3. Sonuçlar ve Tartışma

Bu çalışmada, gelenksel tespit yöntemlerinin yanı sıra elektrokimyasal, optik ve piezoelektrik biyosensörler dahil olmak üzere antikor, aptamer, nükleik asit problemleri, bakteriyofajlar ve diğer farklı biyotanıma elementleri kullanılarak *Salmonella* tespiti için geliştirilen biyosensörlere kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır. Elektrokimyasal ve optik yöntemlerle karşılaştırıldığında, piezoelektrik biyosensörler, daha yüksek tayin sınırı gösterdiğinden ve yerinde yapılan uygulamaları sınırlaması nedeniyle *Salmonella* tespitine yönelik olarak literatürde daha az çalışılma yer almaktadır. Optik biyosensörler arasında kolorimetri, SERS, florometri ve SPR sinyal dönüştürücü dört ana modudur. Hem SERS hem de SPR biyosensörler, kullanımı kolay olması yönünden ve daha az reaktif tükettiğinden *Salmonella*'nın etiketsiz tespitini sağlamaktadır. SPR biyosensörleri, biyomoleküler etkileşimleri gerçek zamanlı izleme yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte, özellikle etiketsiz stratejiler için bu iki yöntemin tayin sınırları daha da iyileştirilmelidir. Genellikle floresan biyosensörler, *Salmonella*'yı daha düşük bir konsantrasyonda algılayabilir, ancak arka plan gürültüsü yüksektir ve bir spektrofotometre gereklidir. Üretilen sinyaller

çıplak gözle görülebildiği veya bir akıllı telefon yardımıyla dijital hale getirilebildiğinden, kolorimetrik yaklaşımlar, gelişmiş ekipman gerekmeden kalitatif ve yarı-kantitatif tarama için kullanılabilir. Çok yüksek hassasiyette ölçüm yapmak gerektiğinde ise, elektrokimyasal biyosensörlerin kullanılması daha uygundur. Amperometrik ve voltametrik yöntemler genellikle sinyal amplifikasyonu için ekstra etiketler kullansa da, impedimetrik biyosensörler literatürde *Salmonella*'nın etiketsiz kantitatif tayini için kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Potansiyometrik biyosensörler de çok hassastır, ancak girişimlerini en aza indirmek için numunelerdeki diğer bileşenleri ortadan kaldırmak için ön işlemlere ihtiyaç duyarlar.

Gıda güvenliğindeki uygulamalar için geliştirilecek bir *Salmonella* biyosensörü için, tayin sınırı, analiz süresi ve yerinde kullanıma uygunluğu çok önemlidir. Bu çalışmada literatüre dayalı olarak tartışılan elektrokimyasal biyosensörler *Salmonella*'nın ultra hassas tespiti için potansiyel oluşturabilir. Elektrokimyasal biyosensörler arasında, empedans yöntemi etiketsiz analiz yapabilme özelliğiyle bilinir. Elektrot yüzeyine modifiye edilen malzemeler ile elektron transferi ve yüzey alanı iyileştirilerek biyosensörün algılama hassasiyeti geliştirilebilir. Bu nedenle, yeni elektrotla modifiye edilmiş malzemelerle birleştirilmiş impedimetrik biyosensörler, *Salmonella*'nın ultra hassas tespiti için bir aday olarak gösterilmektedir. Analiz süresinin kısaltılması ile "ideal" biyosensörler, herhangi bir ekstra etiketleme işlemi olmaksızın gıda matrislerindeki *Salmonella* varlığına yanıt verebilenler olabilir. Bu bağlamda, immobilizasyonun etiketsiz ve gerçek zamanlı tespitine izin veren SPR veya QCM biyosensörleri seçilebilir. Ayrıca, gıdalardaki toplam *Salmonella*'nın analiz süresi, gıda örneklemeinden sonuç elde edilmesine kadar geçen süre olarak değerlendirilmelidir. *Salmonella* hücrelerinin karmaşık gıda numunelerinden saflaştırılması analiz süresini uzatmasına rağmen bazı durumlarda yoğun matris etkilerini azaltmak kaçınılmaz hale gelmektedir.

Antifouling malzemeler kirlenmeye karşı yüzey direnci sağlayabilir ve numunenin saflaştırılmasını daha kolay hale getirerek toplam analiz süresini kısaltabilir. SPR'nin QCM ile karşılaştırıldığında çevresel bozulmalara karşı daha az hassas olduğu düşünüldüğünde, antifouling kaplamalı etiketsiz SPR biyosensörler, hızlı sonuç elde etmenin kritik olduğu durumda gıdalarda *Salmonella* tespiti için iyi bir seçim olabilir. *Salmonella*'nın yerinde hızlı taranması açısından, bir algılama cihazının veya aletin kullanımının en aza indirilmesi ve otomasyonu en önemli konulardır. Çıplak gözle veya akıllı telefon destekli kolorimetrik biyosensörler potansiyel bir aday olabilir. Aynı zamanda, taşınabilir spektrometrelili floresan biyosensörler, yüksek hassasiyetle *Salmonella*'nın yerinde tespiti için de uygulanabilir.

Gıda endüstrisinde *Salmonella* tespiti için biyosensörlerin uygulanması henüz yaygınlaşmış olmasa da, özellikle diğer geleneksel yöntemlerle

karşılaştırıldığında, gerçek uygulama ve ticarileştirilme için biyosensörler alanında çalışılmalar sürdürülmektedir. Sonuç olarak, gelecekte biyo-tanma stratejileri nanomalzemeler ve yeni biyo-alıcılarla birlikte daha pratik, entegre ve otomatik hale getirilen mikroakışkan cihazlar ile akıllı telefonlar aracılığıyla bu alan gelişmeye devam edecektir.

4. Referanslar

1. Shen, Y., L. Xu, and Y. Li, *Biosensors for rapid detection of Salmonella in food: A review*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2021. **20**(1): p. 149-197.
2. Authority, E.F.S., E.C.f.D. Prevention, and Control, *The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017*. EFSA Journal, 2018. **16**(12): p. e05500.
3. He, Y., et al., *Development of a specific nanobody and its application in rapid and selective determination of Salmonella enteritidis in milk*. Food Chemistry, 2020. **310**: p. 125942.
4. Gast, R.K. and R.E. Porter Jr, *Salmonella infections*. Diseases of poultry, 2020: p. 717-753.
5. Gehring, K.B. and R. Kirkpatrick, *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*, in *Food Safety Engineering*. 2020, Springer. p. 191-204.
6. Andrews, W.H., A. Jacobson, and T. Hammack, *BAM Chapter 5: Salmonella*. Bacteriological Analytical Manual, 2014.
7. Standardization, I.O.f., *Microbiology of the food chain—horizontal method for the detection, enumeration and serotyping of Salmonella—part 1: detection of Salmonella spp.* 2017.
8. Jett, B.D., et al., *Simplified agar plate method for quantifying viable bacteria*. Biotechniques, 1997. **23**(4): p. 648-650.
9. Ellis, D.I., et al., *Omics methods for the detection of foodborne pathogens*. Encyclopedia of Food Chemistry; Melton, L., Shahidi, F., Varelis, P., Eds, 2018: p. 364-370.
10. Rodríguez, F.I., F. Procura, and D.J. Bueno, *Comparison of 7 culture methods for Salmonella serovar Enteritidis and Salmonella serovar Typhimurium isolation in poultry feces*. Poultry science, 2018. **97**(11): p. 3826-3836.

11. Schottroff, F., et al., *Sublethal injury and viable but non-culturable (VBNC) state in microorganisms during preservation of food and biological materials by non-thermal processes*. *Frontiers in microbiology*, 2018. **9**: p. 2773.
12. Ayrapetyan, M. and J.D. Oliver, *The viable but non-culturable state and its relevance in food safety*. *Current Opinion in Food Science*, 2016. **8**: p. 127-133.
13. Dong, K., et al., *Induction, detection, formation, and resuscitation of viable but non-culturable state microorganisms*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2020. **19**(1): p. 149-183.
14. Mandal, P.K. and A.K. Biswas, *Modern techniques for rapid detection of meatborne pathogens*, in *Meat Quality Analysis*. 2020, Elsevier. p. 287-303.
15. Xu, J., et al., *Multiplex polymerase chain reaction to detect Salmonella serovars Indiana, Enteritidis, and Typhimurium in raw meat*. *Journal of Food Safety*, 2019. **39**(5): p. e12674.
16. Zhang, Y., X. Hu, and Q. Wang, *Sensitive and specific detection of Escherichia coli, Listeria monocytogenes, and Salmonella enterica serovar Typhimurium in milk by microchip electrophoresis combined with multiplex PCR amplification*. *Microchemical Journal*, 2020: p. 104876.
17. Chiang, Y.-C., et al., *Designing a biochip following multiplex polymerase chain reaction for the detection of Salmonella serovars Typhimurium, Enteritidis, Infantis, Hadar, and Virchow in poultry products*. *Journal of food and drug analysis*, 2018. **26**(1): p. 58-66.
18. Maurya, V.K., S. Kumar, and S.K. Saxena, *Novel Approaches for Detecting Water-Associated Pathogens*, in *Water-Associated Infectious Diseases*. 2020, Springer. p. 73-95.
19. Aslan, H., A. Ekinci, and İ. Aslan, *Nucleic Acid-Based Methods in the Detection of Foodborne Pathogens*, in *Natural Remedies for Pest, Disease and Weed Control*. 2020, Elsevier. p. 143-161.
20. Nugraha, R., M. Nurilmala, and P. Pratama. *Detection of Salmonella sp. in fisheries product using real-time PCR*. in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2020. IOP Publishing.
21. Authority, E.F.S., et al., *Manual for reporting on zoonoses and zoonotic agents, within the framework of Directive 2003/99/EC, and on some other pathogenic microbiological agents for information derived from the year 2019*. EFSA Supporting Publications, 2020. **17**(2): p. 1791E.

22. Tracy, L.M., et al., *Molecular Detection of Salmonella enterica subsp. arizonae by Quantitative PCR*. Avian Diseases, 2020.
23. Ren, J., et al., *Detection of Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium in foods using a rapid, multiplex real-time recombinase polymerase amplification assay*. Journal of Food Safety, 2020: p. e12784.
24. Heymans, R., et al., *Rapid detection and differentiation of Salmonella species, Salmonella Typhimurium and Salmonella Enteritidis by multiplex quantitative PCR*. PloS one, 2018. **13**(10).
25. MENDONÇA, J.F.M.d., et al., *Detection of Viable Salmonella Typhimurium and Staphylococcus aureus in Coalho Cheese by Real-Time PCR*. Food Science and Technology, 2019(AHEAD).
26. Kontchou, J.A. and A. Nocker, *Optimization of viability qPCR for selective detection of membrane-intact Legionella pneumophila*. Journal of microbiological methods, 2019. **156**: p. 68-76.
27. Salas Massó, N., et al., *The use of a DNA-intercalating dye for quantitative detection of viable Arcobacter spp. cells (v-qPCR) in shellfish*. Frontiers in microbiology, 2019. **10**: p. 368.
28. Zhai, L., et al., *Propidium monoazide real-time PCR amplification for viable Salmonella species and Salmonella Heidelberg in pork*. Canadian journal of microbiology, 2019. **65**(7): p. 477-485.
29. Thanh, M.D., et al., *Improved sample treatment protocol for accurate detection of live Salmonella spp. in food samples by viability PCR*. PloS one, 2017. **12**(12).
30. Hyeon, J.-Y., et al., *Rapid detection of Salmonella in poultry environmental samples using real-time PCR coupled with immunomagnetic separation and whole genome amplification*. Poultry science, 2019. **98**(12): p. 6973-6979.
31. Johnson, J.R., *Development of polymerase chain reaction-based assays for bacterial gene detection*. Journal of microbiological methods, 2000. **41**(3): p. 201-209.
32. Bell, R.L., et al., *Recent and emerging innovations in Salmonella detection: a food and environmental perspective*. Microbial biotechnology, 2016. **9**(3): p. 279-292.
33. Chua, T. and A.A. Bhagwat, *A rapid and simple DNA extraction procedure to detect Salmonella spp. and Listeria monocytogenes from fresh produce using real-time PCR*. Food Analytical Methods, 2009. **2**(2): p. 96-101.

34. Schrader, C., et al., *PCR inhibitors–occurrence, properties and removal*. Journal of applied microbiology, 2012. **113**(5): p. 1014-1026.
35. Patil, R., et al., *Design of a Smart System for Rapid Bacterial Test*. Water, 2020. **12**(1): p. 15.
36. Kim, J.-H., S. Jung, and S.-W. Oh, *Combination of bacteria concentration and DNA concentration for rapid detection of E. coli O157: H7, L. monocytogenes, and S. Typhimurium without microbial enrichment*. LWT, 2020. **117**: p. 108609.
37. Lin, L., et al., *Immuno-and nucleic acid-based current technique for Salmonella detection in food*. European Food Research and Technology, 2020: p. 1-23.
38. Bonetta, S., et al., *Detection of pathogenic Campylobacter, E. coli O157: H7 and Salmonella spp. in wastewater by PCR assay*. Environmental Science and Pollution Research, 2016. **23**(15): p. 15302-15309.
39. Wang, L. and A. Mustapha, *EMA-real-time PCR as a reliable method for detection of viable Salmonella in chicken and eggs*. Journal of food science, 2010. **75**(3): p. M134-M139.
40. Foddai, A.C. and I.R. Grant, *Methods for detection of viable foodborne pathogens: current state-of-art and future prospects*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020: p. 1-8.
41. O'Sullivan, L., et al., *The use of bacteriophages to control and detect pathogens in the dairy industry*. International Journal of Dairy Technology, 2020. **73**(1): p. 1-11.
42. Garrido-Maestu, A., et al., *Specific detection of viable Salmonella Enteritidis by phage amplification combined with qPCR (PAA-qPCR) in spiked chicken meat samples*. Food control, 2019. **99**: p. 79-83.
43. Justiz-Vaillant, A., et al., *Anti-Salmonella Antibodies: An Immunoepidemiological Study*. American Journal of Public Health, 2019. **7**(6): p. 194-196.
44. Wang, Y. and J.K. Salazar, *Culture-independent rapid detection methods for bacterial pathogens and toxins in food matrices*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2016. **15**(1): p. 183-205.
45. ÜRE, M.A. and F. BÜYÜK, *Kars Yöresinde Kazlarda Salmonella Enteritidis Antikorlarının ELISA ile Araştırılması*. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 2019. **14**(3): p. 324-329.

46. Standardization, I.O.f., *ISO 6579: 2002/Amd 1: 2007–Annex D: Detection of Salmonella spp. in animal faeces and in environmental samples from the primary production stage*. 2007, ISO Geneva, Switzerland.
47. Di Febo, T., et al., *Development of a Capture ELISA for Rapid Detection of Salmonella enterica in Food Samples*. Food Analytical Methods, 2019. **12**(2): p. 322-330.
48. Paniel, N. and T. Noguer, *Detection of Salmonella in Food Matrices, from Conventional Methods to Recent Aptamer-Sensing Technologies*. Foods, 2019. **8**(9): p. 371.
49. Huang, L., et al., *Multiplexed detection of biomarkers in lateral-flow immunoassays*. Analyst, 2020. **145**(8): p. 2828-2840.
50. Chun, P., *Colloidal gold and other labels for lateral flow immunoassays*, in *Lateral Flow Immunoassay*. 2009, Springer. p. 1-19.
51. Zhuang, L., et al., *Lateral flow fluorescent immunoassay based on isothermal amplification for rapid quantitative detection of Salmonella spp.* Analyst, 2020. **145**(6): p. 2367-2377.
52. Mei, X., et al., *Development and application of a visual loop-mediated isothermal amplification combined with lateral flow dipstick (LAMP-LFD) method for rapid detection of Salmonella strains in food samples*. Food Control, 2019. **104**: p. 9-19.
53. Bu, T., et al., *Dual recognition strategy and magnetic enrichment based lateral flow assay toward Salmonella enteritidis detection*. Talanta, 2020. **206**: p. 120204.
54. Hu, J., et al., *Rapid screening and quantitative detection of Salmonella using a quantum dot nanobead-based biosensor*. Analyst, 2020. **145**(6): p. 2184-2190.
55. Luo, K., et al., *based lateral flow strip assay for the detection of foodborne pathogens: principles, applications, technological challenges and opportunities*. Critical reviews in food science and nutrition, 2020. **60**(1): p. 157-170.
56. Riu, J. and B. Giussani, *Electrochemical biosensors for the detection of pathogenic bacteria in food*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2020: p. 115863.
57. Leva-Bueno, J., S.A. Peyman, and P. Millner, *A review on impedimetric immunosensors for pathogen and biomarker detection*. Medical Microbiology and Immunology, 2020.

58. Soukarié, D., V. Ecochard, and L. Salomé, *DNA-based nanobiosensors for monitoring of water quality*. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2020. **226**: p. 113485.
59. Ranjbar, S., S. Shahrokhian, and F. Nurmohammadi, *Nanoporous gold as a suitable substrate for preparation of a new sensitive electrochemical aptasensor for detection of Salmonella typhimurium*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2018. **255**: p. 1536-1544.
60. Hasan, M.R., et al., *Carbon nanotube-based aptasensor for sensitive electrochemical detection of whole-cell Salmonella*. Analytical biochemistry, 2018. **554**: p. 34-43.
61. Zhang, P., et al., *Development of a fluorescent DNA nanomachine for ultrasensitive detection of Salmonella enteritidis without labeling and enzymes*. Microchimica Acta, 2020. **187**: p. 376.
62. Xu, M., R. Wang, and Y. Li, *Electrochemical biosensors for rapid detection of Escherichia coli O157: H7*. Talanta, 2017. **162**: p. 511-522.
63. Dudak, F.C. and İ.H. Boyacı, *Development of an immunosensor based on surface plasmon resonance for enumeration of Escherichia coli in water samples*. Food research international, 2007. **40**(7): p. 803-807.
64. Guo, X., et al., *A piezoelectric immunosensor for specific capture and enrichment of viable pathogens by quartz crystal microbalance sensor, followed by detection with antibody-functionalized gold nanoparticles*. Biosensors and Bioelectronics, 2012. **38**(1): p. 177-183.
65. Felix, F.S. and L. Angnes, *Electrochemical immunosensors—A powerful tool for analytical applications*. Biosensors and Bioelectronics, 2018. **102**: p. 470-478.
66. Mollarasouli, F., S. Kurbanoglu, and S.A. Ozkan, *The role of electrochemical immunosensors in clinical analysis*. Biosensors, 2019. **9**(3): p. 86.
67. Zhang, Z., J. Zhou, and X. Du, *Electrochemical biosensors for detection of foodborne pathogens*. Micromachines, 2019. **10**(4): p. 222.
68. Furst, A.L. and M.B. Francis, *Impedance-based detection of bacteria*. Chemical reviews, 2018. **119**(1): p. 700-726.
69. Ahmed, A., et al., *Novel impedimetric immunosensor for detection of pathogenic bacteria Streptococcus pyogenes in human saliva*. Analytical chemistry, 2013. **85**(24): p. 12118-12125.

70. Maalouf, R., et al., *Label-free detection of bacteria by electrochemical impedance spectroscopy: comparison to surface plasmon resonance*. Analytical chemistry, 2007. **79**(13): p. 4879-4886.
71. Chai, C. and S.-W. Oh, *Electrochemical impedimetric biosensors for food safety*. Food Science and Biotechnology, 2020: p. 1-9.
72. Sheikhzadeh, E., et al., *Label-free impedimetric biosensor for Salmonella Typhimurium detection based on poly [pyrrole-co-3-carboxyl-pyrrole] copolymer supported aptamer*. Biosensors and bioelectronics, 2016. **80**: p. 194-200.
73. Bagheryan, Z., et al., *Diazonium-based impedimetric aptasensor for the rapid label-free detection of Salmonella typhimurium in food sample*. Biosensors and Bioelectronics, 2016. **80**: p. 566-573.
74. Jasim, I., et al., *An impedance biosensor for simultaneous detection of low concentration of Salmonella serogroups in poultry and fresh produce samples*. Biosensors and bioelectronics, 2019. **126**: p. 292-300.
75. Wang, L., et al., *Combining impedance biosensor with immunomagnetic separation for rapid screening of Salmonella in poultry supply chains*. Poultry Science, 2020. **99**(3): p. 1606-1614.
76. Abdelhaseib, M.U., et al., *Fiber optic and light scattering sensors: Complimentary approaches to rapid detection of Salmonella enterica in food samples*. Food control, 2016. **61**: p. 135-145.
77. Fang, X., et al., *Loop-mediated isothermal amplification integrated on microfluidic chips for point-of-care quantitative detection of pathogens*. Analytical chemistry, 2010. **82**(7): p. 3002-3006.
78. Whitesides, G.M., *Cool, or simple and cheap? Why not both?* Lab on a Chip, 2013. **13**(1): p. 11-13.
79. Liu, J., et al., *A microfluidic based biosensor for rapid detection of Salmonella in food products*. PloS one, 2019. **14**(5): p. e0216873.
80. Dao, T.N.T., et al., *Rapid and sensitive detection of Salmonella based on microfluidic enrichment with a label-free nanobiosensing platform*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2018. **262**: p. 588-594.
81. Mungroo, N.A., G. Oliveira, and S. Neethirajan, *SERS based point-of-care detection of food-borne pathogens*. Microchimica Acta, 2016. **183**(2): p. 697-707.

82. Sun, Y., et al., *A lab-on-a-chip system with integrated sample preparation and loop-mediated isothermal amplification for rapid and quantitative detection of Salmonella spp. in food samples*. *Lab on a Chip*, 2015. **15**(8): p. 1898-1904.
83. Wang, S., et al., *A microfluidic biosensor for online and sensitive detection of Salmonella typhimurium using fluorescence labeling and smartphone video processing*. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019. **140**: p. 111333.
84. Savas, S., et al., *Nanoparticle enhanced antibody and DNA biosensors for sensitive detection of Salmonella*. *Materials*, 2018. **11**(9): p. 1541.
85. Cao, C., et al., *Advances on aryldiazonium salt chemistry based interfacial fabrication for sensing applications*. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017. **9**(6): p. 5031-5049.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 15

**Gene Expression Microarray Technology in Lung Cancer
Research (Seda Eren Keskin)**

Gene Expression Microarray Technology in Lung Cancer Research

Seda Eren Keskin

*Kocaeli University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Genetics, Kocaeli, Turkey,
E-mail:seda.eren@kocaeli.edu.tr*

1. Introduction

Lung cancer is the most common cancer type with high death rate in both in men and women. (1). Lung cancer is classified into two subtypes based on histopathologic features as non small cell lung carcinoma (NSCLC) and small cell lung carcinoma (SCLC). Non-small cell lung cancers (NSCLC) account for 85% of all lung cancer types. (2). Also, NSCLCs have been divided into three subtypes as squamous cell lung carcinoma, adenocarcinoma, and large cell lung carcinoma(3). The molecular basis of lung cancer comprises complex and heterogeneous mechanisms. Defining molecular change levels at genetics, epigenetics, protein expression characteristics and their functional importance have key role in certain diagnosis, prognosis, and therapy(4,5).

Microarray is a powerful tool to understand the molecular mechanism of various cancer types with the capability of analyzing thousands of genes simultaneously(6).

In this study, we reviewed the application of microarray-based gene expression technology in lung cancer research.

2. Microarray

Microarrays are one of the most promising methods in cancer research. DNA microarrays include probes complementary to DNA which are localized on a solid array surface and this assay depends on hybridization of the presence of complementary DNA(7).

Oligonucleotide arrays and/or DNA sequences are main elements for genome-wide genotyping and expression profiling(8).

DNA microarray technology can be used in many areas such as investigation of the genes and gene polymorphisms, expression analysis, mutation analysis, evolutionary studies, sequence analysis, development of potential therapeutic agents(9,10).

Microarray technique bases on the hybridization of a sample to a very large amount probes, which are attached to a solid surface, to detect variations in a gene sequence or expression or for gene mapping(11).

Arrays of cDNAs of known genes are localized with spotting onto a carrier platform with glass slide, a nylon filter, and a silica chip materials. cDNA or labeled RNA probes are synthesized from template mRNA which isolated from abnormal and/or normal tissue. Then all these are co-hybridized onto the array system (12).

The microarray technique is mainly composed of preparation of samples, labeling of sample, hybridization, washing, image scanning/data processing, and analysis. Sample preparation is carried out via cDNA synthesis from template RNA with reverse transcription enzymatic process. In this procedure, labeled elements with fluorescent or radioactive molecules is called a probe. Two fluorescent dyes (commonly Cy5 and/or Cy3) are used for assays, and also each tissue group should be labeled with a different dye for prevent complications.

RNA purity (as mentioned quality and quantity) should be measured by using agarose electrophoresis or microcapillary-based Bioanalyzer(Agilent Technologies). Target and probe hybridization procedure run on the array for 16~24 hours, then washing and scanning procedures perform to data analyse (13). Data which is obtained from the scanner, should be enhanced by bioinformatic and statistical analysis to achieve revealing data(14). Enhancing procedures include various processes such as normalization, filtering, clustering, and pattern identification(15). Differentially expressed genes must be validated with another gene expression analysis technique such as PCR(16).

Gene expression study objectives have been classified into three different types as discovery, comparison and prediction (17). The class comparison relies on the identification of gene expression in different tumor type classification. (17).

Class discovery studies performed to find new tumor subtypes while the recent classification needs more detailed definition: for instance, the recent classification insufficient to explain the patient survival rates differences after treatment (18).

Class prediction studies precise the “Predictor” genes that based expression profile difference’s belongs classes of tumors under study (19).

On the other side, gene expression data analysis include two approaches: supervised and unsupervised methods. An unsupervised analysis is used to identify similarities in gene expression profiles between previously unknown classes. This method is useful for class discovery studies. In supervised

analysis techniques, differences in gene expression profiles between known classes can be determined. This type of analysis is appropriate for class comparison and prediction(20). For each study, it is essential to choose the appropriate bioinformatics or statistical method for data assessment.

2.1 Gene Expression Analyzes and Lung Cancer

According to clinician's opinion, to decide best therapy for the patient, tumor characteristics must be identified as certain as possible. As an accepted standard diagnostic method, morphologic characteristics analysis of biopsy material information's could be limited. Additionally, rate of proliferation, tumor invasion capacity, and drug resistance profile could not clarified via morphological or histological analyzes. To certain classification of tumor subtypes can be done via molecular diagnostic methods such as PCR and microarrays (18). Whole genome evaluation via gene expression profile analysis with microarray has provided important informations about establishing differences and similarities between tumors and it has been reported that, high number of tumor types were shown unique expression patterns (21).

To best evaluation and understand of lung cancer's molecular biology could be performed by gene expression profiling. This method approach will highlight the mechanisms that cause lung cancer and define candidate biomarkers for the therapy (22).

2.1.2 Molecular Phenotyping and Classification

Molecular profiling has been known as one of the most relevant method that give detailed information of the classification of sseveral cancer types or subtypes (23).

Several studies focused on the classification of lung cancer have been reported. For example in Garber et al. (24) were evaluated gene expressions the number of 67 human lung tumors that obtained from 56 patients. Gene expression patterns of specimens were classified into the three groups compatible with known morphological groups, i.e., squamous, large, small cell and adenocarcinoma. According to results, they strongly reported that, gene expression-based classification of tumors will be an indispensable method in clinic for evaluating cancer of the lung.

In a similar study, Bhattacharjee et al.(25) analyzed 186 lung tumor gene expression levels that include 139 adenocarcinomas resection specimens. Identified four subclasses showed differences in grade, smoking, and survival. Results give a detailed classification of lung cancer and a

subclassification of lung adenocarcinoma, that based on gene expression profiles. This study type could be one of the best choice to define tumors molecular taxonomy.

To realize differences at gene expression level and sub-classification of tumors according to gene expression profiles can be directive to improve response to treatment, predicting of prognosis.

2.1.3 Identification of Biomarkers

With expression profiles obtained from the microarray studies, the determination of biomarker molecules is possible. Biomarkers and new biomarker detections are very important issues for personalized therapy, with applications including diagnosis, prognosis, and selection of target specific therapies (26).

Diagnostic (predictive) biomarkers help prevent toxic and adverse effects of systemic cures. Biomarkers for prognostic helps to identify somatic germline mutations and DNA methylation alterations.

In lung cancer, most of the studies which identify biomarkers for clinical use were based on a comparison of normal lung cells to tumor cells(27).

In a study of Botling et al.(28), global gene expression profile analysis was performed to 196 non-small lung cancer cases.. Also, clinical information obtained from researchers and long-term follow-up was done. The meta-analysis results indicated that, 14 genes were significantly related with survival. Cell adhesion molecule 1 (CADM1) is one of these genes, was further used for immunohistochemically marker with a potential application in clinic.

Transdifferentiation of epithelial cells to the motile mesenchymal cells is called as epithelial-mesenchymal transition (EMT). The mesenchymal state have capacity to migration of distant areas of the body. These cells could maintain their stem cell features that allows differentiation forward to multiple cell types during development and the initiation phase of metastasis. (29).

Huang et al.(30) aimed to discover EMT-related biomarkers that could be considered prognostic. And also they aimed to predict the distant metastasis of lung cancer via microarray with information's of survival data.

Seventy-eight patients with lung cancer were evaluated. Study follow-up time was 120 months. They evaluated a set of gene markers and an independent cohort of 26 patients for the identify biomarkers. Sixteen prognostic biomarkers were identified which could be candidate for predict of distant metastasis.

2.1.4. Gene Expression Profiles and Prognosis

Gene expression profiles may help to make predictions about the prognosis of patients with lung cancer. For example, in Beer et al.(31) study, gene expressions profiling was performed in adenocarcinomas stage I from stage III. Fifty genes that are related to survival were identified and classified as low and high-risk groups. It is noteworthy that expression of genes related to poor prognosis was detected also in stage I adenocarcinomas. This result showed that prediction of prognosis with gene expression profiles is independent of the disease stage and diagnosis time.

In a gene expression meta-analysis study (32) CDKN3 expression levels and its relation with prognosis in lung adenocarcinoma (ADC) and squamous cell carcinoma (SCC) were evaluated. Overexpression of CDKN3 levels was found in ADC and SCC compared to control (normal) tissues and also higher CDKN3 expression levels was seen in SCC than ADC. These results were further validated with previous gene expression studies. These results indicate CDKN3 may be valuable a prognostic marker. Further investigations are needed for highlighting the effects of CDKN3 for each lung cancer subtype.

Gene Expression Profiling and Therapy

Gene expression profiling studies about cancer therapy has been designed for three major aims: (i) to evaluate and determine of specific cytotoxic drugs effects mechanisms and resistance profile; (ii) to predict sensitivity/resistance to particular agents (iii) to identify novel biomarkers as therapeutic targets and reveal their potential in clinical treatments (33).

In lung cancer therapy, chemotherapy resistance is one of the factors adversely affecting the success of treatment. Many studies have focused on genes that are related to the drug resistance occurrence.

In a microarray study(34), NCI-H226 and NCI-H2170 lung cancer cell lines were used to identify candidate genes that related with cisplatin resistance. A significant correlation was found of the seven genes expression changes that could be potential novel genes associated with cisplatin resistance.

In another study, Che et al. (35) investigated NCI-H460 is an NSCLC cell lines that shows different sensitivity to paclitaxel and docetaxel. DNA microarray expression profile analyses were performed at different times. Paclitaxel-induced treatment related with genes expression's that includes actin cytoskeleton (ACTC1, MYL2, and MYH2), tyrosine-protein kinases (ERRB4, KIT, and TIE1) and focal adhesion pathway (MYL2, IGF1, and FLT1) molecules. Furthermore, docetaxel-induced treatment were highly co-related with the cell surface receptor linked signal transduction (SHH, DRD5,

and ADM2), cytokine-cytokine receptor interaction (IL1A and IL6) and cell cycle regulation (CCNB1, CCNE2, and PCNA). According to these results these genes could be considered as candidate biomarkers for paclitaxel and docetaxel-selection therapy in clinics.

