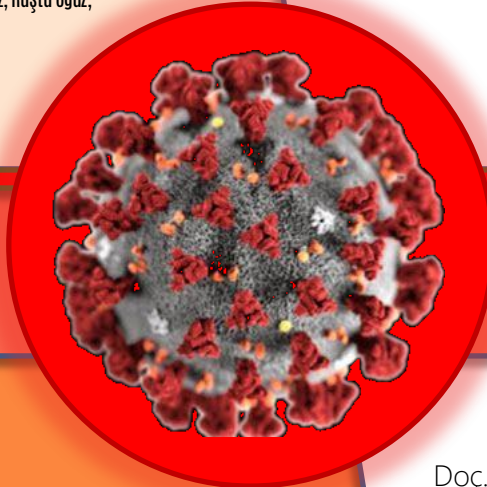


Yazarlar

- Chapter 1: Lugen Ceren Gunes, Ender Durualp,
Chapter 2: Alparslan İnce, Necdet Apaydın,
Chapter 3: Elif Aydın,
Chapter 4: Sefa Şahan Birol,
Chapter 5: Aslıhan Banu Er,
Chapter 6: Habibe Radiye Akgün, Aslıhan Banu Er,
Chapter 7: Göksu Hande Naz Şimdivar,
Chapter 8: Okan Er,
Chapter 9: Alperen Değirmenci, İkbal Esra Pehlivan,
Chapter 10: Alperen Değirmenci, Maha Salameh,
Chapter 11: Ömer Barış İnce, Ahmet Salt,
Chapter 12: Onural Öztürk,
Chapter 13: Özgür İşgörücü,
Chapter 14: Özgür İşgörücü,
Chapter 15: Sevtap Kamçı, Sibel Bölek,
Chapter 16: Senay Balcı, Serin Akbayır, H. Didem Çelikkcan, Murat Bozlu, Lulufer Tamer,
Chapter 17: Beyza Ünal Değirmenci,
Chapter 18: Beyza Ünal Değirmenci, Ribaz Tahsin Hayas Kakai,
Chapter 19: Melih Can Gül,
Chapter 20: Murat Eskitaşoğlu,
Chapter 21: Tuğba Kurumoğlu İncekalan,
Chapter 22: Faruk Tonga,
Chapter 23: Galip Can Uyar,
Chapter 24: Mehmet Sezai Oğraş,
Chapter 25: Mehmet Sönmez, Şebnem Avcı,
Chapter 26: Merve Özkan, Filiz Adana,
Chapter 27: Süreyya Talay,
Chapter 28: Gözde Öztan,
Chapter 29: Özer Baran, Salih Burlükkara,
Chapter 30: Özer Baran, Ufuk Bozkurt,
Chapter 31: Ali Duygu, Uğur Küçük,
Chapter 32: Zeynep Set,
Chapter 33: Aynur Feyzioğlu, Ozan Akbaş,
Chapter 34: Musa Çon, Bilal Okudan, Emine Bol, Ömür Fatih Karakullukçu,
Chapter 35: Hayriye Şentürk Çiftçi, Meltem Savran Karadeniz, Rüştü Oğuz,
Chapter 36: Lütfiye Karcıoğlu Batur, Ahmet Ozaydın,
Chapter 37: Baykal Karataş, Gökhan Bayraktar,
Chapter 38: Emine Beyaz,
Chapter 39: Fatma Erdem,
Chapter 40: Ahmed Galip Halidi, Abdurahman Ekici