In Ohira et al.(36) study, samples were prepared from three lung cancer patients pre-operative chemotherapy with cisplatin tumor tissue and normal lung tissues. Gene expression comprehension analysis revealed that tumors generally were shown, up-regulation of angiogenesis, invasion associated, adhesion molecules and several types of collagens expressions. These results point to molecules that controls angiogenesis might be prognostic biomarkers for target-based therapeutics and angiogenesis inhibitors that effective in lung cancer patients which pretreated with chemotherapy.

Genomic is a powerful tool for the classification and analysis of lung cancer. Microarray-based expression profiling is widely used for defining genomics of lung cancer. Expression levels of a large number of genes can be measured simultaneously by this technique. Identifying differences in gene expression levels can provide clinical and prognostic information in tumors. Microarray-based gene expression profiling data has also been useful in biomarker determination, developing molecularly targeted drugs, enabling the discovery of gene sets that correlate with disease.

3. References

- 1- Vincenten JPL, Smit EF, Grünberg K et al. Is the current diagnostic algorithm reliable for selecting cases for EGFR- and KRAS-mutation analysis in lung cancer? *Lung Cancer* 2015;89, 19–26
- 2- American Cancer Society [Internet]. American Cancer Society, Inc [cited 2015 June 23]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/>.
- 3- Brambilla E, Travis WD, Colby TV et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059_1068
- 4- Cooper WA, CL Lam D, O'Toole SA et al. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5(5), 479-490
- 5- Sanchez-Palencia, A., et al., 2011. Gene expression profiling reveals novel biomarkers in nonsmall cell lung cancer. *Int. J. Cancer* 129, 355–364.
- 6- Singhal S, Miller D, Ramalingam S, Sun SY. Gene expression profiling of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Jun;60(3):313-24.

- 7-Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet.* 2008 Apr;9(4):291-302.
- 8- Petricoin EF, Hackett JL, Lesko LJ. et al Medical applications of microarray technologies: a regulatory science perspective. *Nature genetics supplement* 2002; 32:474-479.
- 9- Bal SH, Budak F. Mikroarray Teknolojisi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 38(3):227-233.
- 10- Brady PD, Vermeesch JR. Genomic microarrays: a technology overview. *Prenatal Diagnosis* 2012;32:336-343.
- 11- Wiltgen M, Titz GP. DNA microarray analysis: principles and clinical impact. *Hematology.* 2007;12(4):271-287.
- 12- Snijders AM, Meijer GA, Brakenhoff RH et al. Microarray techniques in pathology: tool or toy? *Clin Pathol: Mol Pathol* 2000; 53:289–294.
- 13- Kim J, Kang HC, Park JG et al. Microarray Applications in Cancer Research. *Cancer Research and Treatment* 2004;36(4):207-213.
- 14- Burgess JK. Gene Expression Studies Using Microarrays. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2001; 28,:321–328.
- 15- Duggan, DJ, Bittner M, Chen Y et al. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat. Genet* 1999;21: 10-14.
- 16- Jaluria P, Konstantopoulos K, Betenbaugh M et al. A perspective on microarrays: current applications, pitfalls, and potential uses. *BioMed Central* 2007;6(4): 1-14
- 17- Simon R, Radmacher MD, Dobbin K et al. Pitfalls in the Use of DNA Microarray Data for Diagnostic and Prognostic Classification. *Journal of the National Cancer Institute* 2003 ; 95(1):14-18.
- 18- Perez-Diez A, Morgun A, Shulzhenko N. Microarrays for cancer diagnosis and classification. *Adv Exp Med Biol.* 2007;593:74-85.
- 19- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P. et al. Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286:531–537.
- 20- George Patrinos. *Molecular Diagnostic, Wilhelm Ansorge Academic Press*,p:249-250.
- 21- Garcia-Escudero R, Paramio JM. Gene Expression Profiling as a Tool for Basic Analysis and Clinical Application of Human Cancer. *Molecular Carcinogenesis* 2008;47:573–579.

- 22- Mackinnon AC, Kopatz J, Sethi T. The molecular and cellular biology of lung cancer: identifying novel therapeutic strategies. *British Medical Bulletin* 2010; 95:47–61.
- 23- Wigle DA, Jurisica I, Radulovich N et al. Molecular Profiling of Non-Small Cell Lung Cancer and Correlation with Disease-free Survival. *Cancer Research* 2002;62:3005-3008.
- 24- Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *PNAS* 2001 ;98(24):13784–13789.
- 25- Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *PNAS* 2001; 98(24) :13790–13795.
- 26-Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, Grosshennig A. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Hum Genet.* 2012;131(10):1627-1638.
- 27-Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism.* 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S16-21.
- 28- Botling J, Edlund K, Lohr M et al. Biomarker Discovery in Non-Small Cell Lung Cancer: Integrating Gene Expression Profiling, Meta-analysis, and Tissue Microarray Validation. *Cancer Res* 2012;19(1):194–204.
- 29- Thiery JP, Acloque H, Huang RY et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009 Nov 25;139(5):871-890.
- 30- Huang HL, Wu YC, Su LJ et al. Discovery of prognostic biomarkers for predicting lung cancer metastasis using microarray and survival data. *BMC Bioinformatics* 2015;16(54):1-14.
- 31- Beer DG, Kardia LR, Huang C et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nature Medicine* 2002;8:816 – 824.
- 32- Zang X, Chen M, Zhou Y, Xiao G, Xie Y, Wang X. Identifying CDKN3 Gene Expression as a Prognostic Biomarker in Lung Adenocarcinoma via Meta-analysis. *Cancer Inform.* 2015 May 24;14(Suppl 2):183-91.

- 33- Petty RD, Nicolson MC, Kerr KM. Gene Expression Profiling in Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Application. *Clinical Cancer Research* 2004; 10, 3237–324.
- 34- Whiteside MA, Chen DT, Desmond RA, Abdulkadir SA and Johanning GL: A novel time-course cDNA microarray analysis method identifies genes associated with the development of cisplatin resistance. *Oncogene* 2004;23:744-752,
- 35- Che CL, Zhang YM, Zhang HH, Sang YL, Lu B, Dong FS, Zhang LJ, Lu FZ.

DNA microarray reveals different pathways responding to paclitaxel and docetaxel in non-small cell lung cancer cell line. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(8):1538-1548.
- 36- Ohira T, Akutagawa S, Usuda J, et al. Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA microarray. *Oncol Rep* 2002;9:723–728.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 16

**COVID-19 ve Hemşirelik Bakımı (Fatma Birgili, Nezihe
Bulut Uğurlu)**

COVID-19 ve Hemşirelik Bakımı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Birgili¹, Prof. Dr. Nezihe Bulut Uğurlu²

*¹Dr. Öğr. Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, Muğla-Türkiye,
ORCID ID: 0000-0003-0942-2122
E-mail: fatmab@mu.edu.tr*

*²Prof. Dr. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik
Bölümü, Muğla-Türkiye,
ORCID ID: 0000-0003-2860-1169
E-mail: nugurlu@mu.edu.tr*

1. Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), son derece bulaşıcı olan ve küresel olarak hızla yayılan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni koronavirüsün neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Bu hastalığın salgını Çin'in Wuhan kentinde meydana geldi ve ilk olarak 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bildirildi ve 11 Mart 2020'de küresel bir pandemi ilan edildi (Moraes, Almeida, & Giordani, 2020; Sharma, Nuttall, Kalyani, & Sadhanu, 2020). Hastalık başlangıçta 2019 yeni koronavirüs olarak biliniyordu, ancak resmi adı daha sonra COVID-19 (WHO, 2020) oldu. Daha sonra, sorumlu virüs Çinli bilim adamları tarafından 2019 - nCoV olarak tanımlandı ve adlandırıldı ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 veya SARS - CoV - 2 (WHO, 2020) olarak listelendi (DSÖ, 2020). Küresel olarak hemşireler ve ebeler, COVID-19 vakalarını tespit etmek, hayat kurtarmak veya ölüm karşısında rahatlık sağlamak, kendilerini ve halkı viral yayılmayı durdurmak için koruyucu önlemler konusunda eğitmek ve aynı zamanda enfekte olmayanlarla ilgilenmek için çok çalışıyorlar. Pek çok ülkede hemşireler, yeterli kaynak veya kişisel koruyucu ekipman olmaması, çok fazla sayıda hasta, personel eksikliği, hazırlıksız sağlık sistemleri ve tedarik zinciri arızaları ile bu salgından sanal kuşatma altında çalışıyorlar. Hemşireler, diğer sağlık ve acil durum çalışanları, çatışan mesleki değerlerden fiziksel ve duygusal stres ve ahlaki sıkıntı çekmektedir. Uygulamada tatsız ve karmaşık etik sorunlarla, ahlaki çatışmalarla, yüksek düzeyde keskinlik ve hasta ölümleri ve uzun çalışma saatleri ile karşı karşıyadırlar. Artan sayıda hemşire SARS - CoV - 2 ile enfekte veya görev sırasında ölmektedir. Hemşirelerin, pandeminin ön saflarında çalışmak için güçlü bir ahlaki cesaret, dayanıklılık ve dayanıklılığa ihtiyaçları vardır, genellikle sevdiklerinden ayırırlar (Turale, Meechamnan, Kunaviktikul, 2020).

1.1. COVID-19 Kuluçka dönemi

COVID-19'un erken bulaşma dinamikleri üzerine yapılan bir çalışma, ortalama kuluçka süresinin 5.2 gün (% 95 güven aralığı [CI], 4.1-7.0) olduğunu ve dağılımın 95. yüzdeler diliminin 12.5 gün olduğunu ortaya çıkarmıştır (Li ve ark., 2020). Seyahat öyküsünü ve doğrulanmış 88 vakanın semptom başlangıcını kullanan daha sonraki bir çalışma, 6.4 günlük benzer bir ortalama inkübasyon süresi göstermiştir (%95 CI, 5.6-7.7) (Bacher, Klinkenberg, Wallinga, 2020). İnkübasyon süresinin 19 gün kadar uzun olduğu alışılmadık bir vaka da bildirilmiştir (Bai ve ark., 2020). Özellikle, uzun bir inkübasyon süresi, tarama ve kontrol politikalarında ayarlamalar anlamına gelir (Jiang, Rayner, Luo, 2020). 19 günlük inkübasyon süresi düşük olasılıklı bir olaydır ve uzmanlar karantina için 14 gün önermektedir.

1.2. COVID-19 Teşhisi

COVID-19'un hızlı ve doğru tespiti, toplumdaki ve hastanelerdeki salgınları kontrol etmek için çok önemlidir (To ve ark., 2020). Koronavirüs için mevcut tanı testleri arasında ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), gerçek zamanlı RT-PCR (rRT - PCR) ve ters transkripsiyon döngü aracılı izotermal amplifikasyon (RT - LAMP) bulunmaktadır (Bhadra ve ark., 2015; Chan ve ark., 2015). Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından oluşturulan mevcut tanı kriterlerine göre, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü testleri de dahil olmak üzere laboratuvar incelemeleri, COVID-19 enfeksiyonunun teşhisi için standart bir değerlendirme haline gelmiştir.

Mevcut laboratuvar testi zaman alıcıdır ve ticari kitlerin eksikliği teşhisi geciktirir. Yakın zamanda maruz kalınan ateş, boğaz ağrısı, yorgunluk, öksürük veya nefes darlığı çeken hastalar için, negatif RT-PCR sonuçlarına rağmen COVID-19 enfeksiyonu tipik göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) özellikleriyle teşhis edilmelidir (Xie ve ark., 2020). COVID-19'un şiddetini değerlendirmek için göğüs BT taramaları kullanılabilir. COVID-19 ayrıca asemptomatik hastalarda göğüs BT görüntüleme anormallikleri ile ortaya çıkar ve 1-3 hafta içinde konsolidasyonlara ilerleyen veya bunlarla birlikte var olan fokal tek taraflıdan yaygın bilateral buzlu cam opasitelerine hızlı bir evrim geçirir. Görüntüleme özelliklerinin değerlendirilmesi ile klinik ve laboratuvar bulgularının birleştirilmesi, COVID-19 pnömonisinin erken teşhisini kolaylaştırabilir (Shi ve ark., 2020; Xu ve ark., 2020; Wang, Kang, Liu, Tong, 2020).

1.3. COVID-19 ve Aşılama

Bu hastalığın tedavisi veya önlenmesi için şu anda mevcut olan spesifik bir anti-viral ilaç yoktur. Ancak farklı ülkelerde aşılar geliştirilmiş, az sayıda aşı kullanımı başlamış, aşı çalışmaları devam etmektedir. Bugüne kadar, Pfizer / Biontech %95'lik bildirilmiş etkinliğe sahip (Polack ve ark., 2020; Gamaleya, %92 etkinlik açıkladı; Moderna, etkinliği% 94,5 olarak açıkladı; ve AstraZeneca %70 (Polack, ve ark., 2020; Voysey ve ark., 2020) etkinliğini açıklamıştır. Sinopharm şimdi %79'luk bir etkinlik açıkladı ve Sinovac (başka bir Çinli şirket) etkinlik denemelerine katılan birkaç ülke, %50, %65, %78 ve %91'lik (aynı ürün için) etkinliklerini açıklamıştır (Reuters, 2020; Acharya, Ghimire, Subramanya, 2021). Sinovac henüz yorum yapmamıştır ve bu veriler yayınlanmadı veya hakem incelemesine tabi tutulmuştur. Pfizer / BioNTech ve Moderna, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) spike glikoproteini ekspres eden RNA aşılardır; Gamaleya ve AstraZeneca (Oxford Üniversitesi ile ortak olan) aşıları, adenovirüs vektör platformlarından spike protein ekspres eder. Gamaleya tarafından geliştirilen aşının heterolog bir yaklaşımı vardır; ilk önce bir adenovirüs tip 26 vektöründe artış, ardından bir adenovirüs tip 5'te artış içeren ikinci bir doz ve AstraZeneca, şempanze adenovirüs ifade eden bir başak kullanır. Sinopharm ve Sinovac, bir adjuvan olarak alum ile tamamen inaktive edilmiş virüs aşılara sahiptir. Bununla birlikte, etkili aşılama, pandeminin etkili ve kapsamlı kontrolünün bir parçasıdır (Haynes ve ark., 2020).

2. Hemşirelik Yönetimi Rehberi

Hafif semptomları olan hastalar, tercihen negatif basınçla iyi havalandırılmış bir izolasyon odasında hastaneye kaldırılır ve antipiretikler (örn. Asetaminofen), harici soğutma, oksijen uygulaması, besin takviyeleri ve ilişkili bakteriyel enfeksiyon durumunda antibakteriyel ilaç uygulamalarını içerebilen semptomatik ve destekleyici müdahalelerle yönetilir (Lopez, Sum, Ching, Wong, 2004). Bununla birlikte, ciddi ve kritik vakalar yoğun bakım ünitesine kabul, yüksek akışlı oksijen uygulaması, mekanik ventilasyon, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), glukokortikoid tedavisi (tartışmalı ve Akut Respiratuvar Distress Sendrom'da önerilmemektedir) ve iyileşen plazma uygulamasını gerektirebilir (Hassan, Sheikh, Jamal, Ezeh, Akhtar, 2020). Bu hastalığın kesin tedavisi yoktur; bu nedenle, hastalığın sonucu büyük ölçüde iyatrojenik komplikasyonların iyileşmesi ve önlenmesi için hemşireler tarafından sağlanan destekleyici bakımın kalitesine bağlıdır. Hemşirelik yönetimi; i) enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları, ii) ilk değerlendirme ve triyajda hemşirelerin rolü iii) örnek toplama hemşirelerin rolü; iv) orta ila orta şiddette semptomları olan hastanın bakımı

iv) kritik hastalığı olan hastaların bakımı ve v) cesedin bakımı aşamalarından oluşmaktadır.

2.1. Enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları

SARS-CoV-2 oldukça bulaşıcıdır ve solunum damlacıkları ve temas yolları yoluyla bulaştığı bulunmuştur. Virüs yüklü aerosol, enfekte hastadan 4 metre uzaklığa kadar gidebilir (yoğun bakım ünitelerinde servislere kıyasla %66,7'ye karşı %8,3 oranla daha yüksek pozitiflik), burada en yüksek aerosol konsantrasyonunun hasta odasında (%44,4) ve ardından hava akış yerleri (% 35,7), doktor odası (% 12,5) ve izolasyon odası dışında (% 0) (Guo ve ark., 2020). Bu nedenle, sağlık çalışanları uygun enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerine kesinlikle uymalıdır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların bakımı sırasında sağlık çalışanları tarafından takip edilmesi önerilen temel enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri aşağıda listelenmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2020; Sharma, Mudgal, Panda, Gupta, Agarwal, 2020):

- Hastaya üç katmanlı bir cerrahi maske verin ve ondan öksürme ve hapsirme kurallarına uymalarını isteme.

- İzolasyon odasında gerekli minimum sağlık sektörü çalışanlarını konuşlandırın ve kişisel koruyucu ekipmanların (KKE'lerin) ihtiyacını ve sağlık sektörü çalışanlarının enfeksiyon kapma riskini azaltmak için hemşirelik müdahalelerinin bir araya getirilmesi.

- Çapraz enfeksiyonu önlemek için imha veya özel ekipman (örn. Stetoskoplar, kan basıncı manşonları ve termometreler) kullanılmalı ve kullanım arasında %70 alkol ile dezenfekte edilmesi.

- KKE'ların akılcı kullanımı-eldiven, önlük, göz koruyucuları (gözlük veya göz şiperi), baş örtüsü, ayakkabı kılıfları ve yüz maskesi tercihen N95, maruz kaldığında solunum aygıtları aerosol oluşturma prosedürlerine uyma (örn. Nebulizasyon, açık emme, entübasyon, ekstübasyon, invaziv mekanik ventilasyon vb.)

- Hastaların etrafındaki yüzeylere dokunma en aza indirilmeli ve elin görünürlüğü kirlenmediğinde sabun ve su veya alkol bazlı el ovma ile titiz el hijyeni uygulanması.

- Burun, göz, ağız, yüze dokunmayın ve başkalarıyla 1-2 metre mesafeyi koruyun, ancak yeni çalışmada virüsün bile 4 metreye kadar gidebileceği bulunmuştur (Guo ve ark., 2020).

- Zeminler 4 saatte bir önce %5 fenolik çözelti ve ardından % 0,5 sodyum hipoklorit çözeltisi (NaOCl) ile silinerek temizlenmeli.

- Kapı kolları, korkuluklar, yatak üstü masa, bilgisayar faresi, telefon, emzirme arabası, hemşirelik istasyonu, ışık düğmeleri, tuvalet etrafındaki duvar alanları vb. Yüksek temas eden yüzeyler % 1 NaOCl solüsyonu ile 4 saatte bir temizlenmeli.
- Hastanın etrafındaki metal yüzeyler %70 alkol ile temizlenmeli ve izolasyon odasındaki mobilyalar, makineler, alet ve yüzeyler %1 NaOCl solüsyonu ile temizlenip dezenfekte edilmeli.
- Keten, sızdırmaz plastik poşet içinde çamaşıra gönderilmeden önce %0.05'lik NaOCl solüsyonunda 30 dakika bekletilmeli.
- Dökülen kan veya vücut sıvısı, silme işleminden önce 30 dakika boyunca %1 NaOCl solüsyonu ile tedavi edilmeli.
- Biyomedikal atık, %1-2 NaOCl solüsyonu ile işlenmeli ve yerel veya ulusal atık yönetim politikasına göre renk kodlu kutulara atılmalı.

2.2. İlk değerlendirme ve triyajda hemşirelerin rolü

Hemşireler, triyaj ve SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaları hastalığın ciddiyetine ve geçmişine göre sınıflandırmada yer alan ön saf sağlık hizmetini sağlamalıdır. Acil Hemşireler Birliği (Emergency Nurses Association=ENA) triyaj hemşiresinin en az 6 ay acil servis deneyim kazanmış olmasını, triyaj konusunda eğitim ve kurs programlarını tamamlamış olmasını, temel yaşam desteği ve ileri yaşam desteği, travma hemşireliği, pediatrik kurslar ve acil hemşireliği sertifikasına sahip olmasını öngörmektedir. Triage uygulamaları konusunda yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olduğu bilinmektedir. Sınırlı sayıdaki çalışmaların daha çok triyaj skalalarının oluşturulması ve uygulanabilirliğine ilişkin olduğu, triyaj hemşireliğine ilişkin araştırmaların ise çok daha yetersiz olduğu dikkat çekmektedir (Tarhan, Akın, 2016).

Tablo 1. Klinik belirti ve semptomlar kontrol listesi (Dadashzadeh ve ark., 2020)

1	Klinik belirti ve semptomlar		
2	Pozitif bir COVID-19 hastasıyla doğrudan temas	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
3	Son seyahatler (Son 14 gün içinde)	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
4	Ateş ($\geq 37.3^{\circ}\text{C}$)	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
5	Kuru öksürük	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
6	Anoreksi	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
7	Yorgunluk	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
8	Miyalji	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
9	Dispne	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
10	Baş ağrısı, boğaz ağrısı, rinore, gastrointestinal semptomlar (örn. Mide bulantısı ve ishal)	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	
Diğer Belirti ve Bulgular			
<input type="checkbox"/> Ürperme	<input type="checkbox"/> Baş ağrısı	<input type="checkbox"/> Anoreksi	<input type="checkbox"/> Burun kanaması
<input type="checkbox"/> Balgam	<input type="checkbox"/> Yorgunluk	<input type="checkbox"/> Genel zayıflık	<input type="checkbox"/> Rinore
Yüksek riskli hasta kayıtları			
<input type="checkbox"/> Obezite <input type="checkbox"/> Kanser <input type="checkbox"/> Diyabet <input type="checkbox"/> Bağışıklık sistemi bozuklukları (AIDS, kemoterapi vb.) <input type="checkbox"/> Kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon / kapak / yetmezlik) <input type="checkbox"/> Astım <input type="checkbox"/> Kronik akciğer hastalığı <input type="checkbox"/> Kronik Böbrek Hastalığı <input type="checkbox"/> Gebelik <input type="checkbox"/> Kronik Karaciğer Hastalığı <input type="checkbox"/> Organ nakli veya kemik iliği nakli <input type="checkbox"/> 60 yaş üstü hasta yaş <input type="checkbox"/> Kortikosteroidler (prednizolon) ile tedavi edilen hastalar <input type="checkbox"/> Diğer hastalıklar			
Son 14 gün içinde COVID-19 semptomları olan kişilere maruz kalma			
Son 14 gün içinde aşağıdakilerden hangisini yaptınız? <input type="checkbox"/> Şehir içinde seyahat etmek <input type="checkbox"/> Şehir dışına seyahat etmek <input type="checkbox"/> İl dışına seyahat etmek <input type="checkbox"/> Yurtdışına seyahat etmek <input type="checkbox"/> COVID-19 pozitif bir hastayla temas <input type="checkbox"/> Şüpheli bir COVID-19 kişiyle temas <input type="checkbox"/> Diğerleri			

DSÖ tarafından verilen vaka tanımını, temas maruziyet tanımını (WHO, 2020) ve ABCDE geçmiş yaklaşımını (DSÖ, 2020) kullanabilirler.

Tablo 1. Başlangıç değerlendirmesi ve COVID-19'lu hastaların tanımlanması

Hastanın başlangıç öyküsü	Vaka tanımı
Nefes alma (A)	Vakanın doğrulanması
Konuşurken hava yolu açıklığını sağlama	Bir bireyin klinik belirti ve bulguları ne olursa olsun COVID-19'un laboratuvar testi ile doğrulanması
Dispne, anormal solunum, ses, öksürük ve balgamın değerlendirilmesi	
Solunum (B)	Muhtemel vaka
Dispne, anormal solunum, ses, öksürük ve balgam çıkarırken taşipne olması (>20/min.)	A. COVID-19 virüs testinin sonuçsuz kaldığı şüpheli bir vaka a. laboratuvarından gelen test sonuçlarının şüpheli olduğu durumlarda
Oksijen saturasyonunun ölçülmesi (SpO ₂ >%96)	YA DA; Herhangi bir nedenle testi yapılamayan şüpheli vaka
Dolaşım (C)	Şüpheli vaka
siyanoz değerlendirmesi, kapiler doldurma süresi (<2 sn)	Akut solunum hastalığı (öksürük, kısa nefes gibi solunum yolu hastalıkları belirti ve bulgularından en az biri ve ateş) semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde COVID-19 hastalığının toplumda bulaştığını bildiren bir yere seyahat geçmişi veya bir yerleşim yerinde bulunan hastalar
taşikardi (>100 vuruş/min.) ve kan basıncı değerlendirmesi	YA DA;
Şok bulgularını değerlendirilmesi (hipotansiyon, taşikardi vb.)	Herhangi bir solunum hastalığı olan VE semptom başlangıcından önceki son 14 gün içinde doğrulanmış veya olası bir COVID-19 vakasıyla (temas tanımına bakınız) temas halinde olan bir hasta
Yetersizlik (E)	YA DA;
Pupiller refleks ve bilinç durumunu değerlendirme	Akut solunum hastalığı olan (öksürük, kısa nefes gibi solunum yolu hastalıkları belirti ve bulgularından en az biri ve ateş) VE klinik görünümü tamamen açıklayan alternatif bir teşhisin olmayan hasta
herhangi bir ek hastalık öyküsü, daha az ilaç alımı öyküsü, baş ağrısı, öksürük ve halsizlik	
Kan glukoz düzeyini ölçme	
Maruz kalma (E)	
DSÖ'nün tanımına göre temas öyküsünü değerlendirme (WHO, 2020)	
semptom başlangıcından 2 gün önce ve 14 gün sonra maruz kalma	
1. teşhis konulmuş ya da şüpheli vakalarla 1 metre mesafede 15 dakikadan daha fazla yüz yüze temas	
2. teşhis konulmuş ya da şüpheli vakalarla doğrudan temas	
3. teşhis konulmuş COVID-19 ya da şüpheli bir hastaya uygun kişisel koruyucu ekipman olmadan doğrudan bakım verme; YA DA;	
yerel değerlendirmelerin gösterdiği diğer durumlar	

2.3. Örnek toplamada hemşirelerin rolü

RRT-PCR yoluyla koronavirüs RNA'sını saptamak için nazofarengeal, orofarengeal veya balgam sürüntüsü toplanır. Güvenli, Doğru ve Yeterli (SAS) yaklaşım kullanılmalı ve numune toplanırken aşağıdaki temel noktalar akılda tutulmalıdır (CDC, 2019):

- Eğitimli kişi, uygun KKD kullanarak numune almalıdır, tercihen N95 maskesi veya eşdeğer bir solunum cihazı kullanılmalıdır çünkü prosedür sırasında aerosol üretilebilir; yanlışlıkla hasta öksürür veya hapşırırsa.

- COVID-19 numune toplama kitini hazır tutun, yani Evrensel Taşıma Ortamı tüpü, esnek nazofarengeal swab, kilit, talep formu ve bir Buz paketi.

- Aerosol oluşturabileceği ve SARS-CoV enfeksiyonuna maruz kalma riski daha yüksek olduğu için öksürüğe neden olmama.

- Örnek toplama için adımları izlenmeli:

i) hastadan burnunu sümkürmesini isteyin, ardından tıkanıklık olup olmadığını kontrol edilmeli ve başını 70 dereceye kadar geriye eğilmeli;

ii) eküvyonu damağa paralel olarak burun deliğine sokun ve dirençte emmesi için birkaç saniye bırakın; sonra döndürürken çubuğu yavaşça çıkarılmalı; orofarengeal olması durumunda, numuneyi hastanın arka farenksini ve tonsil bölgesini sürterek alın (yeterli miktarda numune alındığından emin olunmalı);

iii) Çubuğu Evrensel Taşıma Ortamı tüpüne yerleştirin, ardından buz paketi ile birlikte fermuarlı kilide koyulmalı ve etiketlenmeli;

iv) Numuneyi 40 Santigrat derecede saklanmalı ve bir buz paketi ile birlikte fermuarlı poşet içinde kapalı devre içinde laboratuvara nakledilmeli.

2.4. Orta semptomlu hastanın bakımı

Tüm semptomatik hastalar hastaneye kaldırılmalıdır, çünkü evde veya toplumda sadece tecrit aile üyelerini açığa çıkarabilir ve kolayca ailede enfeksiyon kümelenmesine yol açabilir (Guo ve ark., 2020). Hafif-orta şiddette semptomları olan hastalar izole edilmiş bir odada kabul edilmeli ve semptomatik ve destekleyici bakım ile tedavi edilmelidir. Hidroksiklorokin, anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkilere sahiptir ve Azitromisin ile birlikte kullanıldığında COVID-19 yönetiminde etkili olduğu bulunmuştur (Gautret, 2020). Hemşireler, aşağıda detaylandırıldığı üzere hafif-orta şiddette semptomları olan hastaların bakımında önemli role sahiptir (Hassan, Sheikh, Jamal, Ezech, Akhtar, 2020; Lopez, Sum, Ching, Wong, 2020):

- Tamamen yatak istirahati sağlanmalı, sağlıklı uykuyu teşvik edin ve yaşamsal belirtileri, tercihen KKD'lerin maruziyet riskini ve ihtiyacını azaltmak için uzaktan izleme sistemi aracılığıyla düzenli olarak izlenmeli.

- Ateş ve miyalji tedavisi için ateş düşürücü ilaçlar (örneğin asetaminofen) sağlayın, ancak NSAID'lerden kaçınılmalı. Optimum oda sıcaklığı, hafif pamuklu giysiler, ılık süngerleme, vantilatör kullanımı ve soğuk süngerleme gibi dış soğutma müdahaleleri gibi ateş için farmakolojik olmayan müdahaleler de kullanılabilir, ancak titremeyi önlemek için yavaş yavaş soğumanın sağlanması.

- Hastaların düzenli olarak su ve sabunla banyo yapmaya ve kişisel hijyenini korumaya teşvik edilmesi.

- Bol miktarda sıvı sağlanmalı, vitaminlerle besleyici yüksek proteinli bir diyet. Haldi (Zerdeçal), Zeera (Kimyon), Lahsun (Sarımsak), Guduchi (T. cordifolia veya Giloy) gibi bazı baharatların da antienflamatuar ve bağışıklık artırıcı etkileri nedeniyle viral enfeksiyondan kurtulmada etkili olduğuna inanılmaktadır (Healthline media, 2020).

- Solunum güçlüğü çeken hastalar, SpO₂>% 90'ı korumak için Fowler'ın pozisyonuna, oksijen saturasyonunu izlemek için nabız oksimetresine ve nazal pronglar veya kanül kullanarak oksijen uygulamasına ihtiyaç duyabilir.

- Kan örneklerini toplayıp ve bu hastalarda yükselebilecek protrombin zamanı, LDH (laktat dehidrojenaz), D-dimer, ALT, C-reaktif protein (CRP) ve kreatin kinaz için laboratuvara gönderilmeli.

- Hidroksiklorokin, AV bloklarına, kardiyomiyopatilere ve perakende hasara neden olduğu bilinmektedir; bu nedenle hemşireler bu yan etkileri yakından izlemelidir.

2.5. Kritik hastaların bakımı

COVID-19 salgını, özellikle Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) olmak üzere dünya çapında sağlık hizmetleri sistemleri için zorluklar ortaya çıkardı ve oluşturmaya devam ediyor (Lord, Loveday, Moxham, Fernandez, 2021). Kritik olan hastalar yoğun bakıma kabul edilmek zorundadır ve gelişmiş hava yolu ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyabilir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, glukokortikoid tedavisi (ancak kullanımı tartışmalıdır), nekahet plazma uygulaması, antiviral ilaçlar, örneğin enfeksiyonlar için remdesivir, favipiravir (bunlar deneme aşamasındadır ve ilk raporlarla umut verici bulunmuştur) ve ilişkili bakterileri tedavi etmek için antibakteriyel ilaçlar verilebilir. Şok tedavisi için vazopresörler ve sıvı, trombozun önlenmesi için profilaktik ve antikoagülanlar verilebilir (Hassan, Sheikh, Jamal, Ezeh, Akhtar, 2020). Bu

nedenle, kritik bakım hemşireliği protokollerinin enfeksiyon önleme için özel önlemlerle birlikte takip edilmesi gerekir. Yoğun bakım ünitesinin ön saflarında, enfekte olma potansiyeline rağmen COVID-19 hastalarına bakma konusunda profesyonel bir yükümlülüğü olan yüksek eğitilmiş hemşireler bulunmaktadır (Lord, Loveday, Moxham, Fernandez, 2021).