Scientific Developments for Health and Life Sciences



Editor
Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

Scientific Developments for Health and Life Sciences

gece
kitaplığı

Editör

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

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

Birinci Basım / First Edition • © ARALIK 2020

Yayıncı Sertifika No: 15476

ISBN • 978-625-7319-14-0

© Copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

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

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

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



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Editör

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

Yazarlar

- Chapter 1:** Lugen Ceren Gunes, Ender Durualp,
Chapter 2: Alparslan İnce, Necdet Apaydın,
Chapter 3: Elif Aydın,
Chapter 4: Sefa Şahan Birol,
Chapter 5: Aslıhan Banu Er,
Chapter 6: Habibe Radiye Akgün, Aslıhan Banu Er,
Chapter 7: Göksu Hande Naz Şimdivar,
Chapter 8: Okan Er,
Chapter 9: Alperen Değirmenci, İkbâl Esra Pehlivan,
Chapter 10: Alperen Değirmenci, Maha Salameh,
Chapter 11: Ömer Barış İnce, Ahmet Sait,
Chapter 12: Onural Öztürk,
Chapter 13: Özgür İşgörücü,
Chapter 14: Özgür İşgörücü,
Chapter 15: Sevtap Kamçı, Sibel Bölek,
Chapter 16: Senay Balcı, Serin Akbayır, H. Didem Çelikcan, Murat Bozlu, Lulufer Tamer,
Chapter 17: Beyza Ünalın Değirmenci,
Chapter 18: Beyza Ünalın Değirmenci, Ribaz Tahsin Hayas Kakai,
Chapter 19: Melih Can Gül,
Chapter 20: Murat Eskitaşçıoğlu,
Chapter 21: Tuğba Kurumoğlu İncekalan,
Chapter 22: Faruk Tonga,
Chapter 23: Galip Can Uyar,
Chapter 24: Mehmet Sezai Oğraş,
Chapter 25: Mehmet Sönmez, Şebnem Avcı,
Chapter 26: Merve Özkan, Filiz Adana,
Chapter 27: Süreyya Talay,
Chapter 28: Gözde Öztan,
Chapter 29: Özer Baran, Salih Burlükkara,
Chapter 30: Özer Baran, Ufuk Bozkurt,
Chapter 31: Ali Duygu, Uğur Küçük,
Chapter 32: Zeynep Set,
Chapter 33: Aynur Feyzioğlu, Ozan Akbaş,
Chapter 34: Musa Çon, Bilal Okudan, Emine Bol, Ömür Fatih Karakullukçu,
Chapter 35: Hayriye Şentürk Çiftçi, Meltem Savran Karadeniz, Rüştü Oğuz,
Chapter 36: Lütfiye Karcioğlu Batur, Ahmet Ozaydin,
Chapter 37: Baykal Karataş, Gökhan Bayraktar,
Chapter 38: Emine Beyaz,
Chapter 39: Fatma Erdem,
Chapter 40: Ahmed Galip Halidi, Abdurahman Ekici



www.insackongre.com
insackongre@gmail.com

Editörün Notu

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

Contents

Yazarlar	3
Editörün Notu	4
Contents	5
Chapter 1.....	23
Effects of Cancer on Children's Development and Quality of Life (Lugen Ceren Gunes, Ender Durualp)	23
1. Introduction	25
2. Effects of Cancer on the Development of Children.....	26
2.1. Infancy (0-3 years).....	27
2.1.1. Self-care Ability.....	27
2.1.2. Cognitive Development	28
2.1.3. Language Development	28
2.1.4. Social and Emotional Development	28
2.1.5. Fine and Gross Motor Development	29
2.2. Early Childhood Period (3-6 years).....	29
2.2.1. Cognitive Development	29
2.2.2. Language Development	30
2.2.3. Social and Emotional Development	30
2.2.4. Fine and Gross Motor Development	30
2.3. Middle Childhood Period (6-12 years).....	30
2.3.1. Cognitive Development	31
2.3.2. Language Development	31
2.3.3. Social and Emotional Development	31
2.3.4. Fine and Gross Motor Development	32
2.4. Adolescence (12-18 years)	32
2.4.1. Cognitive Development	32
2.4.2. Language Development	33
2.4.3. Social and Emotional Development	33
2.4.4. Fine and Gross Motor Development	33