COVID-19 hastalarına bakım verirken, sağlık çalışanlarının hastalığa maruz kalma riski yüksektir ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı zorunludur. COVID-19'lu YBÜ hastalarında aerosol üreten prosedürler gerçekleştirmek için negatif basınçlı odalar önerilir (Alhazzani ve ark., 2020). Ne yazık ki, Yoğun Bakım Ünitelerinde genellikle negatif basınçlı odalar bulunmamaktadır. Bu nedenle tüm YBÜ klinik alanı (yatak ünitesi, hemşire istasyonu, toplantı alanı vb.) "*Kontamine alan*" olarak kabul edilmiştir. Sağlık çalışanlarının KKE'lerin giyilmesi (takılması) ve çıkarılması (çıkarılması) için iki ayrı alan oluşturulmuştur. KKE ihtiyacı, hemşirelik iş yükünü ve yorgunluğu önemli ölçüde artırır. Koruyucu cihazların kullanılması vücut ısısını artırır ve sadece birkaç saat tolere edilebilir (Lucchini ve ark., 2020).

Önemli kritik bakım hemşireliği müdahalelerinin bir özeti aşağıda özetlenmiştir (WHO, 2020):

- Hava yolu açıklığının yakından izlenmesi, SpO₂>% 90, yaşamsal belirtiler, bilinç düzeyi, asit-baz dengesi, EKG, enfeksiyon göstergeleri, pıhtılaşma profili, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, DVT belirtileri ve baskı yaraları riski.

- Hastayı yarı-fowler pozisyonuna getirilmeli (baş ucu yükselmesi 30-45°) ve basınç yaralarını önlemek için her iki saatte bir pozisyon değiştirilmeli.

- SpO₂>%90'ı korumak için oksijen tedavisi uygulanmalı; başlangıçta burun delikleri veya kanül veya maske yoluyla sağlanabilir. Bu istenen SpO₂'yi koruyamazsa, yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO), non-invaziv ventilasyon (NIV) veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

- Nazogastrik tüple beslenmeye erken başlanması (48 saat içinde) veya protein ve vitamin yönünden zengin diyetle parenteral beslenme.

- Aerosol ve temas önlemleri ile orofaringeal hava yollarının ve endotrakeal entübasyonun yerleştirilmesine yardımcı olunmalı. Endotrakeal entübasyon, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) yöntemi ile beş dakika ön oksijenasyondan sonra yapılır. Düzenli olarak (5-7 günde bir) veya kirlendiğinde değiştirilmesi gereken maske ile solunum balonu devresi arasında nem değiştirici (HME) filtre kullanılmalıdır (Baig, 2020).

- Aerosole maruz kalma riskini önlemek için düşük emme basıncına sahip kapalı endotrakeal emme sistemi kullanılmalı.

- Mekanik ventilasyondaki hasta, ayrı ventilatör devresinin kullanılmasını gerektirir, Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) önleme paketi, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (IYE) önleme paketi, kateterle ilişkili sepsis (KİS), demet, derin ven trombozu (DVT)) önleme müdahaleleri ve düzenli olarak süttten kesmeye hazır olup olmadığını kontrol edilmeli.

- Düzenli olarak ağız bakımı (% 0,12 klorheksidin kullanarak 6 saatte bir), merkezi bakım (pansumanları 72 saatte bir şeffaf pansuman ile değiştirilmeli), günlük göz bakımı, göz bandı, idrar sondası bakımı, sırt bakımı, yatak banyosu (imha edilen ıslak süngerler).

- Derin ven trombozu ve komplikasyonlarının önlenmesi için aralıklı pnömatik kompresyon ve profilaktik antikoagülan sağlanmalı.

- Aldığı ve çıkardığı hemşireler tarafından sağlanmalı ve bu hastaların klinik yanıtı ve iyileştirilmiş perfüzyon hedefi (MAP> 65 mmHg) sağlanmalı.

2.6. Ölü vücut bakımı

Bir cesetle ilgilenmeden önce uygun el hijyeni uygulanmalı ve KKE (suya dayanıklı önlük, gözlük, N95 maskesi, eldiven) kullanımını sağlanmalı. Tüm tüpleri, drenleri, kateterleri çıkarılmalı ve delikleri, yaraları geçirimsiz malzeme ile kapatmadan önce %1 sodyum hipoklorit (NaOCl) solüsyonu ile dezenfekte edilmeli. Burun, ağız, rektum, üretra ve vajina gibi tüm delikleri NaOCl'ye batırılmış pamuklu ölçü aletleri ile kapatılmalı. Ölü bedenin mumyalanması yapılmamalı ve sızdırmaz bir plastik fermuarlı vücut torbasına (150 mikrometre kalınlığında) yerleştirilmeli ve çantanın dış yüzeyini NaOCl solüsyonu ile dezenfekte edilmelidir; daha sonra ya aileye devredilmeli ya da 40°C'de saklanacağı bir morgya gönderilmeli. Çapraz enfeksiyonu önlemek için çimentolu elektrikli fırın (kremasyon) veya derin gömme (4-6 metre) önerilir. Son olarak izolasyon odası, mobilya, makineler ve alet minimum 30 dakika suya daldırılarak NaOCl ile temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Biyomedikal atık, %1-2 NaOCl solüsyonu ile işlenmeli ve yerel veya ulusal atık yönetim politikasına göre renk kodlu kutulara atılmalıdır (World Health Organization, 2020).

3. COVID-19 Sürecinde Hemşirelik Bakımını Etkileyen Faktörler

3.1. Etik, Hemşirelik ve COVID-19 Salgını

Bu salgın sırasında ciddi bir sorun, hemşireler ve diğerleri için kişisel koruyucu ekipman da dahil olmak üzere gerekli tıbbi malzemelerin yeterli stoklanmasının sağlanamaması da dahil olmak üzere, bazı hükümetler ve sağlık sistemlerinden gelen zayıf planlama, hazırlık, organizasyon ve liderlik

olmuştur. Bunların tümü, kuşkusuz bu küresel halk sağlığı acil durumunu çevreleyen ahlaki sorulara ve bunun sonucunda ortaya çıkan insan hakları sorunlarına neden olmuştur (Turale, Meechamnan, Kunaviktikul, 2020).

Hemşirelerin salgında devam eden çalışmaları hemşirelik tarihini yazmaktadır. Bu süreçte, pandeminin karamsarlığından ilham ve yenilik hikayeleri ve hemşirelik bakımı sağlamadaki başarılar ortaya çıkmaktadır. Hemşirelerin Florence Nightingale günlerinden önce bulaşıcı hastalıkların tanınması, önlenmesi / sağlığının geliştirilmesi, eğitimi, bakımı ve kontrolünün tarihi merkezinde olduğu düşünüldüğünde, bu hiç kimse için sürpriz olmamalıdır (Johnstone, Turale, 2014). Uluslararası Etik Kuralları (ICN, 2012) hemşirelikte 'kültürel haklar, yaşama ve seçim hakkı, haysiyet ve saygılı muamele dahil olmak üzere insan haklarına saygı olduğunu' belirtir. Bu pandeminin pek çok yönü ahlaki sıkıntıya ve birçok ortamda karmaşık insan hakları sorunları da dahil olmak üzere hemşirelerin ve sağlık profesyonellerinin etik değerlerinde beklenmedik zorluklara yol açmış ve neden olmaktadır (Turale, Meechamnan, Kunaviktikul, 2020).

Mevcut pandemide hemşirelerin ve diğer sağlık çalışanlarının yaşadığı etik sorunlar karmaşıktır ve gelecekteki uygulama ve eğitimi yönlendirmek için çok disiplinli düşünme ve politikalar ve stratejiler gerektirir. Ulusal hemşirelik organizasyonlarından, hemşire eğitimcilerinden ve hemşire liderlerinden destek ve girdilerle, ilgili etik çerçevelerin revize edilmesi veya geliştirilmesi ve hemşirelik uygulamalarında geniş çapta benimsenmesi gerekmektedir. Ayrıca hemşirelerin, hükümetlerin ve sağlık sistemlerinin sağlık çalışanlarının deneyimleri ve 21. yüzyıl viral hastalık salgınlarından kaynaklanan veriler hakkında daha fazla bilgi edinmesi beklenmektedir: şiddetli akut solunum sendromu (SARS), H1N1 influenza pandemisi, devam eden Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS -CoV) ve Ebola virüsü hastalığı (EVD) (Turale, Meechamnan, Kunaviktikul, 2020).

3.2. COVID-19 Sürecinde Hümanizm: İletişim ve Merhamete Odaklanmayı Yenilemek

COVID-19'un yükü fizyolojik belirtilerin çok ötesine uzanır. Bu salgının hepimizde bırakacağı sosyal ve psikolojik yaralar görülmeye devam ederken, hastalarımızın yaşadığı merhamet ve hümanizmin azalması tartışılmaz. Yine de, doğrudan fiziksel temastan kaçınırken, KKE takarken, yüz yüze iletişimi sınırlandırırken ve sosyal izolasyon talep ederken bile, bizi COVID-19 'dan çok daha önce tıp uygulamasına götüren empatiyi ifade etme fırsatı hala var. Ancak, hemşireler, sağlık bakımı sağlayıcıları ve personeli çok zayıfken-hem profesyonel hem de duygusal olarak-başka bir "sor" ile karşılaşmak pratik mi? (Sonis, 2020).

Mevcut koşullarda şefkat ve hümanizmi vurgulamanın hemşireler için külfetli olmayacağını, bu zorlu dönemde kendi işlerini ve kişisel memnuniyetlerini iyileştireceğini savunulmaktadır. Hasta deneyiminin ilerlemesinde “hemşire, hekim tükenmişliğinin cevabı, sağlanan bakıma yönelik özlemleri azaltmak değildir, hastalara ulaşmada daha hırslı olmaktır.” (Lee, 2016). “Zor olduğunda bile tüm hastalara eşit şekilde baktıklarını” düşünenler, yalnızca tükenmişliğe karşı daha dirençli olmakla kalmaz, aynı zamanda COVID-19 salgını gibi stresli durumlarla karşılaştıklarında daha dirençli olabilirler (Trzeciak, 2019). Bunların hiçbirinin zaman ya da yoğun emek gerektirmesi gerekmez: Johns Hopkins araştırmacıları hümanistik yaklaşımı “hastalar için anlamlı bir fark yaratmak için yeterli bulunduğu 40 saniyelik şefkat, birçoğumuzun tıbbi kayıt yazılımımıza giriş yapmaktan daha az zamandır” şeklinde yorumlamıştır (Trzeciak, 2019; Fogarty, Curbow, Wingard, McDonnell, Somerfield, 1999).

Hemşireler, akademik, klinik yönetim, hemşirelik yönetimi, meslek örgütleri olarak COVID-19 ile mücadeleye devam etmektedir. COVID-19 ‘lu hastaların hemşirelik bakımında ve yönetiminde hemşire akademisyenler ve meslek örgütleri, destekleyici kılavuzlar, eğitim videoları, bilgilendirme toplantıları vb. yapmaktadırlar. Bu süreçte, hemşirelik yönetimi sağlık çalışanlarının ve hasta güvenliğinin sağlanması, çalışma iklimi koşullarının (çalışma saatleri, dinlenme molası, beslenme, giyinme-dinlenme alanı, hasta/hemşire sayısı, hemşirelere psikolojik destek vb.) sağlanması, yeterli KKE’nin tedariki gibi pekçok konuda liderlik yapmaktadır (Baykara, Eyüboğlu, 2020; Fernandez ve ark., 2020; Liu ve ark., 2020; Zhang, 2020). COVID-19 ile mücadelede hemşireler, kliniklerde ve acil servislerde COVID-19 şüphesiyle izlenen bireylerde triyajda, pandemi kliniklerinde/hastanelerinde COVID-19 tanılı hastaların bütüncül bakımında yer almaktadırlar (Fernandez ve ark., 2020; Liu ve ark., 2020; Zhang, 2020).

4. Sonuç

COVID-19, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu yeni bir hastalıktır. Kesin bir tedavinin yokluğunda, hemşirelerin güvenli ve kaliteli destekleyici bakım ve eğitim sunmada önemli bir rolü vardır. Hemşirelerin sağlık tesislerini ziyaret eden hastalar için anahtar rolü, ilk öykü alma, triyaj, numune toplama, ateş ve halsizlik için asetaminofen gibi semptomatik tedavi için ilaç uygulaması, ilişkili bakteriyel enfeksiyon için antibiyotikler, Spo₂>%90’ı korumak için oksijen uygulamasını içerir. Kişisel hijyen, bol sıvı, proteinler ve vitaminler açısından zengin besleyici bir diyet ve enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri, hemşirelerin yerine getirmesi gereken diğer temel görevlerdir. Bununla birlikte, kritik hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış, gelişmiş hava yolu, mekanik ventilasyon, intravenöz

sıvı uygulaması, nazogastrik / parenteral beslenme, vazopressörler gerekebilir. Burada hemşirelerin etkili izleme ve kaliteli kritik bakım hemşirelik müdahaleleri sağlamaları gerekir. Ayrıca, hemşirelerin, acil durumlar ve afetler sırasında risk yönetiminin yanı sıra işlerine yardımcı olmak için sağlam etik eğitimi almak için politikalar savunması ve bunlara dahil olması gerekir. Ayrıca toplulukları korumaya devam etmek için güçlü liderliğe, açık yönlendirmeye ve birbirlerinden, işverenlerinden, halktan ve hemşirelik kuruluşlarından sürekli desteğe ihtiyaçları vardır.

Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılını "Uluslararası Hemşire ve Ebe Yılı" olarak belirlemiş, COVID19 pandemisi sürecinde hemşireler özverili sağlık bakım hizmeti sunumu ile daha fazla anlam kazanmıştır (WHO, 2020). Uluslararası Hemşireler Konseyi (ICN) 2021 teması: Önceki yılların ardından, "Hemşireler: Liderlik Edilecek Bir Ses'tir", 2021 alt teması "Geleceğin Sağlık Hizmetleri için Bir Vizyondur." (ICN, 2021). ICN Başkanı Annette Kennedy, "Bu küresel COVID-19 salgını, dünyaya hemşirelerin insanları yaşam boyu sağlıklı tutmada oynadıkları önemli rolü gösterdi", "Sağlık hizmetlerinde önemli kesintiler yaşanırken, bakıma erişimi iyileştiren önemli yenilikler de yaşandı. 2021'de hemşirelikteki değişikliklere ve yeniliklere ve bunun nihayetinde sağlık hizmetlerinin geleceğini nasıl şekillendireceğine odaklanacağız." demiştir (ICN, 2021).

Kaynaklar

1. Acharya, K. P., Ghimire, T. R., & Subramanya, S. H. (2021). Access to and equitable distribution of COVID-19 vaccine in low-income countries. *npj Vaccines*, 6(1), 1-3.
2. Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., ... & Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 46(5), 854-887.
3. Backer, J. A., Klinkenberg, D., & Wallinga, J. (2020). Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*, 25(5), 1-6.
4. Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L., & Wang, M. (2020). Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*, 323(14), 1406-1407.
5. Baig, M. A. (2020). The COVID-19 intubation and ventilation pathway (CiVP); a commentary. *Archives of academic emergency medicine*, 8(1), 1-7.

6. Bhadra, S., Jiang, Y. S., Kumar, M. R., Johnson, R. F., Hensley, L. E., & Ellington, A. D. (2015). Real-time sequence-validated loop-mediated isothermal amplification assays for detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *PLoS one*, *10*(4), 1-21.
7. Baykara, Z. G., & Eyüboğlu, G. (2020). COVID-19 Pandemisinde hemşirelik bakımı. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Özel Sayı, 9-17.
8. CDC (2020). Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (Erişim Tarihi: 11.01. 2021). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
9. Chan, J. F. W., Choi, G. K. Y., Tsang, A. K. L., Tee, K. M., Lam, H. Y., Yip, C. C. Y., ... & Yuen, K. Y. (2015). Development and evaluation of novel real-time reverse transcription-PCR assays with locked nucleic acid probes targeting leader sequences of human-pathogenic coronaviruses. *Journal of clinical microbiology*, *53*(8), 2722-2726.
10. da Silva Junior, S. V., & Machado, A. G. (2021). Humanizando a assistência intensiva de enfermagem a pessoas com. 22:e62584.
11. Dadashzadeh, A., Alamdari, N. G., Ala, A., Dehghannejad, J., Jabbarzadeh, F., & Babaie, N. (2020). Triage guidelines for emergency department patients with COVID-19. *Journal of Research in Clinical Medicine*, *8*(1), 12-12.
12. Fernandez, R., Lord, H., Halcomb, E., Moxham, L., Middleton, R., Alananzeh, I., & Ellwood, L. (2020). Implications for COVID-19: a systematic review of nurses' experiences of working in acute care hospital settings during a respiratory pandemic. *International Journal of Nursing Studies*, 103637.
13. Fogarty, L. A., Curbow, B. A., Wingard, J. R., McDonnell, K., & Somerfield, M. R. (1999). Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?. *Journal of Clinical Oncology*, *17*(1), 371-371.
14. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Maihe, M, et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*.; 20:105949.
15. Guo, Z. D., Wang, Z. Y., Zhang, S. F., Li, X., Li, L., Li, C., ... & Chen, W. (2020). Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging infectious diseases*, *26*(7): 1586–1591.

16. Hassan, S. A., Sheikh, F. N., Jamal, S., Ezeh, J. K., & Akhtar, A. (2020). Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus, 12*(3), e7355.
17. Haynes, B. F., Corey, L., Fernandes, P., Gilbert, P. B., Hotez, P. J., Rao, S., ... & Arvin, A. (2020). Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Science translational medicine, 12*(568), 1-12. Healthline media [Internet]. Eating when you have the flu. 2019. <https://www.healthline.com/health/what-to-eat-when-you-have-the-flu>
18. International Council of Nurses (2020). ICN Calls for Data on Healthcare Worker Infection Rates and Deaths. <https://www.icn.ch/news/icn-calls-data-healthcare-worker-infection-rates-and-deaths> (Erişim Tarihi: 17 Mart 2021).
19. International Council of Nurses (2021). International Council of Nurses announces International Nurses Day theme for 2021. <https://www.icn.ch/news/international-council-nurses-announces-international-nurses-day-theme-2021>(Erişim Tarihi:17.05 2021).
20. Jiang, X., Rayner, S., & Luo, M. H. (2020). Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS?. *Journal of medical virology, 92*(5), 476-478.
21. Johnstone, M. J., & Turale, S. (2014). Nurses' experiences of ethical preparedness for public health emergencies and healthcare disasters: A systematic review of qualitative evidence. *Nursing & health sciences, 16*(1), 67-77.
22. Lee, T. H. (2016). Physician burnout and patient experience: flip sides of the same coin. *NEJM Catalyst, 2*(3).
23. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine, 382*(13),1199-1121.
24. Liu, Q., Luo, D., Haase, J. E., Guo, Q., Wang, X. Q., Liu, S., ... & Yang, B. X. (2020). The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. *The Lancet Global Health, 8*(6), e790-e798.
25. Lopez, V., Sum, K., Ching, Y., Wong, J. (2004). Nursing care of patients with severe acute respiratory syndrome in the intensive care unit?: Case reports in Hong Kong. *Int J Nurs Stud. 41*: 263-272.

26. Lord, H., Loveday, C., Moxham, L., Fernandez, R. (2020). Effective communication is key to ICU nurses willingness to provide nursing care amidst the COVID-19 pandemic. *Intensive and Critical Care Nursing*. 62, 102946.
27. Lucchini, A., Giani, M., Elli, S., Villa, S., Rona, R., & Foti, G. (2020). Nursing Activities Score is increased in COVID-19 patients. *Intensive & critical care nursing*.
28. Moraes, E. M., Almeida, L. H. A. D., & Giordani, E. (2020). Covid-19: nursing care in an intensive care unit. *Sci. med.(Porto Alegre, Online)*, 38468-38468.
29. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383, 2603–2615.
30. Reuters. Sinopharm's COVID-19 vaccine is 79% effective and seeks approval in China. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/sinopharms-covid-19-vaccine-79-effective-seeks-approval-in-china-idUSKBN2940C8> (2020).
31. Sharma, S. K., Nuttall, C., Kalyani, V., & Sadhanu, H. (2020). Clinical nursing care guidance for management of patient with COVID-19. *J Pak Med Assoc*, 70(5), S118-S123.
32. Sharma, S. K., Mudgal, S. K., Panda, P. K., Gupta, P., & Agarwal, P. (2020). COVID–19: Guidance outlines on infection prevention and control for health care workers. *Indian Journal of Community Health*, 32(1), 9–16.
33. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 20(4), 425-434.
34. Sonis, J. D., Kennedy, M., Aaronson, E. L., Baugh, J. J., Raja, A. S., Yun, B. J., & White, B. A. (2020). Humanism in the age of COVID-19: renewing focus on communication and compassion. *Western Journal of Emergency Medicine*, 21(3), 499.
35. Wang, Y., Kang, H., Liu, X., & Tong, Z. (2020). Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *Journal of medical virology*, 92(6), 538-539.

36. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [19.03.2020.]. [https:// www. who.int/ publications- detail/ infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
37. World Health Organization. ABCDE and sample history approach: Basic emergency care course. 2018. [https://www.who.int/acilencycare / publications /](https://www.who.int/acilencycare/publications/)
38. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. [WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4
39. World Health Organization. Interim Guidance. Infection Prevention and Control for the safe management of a dead body in the context of COVID-19. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331538/WHO-COVID-19-IPC_DBMgmt-2020.1-eng.pdf.
40. World Health Organization, State of the World's Nursing Report – 2020. World Health Organization 2020. <https://www.who.int/publicationsdetail/nursing-report-2020>.
41. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 61. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200321-sitrep-61-covid-19.pdf? sf vr sn =ce5ca11c_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200321-sitrep-61-covid-19.pdf?sfvrsn=ce5ca11c_2)
42. Tarhan, M. A., & Akın, S. (2016). Triyaj uygulamalarında hemşirelerin rolleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 170-174.
43. To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M. C., ... & Yuen, K. Y. (2020). Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 841-843.
44. Trzeciak, S. (2019). *Compassionomics: The Revolutionary Scientific Evidence That Caring Makes a Difference*. Pensacola, FL: Studer Group Publishing;
45. Turale, S., Meechamnan, C., & Kunaviktikul, W. (2020). Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *International nursing review*, 67(2), 164-167.
46. Xie, X., Zhong, Z., Zhao, W., Zheng, C., Wang, F., & Liu, J. (2020). Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*, 296(2), E41-E45.

47. Xu, X., Yu, C., Qu, J., Zhang, L., Jiang, S., Huang, D., ... & Liu, J. (2020). Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(5), 1275-1280.
48. Voysey, M., & Pollard, A. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine for SARS-CoV-2—Authors' reply. *The Lancet*, 396(10261), 1486-1487.
49. Zhang, Y. (2020). Strengthening the power of nurses in combating COVID-19. *Journal of Nursing Management*. 29(3), 357-359.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 17

**Fluorescence Based Dopamine Detection (Tuğba
Bayraktutan, Kadem Meral)**

Fluorescence Based Dopamine Detection

Tuğba Bayraktutan^{1*}, Kadem Meral²

^{*1} *Iğdır University, Turkey, E-mail: tugba.bayraktutan@igdir.edu.tr*

² *Private Practitioner of Chemistry, Turkey, E-mail: kademmm@gmail.com*

1. Introduction

Fluorescence spectroscopy has gained great importance in the last 30 years. Its use in biological sciences is one of the main sources of this importance. Steady steady fluorescence and time-resolved fluorescence spectroscopy has become a dominant methodology in biotechnology, biophysics, medical sciences and more [1]. Fluorescence spectroscopy is an extremely sensitive method. Many radioactive tracers required for measurements are not needed. This minimizes costs and difficulties.

1.1. Fluorescence

The interaction of a substance with light and the formation of an excited electronic configuration is a fundamental event in fluorescence. When the substance emits the light it receives, this emission is fluorescence or phosphorescence. If the transition of a molecule from the excited singlet state to the singlet ground state is luminescent, it is fluorescence. For phosphorescence, a triplet excited state must occur and an electron spin change is required. However, we will not go into details about this incident here.

Fluorescence occurs in aromatic compounds. Fluorescence spectra; It gives the intensity of the fluorescence against the properties of the light. This property is the wavelength (nm) or wavelength of the light (cm^{-1}). Typical representation of fluorescence is given by the Jablonski diagram. The Jablonski diagram is given in Figure 1 [2]. The Jablonski diagram summarizes the radiative transitions caused by a light absorbance. This is the fluorescence (F) and phosphorescence (P) event for many organic molecules.

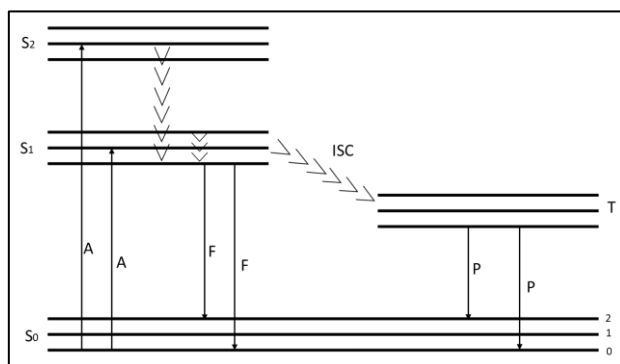


Figure 1: Jablonski diagram

1.2. Fluorescence Biomedical Sensor System Requirements

The use of fluorescence in chemical sensor requests requires highly specific probes. To accomplish detection, molecules or structures with a high desire to bind to the analyte are required. According to the IUPAC definition, "A device that transforms chemical information, ranging from the concentration of a specific sample component to total composition analysis, into an analytically useful signal." As can be understood from this definition, a chemosensor consists of three basic requirements [3, 4].

1. It must be a component that selectively recognizes the analyte of interest. Typically, there must be binding between the target analyte and the component.

2. Some form of transducer element is required that converts the chemical binding event into an easily measurable signal. (a signal receptor)

3. There should be a method for detecting and measuring physical change, such as measuring an electric current or a mass or optical change and turning it into useful information. (a physicochemical converter)

As can be seen from the description, the receptor selectively captures target analytes and then the concentration of analytes is read by various transducers [4].

The molecules detected in biomedical sensors are very diverse. These include antibodies, enzymes, proteins and polymers. Biomedical sensors are analytical devices that use identification elements that define them. They have two basic components:

- (i) a biological identification element (receptor) that enables particular binding of a target to a receptor through biochemical interaction,

(ii) converting the bio chemical answer into a measurable electrical signal [3].

Other components of biosensors are input / output systems to operate the sensing device. They are used to process reagents and samples required for testing and are fluid systems.

In this section, fluorescence-based sensor systems are our topic. It is better to make an appropriate definition by correcting the definitions and requirements for understandability. Accordingly, in fluorescence-based sensors, our signal is analytically fluorescence. Information about analytes is obtained by monitoring fluorescence. Various parameters can be used to detect in fluorescence monitoring, these are summarized below.

1. Fluorescence intensity (measured at specific wavelengths; usually band maxima)

2. Fluorescence anisotropy

3. Fluorescence lifetime

These parameters appear as functions of excitation wavelength and emission wavelength. When determining sensor interactions, it should be noted that there are various possibilities due to the use of these parameters in sensor structures.

Fluorescence based detection; It consists of monitoring fluorescence and fluorescence parameters. It can occur through changes in fluorescence parameters or through physicochemical procedures. It would be correct to make a classification by taking these procedures and parameters into consideration. The first of these are fluorescence quenching mechanisms that cause fluorescence to decrease or disappear [5]. The second is the fluorescence resonance energy transfer (FRET) mechanism based on the transfer of energy between the species in the environment [6]. When designing a sensor system, fluorescence anisotropy and / or fluorescence lifetime data may accompany each of the mechanisms in the first or second group. It should be noted that the variety and limits of data in a fluorescence-based sensor system will be determined by the authors. However, the follow-up of the basic fluorescence feature emerges as a necessity, not an option.

In the experimental section, a sample study using fluorescence quenching based sensor system will be given and explained.

2. Dopamine

Dopamine is an important neuro transmitter operating in the central nervous system [7]. Dopamine is varieties of tyrosine and essential to observe

owing to their capability to estimate stress levels, mental ability, and tiredness (Figure 4) [8]. It is a chemical that plays an important role in human awareness, hormone excretion, remembrance, perception and the central nervous system. It is known that when the Dopamine balance in the body is disturbed, it causes Alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia [9, 10].

Hence, it is important to detect dopamine in human systems fluids. Dopamine detection has been studied in several techniques, including plasmon resonance, colorimetric, fluorescence, chemiluminescence, and electrochemical methods. Among these, the fluorescence method is advantageous for the quantitative detection of Dopamine due to some properties. Low cost, simple and high precision are some of these features.

3. Fluorescent Based Dopamine Detection studies

Dopamine (DA) were given examples of some of the recent studies using fluorescence-based latest approach for the sensitive and selective detection.

G. Mi, et al. 2021; Here, two emission peaks were obtained using orange-red fluorescent AISE quantum of yellow green fluorescent carbon dots. The fluorescence of AISE quantum dots was efficiently quenched by dopamine and efficiently recovered by lysine / arginine (Figure 2). An on-off sensor system has been created. Using the fluorescence intensity ratios, a linear correlation was obtained in the range of 0-100 μM . Dopamine was detected with limit of detection as low as 0.21 nM [11].

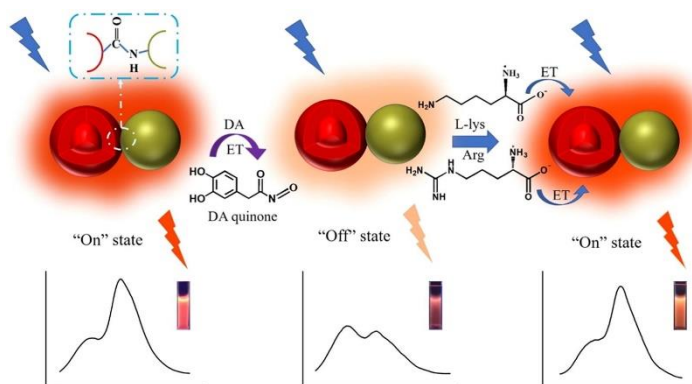


Figure 2: Descriptive representation of the rational dual emission mechanism for dopamine detection [11].

Y. Uppa, et al. 2018; Fluorescence quenching of the dye molecule by silver nanoparticles (AgNP) was used. The degree of fluorescence quenching

was found to be linearly linked to the concentration of Dopamine and the number of AgNPs. With the proposed mechanism, a detection of 10.6 μM could be made and the system was detected in the 1.0-5.0 μM operating range [12].

D. Bharathi, et al. 2018; Detection of dopamine in the micro molar range was made. The study was carried out using fluorescence quenching mechanism at room temperature. 3-MAB, a benzantrone derivative dye, was used as a probe for fluorescence monitoring. The Stern-Volmer Equation is analyzed and it is determined that the strengthening takes place through dynamic strengthening, that is, reduction. Kinetics were studied using different solvent mediums and time parameters [13].

T. Le, et al. 2017; Using fluorescence resonance energy transfer (FRET), a correlation coefficient of 0.9809 and dopamine in the range of 5-25 ppm was detected. ZnSe @ SiO₂ was used as a donor and Gold nanoparticles (AuNPs) were used as acceptors. AuNPs were absorbed non-covalently on ZnSe@ SiO₂ and fluorescence decreased due to FRET. Fluorescence is recovered in the presence of dopamine. This is an example of a "turn on" sensor system. Its schematic representation is given in Figure 3. [14].