3. Cancer Children's Quality of Life	34
4. The Role of Child Developers	34
5. Conclusion	36
6. References.....	37
Chapter 2	43
İzokinetik Kuvvet Ölçümü ve Spor (Alparslan İnce, Necdet Apaydın)	43
1.Giriş	45
2.Kuvvet	46
2.1.Kuvvetin Sınıflandırılması	46
2.2.Kas Kasılma Çeşitleri.....	47
2.3.İzokinetik Ölçümde Kullanılan Terimler.....	48
2.4.İzokinetik Dinamometreyi Oluşturan Cihaz ve Aparatlar	48
2.5.İzokinetik Testlerde Belirlenmesi Gereken Değişkenler	49
2.6.İzokinetik Cihazlarla Ölçülebilen Eklem Hareketleri	50
3.Sporla İzokinetik.....	50
4. İzokinetik Ölçüm Sonuçlarının Yorumlanması.....	52
5. Referanslar	53
Chapter 3.....	55
Bireysel ve Takım Sporları Antrenörlerinin Pandemi Sürecinde Sunmuş Oldukları Sportif Rekreasyon Hizmetlerine İlişkin Görüşleri (Elif Aydın)	55
Özet.....	57
Abstract	58
Giriş.....	58
Yöntem	61
Araştırma Modeli	61
Araştırma Grubu.....	61
Verileri Toplama Yöntemi	61
Veri Toplama Aracı.....	62
Verilerin Analizi	62
Araştırmanın Sınırlılıkları	63
Bulgular	63
Tartışma Ve Sonuç.....	68
Referanslar	71

Chapter 4.....	75
Pandemi Döneminde Aile Bireylerinin Ev İçi Rekreasyon Faaliyetlerine Bakış Açılarının İncelenmesi (Sefa Şahan Birol)	75
Özet.....	77
Abstract	77
Giriş.....	78
Yöntem	79
Araştırma modeli	80
Araştırma grubu	80
Verileri toplama yöntemi	80
Veri toplama aracı	80
Verilerin Analizi	81
Araştırmanın sınırlılıkları	81
Geçerlik ve güvenirlik	81
Bulgular	83
Tartışma Ve Sonuç.....	86
Kaynaklar.....	88
Chapter 5.....	91
Gebelikte Venöz Tromboembolizm (Aslıhan Banu Er).....	91
1.Giriş.....	93
2. Etiyoloji	93
3. Klinik ve Tanı	94
4. Tedavisi	95
Referanslar	97
Chapter 6.....	101
Gebelikte Tromboprofilaksi (Habibe Radiye Akgün, Aslıhan Banu Er)	101
1.Giriş.....	103
2. Etiyoloji	103
3. Gebelikte VTE Profilaksisi.....	105
3.1 Geçirilmiş VTE veya Trombofil Öyküsü Olmayan Gebede Profilaksi	105
3.2 Geçirilmiş VTE ve Trombofil Öyküsü Olan Gebede Profilaksi	105
4. Gebelikte Kalp Kapağı Nedeniyle Antikoagülasyon	106
5. Antikoagülan Kullanan Gebede Doğum	107

6. Doğum Sonrası Antikoagülasyon	107
7. VTE Profilaksisinde Kullanılan Antikoagülanlar	108
7.1. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	108
7.2. Standardize Heparin	109
7.3. Varfarin	109
7.4. Diğer Antikoagulanlar	109
7.5. Elastik Kompresyon Çorapları	109
Referanslar	109
Chapter 7	113
Santral Seröz Koryoretinopati’ de Güncel Farmakolojik Tedavi Seçenekleri (Göksu Hande Naz Şimdivar)	113
1. Giriş	115
2. Fotodinamik Tedavi (FDT)	117
3. Anti-vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri (anti-VEGF)	118
4. Oral Mineralokortikoid ve Glukokortikoid Reseptör Antagonistleri	118
4.1. Spironolakton	119
4.2. Eplerenon	120
4.3. Mifepriston	120
5. Diğer Oral Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	121
5.1. Finasterid	121
5.2. Metotreksat	122
5.3. Rifampisin	122
5.4. Melatonin	123
5.5. Helicobakter pylori Eradikasyonu	123
5.6. Ketakonazol	123
5.7. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	124
5.8. Beta Blokörler	124
5.9. Aspirin	125
5.10. Antioksidanlar	125
6. Referanslar	126
Chapter 8	137
Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon (Okan Er)	137
1. Giriş	139

2. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı.....	139
3. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflandırması.....	139
4. Pulmoner Hipertansiyonun Patofizyolojisi.....	140
5. Pulmoner Hipertansiyonun Kliniği.....	141
6. Pulmoner Hipertansiyonun Tanısı.....	141
7. Pulmoner Hipertansiyonun Laboratuvarı.....	142
7.1. Göğüs Radyogramı.....	142
7.2. Elektrokardiyografi.....	142
7.3. Ekokardiyografi.....	142
7.4. Sağ Kalp Kateterizasyonu.....	143
8. Pulmoner Hipertansiyonun Tedavisi.....	143
Referanslar.....	143
Chapter 9.....	147
An up to date about the Dental Fluorosis and Measurement Indexes (Alperen Değirmenci, İkbāl Esra Pehlivan).....	147
1. Introduction.....	149
2. Dental Fluorosis Indexes.....	150
2.1 DEAN Index.....	150
2.2 CFI Index.....	151
2.3 Tooth Surface Fluorosis Index (TSIF).....	152
2.4 Thylstrup-Fejerskov Classification (TF Index).....	153
2.5 Enamel Developmental Disorder Index (DDE).....	155
2.6 Fluorosis risk index.....	155
3. References.....	155
Chapter 10.....	159
Mechanical Properties of Recent Bulk-fill Resin Composites (Alperen Değirmenci, Maha Salameh).....	159
1. Introduction.....	161
2. Mechanical Properties of Bulk-Fill Composites.....	162
2.1 Irradiation depth.....	162
2.2 Polymerization shrinkage.....	164
2.3 Marginal gap formation.....	165
2.4 Physico-mechanical properties.....	167

2.6 Creep deformation.....	169
3. References.....	170
Chapter 11.....	177
Denizli Yöresindeki Koyunlarda Bovine Herpes Virus Tip 1 Enfeksiyonu Epidemiyolojisinin Araştırılması (Ömer Barış İnce, Ahmet Sait).....	177
Özet.....	179
1. Giriş.....	180
2. Gereç ve Yöntem	181
3. Bulgular	182
4. Tartışma	184
5. Sonuç	185
Referanslar	186
Chapter 12.....	191
COVID-19'a ait Radyolojik Bulgular (Onural Öztürk).....	191
1. Giriş.....	193
2. Görüntüleme	194
a. Direkt Grafi:.....	194
b. BT:.....	195
c. Ultrasonografi (USG):	198
d. PET-BT:.....	198
3.Sonuç	199
Referanslar	199
Chapter 13.....	203
Management of Tracheal and Main Bronchial Injuries (Özgür İşgörücü).....	203
Introduction	205
History	205
Ethiology and Incidence	205
Diagnosis.....	207
Treatment Methods	208
Surgical treatment	209
Bronchoscopic therapy	211
Resources	212
Chapter 14.....	215