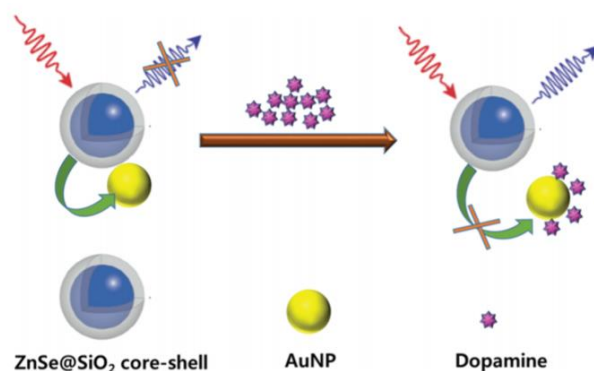


Figure 3: Schematic representation of FRET-based dopamine detection [14].

C.-h. Seo et al. 2010; A new FRET biosensor has been developed. As the donor Alexa Fluor 594 (AF594) was labeled as protein A (PA) and anti-dopamine labeled by Alexa Fluor 546 (AF546) was used as the acceptor. It was obtained using fluorescence and phosphorescence spectroscopy for the two fluorophores. FRET efficiency has been determined to be dependent on dopamine concentration. Energy transfer between this fluorescent dye pair enabled dopamine to be detected [15].

4. Carbon Based Materials for Sensor Systems

Carbon-based nanomaterials are widely used as superior adsorbents [16-18] in potential environmental applications in aqueous environments to pragmatically chemicals [19] and heavy metals [20, 21] with high capacity and selectivity. These materials are widely used in many sectors such as paint, textile, paper, printing, cosmetics, food, and medicine [22, 23]. Dyes and chemicals released into water from various industries cause serious environmental problems. These materials used for adsorption are considered highly efficient, cost-effective materials across all processes. Carbon-based materials are in the advantageous class of materials as strong adsorbents. GO is a material with a surface area of 2630 m² / g and has a much larger specific surface area than many other materials [23]. Recently, studies based on adsorption have been carried out to remove dye molecules [24] from aqueous media with carbon materials. Different research groups were investigated for the adsorption behavior of dye molecules on graphene nanosheets [25], graphene oxide nanosheets [26], reduced graphene oxide nanosheets (rGO) [27] / carbon nanotubes [28, 29] / carbon fibers [30]. Carbon materials are widely used in experimental studies with various additives [31]. Experimental results showed that GO and its derivatives have excellent adsorption capacity. It has been shown to be a promising adsorbent material for removing dye molecules from aqueous solution.

Adsorption Kinetics. Adsorption using traditional adsorption approaches, as summarized briefly below,

The adsorption capacity q_e is calculated from the adsorption isotherms using the equation below [32].

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{m} \quad (1)$$

In this equation, C_0 and C_e shown define the preliminary and balance concentrations of the compound (mg / L). m is the mass of adsorbent (g) and V is the volume of the solution (L). The Langmuir isotherm has an approach that is considered a surface with homogeneous binding sites. therefore it is assumed that there is equal adsorption energy and no interaction between the species. With this assumption, the following equation is obtained.

$$\frac{1}{q_e} = \frac{b}{x_m C_e} + \frac{1}{x_m} \quad (2)$$

If the terms in Equation 2 are defined; q_e is the balance adsorption of the compound (mg / g); C_e , balance concentration (mg / mL); x_m is the highest amount of adsorption per adsorbent (mg / g); b gives the Langmuir adsorption balance constant (mol / L).

Desorption Kinetics. The desorption kinetics of the adsorbed is calculated with eq 3 [33]

$$\text{desorption}(\%) = \frac{c_e V}{q_e m} \quad (3)$$

where q_e (mg/g) is the adsorption capacity. m (g) is the mass of the adsorbent, and V (L) is the volume of the aqueous solutions. C_e (mg/mL) is the concentration adsorbed after desorbed from the adsorbent.

5. An Experimental Sample Study

5.1. Chemicals

In this study, competitive adsorption of PYY dye compound was investigated. PyY compound are xanthene derivatives with a planar structure and sub-groups of fluorenes dye which has found significant use in different research [34] (Figure 4) Xanthene dyes are dyes that show high fluorescence. Their solubility in water is very high. It has features such as low toxicity, usability in vivo studies, light resistance. These features extend the application areas of these dyes. These dyes find use in food, drug, cosmetics and plastic due to these properties [35]. PYY was selected as a recognised surface-active molecule with π - π interactions for applications. These dyes are used for different purposes in sensor studies due to their adjustable optical properties. [36].

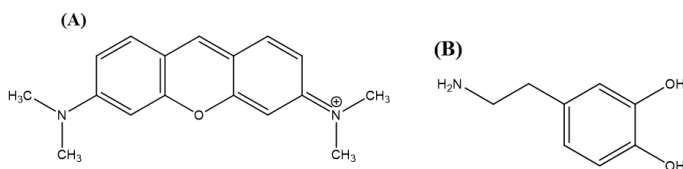


Figure 4: Chemical structure of (A) PYY and (B) Dopamine

5.2. Adsorption and Desorption Studies.

When the excitation wavelength was 500 nm, the PYY characteristic emission peak was 563 nm. GO and Dopamine had no fluorescence

properties (Figure 5). For both dyes, concentration-dependent emission peak changes were followed. (Figure 6).

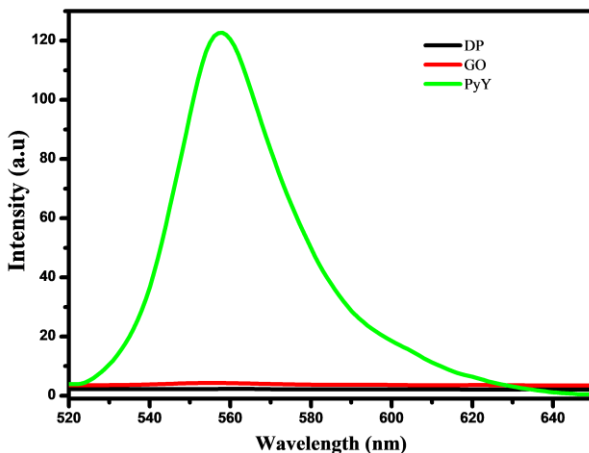


Figure 5: Fluorescence spectra of PYY, GO, and Dopamine ($\lambda_{\text{ex}} = 500 \text{ nm}$, pH 7).

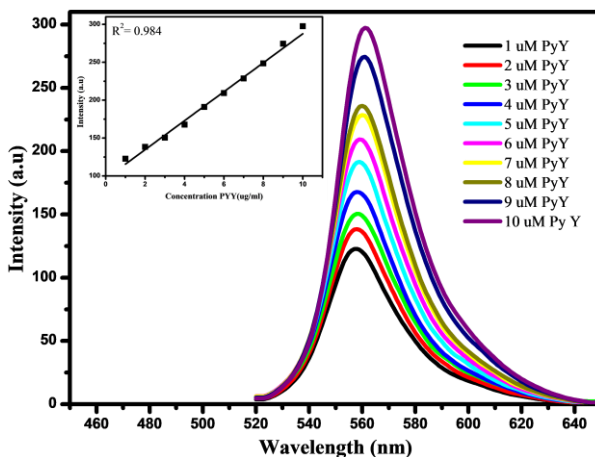


Figure 6: Fluorescence spectra of various concentrations excited at 500 nm and calibration curve (attached curve) of PYY at 563 nm, pH 7.

Adsorption of PYY was analysed to observe the difference in fluorescence intensity of PYY at different GO concentrations (Figure 7). Fluorescence intensity of both dyes decreased with the supplement of GO [37]. By analyzing the fluorescence intensity of PYY-GO based on the GO concentration, the concentration of the dyes was calculated and accepted as the equilibrium concentration of the dyes following adsorption (Table 1).

Table 1. Experimental data of adsorption parameters in PYY-GO solution

GO (mg/L)	Ce-PYY μM	qe-PYY mg/g
2	5.01	495.0
4	4.27	432.5
8	2.97	378.7
12	2.21	315.8
16	1.47	283.1
20	1.01	249.5
28	0.63	191.8
40	0.39	140.2

Langmuir adsorption isotherms were plotted, and linear regression was high ($R^2 = 0.99$). (Figure 3B-3D). The adsorption coefficients were obtained by scheming the absorbance (mass per gram) graph against the balance concentration of every constituent from the data in Table 1. The results obtained showed linearity in the langmuir equation.

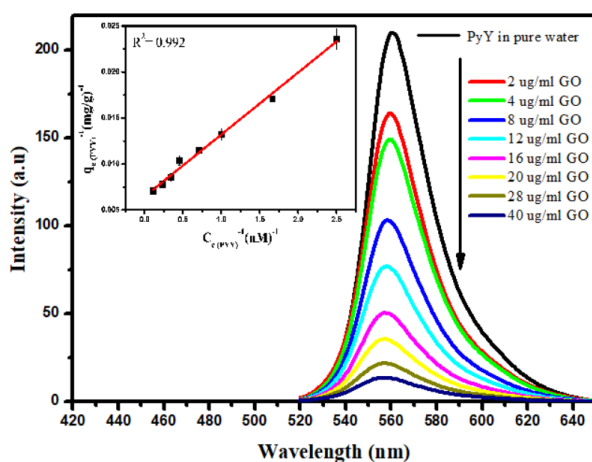


Figure 7: Fluorescence quenching with increasing concentration of GO and Langmuir adsorption isotherm (Attached curve) of PYY at room temperature, ($\lambda_{\text{ex}} = 500 \text{ nm}$, $[\text{PYY}] = 7.0 \times 10^{-6} \text{ M}$, pH 7).

The surface of GO sheets are negatively charged due to protein separation from the hydroxyl groups. PYY is positively charged dyes. Therefore, they have Strong affinity for the negative sides of the GO layers. Coulombic interactions between opposite charges are inevitable when GO is added to the medium [38, 39]. The inductive effect between protophilic groups and electrophilic groups may also participate to these interactions [8]. As a result, chemical groups of dye molecules with strong electronegativity do not form hydrogen bonds with GO surfaces.

Finally, the adsorption abilities of the PYY and Dopamine were compared and the adsorption free gibbs energies were given in Table 1. As can be seen from the data in the comparison of PYY and Dopamin, PYY was weakly bound to GO layers (5.7 kJ / mol). PYY and Dopamine compounds showed stronger interaction. Therefore, PYY can pass to the free solution from the GO surface. The negative of ΔG showed that the process happens spontaneously. Since the value of ΔG is small, it can be concluded that the adsorption of PYY is weaker than the adsorption of Dopamine.

Moreover, PYY and Dopamine molecules adsorb in the hydrophobic sides of GO layers owing to $\pi - \pi$ interactions. However, Dopamine cooperates stronger with the hydroxyl groups of the GO layers owing to hydrogen bonding. In previous studies, it is known that there are non-covalent interactions between Dopamine and GO. Although, no strong chemical interactions such as covalent bonds occurred. Moreover, we can argue that the intermolecular interactions of Dopamine-GO complexes should be stronger than in the case of PYY-GO. Because in the Dopamine-GO complex, hydrogen bond formation occurs in addition to $\pi -$ addition interactions [40].

5.3. Detection of Dopamine

Fluorescence-based detection method is frequently used in the analysis of biomolecules. Because they are great advantages such as sensitive, selective, fast and cost-effective. In fluorescence-based bio-detection, graphene-based materials are often used to reduce the fluorescence intensity, ie, fluorescence quenching properties [40]. The recovery of fluorescence intensity occurs due to strong interactions. This enables the fluorometric determination of the components. When the fluorescence-based detection studies are considered, on-off sensor systems have been used quite frequently. In this study, the significant change was observed in the fluorescence of PYY/GO solution with the supplement of Dopamine. The fluorescence of PYY was interestingly recovered by 56 percent (Figure 8).

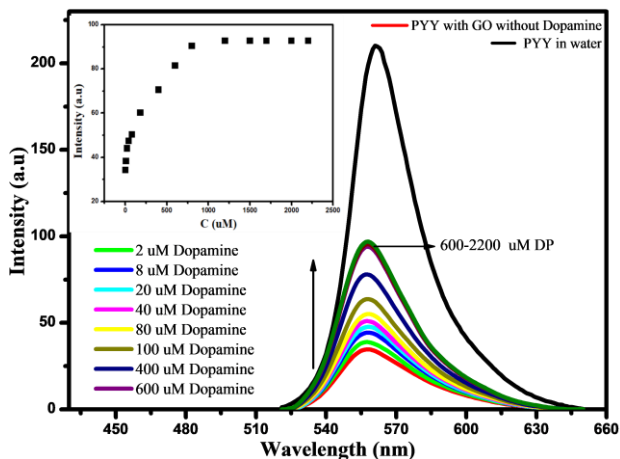


Figure 8: Fluorescence spectra of PYY/GO in the presence of various concentrations of Dopamine. (Attached curve) Changes in fluorescence emission for PYY upon the addition of 0-2200 μM of Dopamine. ($\lambda_{\text{ex}} = 500$ nm, $[\text{PYY}] = 7.0 \times 10^{-6}$ M, $[\text{GO}] = 34$ $\mu\text{g/ml}$, pH 7).

To further examine the implementation of the GO-based probing system for Dopamine detection, the fluorescence emission spectra of this system were taken using different Dopamine concentrations under optimized conditions. Figure 5 was shown, the fluorescence intensity of the GO / PYY complex increased from 0 to 600 μM with increasing Dopamine concentration. No significant change was seen at concentrations greater than 600 μM .

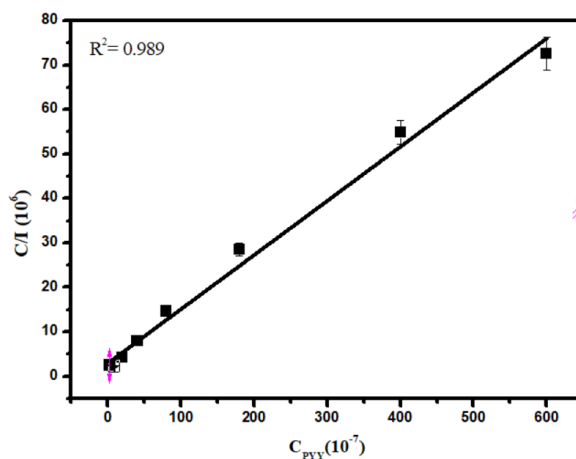


Figure 9: Langmuir adsorption curve, which depends on dopamine

A linear relationship was found between C and C / I using dopamine concentration C and fluorescence intensity I of PYY and is shown in Figure 9. The limit of detection (LOD) was calculated from the calibration curve (Figure 8). While calculating lod, the miller formula ($LOD = 3\sigma / k$; σ : standard deviation from the blank measurement (10 measurements); k: slope of the calibration graph) was used [41, 42]. The LOD for dopamine was calculated as 0.4 μM and this result was compared with the literature (Table 3). These results suggested that the probing system could simply be applied to the quantitative determination of Dopamine. Compared to the previous reports for graphene-based Dopamine determination with the fluorescence spectroscopy representation in Table 2, we can see that the detection limit of our study is comparable to most of the stated fluorescence methods.

Tablo 2. The comparison of different fluorescence-based Dopamine sensing systems

System	LOD	Linear Range	Reference
B-N-Cds	0.1 pM	1 pM-100 nM	[43]
InP/ZnS QDs	875 pM	5 nM-100 nM	[44]
Ar-B(OH) ₃ ⁻	0.3 mM	47.6 μM -1.01 M	[45]
TGA-CdS QDs	2.6 nM	39.4 μM -467 nM	[46]
AgNPs.	0.57 nM	2.0-100nM	[47]
AgNPs-Tb3p	0.42 nM	2.4-140nM	[47]
GO	94 nM	0-50 μM	[40]
SiNPs	0.3 nM	0.005-10.0 μM .	[48]
PIn/GQDs@MIPs	0.1 nM	0-1.2 μM	[49]
β -CD-AuNCs	2 nM	5-1000 nM	[50]
NH ₂ -G	20 μM	0.1-50 μM	[51]
PPy/GQDs	0.01 nM	0.005-8 mM	[52]
A-QDs	29.3 nM	0-20 μM	[53]
FITC-GOs	0.2 μM	0-5000 nM	[54]
PYY-GO	0.4 μM	2-600 μM	this study

As a result, the adsorption behaviour of PYY on GO layers was determined defined by traditional Langmuir isotherms. The adsorption energy of the dye on the GO surface was calculated as 5.7 kJ / mol. Since the adsorption energy of dopamine is lower (7.3 kJ / mol) , a competitive adsorption-desorption equilibrium was established. Dopamine replaced the dye by passing it into the solution phase. Experimental data supported theoretical calculations. This allowed PYY to recover its fluorescence energy. Conditions were established for the detection of dopamine and the LOD value was calculated as 0.4 μ M. The addition of different modifications to GO - dye complex system showed that its efficient competitive adsorption can be used for the development of fluorescence biosensors.

6. Referanslar

- [1] J.R. Lakowicz, Principles of fluorescence spectroscopy, Springer science & business media, 2013.
- [2] D. Frackowiak, The Jablonski diagram, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2 (1988) 399.
- [3] Z. Altintas, Biosensors and nanotechnology: applications in health care diagnostics, John Wiley & Sons, 2017.
- [4] R.C. Qian, Y.T. Long, Wearable chemosensors: A review of recent progress, ChemistryOpen, 7 (2018) 118-130.
- [5] T. Bayraktutan, Ö.F. Bayraktutan, A Novel Turn on Fluorescence Sensor for Determination Enoxaparin, a Low Molecular Weight Heparin, Journal of Fluorescence, 30 (2020) 1591-1599.
- [6] T. Bayraktutan, Y. Onganer, Biophysical influence of coumarin 35 on bovine serum albumin: Spectroscopic study, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 171 (2017) 90-96.
- [7] Z. Ma, Y. Xu, P. Li, D. Cheng, X. Zhu, M. Liu, Y. Zhang, Y. Liu, S. Yao, Self-Catalyzed Surface Reaction-Induced Fluorescence Resonance Energy Transfer on Cysteine-Stabilized MnO₂ Quantum Dots for Selective Detection of Dopamine, Analytical Chemistry, 93 (2021) 3586-3593.
- [8] H. Ren, D.D. Kulkarni, R. Kodiyath, W. Xu, I. Choi, V.V. Tsukruk, Competitive adsorption of dopamine and rhodamine 6G on the surface of graphene oxide, ACS applied materials & interfaces, 6 (2014) 2459-2470.

- [9] K.L. Davis, R.S. Kahn, G. Ko, M. Davidson, Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization, *The American journal of psychiatry*, (1991).
- [10] X. Pan, A.C. Kaminga, S.W. Wen, X. Wu, K. Acheampong, A. Liu, Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis, *Frontiers in aging neuroscience*, 11 (2019) 175.
- [11] G. Mi, M. Yang, C. Wang, B. Zhang, X. Hu, H. Hao, J. Fan, A simple “turn off-on” ratio fluorescent probe for sensitive detection of dopamine and lysine/arginine, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 253 (2021) 119555.
- [12] Y. Uppa, K. Ngamdee, V. Promarak, W. Ngeontae, Fluorescence chemodosimeter for dopamine based on the inner filter effect of the in situ generation of silver nanoparticles and fluorescent dye, *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 200 (2018) 313-321.
- [13] D. Bharathi, B. Siddlingeshwar, A. Thomas, E.M. Kirilova, I. Nikolajeva, Solvatochromic study of 3-N-(N'-methylacetamidino) benzanthrone and its interaction with dopamine by the fluorescence quenching mechanism, *Luminescence*, 33 (2018) 528-537.
- [14] T. Le, S. Park, S. Park, Fluorescence Resonance Energy Transfer System Between ZnSe Nanoparticles Encapsulated by Silica and Gold Nanoparticles for Detection of Dopamine, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 17 (2017) 8291-8296.
- [15] C.-h. Seo, J.-s. Kim, Detection of dopamine via FRET between Alexa Fluors, in: 2010 3rd International Nanoelectronics Conference (INEC), IEEE, 2010, pp. 840-841.
- [16] S.C. Smith, D.F. Rodrigues, Carbon-based nanomaterials for removal of chemical and biological contaminants from water: A review of mechanisms and applications, *Carbon*, 91 (2015) 122-143.
- [17] B.-T. Zhang, X. Zheng, H.-F. Li, J.-M. Lin, Application of carbon-based nanomaterials in sample preparation: a review, *Analytica chimica acta*, 784 (2013) 1-17.
- [18] M.S. Mauter, M. Elimelech, Environmental applications of carbon-based nanomaterials, *Environmental science & technology*, 42 (2008) 5843-5859.
- [19] K. Ivanković, M. Kern, M. Rožman, Modelling of the adsorption of pharmaceutically active compounds on carbon-based nanomaterials, *Journal of Hazardous Materials*, 414 (2021) 125554.

- [20] C. Manfredi, R. Mozzillo, S. Volino, M. Trifuoggi, A. Giarra, V. Gargiulo, M. Alfè, On the modeling of heavy metals and rare earth elements adsorption on colloidal carbon-based nanoparticles, *Applied Surface Science*, 505 (2020) 144264.
- [21] J. Xu, Z. Cao, Y. Zhang, Z. Yuan, Z. Lou, X. Xu, X. Wang, A review of functionalized carbon nanotubes and graphene for heavy metal adsorption from water: Preparation, application, and mechanism, *Chemosphere*, 195 (2018) 351-364.
- [22] N. Khair, R. Islam, H. Shahariar, Carbon-based electronic textiles: materials, fabrication processes and applications, *Journal of Materials Science*, 54 (2019) 10079-10101.
- [23] A. Martirosyan, Y.-J. Schneider, Engineered nanomaterials in food: implications for food safety and consumer health, *International journal of environmental research and public health*, 11 (2014) 5720-5750.
- [24] C. Zhang, Y. Li, Y. Li, W. Zhang, X. Wang, X. He, M. Yu, Synthesis and Zn (II) modification of hierarchical porous carbon materials from petroleum pitch for effective adsorption of organic dyes, *Chemosphere*, 216 (2019) 379-386.
- [25] B. Li, H. Cao, ZnO@ graphene composite with enhanced performance for the removal of dye from water, *Journal of Materials Chemistry*, 21 (2011) 3346-3349.
- [26] R. Zambare, X. Song, S. Bhuvana, J.S. Antony Prince, P. Nemade, Ultrafast dye removal using ionic liquid-graphene oxide sponge, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 5 (2017) 6026-6035.
- [27] K. Gupta, O.P. Khatri, Reduced graphene oxide as an effective adsorbent for removal of malachite green dye: Plausible adsorption pathways, *Journal of colloid and interface science*, 501 (2017) 11-21.
- [28] M. Rajabi, K. Mahanpoor, O. Moradi, Removal of dye molecules from aqueous solution by carbon nanotubes and carbon nanotube functional groups: critical review, *Rsc Advances*, 7 (2017) 47083-47090.
- [29] T. Ahamad, M. Naushad, G.E. Eldesoky, S.I. Al-Saeedi, A. Nafady, N.S. Al-Kadhi, H. Ala'a, A.A. Khan, A. Khan, Effective and fast adsorptive removal of toxic cationic dye (MB) from aqueous medium using amino-functionalized magnetic multiwall carbon nanotubes, *Journal of Molecular Liquids*, 282 (2019) 154-161.

- [30] T.L. Silva, A.L. Cazetta, P.S. Souza, T. Zhang, T. Asefa, V.C. Almeida, Mesoporous activated carbon fibers synthesized from denim fabric waste: efficient adsorbents for removal of textile dye from aqueous solutions, *Journal of Cleaner Production*, 171 (2018) 482-490.
- [31] T. Bayraktutan, K. Meral, Merocyanine 540 adsorbed on polyethylenimine-functionalized graphene oxide nanocomposites as a turn-on fluorescent sensor for bovine serum albumin, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18 (2016) 23400-23406.
- [32] F.M. Mpatani, A.A. Aryee, A.N. Kani, K. Wen, E. Dovi, L. Qu, Z. Li, R. Han, Removal of methylene blue from aqueous medium by citrate modified bagasse: kinetic, equilibrium and thermodynamic study, *Bioresource Technology Reports*, 11 (2020) 100463.
- [33] F. Jiang, D.M. Dinh, Y.-L. Hsieh, Adsorption and desorption of cationic malachite green dye on cellulose nanofibril aerogels, *Carbohydrate polymers*, 173 (2017) 286-294.
- [34] X.-F. Zhang, J. Zhang, X. Lu, The fluorescence properties of three rhodamine dye analogues: Acridine Red, Pyronin Y and Pyronin B, *Journal of fluorescence*, 25 (2015) 1151-1158.
- [35] R. Combes, R. Haveland-Smith, A review of the genotoxicity of food, drug and cosmetic colours and other azo, triphenylmethane and xanthene dyes, *Mutation Research/Reviews in genetic toxicology*, 98 (1982) 101-243.
- [36] G. Shabir, A. Saeed, P. Ali Channar, A review on the recent trends in synthetic strategies and applications of xanthene dyes, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 15 (2018) 166-197.
- [37] T. Bayraktutan, K. Meral, Y. Onganer, Photophysical properties of pyronin dyes in reverse micelles of AOT, *Journal of Luminescence*, 145 (2014) 925-929.
- [38] T. BAYRAKTUTAN, Molecular interaction between cationic polymer polyethyleneimine and rose bengal dye: a spectroscopic study, *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 6 (2019) 311-318.
- [39] T. Bayraktutan, Investigation of photophysical and binding properties of Rose Bengal dye on graphene oxide and polyethylenimine-functionalized graphene oxide nanocomposites, *Chemical Papers*, (2020) 1-8.

- [40] J.-L. Chen, X.-P. Yan, K. Meng, S.-F. Wang, Graphene oxide based photoinduced charge transfer label-free near-infrared fluorescent biosensor for dopamine, *Analytical chemistry*, 83 (2011) 8787-8793.
- [41] T. Bayraktutan, Y. Onganer, K. Meral, Polyelectrolyte-induced H-aggregation of Merocyanine 540 and its application in metal ions detection as a colorimetric sensor, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 226 (2016) 52-61.
- [42] T. Bayraktutan, B. Gür, Ü. Demirbaş, Detection of Al³⁺ and Fe³⁺ Ions with Phthalocyanine-Merocyanine 540 Dye-Based Fluorescence Resonance Energy Transfer, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 41 (2020) 973-980.
- [43] X. Liu, X. Hu, Z. Xie, P. Chen, X. Sun, J. Yan, S. Zhou, In situ bifunctionalized carbon dots with boronic acid and amino groups for ultrasensitive dopamine detection, *Analytical Methods*, 8 (2016) 3236-3241.
- [44] S.R. Ankireddy, J. Kim, Selective detection of dopamine in the presence of ascorbic acid via fluorescence quenching of InP/ZnS quantum dots, *International journal of nanomedicine*, 10 (2015) 113.
- [45] J.s.L. Pablos, S.I. Vallejos, S. Ibeas, A.n. Muñoz, F. Serna, F.C. Garcia, J.M. Garcia, Acrylic polymers with pendant phenylboronic acid moieties as “turn-off” and “turn-on” fluorescence solid sensors for detection of dopamine, glucose, and fructose in water, *ACS Macro Letters*, 4 (2015) 979-983.
- [46] A.E. Vikraman, A.R. Jose, M. Jacob, K.G. Kumar, Thioglycolic acid capped CdS quantum dots as a fluorescent probe for the nanomolar determination of dopamine, *Analytical Methods*, 7 (2015) 6791-6798.
- [47] H. Li, X. Wu, Silver nanoparticles-enhanced rare earth co-luminescence effect of Tb (III)-Y (III)-dopamine system, *Talanta*, 138 (2015) 203-208.
- [48] X. Zhang, X. Chen, S. Kai, H.-Y. Wang, J. Yang, F.-G. Wu, Z. Chen, Highly sensitive and selective detection of dopamine using one-pot synthesized highly photoluminescent silicon nanoparticles, *Analytical chemistry*, 87 (2015) 3360-3365.
- [49] X. Zhou, A. Wang, C. Yu, S. Wu, J. Shen, Facile synthesis of molecularly imprinted graphene quantum dots for the determination of dopamine with affinity-adjustable, *ACS applied materials & interfaces*, 7 (2015) 11741-11747.

- [50] R. Ban, E. Abdel-Halim, J. Zhang, J.-J. Zhu, β -Cyclodextrin functionalised gold nanoclusters as luminescence probes for the ultrasensitive detection of dopamine, *Analyst*, 140 (2015) 1046-1053.
- [51] J. Li, X. Li, Y. Zhang, R. Li, D. Wu, B. Du, Y. Zhang, H. Ma, Q. Wei, Electrochemiluminescence sensor based on cationic polythiophene derivative and NH₂-graphene for dopamine detection, *RSC Advances*, 5 (2015) 5432-5437.
- [52] X. Zhou, P. Ma, A. Wang, C. Yu, T. Qian, S. Wu, J. Shen, Dopamine fluorescent sensors based on polypyrrole/graphene quantum dots core/shell hybrids, *Biosensors and Bioelectronics*, 64 (2015) 404-410.
- [53] Q. Mu, H. Xu, Y. Li, S. Ma, X. Zhong, Adenosine capped QDs based fluorescent sensor for detection of dopamine with high selectivity and sensitivity, *Analyst*, 139 (2014) 93-98.
- [54] M.M. Sari, Fluorescein isothiocyanate conjugated graphene oxide for detection of dopamine, *Materials Chemistry and Physics*, 138 (2013) 843-849.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 18

Enürezis Nokturna (Mehmet Sezai Oğraş)

Enürezis Nokturna

Mehmet Sezai Oğraş

İSağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir SUAM, Üroloji

E-mail:m.sezai23@gmail.com

1. Giriş

Enürezis, tıbbi bir hastalığa veya konjenital bir anomaliye bağlı olmaksızın en az 5 yaşından büyük çocuklarda uyku sırasında tekrarlayıcı nitelikte istemsiz idrar kaçırılması, bu davranışın üç ay süre ile en az haftada iki kez ortaya çıkması, giysilerin veya yatak örtülerinin idrarla ıslatılması olarak tanımlanır. 5 yaş ve okul öncesi çağda %10-15 oranında görülür^(1,2) Yaş ilerledikçe %14-15 oranında kendiliğinden düzelme görülür. 7 yaşında çocukların %10'unda, 10 yaşında çocukların %5'inde, 11-12 yaş çocuklarda %3.1, 12 ila 14 yaş çocuklarda %2 ila %3, 16-17 yaş çocuklarda %0.5 - 1.7 oranında görülür. Erkek çocuklarda kız çocuklara göre 1.5 - 3 kat daha fazla görülür⁽³⁻⁵⁾ Nokturnal enürezis (NE), primer (PNE) veya sekonder (SNE) ve monosemptomatik (MNE) ve monosemptomatik olmayan (NMNE) olarak sınıflandırılır. PNE 5 yaşına kadar 6 ay boyunca kesintisiz asemptomatik yani gece kuruluğu görülmeyen NE bu en sık görülen tipidir, SNE ise arka arkaya 6 ay boyunca gece idrar kontrolü olan çocuklarda EN görülmesidir, daha çok organik veya psikolojik nedenlerle ilişkilidir. Vakaların %75'i PNE'dir.⁽⁶⁻⁸⁾ Monosemptomatik noktürnal enürezisi (MNE) olan çocuklarda gece altını ıslatma dışında başka bir semptom görülmez iken, monosemptomatik olmayan nokturnal enürezis (NMNE) te enurezisle beraber urgency, dyzüri, idrar damlaması gibi başka semptomlarda görülür.^(1,9,10) Enürezis nokturnalı çocuklarda davranış problemleri görülmekte, suboptimal uykuya bağlı olarak kavrama ve algılama problemleri oluşmakta buna bağlı olarak ta okul başarıları etkilenmektedir. Bazılarında okulda ve arkadaşları arasında sosyal uyumda sorunlar yaşama, özgüven azlığı görülmektedir. Enüretik çocuklar genellikle hastalığının fark edilmesi dışlanma, küçümsenme kaygısı yaşamakta olup, bu problemler ailesinden sürekli veya belirli zamanlarda ayrı kalan çocuklarda daha fazla görülmektedir.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ Enürezis nokturnanın neden olduğu stres çocuk ve aile üzerinde anksiyeteye neden olmakta aile içi şiddete maruz kalabilmektedirler. Ayrıca ailelerine ekonomik olarak ta yük olmaktadırlar. Sekonder NE'te psikolojik problemler daha fazla görülmektedir.⁽⁵⁾ Enurezise bağlı psikolojik bozukluklar kültür ve gelişmişlik farkı olmaksızın %12 ile %14.3 oranında görülmektedir.⁽²⁾ Sekonder enüretikler de ise anne babanın ayrılması, hane değiştirme, kardeş doğumu, aileden geçici olarak ayrı kalma, kazalar gibi olaylarla da ilişkili olarak,

ayrıca kuru kalmanın rahatlığını biliyor olmaları nedeniyle psikolojik bozukluk görülme oranı %70'lere çıkabilmektedir.