Empyema and Parapnomonic Effusion (Özgür İşgörücü).....	215
Introduction	217
Antibiotic therapy.....	220
Management of pleural fluid.....	220
Tube thoracostomy.....	220
Fibrinolytic therapy	221
Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS).....	221
Thoracotomy	221
Open Drain	222
Kaynaklar.....	222
Chapter 15.....	225
Acrylamide in Foods and the Role of Cancer Mechanism (Sevtap Kamçı, Sibel Bölek)	225
Abstract	227
Introduction	227
Acrylamide Formation.....	229
Analysis of Acrylamide	230
Toxic and carcinogenic effects of acrylamide.....	231
Absorption of Acrylamide	234
Absorption and reduction of AA	235
Conclusion	236
Chapter 16.....	243
Neuropeptide Y Serum Level Assesment of Prostate Cancer Patients (Senay Balcı, Serin Akbayır, H. Didem Çelikcan, Murat Bozlu, Lulufer Tamer)	243
Abstract	245
1.Objectives	246
2.Methods.....	247
3.Results.....	248
4.Conclusions	249
References	250
Chapter 17.....	253
Novel Materials in Prosthodontics: Resin Matrix Ceramics (Beyza Ünalın Değirmenci).....	253

1. Introduction	255
2. Development of Resin Matrix Ceramics.....	256
3. Classification of Resin Matrix Ceramics.....	258
3.1. Resin nano-ceramics	258
3.2 Glass-Ceramics In a Resin Interpenetrating Matrix	259
3.3 Zirconia-Silica Ceramics in a Resin Interpenetrating Matrix	259
4. References.....	259
Chapter 18.....	263
Disinfection Methods in Prosthetic Dentistry (Beyza Ünalın Değirmenci, Ribaz Tahsin Hayas Kakai).....	263
1. Introduction	265
2. Disinfection in Prosthetic Dentistry	266
2.1 Disinfection of Removable Dentures.....	266
2.2 Disinfection of Fixed Dentures.....	266
2.3 Mechanical Methods in Denture Cleaning.....	267
2.3.1 Brushing:.....	267
2.3.2 Usage of Ultrasonic Devices:	268
2.4 Chemical Methods in Denture Cleaning.....	268
2.4.1 Chemical Cleaners Used in Disinfection of Dentures.....	268
2.5 Microwave use in the disinfection of dentures:	271
3. References.....	272
Chapter 19.....	277
Böbrek Transplantasyonunun Erken ve Geç Dönem Cerrahi Komplikasyonları (Melih Can Gül).....	277
1.Giriş.....	279
2. Erken ve Geç Dönem Cerrahi Komplikasyonlar	279
2.1. Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlar	279
2.1.1. Kanama ve Hematom	279
2.1.2. Renal Arter Trombozu.....	280
2.1.3. Renal Ven Trombozu	280
2.1.4. Peritransplant Koleksiyon ve Apse	281
2.2. Geç Dönem Cerrahi Komplikasyonlar.....	281
2.2.1. Üretral stenoz	281

2.2.2. Reflü	282
2.2.3. Renal Arter Stenoza.....	282
2.2.4. Lenfösel	282
2.2.5. Batın İçi Yapışıklıklar ve Fıtıklar	282
Referanslar	283
Chapter 20.....	287
Occlusion Indicators in Prosthodontics (Murat Eskitaşçioğlu)	287
1. Introduction	289
2. Occlusal Indicators in Prosthodontics	289
2.1. T-Scan Occlusal Analysis Device	290
3.References	294
Chapter 21.....	299
Oküler İskemik Sendrom (Tuğba Kurumoğlu İncekalan)	299
Giriş.....	301
Tarihçe	301
Epidemiyoloji ve Patogenez.....	302
Klinik.....	303
1-Görsel kayıp.....	303
2-Ağrı	303
3-Ön Segment Belirtileri.....	304
4-Arka Segment İşaretleri	305
4-Orbital Enfarktüs Sendromu.....	306
Muayene.....	306
Ayırıcı Tanı	306
Sistemik İlişkili Durumlar.....	307
Tanı	307
Medikal Tedavi.....	310
Cerrahi Tedavi	311
1-Karotis Endarterektomi (CEA).....	311
2-Karotis Arter Stentleme (KAS)	311
3-Ekstrakranial- İntrakranial (EC-IC) Arteriyel By-pass Cerrahisi:	312
Prognoz:	312
Referanslar	312