2. Etiyopatogenez

NE de etiopatogenez ile ilgili noktural poliüri, azalmış fonksiyonel mesane **kapasitesi** ve uykudan uyanma güçlüğü başta olmak üzere birçok teori öne sürülmüş olsa da etiopatogenez henüz net değildir. Etiyopatogenezde genetik faktörler, konstipasyon, psikososyal faktörler, üst hava yolu obstrüksiyonu, beslenme alışkanlıkları da sorumlu tutulmuştur. (Tablo 1)

2.1. Noktural Poliüri

Noktural poliüri, uyurken idrar üretiminin artmasıdır. Çocuğun gece kaçırdığı idrar miktarı (gece kullanılan bezin tartılması), gece yapılan normal işeme ve sabah ilk idrarının hacmi toplanarak gece idrar üretimi hakkında bilgi sahibi olunur. Eğer bu toplam hastanın yaşından beklenen mesane kapasitesinin (BMK) %130'undan fazla ise hastada noktural poliüri varlığından bahsedilir.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Noktural poliüri uyumadan önce sıvı alımına ve/veya azalmış antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına bağlı olabilir. ADH sadece idrar üretimini azaltmaz ayrıca mesane kapasitesinin artmasına da yardımcı olur. ADH'nin sekresyonundaki sirkadiyen ritme bağlı olarak uyku sırasında daha fazla salgılandığı için uyku sırasında idrar çıkışı yaklaşık olarak %50 azalır. Azalmış ADH salınımı ile ilgili iki teori vardır. Birincisi sekresyonunda azalma ikinci ise ADH'a dirençtir.

Tablo 1. Noktural enürezisde etiopatogenez

NE'de Etiyopatogenez
Noktural poliüri
- Uyumadan önce sıvı alınması
- Azalmış ADH sekresyonu
- Sekresyonun azalması
- ADH resistansı
- Poliüri
- Mesane kapasite azlığı
Fonksiyonel mesane kapasite azlığı
- ADH eksikliği
- Detrusor aşırı aktivitesi
Uyanma güçlüğü
Genetik faktörler
Konstipasyon
Psikososyal faktörler
Üst hava yolu obstrüksiyonları
Beslenme alışkanlıkları

NE'i olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında NE'i olan çocuklarda ADH sekresyonunun az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun NE'li hastaların yaklaşık olarak 2/3 ünde olduğu bildirilmiştir. Fakat ADH'a direnç tam olarak kanıtlanamamıştır. Azalmış ADH hem poliüriye hemde mesane kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. İdrar üretimi ile mesane kapasitesi arasındaki uyumsuzluk nedeniyle mesane erken dolmakta buda çocuğun idrar yapmak için sık uyanmasına, uyanmakta güçlük çekenlerde ise NE'e yol açmaktadır.^(16,19-21)

2.2. Azalmış Mesane Kapasitesi

Azalmış mesane kapasitesi; çocuklarda normal mesane kapasitesi (yaş(yıl)/2+6)x30ml) formülü ile bulunur. Bu formüle göre 5 yaşında yaklaşık normal bir mesane kapasitesi yaklaşık 255 ml, 10 yaşında ise yaklaşık 330 ml'dir.⁽²²⁾ Ancak NE'i olan ile NE'i olmayanlar arasında gündüz mesane hacminde bir farklılık görülmemiştir. Aksine gece NE'li hastalarda mesane depolama fonksiyonunda bir azalma olduğu gösterilmiştir. Anatomik farklılıklar olmaksızın gece işenen idrar miktarlarının az olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerle mesane kapasitesinin azalması NE için ayrı bir faktör olabilir.⁽²³⁾

2.3. Detrüsör Aşırı Aktivitesi

Detrüsör aşırı aktivitesi; NE'li çocukları ile sağlıklı yaşlılarına kıyasla fonksiyonel mesane kapasitelerinin önemli ölçüde az olması ve detrüsör aktivitesi için olası daha düşük bir basınç eşğine işaret etmekte buda detrüsör aşırı aktivitesinin NE'de mesane disfonksiyonuna neden olabileceği teorisini akla getirmektedir. NE'li çocukları ile sağlıklı yaşlılarına kıyasla fonksiyonel mesane kapasitelerinin önemli ölçüde az olması ve detrüsör aktivitesi için olası daha düşük bir basınç eşğine işaret etmekte buda detrüsör aşırı aktivitesinin NE'de mesane disfonksiyonuna neden olabileceği teorisini akla getirmektedir.^(24,25)

2.4. Uykudan Uyanma Bozuklukları

Uyku uyarılma bozuklukları: NE li hastalarda mesane doluluk ve kontraksiyonlarının algılanması ve inhibisyonunda gelişimsel bir gecikme olup, işeme dürtüsü ile uykudan uyanma becerisinde bir uyumsuzluk mevcuttur. Bunun uyku bozukluğundan mı yoksa mesane beyin iletişimsizliğinden kaynaklandığı belirsizdir. Bazı çalışmalarda NE'i olan hastalarda uyurlarken detrüsör instabilitesi olduğunu ancak uyanırken olmadığını, NE'li çocukların diğer çocuklara göre daha derin uykuya

eğiliminin olduğunu göstermiştir. Çocuklarda yaş ilerledikçe uyanma eşikleri düşer, NE'li çocuklarda ise bu seyirde gecikme olduğu görülmüştür. Santral sinir sisteminin maturasyonu ile pek çok çocukta bu durum düzelmektedir. Enüretik atakların genellikle non-REM (Rapid Eye Movements) fazından uyanırken (genellikle dördüncü dönem) olduğu, en az REM fazında ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Mesane beyin bağlantı disfonksiyonu Yapılan çalışmalar NE'li hastaların sık kortikal uyarılara sahip olduğunu ancak tamamen uyanmadığını, bu uyarılmaların dengesiz mesane kasılmaları ile ilişkili olduğunu uyarılma merkezinin mesaneden gelen sinyallerle baskılanıp mesane beyin disfonksiyonuna yol açabileceğini düşündürmüştür. Bazı yazarlar, uyku sırasında işemeyi engelleme yeteneğinin azalmasını, işlevsiz bir pontin tegmentumdan kaynaklanabileceği sonucuna varmışlardır.^(30,31)

2.5. Genetik Faktörler

Genetik faktörler, her iki ebeveynde enürezis hikayesi olması durumunda NE insidansı %77 riskin ise normal ebeveynleri olan çocuklara göre 11.3 kat arttığı, ebeveynlerin birinde olması durumunda insidansın %44, riskin ise normal ebeveynleri olan çocuklara göre 5 - 7 kat arttığı, ikisinde de yoksa insidans oranı %15 olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar enüretik hastaların yaklaşık %45'inin otozomal dominant kalıtımla uyumlu olduğunu enürezis geliştirme eğiliminden 8q,12q,13q,22q genlerinin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.⁽³²⁻³⁶⁾

2.6. Konstipasyon

Konstipasyon barsak hareketlerinde azalma olup 6 aylık bir süreçte haftalık gayta çıkışının üçten az olmasıdır. NE'li çocuklarda konstipasyon oranları yüksektir.^(37,38) Konstipasyonun NE nasıl yol açtığı ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüş gaytanın fiziksel varlığının oluşturduğu kitlenin direkt olarak mesane üzerine etkili olabileceği, pelvisin en dar yerinde mesanenin olduğu ve çocukların mesane kapasitesinin az olması nedeniyle gaytanın kitlesel hacminden etkilenebileceği düşünülmüştür.⁽³⁹⁾

2.7. Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörler; on yaş ve üzerindeki primer NE'li çocukların önemli bir kısmında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu(DEHB) ile ilişkili semptomlar gözlenmiştir. NE'i olan 6 yaş ve üzerindeki DEHB tanısı alan çocukların %30'unda özellikle primer NE saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada enüretik grupta hiperaktivite puanı açısından bir fark yokken

dikkat eksikliği puanı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Erken çocukluktaki stresli olaylar enürezis riskini artırır.^(40,41)

2.8. Üst Hava Yolu Obstrüksiyonu

Üst hava yolu obstrüksiyonu, NE'in adenoid vejetasyona bağlı üst hava yolu obstrüksiyonu olanlarda olmayanlara göre daha fazla görüldüğü, yapılan cerrahi sonrasında üst hava yolu obstrüksiyonu düzelen hastaların %36 ile %63'ünde enürezisin de düzeldiği görülmüştür.^(42,43)

2.9. Beslenme Alışkanlıkları

NE'li çocukların yaklaşık %10'unda etiyojide besin alerjisinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Yüksek oranda kafein içeren içecekler, kakao, turuncgiller tüketilmesi hastada noktürnal poliüriye neden olabilmektedir. Başka bir hastalık nedeniyle kısıtlı diyet alanlarda NE'in düzeldiği gözlemlenmiştir.^(44,45)

3. Tanı

Primer enürezis tanısında en önemli adım toplumun NE hakkında bilgilendirilmesi, enüretik şikayeti olan hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmalarının sağlanmasıdır. Aile ve çocuk kliniğe başvurduktan sonra rahat, sıcak ve samimi bir ortam sağlanmalıdır. NE'in sadece kendilerinin sorunu olmadığı toplumda belli bir oranda görüldüğü belirtilmelidir. Tanıda anamnez, fizik muayene, invaziv olmayan testler ve invazif testler kullanılmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2. Noktürnal enürezisde tanı

NE' de Tanı
Anamnez
Fizik muayene
Non-invaziv testler
- İdrar analizi
- İşeme günlüğü
-Semptom skorlaması
-Üroflowmetri
-Üriner sistem USG'si
İnvaziv testler
- İşeme sistoüretrografisi
- Ürodinamik çalışmalar
- Sistoüretroskopi

3.1. Anamnez

Sorular aileye cevap verebiliyorsa çocuğa da sorulmalıdır. Ailede ve akrabalarda olup olmadığı sorgulanmalı varsa devam edip etmediği kaç yaşında düzeldiği sorulmalıdır. Bize hastalığın seyri hakkında fikir verebilir. Sınıflandırma için hastanın 6 ay kuru kalıp kalmadığı, işeme alışkanlıkları, defekasyon alışkanlıkları, beslenme ve sıvı alma alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Bu arda çocuğun hareketleri ve dikkat durumu gözlemlenmelidir. Eğer SNE düşünülüyorsa çocuğun psikolojisinin etkileyecek bir durum olup olmadığı hatta çocuğa cinsel istismarda sorgulanmalıdır. Özellikle normal tuvalet alışkanlığı kazanmış bir çocukta daha sonra ortaya çıkan işeme bozuklukları durumunda cinsel istismar ihtimali de göz önünde tutulmalıdır.⁽⁴⁶⁾ İşeme alışkanlıkları sorgulanmalı, gecede birden fazla idrar kaçırıp kaçırmadığı, gündüz ani sıkışmaları olup olmadığı, gündüz idrar kaçırıp kaçırmadığı çamaşırında ıslaklık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu soruları cevapları mesane kapasitesi, detrüör aşırı aktivitesi hakkında bilgi verir. İdrar yaparken zorlanma kesik kesik yapma, idrarını tam yapamadığı hissi bize mesane disfonksiyonu hakkında bilgi verir. Gayta inkontinansı, gece uyku esnasında horlama, sayıklama, nefes almaya ara verme olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastanın tekrarlayan üriner enfeksiyonu olup olmadığı, hastaya ürolojik bir işlemin yapıp yapılmadığı sorgulanmalıdır. İyi bir anamnez, anamnez sırasında aile ve çocuğa verilen güven duygusu hastalığın tanı, tedavi ve takibinde klinisyene büyük faydalar sağlar.

3.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede öncelikle hastanın normal muayenesi yapılmalı özellikle genital ve sakral bölge dikkatle incelenmelidir. Çamaşırında ıslaklık ve gayta sürüntüsü, genital bölgede idrar irritasyonuna bağlı kızarıklık, anüs çevresinde gayta sürüntüsü olup olmadığı kontrol edilmelidir. Palpasyonla mesanede glob ve batında sert gayta olup olmadığı kontrol edilmelidir. Erkeklerde meatal darlık kızlarda labial sineşi ekarte edilmelidir. Özellikle alt ekstremitelerde motor gücü, tonunun ve reflekslerin değerlendirilmesi bize nörojen mesane hakkında fikir verebilir.⁽⁴⁷⁾

3.3. İnvaziv Olmayan Testler

3.3.1 İdrar Analizi

İdrar analizi; International Continence Society'e göre idrar analizi NE'de rutin olarak önerilen tek testtir. Enfeksiyon varlığını veya diabetes insipidus gibi olası nedenleri dışlamak için bir idrar testi yapılır. Bu test bize idrarın

yoğunluğu, enfeksiyon olup olmadığı, hematüri, glikozüri, proteinüri, kristalüri olup olmadığı hakkında bilgi verir. Glikozüri ve proteinüri varsa kan örnekleri alınmalıdır. Hematüri varlığı daha fazla radyolojik inceleme gerektirebilir. Enfeksiyon varsa idrar kültürü istenmelidir.⁽¹⁰⁾

3.3.2. İşeme Günlüğü

İşeme günlüğü; gündüz semptomlarını dışlamak için işeme günlükleri veya anketler kullanılır. Bir gün boyunca çocuğun aldığı sıvı miktarı, işeme sıklığı, işenen idrar miktarı, dışkılama sayısı, sıkışma ve/veya sıkışma inkontinansı sayısının ve gece kaçırma durumunun kaydedildiği bir gündür. Bu günlük çocuğun sıvı alma zamanı, bağırsak ve mesane fonksiyonları açısından bilgi vericidir. İdeal olanı 3 ardışık gün boyunca doldurulmasıdır ve bu günlerden birinin hafta sonuna denk getirilmesidir. Doğru tutulan bir işeme günlüğünde işenen en yüksek hacim mesane kapasitesi hakkında bilgi vericidir. Eğer bu hacim çocuğun yaşından beklenen mesane kapasitesinin %50'sinden az ise hastada fonksiyonel veya anatomik mesane kapasite düşüklüğü düşünülüp tedavi bu yönde planlanmalıdır.⁽⁴⁸⁾

3.3.3. Semptom skorlaması

Semptom skorlaması; semptomların şiddeti ve de tedaviye olan cevabı takipte semptom skorlama formları kullanılabilir Bu amaçla Disfonksiyonel İşeme Semptom Skorlaması (DİSS) ve Pediatrik Üriner İnkontinans Yaşam Kalitesi Skorlaması (PIN-Q) kullanılabilir.⁽⁴⁹⁾

3.3.4. Üroflowmetri

Üroflowmetri; akım paterni ve işeme hızı gibi çok değerli bilgiler veren invaziv olmayan bir testtir. NE hastalarında alta yatan işeme bozukluğunun tespitinde faydalıdır. Üroflowmetri esnasında yüzeysel perineal elektrodlar kullanılarak yapılan EMG'li üroflowmetri bize detrusör sfinkter disinerjisi hakkında önemli bilgiler verebilir. Eğer üroflowmetride bir uyumsuzluk tespit edilirse işlem tekrarlanabilir.⁽⁴⁸⁾ Üroflowmetriden sonra ultrasonografi(USG) ile rezidü idrarda bakılabilir.

3.3.5. Üriner Sistem Ultrasonografisi

Üriner Sistem Ultrasonografisi; gündüz inkontinansı basit idrar tetkikinde hematürisi olan tüm hastalara üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır. USG bize kongenital üriner anomaliler, batında kitleler, artmış mesane duvar

kalınlığı hakkında bilgi verir. Ayrıca USG ile mesane kapasitesi ve rezidü idrar miktarı ölçülebilir.⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

3.4. İnvaziv Testler

3.4.1. İşeme Sistoüretro Grafisi

İşeme sistoüretrografisi mesanenin anatomik detaylarını, veziköüretal reflü varlığını ve üretra davranışlarını göstermesi açısından önemlidir.⁽⁵⁴⁾

3.4.2. Ürodinamik Çalışmalar

Ürodinamik çalışmalar NE'li hastalarda düşük mesane kapasitesi ve azalmış mesane kompliyansı veya detrusör aşırı aktivitesi gibi depolama bozukluğu düşünülüyorsa yapılmalıdır. Bize detrusör sfinkter disinerjisi hakkında da bilgi verir.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

3.4.3 Sistoüretroskopi

Sistoüretroskopi anestezi altında yapılan bir işlemdir. NE'de nadiren gerekir. İnfravezikal obstrüksiyona sebep olabilecek patolojiler düşünülüyorsa ve açıklanamayan bir hematüri varsa yapılabilir.⁽⁵⁴⁾ Etiyopatogenezi daha iyi anlayabilmek için objektif uyarılma eşikleri üzerine yeni çalışmalar, beyin sapı ve frontal loba odaklanan nörogörüntüleme çalışmaları, spesifik gen lokuslarına bağlı kalıtsal enürezisli deneklerde proteomik analiz önerilmiştir.⁽⁵⁸⁾

4. Tedavi

NE'in çocuk ve ailesi için olumsuz psikolojik ve sosyal sonuçları vardır. Tedaviye çocuğun ve ailenin psikolojik durumu, sosyal durumu ve kültürel geçmişi dikkate alınarak 6 - 7 yaşında başlanmalıdır. Aileler sorunun spontan düzelmeyebileceği tedavinin gecikmesi ve cezanın durumu daha da ağırlaştırabileceği konusunda uyarılmalıdır. Tedavide en önemli adım aile ve çocuğun tedaviyi istemesi, bu konuda hekime güvenmesi ve NE'in tedavisinin olduğuna inanmasıdır. Tedavide farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılır. Non farmakolojik yöntemler temel üropati ve enüretik alarm başta olmak üzere akupunktur, hipnoterapi, psikoterapi, manuel terapi (chiropractic manipulation), elektroterapi ve bitkisel tedavidir. Farmakolojik tedavide ise desmopressin, trisiklik antidepressanlar, antimuscarinikler, nonsteroidal antiinflamatuvarlar kullanılmaktadır. Farmakolojik ve alarm tedavisi en önemli iki tedavi

yöntemidir. Diğer tedaviler destekleyici tedavilerdir. Alternatif tıpta ise özellikle Uzak Asya'da Suoquan hapları kullanılmaktadır. Etiyolojide kabızlık veya uyku apnesi düşünülüyorsa pediatri ve KBB kliniklerine konsülte edilmeli ve tedavisi sağlanmalıdır. (Tablo3) Enürezisli tüm hastalara sıvı alımının sınırlandırılması rutin olarak önerilse de etkinliği kanıtlanmamıştır. Benzer şekilde, idrar söktürücü etkisi olan içeceklerden (kafein içerenler gibi) kaçınılması önerilir, ancak bunun etkisi de araştırılmamıştır. Alarm tedavisi ve farmakolojik tedavi asıl tedavi yöntemleri olup, diğer tedaviler tek başına veya destekleyici tedavi olarak uygulanabilir.

4.1. Nonfarmakolojik Tedavi

4.1.1. Temel Üroterapi

Temel üroterapi; işeme bozukluklarında cerrahi ve farmakolojik tedavi haricindeki tedavileri kapsayan terminolojidir. Üroterapi daha çok işeme disfonksiyonlarında ve nonmonosemptomatik noktürnal enürezisde etkili olmasına karşın noktürnal enürezisli çocukların tümünde ilk basamak tedavide kullanılır.^(59,60) Günlük motivasyonu ve sorumluluk; bunda amaç çocuğu motive etmektir. Bunun için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Kuru kaldığı her gün ve/veya haftalık ve ya aylık hedefler için çocuğa çeşitli ödüller verilebilir.⁽⁶¹⁾ Bazı araştırmacılar tarafından çocuğun ıslattığı yatağı kendisinin toplaması, çamaşırları kendisinin yıkaması gibi cezalar önerilse de bu çocuğun psikolojisini daha da bozabilir. Mesane eğitim egzersizleri çok uzun yıllardır mesane kapasitesini arttırmak amacı ile NE tedavisinde kullanılan bir davranış tedavisi şeklidir. Mesane eğitiminde amaç fonksiyonel mesane kapasitesini arttırmaktır.⁽⁶²⁾ NE olanlarda mesane kapasitelerinin NE'i olmayanlara göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Mesane eğitiminde, fonksiyonel mesane kapasitesini arttırmak için işeme aralıklarının bilinçli olarak uzatılması, sıvı alımını arttırıp miksiyonun ertelenmesi, pelvik taban kaslarının gelişmesi ve sfinkter kontrolünü arttırmak için miksiyon sırasında idrarın aralıklı tutulması önerilmiştir.⁽⁶³⁾ Kuru yatak eğitiminin uygulanabilmesi için hem ailenin hem çocuğun maksimum uyumu gerekir. Uygulamanın hem aile hem de çocuk tarafından uygulanabilmesi zor olması nedeni ile çok fazla yaygın olarak kullanım alanı bulamamıştır. Çocuk yatağa gitmeden önce mutlaka tuvalete gitmesi gerekmesede tuvalete gitmesi söylenir. Çocuk gece kontrol edilir. Hangi saatlerde idrar kaçırıyorsa gözlemlenir. O saatlerde çocuk idrar yapması için uyandırılır. Uyandırma aralıkları cevaba göre arttırılıp azaltılabilir.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾

Tablo 3. Nokturnal enürezisde tedavi

NE'de Tedavi
Non farmakolojik metodlar
Basic urotherapy Temel üroterapi
- Mesane eğitimi
- Kuru yatak eğitimi
Enuretik alarm
Akupunktur, hipnoterapi, manuel terapi (chiropractic manipulation), elektroterapi
Herbal tedavi
Farmakolojik Metodlar
Desmopressin
Trisiklik antidepressanlar
- İmipramine, reboxetin
Antimuskarinikler
- Oxybutinin, tolterodin
Kabızlık tedavisi
Üst hava yolları obstrüksiyonu tedavisi

4.1.2. Alarm Terapisi

Alarm terapisi motive olmuş ve uyumlu ailelerde alarm tedavisi iyi bir seçenektir. Alarm terapisi günümüzde Avrupa ve Amerika üroloji kılavuzlarında monosemptomatik noktürnal enürezis tedavisinde desmopressin ile birlikte ilk basamak tedavileri oluşturmaktadır.⁽⁶⁷⁾ Bazı ülkelerde alarm tedavisi denenmeden desmopressin verilmesi kısıtlanmıştır. Alarm tedavisinin mekanizması tam olarak anlaşılmasada çocuğun işeme öncesi uyanmaya şartlanmasını yada uyku sırasında mesanenin boşaltılmasını engellemeyi amaçlayan edinsel tip davranışsal tedavidir.⁽⁶⁸⁾ NE sıklığı fazla olan hastalarda daha etkilidir. Detrusor aşırı aktivesi düşünülen hastalarda alarm tedavisi seçimi uygun olmayabilir. Kullanılma yeri ve uyarı şekilleri zaman içinde değişiklik göstermiştir. Günümüzde sensör kısmının çamaşırların içine yerleştirildiği portable sistemler mevcuttur. Zil, vibrasyon ya da göze ışık uyarısı veren alarm cihazı tipleri mevcut olup en sık kullanılan alarm cihazı tipi ses uyarısı veren alarm cihazlarıdır.⁽⁶⁹⁾ Alarm çocuğu uyandırmada başarısız olursa çocuk aile tarafından da uyandırılabilir. Alarm tedavisi etkinliği hemen başlamayacağı ailelere önemle anlatılmalı kesintisiz olarak her akşam kullanılmalıdır. 6 - 8 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirilmeli bir değişim gözlenmediği takdirde alarm tedavisi kesilmeli başka tedavilere geçilmelidir.^(70,71) Toplam tedavi süresinin 16 haftayı geçmemesi, tedaviye yanıt alınması durumunda ardışık 14 gün kuruluk

izlenmesi durumunda tedavinin kesilmesi önerilmiştir. Başarı oranları %50 - 80 arasında, 6 ay içinde relaps oranları ise %12 - 30'dur.⁽⁷²⁾

4.1.3. Akupunktur

Akupunktur cildin anatomik noktalarının değişik tekniklerle uyarılması işlemidir. Somatik sensöriyel uyarımın bir formu olup vücuttaki noktalar lazer, manuel veya elektriksel ince bir iğne ile uyarılır. Uyarı noktaları olarak S2 - S4 segmentleri seçilir. Çin literatüründe araştırmacılar başarı oranını %73 - %98 olarak bildirmişlerdir. Başarı oranı bu kadar yüksek bildirilmesine rağmen çocuk hastalara iğne uygulamak konusundaki zorluklar nedeni akupunktur tedavisi kullanımı kısıtlı kalmıştır.⁽⁷³⁻⁷⁶⁾

4.1.4. Hipnoterapi

Hipnoz tedavisi; hasta hipnotize iken uygulanan bir tedavi şekli olup, hipnoz sırasında sürekli olarak gece idrar hissi olduğunda uyanacağı, gece boyunca mesanesinin daha fazla idrar alabileceği, idrarını kontrol edebileceği ve sabah kalktığında yatağının kuru olacağı telkin edilir. Yapılan araştırmalarda başarı oranı %68 - %70 olarak bildirilmiştir. Karşılaştırmalı araştırmalarda bir çalışmada hipnoz grubunda %68 oranında bir iyileşme görülürken imipramin grubunda %24, başka bir çalışmada ise hipnoz tedavisinde %19, enüretik alarm tedavisinde ise %54 başarı bildirilmiştir.⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾

4.1.5. Manuel Terapi

Manuel terapi; özel tekniklerle yapılan, sadece elle uygulanan, cihaz ya da makineye ihtiyaç olmadan yapılan fizyoterapi şeklidir. Özellikle neuroimpulse protokolünü kullanan chiropractic manipulative terapi ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir. PNE'si olan 5 - 18 yaş aralığındaki 33 hastanın sonuçları değerlendirilmiş, 22 hastanın 1 yıllık tedaviden sonra tam olarak iyileştiği ve başarı oranını %66 olarak bildirilmiştir.⁽⁸¹⁾ Her hangi bir advers etkiden bahsedilmemiştir. Manuel terapinin EN de kullanılması için daha fazla çalışmaya gerek vardır.⁽⁸²⁾

4.1.6. Elektroterapi

Elektroterapi; son zamanlarda aşırı aktif mesane (AAM) olan hastalarda alternatif bir tedavi olarak bildirilmiştir. Transdermal parasakral elektriksel sinir stimülasyonunun (TCPSE) semptomları %63'e kadar azalttığı gösterilmiştir.⁽⁸³⁾ TCPSE uygulanan PMNE hastalarında yapılan bir

çalışmada, tam yanıt %43 ve kısmi yanıt %21 olarak bildirilmiştir.⁽⁸⁴⁾ İlk tıbbi tedaviye veya biofeedback'e refrakter olan hastalarda yapılan bir çalışmada, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)'in yanıt oranı 3 aylık tedaviden sonra %70,4 olarak bulunmuştur. Extracorporeal magnetic innervation (ExMI)'in akut inhibitör etkisiyle tedavi dirençli çocuklarda fonksiyonel mesane kapasitesini artırabileceği bildirilmiştir.⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾

4.1.7. Herbal Terapi

Herbal terapi; Suoquan hapları, NE'nin tedavisi için eski çağlardan beri Doğu Asya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Suoquan, eşit oranında *Alpinia Oxyphylla* Miq, *Dioscorea Opposita* Thunb, and *Radix Lindera* kullanılarak hazırlanan bir karışımıdır. Sık idrara çıkmayı ve idrar sızıntısını durdurmak için kullanılır.^(90,91) Güney Kore'de Suoquan, NE ve sık veya acil idrara çıkma gibi idrar yolu semptomlarını iyileştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Haplar, kapsüller, tabletler ve kaynatma maddeleri gibi çeşitli Suoquan formları mevcuttur. Yapılan bir sistematik derlemede başarı oranı %95 olarak bulunmuştur.⁽⁹²⁾

4.2, Farmakolojik Tedavi

4.2.1. Desmopressin

Desmopressin; kanıtlanmış gece poliürisinde desmopressin birinci basamak tedavidir. Desmopressin ayrıca üroterapi gören hastalarda, okul gezileri, yatılılar veya tatiller gibi önemli geceler süresince kullanılabilir. Bir arginin vazopressin analogu olan desmopressin, MNE tedavisinde sıklıkla kullanılır. MNE'li çocukların büyük bir kısmında, anormal vazopressin salınımı nedeniyle nokturnal poliüri görülür.⁽⁹³⁾ Kanıtlanmış poliüri yoksa MNE'li çocuklarda desmopressin alarm tedavisinden sonra ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Desmopressin, ağızda eriyen tablet veya burun spreyi (0.1 mg/ml) formunda mevcuttur. Günümüzde en çok ağızda eriyen tablet formu kullanılmaktadır. Tedaviye 120 µg tablet ile başlanır. Uyumadan 30 - 60 dakika önce verilir, etkileri doz alındıktan sonra 8 - 10 saat kadar sürer. 14 gün sonunda tedaviye cevap alınmaz ise doz 240 µg'a yükseltilebilir.⁽⁹⁴⁾ PNE tedavisinde, uygulamanın bir saat öncesinden, 8 saat sonrasına kadar sıvı alımı mümkün olan en alt düzeye sınırlandırılmalıdır. Sıvı alımının kesilmediği bir tedavi, su tutma/hiponatremi belirtileri veya semptomlarına (baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, kilo alma ve ciddi vakalarda konvülsiyonlar) yol açabilir. Tedavi başarılı olursa tedaviye 3 ay devam edilir, nüks olursa 3 aylık tedaviler halinde devam edilir. Ani olarak kesilmemeli planlı bir şekilde tedavi sonlandırılmalıdır. Ani şekilde tedavinin sonlandırılması yüksek enürezis nüksü ile sonuçlanır. Planlı sonlandırmalarda

relaps oranları daha düşüktür.⁽⁹⁵⁾ Tedaviye yanıt %60 - 70 arasında değişmektedir. Enürezisli çocukların yaklaşık %30'u tam yanıt verirken %40'ında kısmi yanıt vardır. Nonsteroid antiinflatuarlarla beraber kullanılmamalıdır.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾

4.2.2. Trisiklik antidepresanlar

İmipramin ve diğer trisiklik antidepresanlar sinaptik alfa reseptörlerinden serotonin ve noradrenalinin geri alımını engelleyerek merkezi sinir sistemini etkiler. Beyindeki uyku merkezine etki gösterirler ve ayrıca antikolinerjik, antispazmodik ve lokal anestezi etkileri vardır.⁽⁹⁹⁾ Enürezis tedavisinde en sık kullanılan trisiklik antidepresan imipramindir. 25 mg'lık oral alınan draje formu vardır.. İmipramin yüksek dozlarda kardiyotoksiktir ve kardiyotoksiteden kaynaklanan ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, enürezisin birinci basamak tedavisi için uygun görülmemektedir. Çocuklarda NE için (5 yaş ve üzeri), günlük doz çocuğun yaşına göre genellikle 20 mg ila 80 mg arasındadır. 6 yaşında 25 mg, 11 yaş üzerindeki çocuklarda 50 - 75 mg dozunda uyumadan 1 saat önce oral alınması önerilmektedir. NE hastaların yaklaşık %40'ında etkilidir, ancak tedavinin kesilmesinden sonra relapslar yüksektir, hastaların sadece %25'i tam kuruluk yaşar.^(100,101) Yan etkiler arasında ağız kuruluğu, ruh hali ve motor aktivitede değişiklikler ve yüksek dozlarda kardiyotoksikite bulunur. Tedaviye başlamadan önce uzun QT sendromu için EKG ile tarama yapılması önerilir. Diş çürüğü riskini artırabilen ağız kuruluğuna yol açabilir. Bu da uzun vadeli tedavide düzenli olarak diş muayenesine gitmeyi gerektirir. Norepinefrin geri alım inhibitörü reboksetin, kardiyotoksik olmaması nedeniyle tedaviye dirençli NE tedavisinde imipramine alternatif olabilir.^(102,103)

4.2.3. Antikolinerjikler

Oksibutin ve diğer antikolinerjik ilaçlar gündüz urgency ve/veya urge inkontinası olup NE'i olan hastalara tek başına veya desmopressinle beraber verilebilir, istemsiz detrüör kasılmalarını önlemeye yöneliktir. Antikolinerjik tedavinin çocuklarda ani idrar kaçırmayı önemli ölçüde azalttığı veya iyileştirdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda depolama problemi olan çocuklarda NE'ide tedavi eder ve tam bir yanıt gözlemlenenden 6 ay sonra kesilebilir.. Oksibutin, çocuklarda küçük kapasiteli mesane ve detrüör aşırı aktivitesinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antikolinerjik ajandır.⁽¹⁰⁴⁾ Şurup ve tablet formu bulunur. Şurup 1mg/1ml tabletler ise 5 mg'dır. 5 yaşından büyük çocuklara günde 2 defa 2,5 mg (1/2 ölçek) verilir. Tolterodine (0.1 mg/kg/gün, maximum 2 mg/gün) verilebilir. En çok görülen yan etkileri ağız kuruluğu ve konstipasyondur. Antikolinerjikler

kullanılırken ağız kuruluğu nedeniyle aşırı sıvı alınmamasına dikkat edilmeli konstipasyon gelişirse hemen tedavi edilmelidir. Araştırmacılar oksibutinin etkisinin %47 - 71 arasında olduğunu ve desmopressin ile kombine edildiğinde daha da yüksek bir yanıt oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹⁰⁵⁾ Bu tedavilerin dışında diklofenak, indometazin, norepinefrin geri alım inhibitörü olan atmoksetin ve diazepam de kullanılmış plaseboya göre etkili olmalarına rağmen günümüzde yan etki ve veri eksikliği nedeniyle nadiren kullanılmaktadırlar.⁽¹⁰⁶⁾ Diklofenak ve indometazin desmopressinle beraber kullanılmamalıdır. Konstipasyon varsa diyet değişikliği veya medikal destek ile tedavi edilmeli üst solunum yolu obstrüksiyonu etiyolojik sebep olarak düşünülüyorsa hasta KBB kliniğine yönlendirilip tedavisi yapılmalı daha sonra tekrar değerlendirilmelidir.

5. Sonuç

Sonuç olarak NE de belli oranda spontan düzelme olsada çocuk ve aile üzerinde oluşturduğu psikososyal etkilenme nedeniyle her olgu kendi içinde değerlendirilmeli tanısal tetkikler olguya göre seçilmeli, tedavide aile ve çocuğun içinde olduğu patofizyolojide etkili mekanizmalar göz önünde bulundurularak hakkında yeterli çalışma olan etkisi yüksek ve kanıtlanmış tedavi yöntemleri kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Enuresis Nokturna, nokturnal poliüri, işeme günlükleri, desmopressin

6. Referanslar

1. Neveus T, Gontard VA, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*. 2006; 176(1): 314–324. doi:10.1016/s0022-5347(06)00305-3.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4rd edn. *American Psychiatry Press*. Washington DC, 1995: 1537-1541.
3. Nevéus T. Nocturnal enuresis theoretic background and practical guidelines. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26(8): 1207-1214. doi: 10.1007/s00467-011-1762-8.
4. VonGontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, et al. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *The Journal of Urology*. 2011; 185(8): 1432-1436 doi: 10.1016/j.juro.2010.11.051.

5. Sá CA, Gusmão Paiva AC, de Menezes MC, et al. Increased risk of physical punishment among enuretic children with family history of enuresis. *The Journal of Urology*. 2016; 195: 1227–1230. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.022.
6. Robson WL, Leung AK. Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 956-959. doi: 10.1542/peds.2004-1402.
7. Robson WL. Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(14): 1429-1436. doi: 10.1056/NEJMcp0808009.
8. Von Gontard A, Mauer-Mucke K, Plücker J, et al. Clinical behavioral problems in day and night wetting children. *Pediatric Nephrology*. 1999; 13: 662–666. doi: 10.1007/s004670050677.
9. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*. 2006; 76:314–324
10. Neveus T, Eggert P, Evans J, et al. International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*. 2010; 183(2): 441- 447 doi: 10.1016/j.juro.2009.10.043.
11. Butler RJ, Redfern EJ, Holland P. Children's notions about enuresis: and the implication for treatment. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 1994; 163: 39-57
12. Byrd RS, Weitzman M, Lanphear NE, et al. Bedwetting in US children: epidemiology and related behaviour problems. *Pediatrics*. 1996; 98 (3): 414-419.
13. Butler R. Annotation; night wetting in children: psychological aspect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1998; 39(4): 453-463.
14. Hagglof B, Andren O, Bergstrom E, et al. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 1997; 31: 79-82.
15. Neveus T. Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *Current Opinion Pediatrics*. 2009; 21(2): 199-202. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283229b12.

16. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal antidiuretic hormone levels in enuretics. *The Journal of Urology*. 1985; 134(5): 1029-1031. doi:10.1016/s00225347(17)47581-1.
17. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin urinary output in patients with enuresis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1989; 256(4): 664-671. doi: 10.1152/ajprenal.1989.256.4.F664.
18. Klackenberg G. Nocturnal enuresis in a longitudinal perspective. A primary problem of maturity and/or a secondary environmental reaction? *Acta Paediatrica Scandinavica* . 1981; 70: 453-457.
19. Lackgren G, Neveus T, Stenberg A. Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1997 ;86(4): 385-390. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb09028.x.
20. Eggert P, Schlüter MK, Müller D. Regulation of arginine vasopressin in enuretic children under fluid restriction. *Pediatrics*. 1999; 103(2): 452-455. doi: 10.1542/peds.103.2.452.
21. Rushton HG, Enuresis In: Kelalis PP (ed).(1992) *Clinical Pediatric Urology*, 3rd edn. Philadelphia, W B, USA: Saunders Company, 1992: 365-83.
22. Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, et al. Estimating normal bladder capacity in children. *The Journal of Urology*. 1997; 158(6): 2261-2264. doi: 10.1016/s0022-5347(01)68230-2
23. Kawauchi A, Watanabe H, Nakagawa S, et al. Development of bladder capacity, nocturnal urinary volume and urinary behavior in nonenuretic and enuretic children. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1993; 84(10): 1811-1820. doi: 10.5980/jpnjuro11989.84.1811.
24. Koff SA.(1990) Enuresis. In: Koff SA(ed). *Campbells Urology*, 7rd edn,WB,USA Saunders Company, 2055-2068.
25. Bower WF, Sit FK, Yeung CK. Nocturnal enuresis in adolescents and adults is associated with childhood elimination symptoms. *The Journal of Urology*. 2006; 176(4): 1771-1775. doi: 10.1016/j.juro.2006.04.087.
26. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatrica*. 1997; 86(4): 381-384. doi:10.1111/j.1651-2227.1997.tb09027.x.

27. Nevéus T, Stenberg A, Läckgren G, et al. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics*. 1999; 103(6): 1193–1197. doi: 10.1542/peds.103.6.1193
28. Nevéus T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatrica*. 2003; 92(10): 1118–1123. doi: 10.1080/08035250310005837.
29. Nevéus T. Enuretic sleep: deep, disturbed or just wet? *Pediatric Nephrology*. 2008; 23(8): 1201–1202. doi: 10.1007/s00467-008-0859-1.
30. Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, et al. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 1999; 45(11): 1455-66. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00205-4.
31. Bower WF, Diao M, Tang JL, et al. Acupuncture for nocturnal enuresis in children: A systematic review and exploration of rationale. *Neurourology and Urodynamics*. 2005; 24(3): 267-272. doi: 10.1002/nau.20108.
32. Bakwin H. Enuresis. *American Journal of Diseases of Children*. 1972; 123: 8633.
33. Chiozza ML, Bernardinelli L, Caione P, et al. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *British Journal of Urology*. 1998; 81(3): 86-89 doi: 10.1046/j.1464410x.1998.00015.x.
34. Noorgard JP, Djurhuus DJ, Watanebe H, Stenberg A. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. *British Journal of Urology*. 1997;79(6):832-835. doi:10.1046/j.1464-410x.1997.0027.x
35. Oge O, Koçak I, Gemalmaz H. Enuresis point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk Journal of Pediatrics*. 2001; 43(1): 38-43.
36. Loevs B, Hoebeke P, Raes A, et al. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU International*. 2002; 90(1): 76-83. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02775.x.
37. Koff SA, Wagner TT, Javanthi VR. The relationship among dysfunctional syndromes, primary vesicouretral reflux and urinary tract infections in children. *The Journal of Urology*. 1998, 160(3): 1019-1022. doi:10.1097/00005392-199809020-00014.

38. Robson WL, Leung AK, Van Howe R. Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics* 2005; 115(4): 956-959 .
39. Robson WL. Current management of nocturnal enuresis. *Current Opinion Urology*. 2008;18(4): 425-430. doi:10.1097/MOU.0b013e3282fcea9c
40. Fergusson DM, Horwood LJ. Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence : a 15 year longitudinal study. *Pediatrics* 1994; 94(5): 662-668
41. Ertan P, Gönülal D, Söğüt A, Yılmaz Ö, Bozgül A, Yüksel H. Monosemptomatik Nokturnal enurezisi olan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bulguları. *Türk Pediatri Arşivi*. 2010; 45(1): 37-4.
42. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 1991; 105(3): 427-432. doi: 10.1177/019459989110500314.
43. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, et al. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14(1): 83 doi: 10.1093/sleep/14.1.83.
44. Nina VAM Knoers, Leo A H.(1999) Nephrogenic Diabetes Incipitus. In: Barratt TM, Enver ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*, 4th edn. Baltimore: Lippincott Williams& Wilkins ;583-589.
45. Biedermen J, Santangelo SL, Faraone SV, et al. Clinical correlates of enuresis in ADHD and non ADHD children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allies Disciplines*. 1995; 36(5): 865-77.
46. Tekgül S, Dogan HS, Hoebeke P et al. *EAU Guidelines on Paediatric Urology*. 2105 edition. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
47. Şekerci C, Bozacı AC, Pişkin MM, Ceylan T, Doğan HS. *Nokturnal Enürez ÜCD Güncelleme Serileri* Nisan 2018; 7 (2); 11 (Türkçe)
48. Şekerci C, Bozacı AC, Pişkin MM, Ceylan T, Doğan HS *Nokturnal Enürez ÜCD Güncelleme Serileri*. 2018; 7 (2); 12 (Türkçe)
49. Akbal C, Genc Y, Burgu Bozden E, Tekgül S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *The Journal of Urology*. 2005; 173(3): 969-973. doi: 10.1097/01.ju.0000152183.91888.f6.

50. Khullar V, Cardozo LD, Salvatore S, Hill S. Ultrasound: a noninvasive screening test for detrusor instability. *British Journal of Obstetric and Gynaecology*. 1996; 103(9): 904–908. doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09910.x.
51. Kuzmic AC, Brkljacic B, Ivankovic D, et al. Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. *European Urology*. 2002; 41(2): 214–218. doi: 10.1016/s0302-2838(01)00023-9.
52. Cayan S, Doruk E, Bozlu M, et al. Is routine urinary tract investigation necessary for children with monosymptomatic primary nocturnal enuresis?. *Urology*. 2001; 58(4): 598–602. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01338-3.
53. Charalampous S, Printza N, Hashim H, et al. Bladder wall thickness and urodynamic correlation in children with primary nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Urology*. 2013; 9(3): 334–338.
54. Şekerci C, Bozacı AC, Pişkin MM, Ceylan T, Doğan HS. *Nokturnal Enürez ÜCD Güncelleme Serileri*. 2018; 7(2): 14 (Türkçe)
55. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, et al. Urodynamic findings in adults with primary nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*. 2004; 171(6): 2595–2598 .doi: 10.1097/01.ju.00001 12790.72612.0a.
56. Sehgal R, Paul P, Mohanty NK. Urodynamic evaluation in primary enuresis: an investigative and treatment outcome correlation. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2007; 53(4): 259-263.
57. Elmissiry M, Abdelkarim A, Badawy H, et al. Refractory enuresis in children and adolescents: how can urodynamics affect management and what is the optimum test? *Journal of Pediatrics Urology*. 2013; 9(3): 348–352.
58. Nevés T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *International Journal of Urology*. 2017; 24(3): 174-178. . doi: 10.1111/iju.13310.
59. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the international children's continence society. *The Journal of Urology*. 2014; 191(6): 1863–1865. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.110.
60. Deshpande AV, Caldwell PH. Medical management of nocturnal enuresis. *Paediatrics Drugs*. 2012; 14(2): 71–77. doi: 10.2165/11594870-000000000-00000.

61. Thiedke CC.(2003) Nocturnal enuresis. *American Academy Family of Physician*. 2003; 67(7): 1499-1506
62. Gökduman MK. *Enürezis Nokturna Tedavisinde Davranış Tedavisinin Etkinliği; Davranış Tedavisine Yanıtsız Vakalarda imipramin Ve Oksibutinın Tedavisi* (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve 2.Çocuk Kliniği 2006.
63. Zivkovic V, Lazovic M, Vlajkovic M, et al. Diaphragmatic breathing exercises and pelvic floor retraining in children with dysfunctional voiding. *European Journal Physical and Rehabilitation Medicine*. 2012; 48(3): 413-21.
64. Whelan JP, Houts AC. Effect of a waking Schedule on primary enuretic children treated with full spectrum home training. *Health Psychology* 1990; 9(2): 164-176. doi: 10.1037//0278-6133.9.2.164.
65. Hirasıng RA, Bolk-Bennink L, Reus H. Dry bed training by parents: results of a group instruction program. *The Journal of Urology*. 1996; 156(6): 2044-2046. doi: 10.1016/s0022-5347(01)65431-4.
66. HiraSing RA, van Leerdam FJ, Bolk-Bennink LF, et al. Effect of dry bed training on behavioural problems in enuretic children. *Acta Paediatrics*. 2002; 91(8): 960-964. doi: 10.1080/080352502760148702.
67. Apos E, Schuster S, Reece J, et al. Enuresis Management in Children: Retrospective Clinical Audit of 2861 Cases Treated with Practitioner-Assisted Bell-and-Pad Alarm. *The Journal of Pediatrics*. 2018 Feb;193:211-216. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.086.
68. Haid B, Tekgul S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *European Urology Focus*. 2017; 3(2-3): 198-206. doi: 10.1016/j.euf.2017.08.010.
69. Caldwell PH, Codarini M, Stewart F,et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 4(5): CD002911. doi: 10.1002/1465 1858. CD002911.pub3.
70. Nevés T, Eggert P, Evans J, et al. International Children's Continence Societ. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*. 2010; 183(2): 441-447 doi: 10.1016/j.juro.2009.10.043.

71. Butler RJ, Gasson SL. Enuresis alarm treatment. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2005; 39(5): 349-357 . doi: 10.1080/00365590500220321.
72. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology*. 2018; 33(7): 1145-1154. doi: 10.1007/s00467-017-3778-1.
73. Xu B. 302 Cases of enuresis treated with acupuncture. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 1991; 11(2): 121-122.
74. Honjo H, Kawauchi A, Ukimura O, et al. Treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis by acupuncture: A preliminary study. *International Journal of Urology*. 2002; 9(12): 672-676. doi: 10.1046/j.1442-2042.2002.00550.x.
75. Bjorkstrom G, Hellstrom AL, Andersson S. Electro-acupuncture in the treatment of children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2000; 34(1): 21-26. doi: 10.1080/003655900750016832.
76. Serel TA, Perk H, Koyuncuoglu HR, et al. Acupuncture therapy in the management of persistent primary nocturnal enuresis--preliminary results. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2001; 35(1): 40-43. doi:10.1080/00365590151030787.
77. Banerjee S, Srivastav A, Palan BM. Hypnosis and self-hypnosis in the management of nocturnal enuresis: a comparative study with imipramine therapy. *The American Journal of Clinical Hypnosis*. 1993; 36(2): 113-119. doi: 10.1080/00029157.1993.10403053.
78. Stanton HE. Short-term treatment of enuresis. *The American Journal of Clinical Hypnosis*. 1979; 22: 103-107 doi: 10.1080/00029157.1979.10403206.
79. Olness K. The use of self-hypnosis in the treatment of childhood nocturnal enuresis. A report on forty patients. *Clinical Pediatrics*. 1975; 14(3): 273-275, 278-279 doi: 10.1177/000992287501400316
80. Seabrook JA, Gorodzinsky F, Freedman S. Treatment of primary nocturnal enuresis: A randomized clinical trial comparing hypnotherapy and alarm therapy. *Paediatrics and Child Health*. 2005; 10(10): 609-610. doi: 10.1093/pch/10.10.609.
81. Van Poecke A, Cunliffe C. Chiropractic treatment for primary nocturnal enuresis: a case series of 33 consecutive patients. *Journal of Manipulative Physiological Therapeutics*. 2009; 32(8): 675-681. doi:10.1016/j.jmpt.2009.08.019.

82. Parnell Prevost C, Gleberzon B, Carleo B, Anderson K, Cark M, Pohlman KA. Manual therapy for the pediatric population: a systematic review. *BMC Complementary and Alternatative Medicine*. 2019; 13: 19(1):60. doi: 10.1186/s12906-019-2447-2.
83. Lordelo P, Soares PV, Maciel I, et al. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *The Journal of Urology*. 2009; 182(6): 2900–2904 doi: 10.1016/j.juro.2009.08.058.
84. Lordelo P, Benevides I, Kerner EG, et al. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. *Journal of Pediatric Urology*. 2010; 6(5): 486–489. doi: 10.1016/j.jpuro.2009.11.005.
85. Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, et al. The effectiveness of transcutaneous electrical neural stimulation therapy in patients with urinary incontinence resistant to initial medical treatment or biofeedback. *Journal of Pediatric Urology*. 2015; 11(3): 137 e1–5. doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.016.
86. Yamanishi T, Sakakibara R, Uchiyama T, , et al. Comparative study of the effects of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Urology*. 2000; 56(5): 777–81 doi: 10.1016/s0090-4295(00)00779-2.
87. But I. Conservative treatment of female urinary incontinence with functional magnetic stimulation. *Urology*. 2003; 61(3): 558–61. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02249-5.
88. But I, Varda NM. Functional magnetic stimulation: a new method for the treatment of girls with primary nocturnal enuresis?. *Journal of Pediatric Urology*. 2006; 2(5): 415–418. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.09.006.
89. Xiang B, Biji S, Liu JX, et al. Functional brainstem changes in response to bladder function alteration elicited by surgical reduction in bladder capacity: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Urology*. 2010; 184(5): 2186–2191.
90. Huang P, He JY. Impacts of the formula of Suoquanwan (SQW) on expression of AQP-2 mRNA and AVPR-V2 mRNA in the kidney of rat polyuria model of Yang-deficiency. *Zhong Yao Cai*. 2009; 32(6): 926–928.
91. Xu YF, Liang ZJ, Kuang ZJ, et al. Effect of Suo Quan Wan on the bladder function of aging rats based on the β -adrenoceptor. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017; 13(6): 3424–3432. doi: 10.3892/etm.2017.4394

92. Ho OC, Ryong LS. Effects of Chukchunwhan-extracts on the urine metabolism in rat. *Journal of Physiology and Pathology in Korean Medicine*. 2002; 16: 257–6193.
93. Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*. 2008; 179(6): 2389–2395. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.171
94. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *The Journal of Urology* 2004; 171(6): 2545–2561. doi: 10.1097/01.ju.0000111504.85822.b2.
95. Gokce MI, Hajiyev P, Suer E, et al. Does structured withdrawal of desmopressin improve relapse rates in patients with monosymptomatic enuresis? *The Journal of Urology*. 2014; 192(2): 530–344. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.109.
96. Tauris LH, Andersen RF, Kamperis K, et al. Reduced anti-diuretic response to desmopressin during wet nights in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Urology*. 2012; 8(3): 285–290. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.03.018
97. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *The Journal of Urology*. 2004; 171(6 Pt 2): 2545–61. doi: 10.1097/01.ju.0000111504.85822.b2.
98. Kahan E, Morel D, Amir J, et al. Controlled trial of desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77(6): 384–8.
99. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; (3): CD002117 doi: 10.1002/14651858.CD002117.
100. Houts AC, Berman JS, Abramson H. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1994; 62(4): 737–745. doi: 10.1037//0022-006x.62.4.737.
101. Caldwell PH, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 20(1): CD002117 doi: 10.1002/14651858.CD002117.pub2.

102. Nevéus T. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: results and pathogenetic implications. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2006; 40(1): 31–34. doi: 10.1080/0036 5590500 407803.103.
103. Lundmark E, Stenberg A, Hägglöf B, et al. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Pediatric Urology*. 2016; 12(6): 397.e1–397.e5. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.04.048104.
104. Deshpande AV, Caldwell PH. Medical management of nocturnal enuresis. *Pediatric Drugs*. 2012; 14(2): 71–77. doi: 10.2165/11594870-000000000-00000105.
105. Seyfhashemi M, Ghorbani R, Zolfaghari A. Desmopressin, Imipramine, and Oxybutynin in the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015; 17(7): e16174. doi: 10.5812/ircmj.16174v2.
106. Deshpande AV, Caldwell PH, Suresh-kumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 2012(12): CD002238. doi: 10.1002/14651858.CD002238.pub2..



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 19

İskemik Optik Nöropati (Neşe Çetin Doğan)

İskemik Optik Nöropati

Neşe Çetin Doğan

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
E-mail:drnecetindgn78@gmail.com*

Giriş

İskemik optik nöropati (İON) optik sinirin hipoksik kalması ile kiazmadan optik sinir başına kadar herhangi bir bölgesinde enfarkt sonucu ortaya çıkar ve görmeyi ciddi boyutlarda tehdit eder.¹ Klinik olarak; optik sinir başında ödemin varlığı ya da yokluğuna göre anterior ya da posterior İON şeklinde sınıflandırılır.² Ayrıca vaskülitte sekonder olanlar arteritik anterior İON, olmayanlar da nonarteritik İON olarak sınıflandırılmaktadır. Arteritik olan anterior İON tüm anterior İON lerin %10-15 ini oluşturur ancak non arteritiklerden hızlı şekilde ayırılması medikal tedavi açısından çok önemlidir. Çoğunlukla (giant-cell artirit) temporal artiritin eşlik ettiği bu antite, oftalmolojik acildir ve saatler içinde tedavi başlanmazsa kalıcı körlüğün yansısıra hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara sebep olabilir.

Optik sinir kanlanması internal karotid arterin cavernöz sinüsü kattektin sonraki ilk büyük dalı olan oftalmik arterin uç dallarından sağlar. Santral retinal arter optik siniri globun yaklaşık 10 mm gerisinde deler ve optik sinir ile birlikte yol alarak göze girip retrobulber optik sinirin ön kısımlarını besler. Optik Sinir Başı 3 tabakadan oluşur yüzeyel tabaka prelaminar tabaka laminar tabaka Yüzeyel retina sinir lifi tabakaları santral retinal arter dalları tarafından diğer iki tabaka ise oftalmik arterin kısa posterior silier arterleri tarafından beslenirken, venöz drenaj santral retinal venöz sisteme olmaktadır.

Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati

Non arteritik anterior iskemik optik nöropatiler (NAAİON) tüm anterior İON lerin %85 ini oluşturmaktadır. Yılda 2.3 ila 10.3 /100000 de insidans bildirilmiştir.³ Beyaz popülasyonda 50 yaş üstü erkeklerde sıklığı artmaktadır.⁴ İskemiye sebep olan sistemik sebepler tam olarak bilinmemekle birlikte optik sinir başındaki bir konjenital anatomik varyantın riski çok artırdığı kesinleşmiştir. NAAİON hastalarının büyük çoğunluğunda 'risk altındaki disk' şeklinde tanımlanan küçük, cup disk oranı normalin çok altında, bu nedenle de kalabalık disk şeklinde tarif edilebilen optik sinir başı

tesbit edilmiştir. Normal adlandırılan optik diskte cup/ disk oranı 0.35 civarı ölçülürken risk altında disk şeklinde tabir edilen bu disklerde cup/disk oranı 0.2 ve altında ölçülmektedir. Kan akımının zaten zayıf olduğu düşünülen bu optik disklerde ekstra stress oluşturacak hipertansiyon diabetes mellitus, hiperlipidemi, anemi, uyku apnesi, sigara kullanımı gibi bir durumda optik sinir başının kanlanmasında görevli damarlardaki yetersiz otoregülasyon, oluşacak iskemik hasarı engelleyemeyecektir.^{5,6} NAAION hastalarında sistemik vasküler patolojilerin olması risk faktörleri arasında sayılırken, karotis arter tıkanıklığı, kardiyak hastalıklar ya da inme sıklığında artış rapor edilmemiştir.^{7,8}

Hastalar sıklıkla ani başlayan ağrısız tek taraflı giderek artan görme azlığı şikayeti ile göz kliniklerine başvururlar. Hastaların %40 ı görme azlığını sabah kalktıklarında farkettilerini belirtir. Bu hastalarda noktürnal hipotansiyon için risk faktörlerini gözden geçirmek gereklidir.⁹ Tansiyon gece uykuda gündüz olduğundan daha düşük seyredir. Kullanılan antihipertansif ilaçlar veya başka ilaçlar sorgulanmalıdır. Erektile disfonksiyon için kullanılan fosfodiesteraz5 inhibitörleri ile ilişkilendirilmiş NAAION vakaları bildirilmiştir.^{4,10} Amiodorone kullanımı da NAAION için risk faktörleri arasında bildirilmiştir.¹¹ Bu iki ilaç da noktürnel hipotansiyona yaparak optik diskte iskemiye sebep olabilmektedir.

Oftalmolojik muayenelerinde hastaların yarısında görmeler 20/64 ya da daha iyidir.¹² %30 hastada ise 20/200 ya da daha altında görme tesbit edilebilir. Fundus muayenesinde akut safhada ödemli ve hiperemik optik disk tipiktir. Optik sinir başında segmental elevasyon gözlemlenir. Disk kenarında küçük kıymık hemorojiler fokal iskeminin işareti olarak gözlemlenebilir. Diğer gözde sıklıkla optik disk küçük, cup/disk oranı 0.2 nin altındadır. Hastalar görme alanlarındaki kaybı çok güzel tarif ederler. Yapılacak otomatik perimetri görme alanı incelemesinde de sıklıkla altitudinal görme alanı defektleri tesbit edilir.¹³ Inferior altitudinal defektler daha sıktır. Bazen de arcuat skotom şeklinde parsiyel defektler gözlemlenebilir. NAAION de retina gangliyon hücreleri ve aksonlarında iskemiye bağlı geri dönüşsüz hasar oluşmaktadır ancak gene de literatürde hastaların %40 ında görmenin 3 sıra ve üstünde iyileşebildiğine dair yayınlar mevcuttur.¹⁴

NAAION ayırıcı tanısında arteritik iskemik optik nöropati, optik nöritler, retina arter ve ven tıkanıklıkları ve optik sinire bası yapan tümör, orbitanın inflamatuvar hastalıkları gibi sebepler mutlaka düşünülmelidir. Optik nöritler daha çok genç (30-35) yaşlarda kadınlarda daha sık görülmesi ile NAAION den ayrılabilir.¹⁵ Hastaların % 90'ı tipik olarak göz hareketleri ile artan ciddi ağrılı ani görme azalması tariflerler.¹⁶ Fundus muayenesinde %35 hastada optik disk ödemlidir (anterior optik nörit ya da papillit). Bu hastalarda da NAAION'nin tersine simetrik ödem mevcuttur ve disk yakınında hemoroji

genellikle gözlenmez. Hastaların çoğunda ise optik disk muayenesi normaldir (retrobulber nörit). Bilgisayarlı görme alanında santral defektler mevcuttur. Tam ayırım yapılamayan hastalarda kontrastlı MR yardımcıdır. Optik nöritte tipik olarak optik sinirde kontrast tutulumu mevcut iken NAAİON'de tutulum yoktur.¹⁷ Retina damar tıkanıklıkları da ağrısız ani görme kaybı ile gelen hastalarda düşünülmesi gereken diğer antitelere. Ayrıntılı fundus muayenesinde NAAİON'de izole ciddi disk ödemi var iken retina arter ya da ven tıkanıklarında retinada da hemoroji iskemik ödem mevcuttur ve fundus floresein angiografi ile ayırıcı tanıları yapılır. NAAİON'nin aksine bu hastalıklarda karotisin aterosklerotik hastalıkları kardiyolojik hastalıklar ve inme riskinde artış bildirilmiştir. Optik sinir kılıfı menenjioma, oftalmik arter anevrizması gibi optik diske bası yapan ve İON yi taklit edebilen hastalıklarda kontrastlı orbita MR ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

NAAİON'nin tedavisinde birçok seçenek denenmiş ve bildirilmiştir.¹⁸ Ancak bugüne kadar kesin tedavisi bulunamamıştır. Oral ya da intravenöz yüksek doz steroid kullanımı en sık rapor edilen medikal tedavi seçeneklerindedir. Ancak yapılan yan etki etkinlik çalışmalarında steroid kanıtlanmış tedavi olarak bildirilmemiştir.^{19,20} Cerrahi tedavi seçenekleri de denenmiş, özellikle büyük serilerde yapılan optik sinir dekompresyon cerrahisi anlamlı sonuçlar vermemiştir.²¹ Bir gözde NAAİON geçiren hastanın risk altındaki diğer gözünü koruyabilmek klinisyenlerin başlıca düşüncesi olmuş ve bu amaç ile koruyucu tedavi seçenekleri araştırılmıştır. En çok kullanılan ise günlük aspirin tedavisi olmuştur. Ancak yapılan takiplerde günlük aspirin kullanımının ilk 2 yıl etkili olduğu 5 yıllık etkinliği olmadığı bildirilmiştir.²²

Arteritik anterior optik nöropati

Arteritik olan anterior İON (AAİON) tüm anterior İON lerin %10-15 ini oluşturur. Giant-cell artirit ya da temporal artirit olarak da adlandırılan antite hızlıca tanı konulup tedaviye başlanması gereken oftalmolojik acillerdendir.²³ Çok geniş ve ciddi oküler iskemik, hayatı tehdit eden inme aort disseksiyonu veya miyocard enfarktüsü gibi komplikasyonlar eşlik edebildiği gibi tedavi edilmeyen hastaların yarısında diğer gözde de AAİON oluşabilmektedir. Temporal arterit genellikle 50 yaş üstü sıklıkla 70-80 yaş aralığında 2:1 oranında kadınlarda daha sık görülen, bazı çalışmalarda varisaele zoster virüsü suçlanmakla birlikte , nedeni tam olarak bilinmeyen orta-büyük damarları tutan bir vaskülit çeşididir.²⁴ Olguların %70 inde tanı anındaki görme keskinliği 20/200 ün altındadır. %20 den fazlasında ise ışık hissi kaybı mevcuttur.²⁵ Olguların %20 sinde santral retinal arter tıkanıklığı da AAİON ye eşlik eder.²⁶

Hastalar tıpkı NAAİON de olduğu gibi ani başlayan zamanla ilerleyen tek taraflı görme kaybı ile göz kliniklerine başvururlar. Başvuru anındaki görme dereceleri sıklıkla 20/200 ün altında , bilgisayarlı görme alanı tetkikinde NAAİON ye benzer şekilde altitudinal görme alanı defektleri tesbit edilir. Fundus muayenesinde ödemli disk mevcuttur ancak NAAİON de gözlemlenen hiperemik disk yerine disk soluk görünümündedir. Peripapiller kıymık hemorojiler daha sık görülür. Diğer gözde risk altındaki disk görünümü yoktur. Baş ağrısı olguların %70 inde görülen en sık semptomdur. Çenede kilitlenme ve ağrı ise en spesifik semptom olup hastaların yarısından fazlasında bulunmaktadır.²⁶ Artmış serum sedimentasyon ve CRP değerleri mevcuttur. Kan testlerinin sensitivitesi %85 olup AAİON hastaların %30 unda spesifik değildir. Hatta %10 hastada her iki değer de normal çıkabilmektedir.²⁷ Tanı için altın standart temporal arter biopsisidir. En az 2 cm uzunluğunda uygun alınabilen biopsi örneklerinde damarda internal elastik lamina seviyesinde bozulmaya yola açan granülomatöz inflamatuvar reaksiyon görülür.²⁸

AAİON hızlıca tanı konulup tedaviye başlanması gereken oftalmolojik acillerdendir. Şüphelenilen hastada hızlıca CBC, sedimentasyon ve CRP bakılmalıdır. Özellikle diğer gözü korumak ve hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonları önlemek için hemen steroid tedavisine başlanmalıdır. Belirgin klinik bulguları olan hastalarda kan sonuçlarını beklemeden steroid tedavisine başlanmalıdır. Tedavi başladıktan sonra 24 saat içinde hasta temporal arter biyopsisi için refere edilmelidir. Sterodin arterdeki patolojileri değiştirmesi haftalar alacağından tedavi başlanmış olması uygun biyopsi alınmasına engel olmadığı bildirilmiştir. En sık önerilen protokol ; 1000mg/gün metilprednisolon ya da eşdeğeri steroid 1 sıklıkla 3 gün intravenöz başlanması ardından gene yüksek doz 1mg/kg ya da ortalama 80 mg /gün prednison ya da eşdeğeri ağızdan tedaviye geçilmesidir.²⁹⁻³² Yüksek doz steroid başlandığında hastaların hastanede monitorize edilmesi önerilir. Sterod kullanımı 1 yıl veya daha uzun süre yavaş yavaş azaltılarak devam edilmesi önerilmektedir.. Kronik steroid kullanımının özellikle yaşlı popülasyonda peptik ülser, osteoporoz, patolojik kırıklar, hipertansiyon, kilo alımı miyopati ve artmış enfeksiyon riski gibi yan etkileri bilinmektedir. Hastaların bu yan etkiler açısından takibi , mide koruyucu proton pompa inhibitörü kullanımı ve calsiyum vitamin D kullanımı ve kemik ve kan testleri ile monotorizasyonu önerilmektedir. Steroid yan etkileri klinisyenlerde yeni ilaç deneme gerekliliği doğurmuştur. Methotrexat ve Tocilizumab AAİON tedavisinde bildirilen preperatlardır.^{29,33}

Posterior iskemik optik nöropati

Posterior iskemik optik nöropatiler (PİON) genellikle vasküler kaynaklı patolojilerin yol açtığı tek ya da iki gözde birden görülebilen görme kaybı ile karakterize hastalıklardır. PİON'de diğer nöropatilerden farklı olarak optik disk ödemi yoktur.³⁴ Akut dönemde optik disk normal görünümündedir ancak 1,2 ay içinde optik sinir başında atrofi görülür. PİON anterior iskemik optik nöropatlere göre çok daha az görülen antitelerdir. PİON tanısı koyarken dikkatli bir hikaye, ayrıntılı muayene ve PİON' yi taklit eden bası yapan sebepleri ve optik nöriti ekarte etmeye yardımcı kontrastlı MR gibi radyolojik görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır.⁸⁸ Tek taraflı PİON'de hasarın derecesi ile paralel olarak relatif afferent pupil defekti önemli bir bulgudur. Çoğunlukla uzun süren, omurga yada omurilik cerrahisi, radikal boyun disseksiyonu ameliyatları sonrası bilateral ağrısız görme kaybı olan ve PİON tanısı almış olgular bildirilmiştir.^{35,36} Etkilelen olguların % 70 oranında 50 yaş üstü erkek obezite hipertansiyon ya da diyabet hastası oldukları rapor edilmiştir. Prone pozisyonunda 7 saatden uzun süren omurga cerrahilerinde operasyon sırasında oluşan hipotansiyon, kan kaybı ya da sıvı açığının PİON açısından risk faktörleri olarak rapor edilmiştir.³⁵

PİON'nin bugüne kadara kanıtlanmış tedavisi bildirilmemiştir. Anterior İON'lerde klinik bulgularla tanı konulabilirken, PİON olguları ise birçok hastalığı ekarte ettikten sonra düşünülmesi gereken antitedir. Aneminin düzeltilmesi, kan basıncı seviyesinin normal düzeylerde tutulması gibi palyatif yaklaşımlar dışında uzun sürecek ameliyatlarda risk oluşturabilecek durumların engellenmeye çalışılması gerektiği bildirilmiştir.

Referanslar

1. Biousse V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies. *N Eng J Med.* 2015;372(25):2428-2436.
2. Crandall P, Cestari DM. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): a review and update on animal models. *Semin Ophthalmol* 2016;31(12):99-106.
3. Kerr NM, Chew S, Danesh-Meyer HV. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a review and update. *J Clin Neurosci.* 2009;16(8):994-1000.
4. Arnold AC. The 14th Hoyt Lecture: ischemic optic neuropathy: the evolving profile, 1966-2015. *J Neuroophthalmol* 2016;36(2):208-215.

5. Aptel F, Khayi H, Pépin JL, et al. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:797–804.
6. Wu Y, Zhou LM, Lou H, et al. The association between obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res* 2016;41(7):987–992
7. Hasanreisoglu M, Robenshtok E, Ezrahi D, Stiebel-Kalish H. Do patients with non-arteritic ischemic optic neuritis have increased risk for cardiovascular and cerebrovascular events? *Neuroepidemiology* 2013;40(3):220–224
8. Fry CL, Carter JE, Kanter MC, et al. Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1993;24(4):539–542.
9. Cestari DM, Arnold A. Does nocturnal hypotension play a causal role in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2016;36(3):329–333.
10. Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)* 2015;29(1):65–79.
11. Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127(5):610–612.
12. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology* 2008;115(2):298. e2–305.e2.
13. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11):1554–1562.
14. Newman NJ. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1568–1570.
15. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(9): 581–588.
16. Swartz NG, Beck RW, Savino PJ, et al. Pain in anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1995;15(1):9–10.

17. Rizzo JF 3rd, Andreoli CM, Rabinov JD. Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002;109: 1679–1684.
18. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biouesse V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 2010;55(1):47–63
19. Rebolleda G, Pérez-López M, Casas-Llera P, et al. Visual and anatomical outcomes of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(1):255–260.
20. Kinori M, Ben-Bassat I, Wasserzug Y, et al. Visual outcome of mega-dose intravenous corticosteroid treatment in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy—retrospective analysis. *BMC Ophthalmol* 2014;14:62.
21. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA* 1995;273(8):625–632.
22. Salomon O, Huna-Baron R, Steinberg DM, et al. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)* 1999;13(pt 3a):357–359.
23. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology* 1994;101(11):1779–1785.
24. Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, et al. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over decades in a population-based cohort. *J Rheumatol* 2015;42(2):309–315.
25. Ross AG, Jivraj I, Rodriguez G, et al. Retrospective, multicenter comparison of the clinical presentation of patients presenting with diplopia from giant cell arteritis vs other causes. *J Neuroophthalmol* 2019;39(1):8–13.
26. Garrity ST, Pistilli M, Vaphiades MS, et al. Ophthalmic presentation of giant cell arteritis in African-Americans. *Eye (Lond)* 2017;31(1):113–118.
27. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(6): 866–871.

28. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014; 371(17):50–57.
29. Hayreh SS, Bioussé V. Treatment of acute visual loss in giant cell arteritis: should we prescribe high-dose intravenous steroids or just oral steroids? *J Neuroophthalmol* 2012;32(3):278–287.
30. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, Bioussé V. The treatment of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis* 2008;5(3):140–152.
31. Roberts J, Clifford A. Update on the management of giant cell arteritis. *Ther Adv Chronic Dis* 2017; 8(4–5):69–79.
32. Chan CC, Paine M, O’Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2001;85(9): 1061–1064.
33. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377(4):317–328.
34. Sadda SR, Nee M, Miller NR, et al. Clinical spectrum of posterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):743–50.
35. Ho VT, Newman NJ, Song S, et al. Ischemic optic neuropathy following spine surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17(1):38–44
36. Roth S, Moss HE. Update on perioperative ischemic optic neuropathy associated with non-ophthalmic surgery. *Front Neurol* 2018;9:557.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 20

**Gebelik Sırasındaki Üriner Sistem Taş Hastalığı ve İlişkili
Problemlerin Tedavisi (Kadir Yıldırım)**

Gebelik Sırasındaki Üriner Sistem Taş Hastalığı ve İlişkili Problemlerin Tedavisi

Kadir Yıldırım

*Malatya Turgut Özal üniversitesi Üroloji AD, Malatya/ Turkey
E-mail: kadir.yildirim@ozal.edu.tr*

Özet;

Gebelikte bir çok fizyolojik değişiklik olmakla beraber gebe hastalarda ve gebe olmayanlarda taş hastalığı aynı oranda görülmektedir. Günümüzde minimal invaziv tedavilerdeki gelişmeler bu hasta grubunda tedavi yaklaşımını değiştirmiştir. Konservatif yaklaşım halen ilk seçenek olarak dururken minimal invaziv tedaviler daha fazla uygulanır hale gelmiştir.

Treatment of Urinary Stone Disease and Related Problems during Pregnancy

Abstract;

Urinary stone disease in pregnant and non-pregnant patients seen at the same rate, despite a lot of physiological changes in pregnancy. Nowadays, advances in minimally invasive treatment has changed the approach of treatment in this group. Minimally invasive treatments have become more widely applied while conservative management is still as the first choice.

I- İnsidans

Gebelikte üriner sistem taş hastalığı 1/1500 oranında görülmektedir.[1] Bu oran gebe olan ve olmayan hastalarda benzer olarak tespit edilmiştir.[2, 3] Bununla birlikte Renal kolik obstetrik nedenli olmayan hastaneye yatış gerektiren patolojiler arasında ilk sırada yer almaktadır.[4] Üriner taş hastalığı sağ ve sol üriner sistemde eşit görülmekte iken üreter taşı böbrek taşına göre 2 kat daha sık görülmektedir.[5, 6] Olguların çoğu ikinci ve üçüncü trimester da başvurmaktadır ilk trimester de daha nadiren semptomatik olmaktadır. [5, 7] Ayrıca multipar kadınlarda primiparlara göre 3 kat daha fazla üriner taş hastalığı görülmekle birlikte yaş dikkate alındığında normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir.[8]

Gebelikte üriner sistem taş hastalığı çok sık görülmemekle birlikte sadece anne için değil aynı zamanda bebek sağlığı açısından da tehlikeli sonuçlar doğurabilmektedir çünkü; renal kolik, üriner enfeksiyon ve obstruksiyon erken doğumla yakından ilişkilidir.[3, 9] Üriner sistem taş hastalığı bulanan hastalarda yaklaşık 2 kat daha fazla preterm prematüre membran rüptürü görüldüğü bildirilmiştir.[10, 11]

II-Gebelikte Görülen Fizyolojik ve Anatomik Değişiklikler

Gebelik, üriner sistemi etkileyen birçok fizyolojik ve anatomik değişikliğe neden olur. En anlamlı anatomik değişiklik renal kaliks, pelvis ve ureterde dilatasyon olması şeklindedir. Ayrıca böbrek boyutlarında yaklaşık 1 cm lik bir büyüme gözlenmektedir. Fakat bu durum gerçek bir hipertrofi olmayıp renal vasküler ve interstiyel volum artışına sekonderdir.[12] Ayrıca gebelikte kardiyak output artışına bağlı olarak renal kan akımı artar ve glomerüler filtrasyon hızında %30-50 artış meydana gelir. Bunun bir sonucu olarak gebelerde Üre ve Kreatinin değerleri normalden % 25 daha düşük olarak tespit edilir. Davison and Lindheimer kreatinin seviyesinin 0.8 mg/dl, üre seviyesinin ise 13 mg/ dl nin üstünde olduğu olgularda renal yetmezlik açısından ileri değerlendirme yapılması gerektiğini önermektedir.[13] 24 saatlik idrarda 300 mg a kadar protein görülmesinin patolojik olmadığı belirtilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının artmasına bağlı olarak filtre edilen sodyum, kalsiyum, ürik asit atılımında artış meydana gelir ve hiperürükozüri, hiperkalsiuri gözlenir. Plasentadan üretilen 1,25-dihidroksikolekalsiferol barsaktan kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır ayrıca paratiroid hormonunu baskılayarak hiperkalsiuriyi derinleştirir. 24 h idrar analizinde gebelikte özellikle ikinci trimester de daha belirgin olmak üzere idrar ph'ının arttığı görülür. Ancak potansiyel taş oluşturacak tüm bu fizyolojik durumlar sitrat, magnezyum, glikoprotein ve idrar miktarının artması ile telafi edilir.[14] Bazı yazarlar ureter stentlerindeki artmış enkrustasyon oranının bu fizyolojik değişiklikler nedeni ile olabileceğini öne sürmüştür.[7, 15] Ross ve ark. gebelikte en sık kalsiyum fosfat taşlarının görüldüğünü bu durumun artmış idrar ph'ı ve kalsiyum atılımına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Gebeliğin indüklediği hidronefroz gebelerde üriner sistem dilatasyonun en sık nedenidir. 3. Trimesterde gebelerin yaklaşık % 90 ında üst üriner sistem dilatasyonu görülebilir. Bu durum doğumu takip eden 4-6 haftada normale dönmekle beraber 12 haftaya kadar uzayabilir.[16] Sağ ureter sola göre daha fazla dilate olma eğilimindedir ve distal ureter nadiren dilate olur.[17] Nadiren spontan renal rüptür meydana gelebilir ve bu çoğunlukla sağ böbrekte olur.[15, 18]

Hidronefroz etiyolojisinde humoral ve mekanik faktörler rol oynamaktadırlar. Gebelikte yükselen hümoral bir faktör olan progesteron üreteral düz kas gevşemesine ve üreter peristaltizminin azalmasına neden olur. Paller ve Ferris yaptıkları çalışmada östrojen ve progesteron uygulaması ile hayvan modellerinde üriner dilatasyon oluşturulabileceğini bildirmişlerdir.[19] Bununla birlikte güncel veriler mekanik faktörlerin, özellikle gebe uterusun üreterlere direk basısının bu durumun patogenezinde daha etkili olduğunu düşündürmektedir. İleal konduitli veya renal ektopili kadınlarda gebelikte hidronefroz görülmemesi ve üreterin distal kesiminde genişleme olmaması mekanik faktörlerin daha etkili olduğunu düşündürmektedir.[20, 21] Bununla birlikte kesin etiyoloji iyi tanımlanmamış olup humoral ve mekanik faktörlerin beraber rol aldığı düşünülmektedir.

III-Tanı

Gebeliğin üriner sistem taş hastalığının olağan semptom ve bulgularını maskeleymesi nedeni ile tanı koyabilmek güç olabilmektedir. Gebelik ilerledikçe ağrı algısı ve lokalizasyonu değişebilmektedir. Stothers ve Lee yapmış oldukları çalışmada Nihai tanısı obstrükte üriner sistem taşı olan hastaların %28'inin başlangıçta apandisit divertikülit ve plasenta dekolmanı gibi yanlış tanıları aldığını bildirmişlerdir.[5] En yaygın görülen semptom flank bölgede ağrı, genellikle eşlik eden mikroskopik veya makroskopik hematüri ve bazı olgularda üriner enfeksiyon şeklindedir.[5] Tekrarlayan ve dirençli idrar yolu enfeksiyonu olan olgularda üriner sistem taş hastalığı akla gelmelidir. Disfonksiyonel işeme semptomu, bulantı, kusma, titreme gibi semptomlar yine taş hastalığını akla getirmelidir. Fakat bu bulguların çoğu abdominal hadiselerde de meydana gelebilmektedir. Bu nedenle bu hastalar değerlendirilirken, taş hastalığı açısından çok fazla şüpheli olunmalıdır.

Taş hastalığından yakınan gebe hastalarda radyolojik değerlendirme fetusa iyonize radyasyon maruziyeti riskinden dolayı önemli bir faktördür. Radyasyon fetüs üzerinde teratojen karsinojen ve mutajen etki yapabilmektedir. Radyasyon ile ilişkili riskler gestasyonel yaş ve verilen radyasyon miktarına bağlıdır.[14]

İlk trimester boyunca organogenez, hızlı hücre büyümesi nedeni ile embriyo radyasyonun etkilerine oldukça duyarlıdır.[22] İkinci ve üçüncü trimester da ise radyasyonun teratojenik etkilerine sensitivitesi azalmaktadır. Bu dönemde maruz kalınan radyasyon çocukluk çağı malignitelerinin oluşma riskini arttırabilmektedir.[23] Bu nedenle ultrasonografi (USG) gebe renal kolikli hastaların başlangıç değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Ne yazık ki USG, üreterin yeterince görüntülenememesi nedeni ile gebelikte fizyolojik olarak meydana gelen üreter dilatasyonu ile taşla bağlı üriner obstrüksiyonu ayırmada yeterli olmayabilir.[5]

Stothers ve lee taş saptanmasında üriner sistem USG'nin sensitivitesinin %34, spesifitesinin %86 olduğunu saptamışlardır. [5] Butler ve ark. taş hastalığı sonradan kanıtlanan 35 hastanın % 60 ına USG ile tanı konulduğunu bildirmişlerdir.[24]

Renal USG'nin sensitivite ve spesifitesinin artırılması için çeşitli teknikler önerilmiştir. Renkli Doppler USG dilate üreteri iliak arter ve venden ayırmada yardımcıdır. Mac neily ve ark. distal üreteral obstrüksiyonlara bağlı dilatasyonu damarsal yapılardan ayırmada bu tekniğin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir.[18] Ayrıca renkli doppler USG ile üreterden mesaneye geçen jet akımlar izlenebilir. Deyoe ve ark. obstrüksiyondan şüphelenilen tarafta jet akım izlenmez ise %100 sensitivite ve %91 spesifite ile üreteral obstrüksiyon tanısı konulabileceğini bildirmişlerdir.[25] Akut obstrüksiyona bağlı artan renal vasküler direncin miktarı duplex USG ile renal rezistif index hesaplanarak ölçülebilir.[26] Shokeir ve Abdulmaaboud gebe olmayan 117 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada üreter taşı tanısında rezistif index ölçümünün sensitivitesinin %77 spesifitesinin %83 olduğunu, Rezistif index değişiminin ise sensitivitesinin %88 spesifitesinin %98 olduğunu belirtmişlerdir. [27]

Horrigan ve ark. gebelik öncesi ve gebeliğin seyri boyunca renal rezistif indeksin değişmediğini aynı zamanda gebeliğe bağlı fizyolojik hidronefroza renal rezistif indeksin etkilenmediğini bu nedenle akut obstrüksiyon tespitinde bu yöntemin kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.[28]

Konvansiyonel USG ile üreter taşı görüntülenemeyen olgularında Transvajinal USG distal üreterin görüntülenmesine yardımcı olabilir. Altısı gebe olan 13 vakalık bir seride transvajinal USG ile 13 hastanın tamamında üreter taşı tespit edilirken transabdominal USG ile sadece 2 hastada tespit edilebilmiştir.[29] USG ile görüntülemenin yetersiz kaldığı olgularda diğer görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. İVP çekilmesi gerekiyor ise sınırlı çekim uygulanmalıdır. Stothers ve Lee; 0, 30. saniye ve 20. dakika da olmak üzere 3 film şeklinde uyguladıkları protokol ile 17 gebe hastanın 16'sında taş görüntüleyebilmişlerdir.[5] MRI iyonize radyasyon içermediğinden ve kontrast madde kullanılmadığından gebe hastalarda kullanılabilir bir modalitedir. MRI'da kalsiyum görünmediğinden taşlar dolum defekti olarak görülmektedir. Bu nedenle küçük boyutlu taşların görüntülenmesinde yetersiz kalabilmektedir.[30, 31] White ve ark. düşük doz BT'nin gebe hastalarda taş tanısında kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Ancak günümüzde düşük doz BT'nin güvenilirliği ile ilgili yeterince çalışma yoktur. Geleneksel BT den gebelikte yüksek radyasyon maruziyetinden dolayı kaçınmak gerekir.

2015 yılı Avrupa üroloji kılavuzunda gebe hastalarda ilk seçilecek görüntüleme yönteminin USG olması gerektiği belirtilmektedir. İkinci seçenek olarak MR görüntülemesi ve son seçenek olarak da radyasyon dozu

0.05 Gy den daha az olmak koşulu ile BT çekilebileceği belirtilmektedir.[32, 33]

IV-Tedavi

Semptomatik taş hastalığı olan gebe hastaların %50-80'i hidrasyon ve analjezi ile konservatif olarak takip edildiğinde taşlarını kendiliğinden düşürmektedirler.(5-7) Hastaların yaklaşık %30 una kontrol altına alınamayan ağrı, devam eden obstrüksiyon semptomları ve infeksiyon nedeni ile müdahale gerekmektedir. Müdahale planlanıyor ise en uygun yöntemin ne olduğu konusunda farklı görüşler mevcuttur. Tedavi alternatifleri aşağıda tek tek incelenmiştir.

a-Üreteral Stentler

Gebeliğe bağlı hidronefroz için de kullanılan Double J (DJ) stentler, taş hastalarında da obstrüksiyonu gidermek ve doğuma kadar yapılacak müdahaleyi ertelemek amacıyla kullanılmaktadır. Lokal anestezi altında, sistoskopi yoluyla ve USG kılavuzluğunda takılabileceği gibi, genel/rejyonel anestezi altında da uygulanabilir. Alternatif invazif tedavilere göre nispeten kolay uygulanabilirliği, lokal anestezi altında yapılabilmesi, hasta konforunu bozmaması avantajları olarak sayılabilir. Bu nedenle üroloji pratiğinde ilk başvuru olan yöntem olagelmıştır. Ancak, özellikle üreter taşı olduğu halde USG'de görülemeyen ve gebelik hidronefroz ile karışan olgularda stent takmanın zor olabileceği akılda tutulmalıdır.

Double j stentler obstrükte toplayıcı sistemi efektif olarak drene etse de gebe hastalarda her zaman en iyi seçenek olmayabilir. İdrardaki kimyasal değişiklikler, özellikle hiperkalsiüri ve hiperokzalüri bu hastalarda double j stentlerin daha hızlı enkruste olmasından sorumlu tutulmuştur. Bu durumun bir sonucu olarak gebe hastalara DJ stent uygulanacak ise 4-6 haftada bir değiştirilmesi önerilmektedir. Dolayısı ile gebeliğin erken döneminde uygulanan DJ stentin birçok kez değiştirilmesi gerekecektir. Ayrıca stente bağlı bakteriüri, üriner enfeksiyon, stent migrasyonu gibi gebeliğe yan etkileri olabilecek morbiditelere neden olabilir. DJ stentin kendisi de ağrı ve sık idrara çıkma gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumlara yol açabilir.

b-Perkütan Nefrostomi

Obstrükte böbrek/üreter taşı olan hastalarda perkütan nefrostomi alternatif bir manüplatif tedavi seçeneğidir. DJ stentler gibi nefrostomi kateterleri de etkili bir şekilde toplayıcı sistem drenajı sağlarlar. Her iki tedavi seçeneği de

doğuma kadar zaman kazanmayı sağlar. Böylece doğum sonrası taş açısından sensitivitesi ve spesifitesi yüksek (Taş BT, IVP vs) radyolojik tetkikler yapılarak daha doğru tanı konulmasını ve buna yönelik tedavi planlanmasını sağlar. Bu amaçla dizayn edilmiş çeşitli tipteki nefrostomi drenaj kataterleri USG kılavuzluğunda lokal anestezi altında takılabilir.

Ancak yine DJ stent gibi nefrostomi kateterinde benzer limitasyonları vardır. Khoo ve ark. nefrostomi kateteri ile takip ettikleri 29 gebe hastanın yarısından fazlasında tıkanma ya da yerinden çıkma nedeni ile irrigasyon veya nefrostomi değişimi, yeniden uygulanması, gereksinimi olmuştur.[32] Kavoussi ve ark. nefrostomi kateteri ile takip edilen gebelerin çoğunda debris nedeni ile kateterin tıkanması sonrası nefrostomi tüpünün değiştirilmesi gerektiğini bildirmişleridir. Hastaların 1/3 ünde tekrarlayan obstruksiyon, ağrı yada ateş nedeni ile nefrostomi kateteri çıkarılmıştır.[34] Eksternal bir katater ve buna bağlı idrar torbasının taşınması ve bakımı DJ stentlere göre daha düşük bir yaşam kalitesi sunar. Obstrükte böbreğin drenajı için ilk seçenek olarak düşünülebileceği gibi, retrograd DJ stent takılmayan hastalarda da ikinci seçenek olarak düşünülebilir.

c-Beden Dışı Şok Dalgaları İle Taş Kırma (SWL)

Gebe iken yanlışlıkla SWL uygulanan hastalarda fetusta sekel izlenmemesine rağmen bu tedavi modalitesi gebelerde kontraendikedir.[33, 35]

d-Üreterorenoskopi

Gebe hastalarda üreterorenoskopi sonuçlarını bildirilen serilerin çoğunda işlemin lokal, rejyonel yada sedo aneljezi ile güvenle uygulanabileceğini belirtmişleridir.[36] Günümüzde endoürolojik aletlerin minyatürize olması holimum lazer gibi güvenli ve atravmatik intrakorporeal litotriptörlerin geniş kullanım alanı bulması cerrahi teknikteki iyileşmeler gebe hastalarda üreterorenoskopların yaygın kullanım alanı bulmasına yol açmıştır. Günümüzde rijit ve fleksible üreteroskoplarda büyük gelişmeler olmuştur. 10 yıl önce kullanılan üreterorenoskopların çapı 11 fr iken günümüzde 4,5-8 fr lik üreterorenoskoplar kullanılmaktadır. Sonuç olarak tüm renal toplayıcı sisteme, dilatasyon veya çeşitli manevra gereksinimleri olmadan kolayca ulaşılabilmektedir. Fleksible forsepslerdeki gelişmeler daha etkili taş çıkarılmasına olanak sağlamıştır.

Seminis ve ark. yaptıkları metaanalizde gebe hastalardaki üreterorenoskopi komplikasyon oranlarını AUA/EAU üreteral taş klavuzundaki komplikasyon oranları ile kıyaslamışlardır. Çalışmanın

sonucunda komplikasyon oranları açısından gebe hastalar ile gebe olmayan hastalar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.[37]

e-Perkütan Nefrolitotomi (PNL)

Sıklıkla uzamış anestezi ve radyasyon maruziyetinden dolayı bu tedavi doğumdan sonraya ertelenmelidir. Literatürde Toth ve ark. floroskopi kullanmadan yaptıkları bir olguyu bildirmişlerdir.[38]. EAU klavuzunda da seçilmiş olgularda ve deneyimli merkezlerde uygulanabileceği belirtilmiştir.[33]

f-Açık Cerrahi Ve Laparoskopik Taş Ameliyatları

Nadiren ihtiyaç olabilecek bu tür ameliyatlar mümkün olduğunca doğum sonrasına bırakılmalı ve bu sürede manüplatif tedavi seçeneklerinden faydalanılmalıdır.

V-Sonuç

Gebe taş hastalarının tedavisi hasta, kadın doğum uzmanı, radyolog ve ürologun yakın çalışma ve işbirliği ile yürütülmesi gereken kompleks bir süreçtir. Komplike olmayan tüm olgularda ilk seçenek tedavi konservatif olmalıdır. Eğer girişim gerekliyse DJ stent veya nefrostomi kateteri kolayca uygulanabilen birinci seçeneklerdir. Gebelikte stentlerde yüksek oranda enkrustasyon görülme eğiliminden dolayı bu hastalar yakın takip edilmelidir. Üreter taşlarının tedavisinde ureterorenoskopi uzun dönem stent/ kateterden kaçınmak için uygun bir alternatiftir.

Kaynaklar

1. Drago JR, Rohner TJ, Jr., Chez RA: Management of urinary calculi in pregnancy. *Urology* 1982, 20(6):578-581.
2. Coe FL, Parks JH, Lindheimer MD: Nephrolithiasis during pregnancy. *The New England journal of medicine* 1978, 298(6):324-326.
3. Hendricks SK, Ross SO, Krieger JN: An algorithm for diagnosis and therapy of management and complications of urolithiasis during pregnancy. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1991, 172(1):49-54.
4. Rodriguez PN, Klein AS: Management of urolithiasis during pregnancy. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1988, 166(2):103-106.

5. Stothers L, Lee LM: Renal colic in pregnancy. *The Journal of urology* 1992, 148(5):1383-1387.
6. Parulkar BG, Hopkins TB, Wollin MR, Howard PJ, Jr., Lal A: Renal colic during pregnancy: a case for conservative treatment. *The Journal of urology* 1998, 159(2):365-368.
7. Denstedt JD, Razvi H: Management of urinary calculi during pregnancy. *The Journal of urology* 1992, 148(3 Pt 2):1072-1074; discussion 1074-1075.
8. Horowitz E, Schmidt JD: Renal calculi in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology* 1985, 28(2):324-338.
9. Maikranz P, Coe FL, Parks J, Lindheimer MD: Nephrolithiasis in pregnancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1987, 9(4):354-358.
10. Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP: Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstetrics and gynecology* 2007, 109(5):1099-1104.
11. Lewis DF, Robichaux AG, 3rd, Jaekle RK, Marcum NG, Stedman CM: Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. *The Journal of reproductive medicine* 2003, 48(1):28-32.
12. Waltzer WC: The urinary tract in pregnancy. *The Journal of urology* 1981, 125(3):271-276.
13. Davison JM, Lind T, Lindheimer MD: Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008, 115(13):1716; author reply 1716-1717.
14. Biyani CS, Joyce AD: Urolithiasis in pregnancy. I: pathophysiology, fetal considerations and diagnosis. *BJU international* 2002, 89(8):811-818; quiz i-ii.
15. Loughlin KR: Management of urologic problems during pregnancy. *Urology* 1994, 44(2):159-169.
16. Boridy IC, Maklad N, Sandler CM: Suspected urolithiasis in pregnant women: imaging algorithm and literature review. *AJR American journal of roentgenology* 1996, 167(4):869-875.
17. Schulman A, Herlinger H: Urinary tract dilatation in pregnancy. *The British journal of radiology* 1975, 48(572):638-645.

18. MacNeily AE, Goldenberg SL, Allen GJ, Ajzen SA, Cooperberg PL: Sonographic visualization of the ureter in pregnancy. *The Journal of urology* 1991, 146(2):298-301.
19. Paller MS, Gregorini G, Ferris TF: Pressor responsiveness in pseudopregnant and pregnant rats: role of maternal factors. *The American journal of physiology* 1989, 257(4 Pt 2):R866-871.
20. Nielsen FR, Rasmussen PE: Hydronephrosis during pregnancy: four cases of hydronephrosis causing symptoms during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1988, 27(3):245-248.
21. Dafnis E, Sabatini S: The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *The American journal of the medical sciences* 1992, 303(3):184-205.
22. Swartz HM, Reichling BA: Hazards of radiation exposure for pregnant women. *Jama* 1978, 239(18):1907-1908.
23. Harvey EB, Boice JD, Jr., Honeyman M, Flannery JT: Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *The New England journal of medicine* 1985, 312(9):541-545.
24. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG: Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2000, 96(5 Pt 1):753-756.
25. Deyoe LA, Cronan JJ, Breslaw BH, Ridlen MS: New techniques of ultrasound and color Doppler in the prospective evaluation of acute renal obstruction. Do they replace the intravenous urogram? *Abdominal imaging* 1995, 20(1):58-63.
26. Ulrich JC, York JP, Koff SA: The renal vascular response to acutely elevated intrapelvic pressure: resistive index measurements in experimental urinary obstruction. *The Journal of urology* 1995, 154(3):1202-1204.
27. Shokeir AA, Abdulmaaboud M: Resistive index in renal colic: a prospective study. *BJU international* 1999, 83(4):378-382.
28. Horrigan TJ, Reese CS, Parres JA, Clarke HS, Desmond A, Kropp KA: A study of resistive indices in the arcuate arteries of the kidney over the course of gestation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 1996, 16(6):467-469.
29. Laing FC, Benson CB, DiSalvo DN, Brown DL, Frates MC, Loughlin KR: Distal ureteral calculi: detection with vaginal US. *Radiology* 1994, 192(2):545-548.

30. Hattery RR, King BF: Technique and application of MR urography. *Radiology* 1995, 194(1):25-27.
31. Roy C, Saussine C, Jahn C, Le Bras Y, Steichen G, Delepaul B, Campos M, Chambron J, Jacqmin D: Fast imaging MR assessment of ureterohydronephrosis during pregnancy. *Magnetic resonance imaging* 1995, 13(6):767-772.
32. Khoo L, Anson K, Patel U: Success and short-term complication rates of percutaneous nephrostomy during pregnancy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2004, 15(12):1469-1473.
33. C. Türk, T. Knoll, A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. European Urology Guidelines on Urolithiasis. 2015; p 31
34. Kavoussi LR, Albala DM, Basler JW, Apte S, Clayman RV: Percutaneous management of urolithiasis during pregnancy. *The Journal of urology* 1992, 148(3 Pt 2):1069-1071.
35. Frankenschmidt A, Sommerkamp H: Shock wave lithotripsy during pregnancy: a successful clinical experiment. *The Journal of urology* 1998, 159(2):501-502.
36. Bozkurt Y, Penbegul N, Soylemez H, Atar M, Sancaktutar AA, Yildirim K, Sak ME: The efficacy and safety of ureteroscopy for ureteral calculi in pregnancy: our experience in 32 patients. *Urological research* 2012, 40(5):531-535.
37. Semins MJ, Matlaga BR: Ureteroscopy during pregnancy. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 2009, 25(3):291-295.
38. Toth C, Toth G, Varga A, Flasko T, Salah MA: Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. *International urology and nephrology* 2005, 37(1):1-3.



INSAC Advances in Health Sciences



CHAPTER 21

**Historical and Socio-Cultural Role of Health Expenditures
In Terms of Health Management (Azize Serap Tunçer,
Sinan Bulut)**

Historical and Socio-Cultural Role of Health Expenditures In Terms of Health Management

Prof. Dr. Azize Serap Tunçer¹, Asst. Prof. Sinan Bulut²

¹*Çankırı Karatekin University, Faculty of Health Sciences, Department of Social
Work, Email: serap@seraptuncer.com*

²*Çankırı Karatekin University, Faculty of Health Sciences, Department of Health
Management E-mail:sinanbulut@karatekin.edu.tr*

Abstract

After the covid 19 pandemic that dominated the world, almost all social mechanisms were reconsidered through the concepts of right to health, healthy society, healthy city, central and local health policies as the basic human right, existing policies were subject to harsh criticism and in the solution perspective, each scenario was It has been scrutinized. This study aims to make a sociological evaluation of the concept of the health sector, with historical analysis, without being overwhelmed by numbers.Examples Following the evaluation of the impact of the health sector in the growth countries, Turkey draws attention to the curve of the main changes in the health sector.The different characteristics of the sector, which grows parallel to the examples of the world, arising from the country's own branches are also examined.The study has been shaped as a literature review and review.

Introduction

The right to health is always important as the most fundamental human right; however, today the health of all humanitarian conditions is questioned. The right to the environment is also related to health, the right to work and the right to housing. This list goes on and on. Therefore, when we say health expenditures, although expenditures for health protection and improvement are understood exclusively, the concept of health protection is not shown in these statistical data with all its dimensions.

On the other hand, health expenditures are increasing all over the world. The main factors of this growth are the widespread use of the healthy life principle, the prolongation of life span, and the direct impact of environmental problems on health. However, since this increase in health expenditures is parallel to the increase in health problems, it does not seem easy to measure how much progress has been made in solving the problems.

1. Factors That Grow The Health Sector

Although it may seem odd to enter a health study on death, being healthy is often described in terms of death; A person who is not physically or mentally healthy is some kind of dead. Camus (2012: 143), in his work named "happy death", defines the state of "healthy life encountering death" as happy. Most people share this wish, which prefers death while healthy and suddenly, rather than death from disease. On the other hand, prolonged life expectancies weaken the possibility of realizing this wish, and encountering diseases with its diverse species becomes natural in later ages. The most common point of the evaluations made by famous strategists about the future of the world is the fact that "the issue that people worry most about is the national health service" (Harries et al., 2015: 147).

Despite all the progress achieved in the field of health, health problems are increasing and diversifying. Although it seems natural that this increase will follow a course in parallel with the world population increase, the increase in health problems, including this process, is associated with many unnatural factors. There are many problems such as the modern urban living environment, changing dietary habits, the increasing commercialization of health services, poverty, the increase of disease types and the growing epidemic risk with fluid life.

1.1. Population Growth and Poverty Related Health Problems

Although population growth is seen as the primary aspect of health problems and health sector expenditures, this problem, like all social problems, is the product of a complex structure. First of all, it is necessary to look at the poverty phenomenon, which is also associated with population growth, among the high amounts of health expenditures. Communities living in the vicious circle established by these two phenomena are also countries that have difficulties in establishing and protecting their democracy. Democratic instability, on the other hand, creates direct economic negativity. The heavy indebtedness that comes with poverty and the fact that their production depends on sectors with low added value are also factors that make it difficult for them to survive, and all these side roots produce effects that increase health problems.

According to the data of the World Bank, approximately 85% of the world population has an annual income of only \$ 1,250 per person; that about a third of the global urban population (a community of 3.2 billion people) today live in the slums of cities; There are many reports and calculations, such as "that one third of 4.4 billion people living in developing countries lack adequate drinking water resources and one fifth lack modern health

services" (Ginsborg, 2005: 72-76, 95). It is also reported that there is a relative improvement in these numbers, albeit slowly.

According to the Human Development Report published by the United Nations in 2019, it is reported that the daily income per capita of approximately 600 million people is 1.9 dollars. In the 2030 perspective, according to development categories:

23 million poor in 104 countries to 10 million;

207 million poor in 24 countries to 10 million;

202 million poor in 40 countries will fall to 131 million; However,

The number of 240 million poor in 20 countries is predicted to rise to 290 million. It is also clear that these rapid decreases and increases will be shaped by migration movements due to climate change (UN, 2019: 67).

The health indicators of these countries, especially Africa, which survive the debt cycle under the destructive consequences of the climate and colonial past (Findlay & O'Rourke, 2007), are naturally in very bad condition. For example, Ethiopia, where almost half of its population lives below the hunger line, still pays much more than its health expenditures, approximately 100 million dollars, to foreign states to cover its debts (Ginsborg, 2005: 34-35). Not only in Africa but also in South America are examples where debt management maneuvers are not enough and big explosions cannot be prevented under the grip of "vulture fund" practices as well as international money and credit mechanisms (Blustein, 2006).

Wherever people are concerned about their most basic human needs, especially health, democracy is under threat (Chomsky, 1997: 227), and governments try to manage for a while by increasing pressure, but social turmoil is always at the door.

Among the projects developed based on this fact, the Jubilee 2000 campaign launched in London in 1996 can be mentioned. It was a program established for the deletion of debts received by countries such as Uganda, Mozambique and Nigeria, based on the law of interstate debt or from International Financial Institutions, which became unpayable as of 2000. The commercialization of services imposed by credit mechanisms on these countries struggling with foreign threats and civil wars made debt payments impossible. The work carried out with various delegations from 68 countries was completed with partial success in 2000 (Ginsborg, 2005: 34-35). Similar suggestions are made by many thought movements and thinkers (Tanilli, 2000: 417).

1.2. The Increase of Health Problems Produced by Modern Living Environment

The second main problem is the increase in disease types and categories in parallel with the increase in health risks. Increased headaches¹ due to sedentary and stressful life, obesity, heart problems² and psychological diseases brought by modern urban life, or cancer and asthma-type diseases that explode in parallel with the intensive use of chemicals³ and increasing environmental problems create a continuous trend of increase.

Although metropolises have become the modern living space of human beings today, they cannot be completely successful in making them “suitable for human nature” (Drucker 2010: 83). Although there have been promising developments within the framework of the World Health Organization's Healthy Cities Project, when the whole world is taken into consideration, health problems arising from urban life practices cannot be reduced. In 2015, the UN identified 17 Sustainable Development Goals (SDGs), reaffirming the interconnected nature of global development efforts. Among these goals, Article 11 focuses on the goal of establishing and maintaining “healthy cities” (WHO, 2021).

Some potentially deadly threats to modern life to public health also come from an industrialized food system controlled by cartelized companies. The best example of this is today “44 million adults in the USA are obese and 240 billion dollars annual health expenditures due to obesity; In addition, 33 billion dollars are spent for diet products and diet programs (Shiva, 2005: 37-38).

Today, problems related to activities such as healthy food and sports have almost become people's obsessions as much as the ethical problems of the past (Fukuyama, 2006: 306). The fact that this kind of “narcissistic self-realization” desire passes through “totally reclusive disciplines” such as running, healthy eating can be explained with an ironic definition, the

¹ Barthes (1989: 136) thinks that a class emphasis should be placed on the subject of migraine, which has increased significantly today due to the intensity of stress. According to him, “migraine, which is the mythological character of the bourgeois woman and the man of the literature, is a class phenomenon and it is not seen that the laborer or the small shopkeeper have migraine.”

² “Heart diseases are the major cause of preventable deaths worldwide. According to the World Health Organization, approximately 16 million people die each year due to heart diseases” (Harries et al., 2015: 146)

³ “In 1985, there were 63.000 chemicals used commercially in the world and this figure increased by 1000 every year”; The warning that many reasons such as chemical agriculture and toxic waste leaks “pose a significant health risk for humans in the long term” is important (Kışlalioğlu & Berkes, 1991: 152).

concept of “hedonistic asceticism” (Zizek, 2008: 90)⁴. Moreover, this dependence on sports and health institutions is a feature that highlights the “customer” position in healthcare services (Drucker, 2009: 162). Considering the discussions on the social and environmental consequences of genetic studies; admitting that the possibilities that open up to us are truly extraordinary” (Castells, 1998: 370-390); It is also possible to be against GMO products by directly taking shelter in the "Biosafety Protocol" (Shiva, 2005: 37).

For this reason, apart from the efforts to solve the problems produced by the urban lifestyle in the city; There are also searches for rural life developed in order to escape from the health problems created by this environment and to establish a more environmentally friendly life. These include trends such as the "ecovillage" movement that "promotes healthy human development", "human activities are innocuously integrated with nature" and "growing with conscious communities in many different countries such as the United Kingdom, Uganda, India and the United States" (Lucas, 2006: 9). However, it does not seem easy for these movements to be effective in solving global health problems.

One fact about rural life that is evident for developed countries, including poor countries, is the phenomenon of rural poverty. In the world of global trade, this is often untrue, although those living in large and modern cities believe that village dwellers are more fortunate than us to consume very healthy foods. On the contrary, “the history of the peasant segment is the history of the poor who condemned themselves to low quality by-products in order to sell the best of their produce to the townspeople (Certeau, Giard and Mayol, 1998: 175).

1.3. Service is Expensive

Health concerns are not the only source of fears fueled by the health sector; the fact that treatment is possible but very expensive is another important factor that feeds the fears and concerns of the public on this issue. In addition to the large resources allocated to health in the welfare states, the reasons such as the commercialization of health services, high technological R&D expenditures, and intensive use of advanced technology underlie the high cost of the service.

The country that stands out in this regard with the expenditures of developed countries and the provision of relatively commercialized services,

⁴ Zizek (2003: 381) conveys the irony here with the words "a healthy lifestyle" from jogging to diet, "a life oriented towards pleasure necessarily ends with the most extreme discipline required to guarantee maximum pleasure."

is the USA. Fukuyama (2014: 160) compares the place of railways in the economy in the 19th century with the place of health services in the 21st century in many respects, and points out that the "healthcare sector consuming 18 percent of American gross national product in 2010" is proof of this. With the striking example given by Singer (2009: 294-300): "Thanks to the US healthcare system acting like a great anchor caught in the American industry. Even a seemingly successful American firm like Starbucks pays more for health than coffee".

In fact, this table displays a reality that becomes apparent when the liberal history of the world is examined carefully. Just as it is true that the service becomes commercialized and expensive, it is also correct to draw attention to the size of public resources allocated to health relative to other sectors. As a matter of fact, Pennington (2011: 272), one of the thinkers of liberal philosophy, in the section of his book titled "Muse of social justice", "government funded services and tax incentives preferring third party insurance to direct payment" and "a model of the USA in no way equal to a free market model" draws attention to the fact that it is not. The answer to the question of why social justice is a "mirage" despite the intense transfer of public resources is again explained by the author as "inequality". Fukuyama (2014: 447) also states that with the regulations made in 2010, the system "turned into a monster" "because of the privileges and benefits that should be given to many interest groups including doctors, insurance companies and the pharmaceutical industry". It is essentially important as a symbolic example of the US liberal healthcare model. Similar processes are taking place in many other countries.

On the other hand, the fact that health services become expensive is also observed when isolated from other factors⁵. Drucker (2002: 23), who has been a national health system consultant for 50 years, argues that if evaluated according to inflation and the relative purchasing power of information, the prices of many products in the manufacturing sector fell between 40% and 60%, but that these figures rose to three times in the health sector.

Parallel to this, he states that the health insurance system can be managed from the perspective of health care as well as from the perspective of health costs. Undoubtedly, there is a big difference between the two and in this sense the numbers may not always be functional in making the expected explanations.—But as a result, the industry's figures are huge. Of course, as a

⁵ One of the points that confirms this is that "Angel Investors" are mostly interested in health, medical services and biotechnology sectors (Tatlı and Korucuk, 2015: 129, 130).

rising sector, it is necessary to take the aesthetic surgery industry into consideration and put it in a separate place⁶.

One of the factors that fuel the expensive service phenomenon is the use of technology-intensive hardware. When we look at robots “Medbots in the field of health, it is understood that the first robot we see is also in the military field. Another developed version of PackBot known as the Bloodhound, this robot is the project of the wounded soldier to find the injured soldier on his own, and to treat him using the medical loaded robot. (Singer, 2009: 138).

Although this increase in health expenditures seems to be positive in terms of numerical growth, gross national product, etc., its real role in development depends on many different factors that need to be examined.

1.4. Commercialization of Healthcare Services

One of the factors that increase the health sector figures is the commercialization of health services and the function of globalization to spread the system to all countries. While Drucker (1992: 1-3) categorizes world political history in terms of economic modeling, "The Complete Liberal Century" started with Adam Smith's "Wealth of Nations" in 1776; "It ended in 1873 with the collapse of the Vienna stock exchange and the brief panic in Paris, London, Frankfurt and New York."⁷According to him, after this period, the principle of laissez faire was shelved and a statist period was experienced with the process of intervention of states in the economy, the rise of the Marxist movement, anti-trust laws and legal regulation of the securities market.

The emergence of health insurance is exactly in this range. “Ten years after the collapse of the Vienna stock market, German Chancellor Otto Von Bismarck invented national health insurance and compulsory old age insurance” (Drucker, 1992: 2).However, with the globalization and liberal policies expressed in the 1980s and the unipolarization process of the world as of the early 1990s, the welfare state practices and the implementation of

⁶ "In 2006, 11 million plastic surgeries were performed only in the USA ... Today, the aesthetic surgery industry - the luxury health sector and the" facial aesthetics market "- worth 12 to 20 billion dollars annually" (Bauman, 2010: 66).

⁷Drucker (1992: 3) sees the end of this period, in which the phenomenon of the welfare state was set up, as 1973, with the oil shock and the surge of the dollar, at the end of a rising curve with the 68 movement that wraps the Western world from one end to the other, and states that this period has also ended.

free or subsidized basic welfare services were abandoned, and all basic services started to be commercialized.

In this process, environmental problems occupying the world agenda and growing rapidly as a new expenditure item have also been a factor that spurred commercialization. Although problems on a global scale seem to be postponed to their local repercussions, it is increasingly common that they enter the agenda very quickly and simultaneously, as in environmental problems and epidemics. Beyond that, the world is very small commercially. As the phenomenon of the step-by-step commercialization of health problems is reflected very rapidly from the central countries to the periphery (Bauman, 2003: 142); It is recommended to countries that are striving for development by international financial institutions, which are the basic instruments of the global monetary and credit system, and even imposed as a loan condition⁸.

The most important of these are corporate monopolies on drug patents and high drug prices. Chomsky (2004: 128) states that in African countries that cannot afford these drugs because of the exaggerated prices of drugs⁹ that cost a few dollars by drug manufacturers, mostly US-based, on the basis of monopoly rights, "According to reports, 600,000 children are infected with HIV from their mothers annually, most likely all of them from AIDS. He expresses that it means that he will die and soon 40 million orphans and orphans could emerge from AIDS alone in Africa alone. This also applies to all poor people in other countries of the world.

Today, the marketing approach is used not only in the commercial field but also in the field of social responsibility projects. The most common of

⁸ Chomski (2000: 127-129) illustrates this situation with the example of "not allocating resources for local agriculture and handicrafts, which are the livelihoods of the vast majority of the population, while allocating a great deal of funds to outward-oriented initiatives in the field of agriculture" in Haiti. It emphasizes that when restrictions are added, the result is in any way negative for public health.

⁹Chomsky (1999: 129), who questioned these monopolistic rights, argued that companies need these rights because of research and development costs; however, the majority of research and development costs are borne by the public, and when basic biology, which is almost entirely publicly supported, is taken into account, the unfairness of the costs becomes even more pronounced. Thurow (1997: 292) also supports this view and "since long-term research and investment in infrastructure cannot be justified by capitalism's investment calculations, America justifies this by hiding this in the Ministry of Defense and the necessity of defeating communism; Another great excuse for public R&D is health; He adds with irony that when sick, even the most frequent of the strict capitalists, unless he is very rich, would not want the amount or quality of health care he received to be determined by his own income and he would be de facto communist".

these are applications called "social marketing" used for health campaigns (Mcquail & Windahl 1981: 224).

In addition to the concrete increases in health problems, it is possible to talk about the increases fueled by the market. Referring to Ulrich Beck's concept of "risk society", Bauman (1998: 247) states that "the potential commercial value of fear of risk is unlimited and it is possible to reach every sales volume by playing with fears that are skillfully provoked about health-related dangers".

In another study in which he exemplified this (Bauman, 2010: 19), anxiety, which was described as 'social phobia 'yet in 1980 and was stated to be' rare ', was described as' extremely common' in 1994, and a large pharmaceutical company 1999 ' also states that the drug he found for the disease was offered to the market with the phrase "severe medical condition", which he used in advertisements. Emphasizing that the company has embarked on a multi-million dollar anxiety promotion campaign to create a market for its drug, the author adds a quote from the product director of the drug. The director clearly says, "Every marketer's dream is to find and develop an unknown or unnamed market, that's what we managed to do with social anxiety disorder". According to the author, the drug is supposed to "improve life", but it is true that it is an endless source of earnings for advertisers, distributors, and vendors. Fears fed by contemporary life are also increasing rapidly. "Psychiatrists identified 6500 types of phobia" (Demirer & Demirer, 2000: 443).

One of the most daunting consequences of the commercialization and expensiveness of healthcare services is that it leads to illegal organ transplantation practices and creates "health hackers" who are fed by this excessive profit. In addition to the profitability of drug marketing to children, as Chomsky (1997: 134) quoted from a Canadian Radio and Television Corporation's Organ Trade documentary: "Healthcare hackers armed only with coffee spoons take these people's eyeballs out of living creatures". There is also a widespread organ trafficking network. Considering the existence of a huge criminal economy, including organ trafficking, and the global network formed by links with national state administrators (Castells, 1997: 407-409), it is not possible to measure this informal economy.

Another problem that needs to be addressed at this point is the determination that "the money returned in the drug market exceeds 400 million dollars (twice the pharmaceutical industry)" (Demirer & Demirer, 2000: 442).

2. Growth in Health Sector in Turkey

Turkey health sector, and according to modern rules began to unfold with republican period as long as when viewed in historical Ottoman-era practices are observed.

When the testament about medicine of the Ottoman Sultan Mehmet the Conqueror (1432-1481), who took a very important place in the history of the world by realizing the conquest of Istanbul, was examined, it was stated that "he donated 136 buildings that were personal property for health services; It is reported that he expressed in detail the measures to be taken for both the environment and human health with the income of these places and appointed "10 surgeons, 10 doctors and 3 wound dressers for Istanbul of the period (Akgündüz, A. (2009 158).

One of the biggest moves in the field of medicine in the Ottoman Empire II. It is the opening of "Medical Center" and "Surgery Center" together on March 14, 1827 for the needs of the modern army established during the Mahmut period. The aforementioned period is the period when quarantine was implemented in Istanbul due to the plague epidemic and then quarantine rooms were built in the whole country, where deemed necessary (Çadırcı, 2011: 34-37).

If we quickly come to be just as today all over the world, Turkey is also observed that the increase in health spending. This determination includes the pre-pandemic and it is known that the increase curve is much higher today. Increase in health expenditures is considered natural, especially since it is one of the most successful areas of government. According to the researches (TMMOB Chamber of Architects, 2015: 134), there was a 6-fold increase between 2002-2012; "While the market value emerging in the field of health was around 9 billion dollars, it reached approximately 60 billion dollars in 2013". However, it is determined that "the number of patients increased from 200 million to 600 million, tripling in the same period".

As for 2019 data¹⁰, total health expenditure increased by 21.7% compared to the previous year and reached 201 billion 31 million TL. The part that belongs to the general government health expenditure increased by 22.5% and reached 156 billion 819 million TL; The private sector health expenditure is estimated to be 44 billion 212 million TL with an increase rate of 18.8%. This means a roughly 20% increase under all circumstances (TUIK, 2020).

¹⁰ This is the most up-to-date data in TUIK reports, the next report will be prepared in December 2021.

As shown in Chapter 11 titled Health Economics and Financing of the 2018 Ministry of Health Health Statistics Yearbook (Ministry of Health, 2020: 257-268)

- The ratio of Total Health Expenditures to GNP decreased from 5.2% in 2002 to 4.4% in 2018.
- During the aforementioned period, the share of these expenditures in investment expenditures has increased from 0.1 to 0.3.
- Current expenditures (in dollars) have increased from 236,336 to 789,043.
- The period between 2007-2009 was the period in which the highest figures were reached in terms of both investment and current expenditures.
- These figures among OECD countries in terms of the latter is the cause of the GNP of Turkey's current health expenditure.
- Moreover, in 2017 it appears the OECD average of 8.8%, Turkey seems not reached even half this rate by 4.2%.
- As pointed out before, the USA, which is in the first place by far exceeding the average numbers above 11% with the rankings of Switzerland, France, Germany and Sweden, surpasses its closest followers with a rate higher than 1/3 with a figure above 17%.
- When looking at the level of out-of-pocket expenditure per capita, it has almost doubled from the average of 37 dollars in 2002 to 75 dollars in 2018; It is determined that it has increased to 3 times the figures between 2007-2009.
- Per capita out-of-pocket expenditure figures are important indicators for the social policies of countries. From this point of view, France reaches the lowest figure / highest public insurance indicator with 9.4%, followed by the USA with 11%.
- This table shows the position of Turkey is approaching the 20% OECD average of 17.5%.
- The lowest performance in this category belongs to Latvia, Mexico, Greece with numbers over 40%.
- The Household Final Consumption Expenditure inside pocket Made in the International Comparison of Current Health Expenditure Ratio is again moved to the trailing well as Turkey.

Another issue discussed in Turkey's health spending from 2011 Syrian refugees are spending time with them today and offered medical services. Since the subject is subject to many detailed regulations within the framework of international legislation, its details are not included in this study. One last important expenditure item is the hospital construction and operation models and costs within the health investments. Turkey in the last couple of years, positioned at the urban periphery "big city hospitals" public-private partnership is due to be borne by the public has started the process in many respects as a model and more experienced discussion topics.¹¹

3. Result

As detailed above, there are worries and fears as well as rising expectations in terms of human health, life expectancy and the health of living conditions. The growth of the world population and the diversity of demands on health require intense discussions and negotiations both on the basis of countries and in terms of international health policies. On the one hand, the unipolarity of the world imposes more liberal policies and increased commercialization in health care, on the other hand, social policy demands in health care, which is a very basic service area, are increasing. The natural result of this contentious process is the increase in health budgets.

As the health sector grows as a financial sector, countries are faced with the choice of either turning to egalitarian social policies by taking into account social pressures or transferring resources to private companies of the sector. Of course, countries' choices on this issue cannot be independent of their political models. However, as the size of the cake relates the most extreme examples and illegal practices to the industry, it has the potential to turn into a growing set of problems.

Again, the rooted connection of the health sector with environmental health, which is growing and has the potential to turn into a huge problem, dictates that policies, projects and budgeting techniques in this field should be constructed in relation to each other. The same ball of global problems incorporates the framework of international relations, and it is obvious that today the health and environmental conditions in poor countries can no longer be considered separately. Especially in epidemic conditions that can

¹¹ These hospitals are defined as "hospital factories" by the chamber of architects and it is claimed that "by moving the hospitals in the center of the city to the periphery", the city's spreading area is increased and that "5-star, 7-star private hospitals" are provided with space and service advantage in the vacated center (TMMOB Chamber of Architects, 2015: 135) .

spread rapidly around the world, the importance of national equality in terms of health is also on the agenda.

All as part of this overall framework, health policies and services in Turkey are also parallel course with the world. However, the country's demographic structure, debtor financial structure, being affected by migration movements depending on its strategic location and efforts to adapt to global liberal policies make it difficult to produce a balanced policy within the framework of the growing numbers of the health sector. In this study, the socio-cultural analysis of current health expenditures, especially in terms of health management, has been tried to be done in article scale. Correctly reading the general course of the world is essential to strengthen the country's place in this picture. In this respect, increasing the investigations on the internal parameters of the sector is both meaningful at the local level and it is necessary to be able to manage / direct the future of the country with healthy predictions.

4. References

- Akgündüz, A. (2009). İslam ve Osmanlı Çevre Hukuku, İstanbul: OSAV (Osmanlı Araştırmaları Vakfı).
- Barthes, R. (1989), Roland Barthes, NY: Noonday Press.
- Bauman, Z.(1998), Postmodern Ethics, US: Wiley-Blackwel.
- Bauman, Z. (2003). Liquid Love: On the Frailty of Human Bonds. Cambridge, UK: Polity.
- Bauman, Z. (2010). 44 Letters from the Liquid Modern World. Cambridge: Polity.
- Blustein, P.(2006). And the Money Kept Rolling In (and Out): Wall Street, the IMF, and the Bankrupting of Argentina. NY: Public Affairs.
- Camus, A. (2012) A Happy Death. Trans. Howard, L. NY: Wintage.
- Castells, M. (1997). *The Power of Identity*, (The Information Age: Economy, Society, Culture Volume III). 2nd Edition. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Castells, M. (1998). End of Millenium (The Information Age: Economy, Society, Culture Volume III).2nd Edition. Oxford: Wiley-Blackwell.

- Certeau, M.D, Giard, L., Mayol, P. (1998). *The Practice of Everyday Life: Living and cooking.* (Volume 2). Trans. Tomasik, T.J. London: University of Minnesota Press.
- Chomsky, N. (1997). *World Orders: Old and New.* London: Pluto.
- Chomsky, N. (1999). *Profit Over People (Neoliberalism and Global Order).* US: Seven Stories.
- Chomsky, N. (2004). *Hegemony or Survival: America's Quest for Global Dominance.* NY: Holt Paperbacks.
- Çadırcı, M. (2011). *Tanzimat Sürecinde Türkiye Anadolu Kentleri.* Der. Tülay Ercoşkun. Ankara: İmge.
- Demirer T.,Demirer, Y. (2000). *Marksizm ve Ekoloji. Sürdürülemez Modern Zamanlar ve Marksizm.* Demirer, G.N. Duran, M., Gökçer, Ö. (Der.) Ankara: Öteki. 283-445.
- Drucker, P. (1992). *Managing for the Future: The 1990s and Beyond.* Oxford: Butterwood-Heineman.
- Drucker, P. (2002). *Managing in the Next Society.* Oxford: Butterwood-Heineman.
- Drucker, Peter (2009), *Management (Tasks, Responsibilities, Practices),* 19. Reprint, Allied Publishers Ltd., New Delhi.
- Drucker Peter (2010), *Technology, Management And Society.* Boston: Harvard Business Press.
- Findlay, R. & O'Rourke, K.H.(2007). *Power and Plenty: Trade, War, and the World Economy in the Second Millenium.* Princeton: Princeton Universty Press.
- Fukuyama, F. (2006). *The End of The History And The Last Man,* NY: Free Press.
- Fukuyama, F. (2014) *Political Order and Political Decay: From the Industrial Revolution to the Globalisation of Democracy.* London: Profile Books.
- Ginsborg, Paul (2005). *The Politics of Everyday Life.* Melbourne: Melbourne University Publishing.
- Harries, O., Rabinovich, I., Ferguson N. and Barrett, S. (2007). *Global Discontinuities: Discussion. Blindside: How to Anticipate Forcing Events and Wild Cards in Global Politics.* Fukuyama, F. (Ed.) Washington: Brookings Institution. 143-152.

- Kışlaloğlu, M. & Berkes, F. (1991). Çevre ve Ekoloji.4. Basım. İstanbul: Remzi.
- Lucas, C. (2006). Foreword. Ecovillages: New Frontiers for Sustainability. Dawson, J. Cambridge: Green Books. 3-10.
- Mcquail, D. & Windahl, S. (1981). Communication Models for the Study of Mass Communications. London: Longman.
- Ministry of Health (2020) Health Statistics Yearbook 2018. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36164,siy2018en2pdf.pdf?0>. (Erişim: 24.02.2021)
- Pennington, M. (2011). Robust Political Economy: Classical Liberalism and the Future of Public Policy. Northampton: Edward Elgar.
- Singer, P.W. (2009), Wired for War: The Robotics Revolution and Conflict in the 21st Century. NY: Penguin.
- Shiva, V. (2005). Earth Democracy: Justice, Sustainability and Peace. London: Zed Books.
- Tanilli, S. (2000). İnsanlığı Nasıl Bir Gelecek Bekliyor. İstanbul: Adam Yayın.
- Tatlı, Y. & Korucuk, S. (2015). İş Kurma Yol ve Yöntemleri. Trabzon: Gündüz Ofset.
- Thurow, L. (1997), The Future of Capitalism: How Today's Economic Forces Shape Tomorrow's World. London: Penguin.
- TMMOB Mimarlar Odası (2015), Yerel Yönetimler Kentleşme ve Demokrasi, Ankara: Mimarlar Odası Yayınları.
- TUİK, 2020. Sağlık Harcamaları İstatistikleri: 2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2019-33659#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Toplam%20sa%C4%9Flu%C4%B1k%20harcamas%C4%B1%202019%20y%C4%B1%C4%B1nda,milyon%20TL%20olarak%20tahmin%20edildi> (Erişim: 24.02.2021)
- UN (2019) Human Development Report, https://www.tr.undp.org/content/turkey/en/home/library/human_development/hdr2019.html. (Erişim: 24.02.2021)
- Vincent, D. (2016). Privacy: A Short History. Cambridge: Polity.
- WHO (2021) Healty Cities. <https://www.who.int/healthpromotion/healthy-cities/en/>. (Erişim: 24.02.2021)

Zizek, S. (2003). *The Parallax View*. Cambridge: MIT.

Zizek, S. (2008). *Violence (Six Sideways Reflections)*. New York: Picador.



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