Chapter 22.....	327
Dejeneratif Lomber Spinal Dar Kanal (Faruk Tonga)	327
1. Giriş	329
2. Genel Bilgiler.....	329
2.1. Anatomi.....	329
2.2. Etiyoloji ve Fizyopatoloji.....	330
2.3. Semptomlar ve Klinik Bulgular.....	331
2.4. Tanı	333
2.5. Tedavi.....	334
3. Sonuç	335
4. Referanslar	335
Chapter 23.....	337
Yaşlılarda Üriner İnkontinans; Sebepleri ve Güncel Tedavi Yöntemleri (Galip Can Uyar)	337
1.Giriş.....	339
2. İşeme Fizyolojisi.....	339
3.Yaşlanma ile Genitoüriner Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler	340
4. Yaşlılarda Üriner İnkontinans	341
4.1.Tanım ve Sıklığı	341
4.2. Üriner İnkontinansın Genitoüriner Sistem Dışı Nedenleri.....	342
4.3.Değerlendirme	347
4.4.Tedavi.....	350
5.Sonuç	354
6.Referanslar	354
Chapter 24.....	359
Veziküla Seminalislerin Fizyolojisi, Düz Kası Kontraktıl Özellikleri ve Regülasyonu (Mehmet Sezai Oğraş)	359
1.Giriş.....	361
Referanslar	366
Chapter 25.....	373
21. YY Boyunca İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Gelişim Serüveni (Mehmet Sönmez, Şebnem Avcı)	373
Giriş.....	375

İnmenin Tipleri	375
İnme Rehabilitasyonu	378
Sanal Gerçeklik Kavramı	379
Sanal Gerçeklik Nasıl Sınıflandırılır?	380
2000-2005 Yılları Arasında İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulama Süreç ve Protokolü	381
2006-2013 Yılları Arasında İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulama Süreç ve Protokolü	385
2014-2020 Yılları Arasında İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulama Süreç ve Protokolü	387
Sonuç	389
Kaynakça	390
Chapter 26	399
Transkültürel (Kültürlerarası) Hemşirelik (Merve Özkan, Filiz Adana)	399
1. Giriş	401
2. Kültür	401
3. Kültür ve Sağlık	402
4. Kültür ve Hemşirelik	403
5. Sonuç ve Öneriler	408
6. Referanslar	408
Chapter 27	411
Cor Triatriatum (Süreyya Talay)	411
1. Giriş	413
2. Patofizyoloji	414
3. Epidemiyoloji	414
4. Fizik muayene	414
5. Diyagnostik Çalışmalar	415
5. 1 Ayırıcı Tanı	417
6. Tedavi	418
6.1 Medikal Tedavi	418
6.2 Cerrahi Tedavi	418
7. Prognoz ve komplikasyonlar	420
8. Referanslar	420
Chapter 28	423

Parkinson Hastalığında Genetik Mekanizmalar ve Gen Tedavisi Yaklaşımları (Gözde Öztan)	423
1. Giriş	425
2. Epidemiyoloji	427
3. Klinik Özellikler	427
4. Risk Faktörleri	427
4.1. Genetik risk faktörleri	428
4.2. Genetik olmayan risk faktörleri	428
4.3. Cinsiyet ve PH riski	428
4.4. Premotor özellikleri	429
4.5. Travmatik beyin hasarı	429
4.6. Diğer faktörler	429
5. Tanı kriterleri	429
6. Parkinsonizme neden olan tek genler	430
Tablo 2: Parkinsonizme neden olan genler (5)	431
7. PH'de Nöroinflamasyon ve Nörodejenerasyon	431
8. PH'nin moleküler patogenezi	432
8.1. Proteotoksik Stres: Agregasyon ve protein birikmesi	435
8.2. Ubikitin-proteozom sistemi	436
8.3. Otofaji-lizozomal yolak	436
8.4. Mitokondriyal disfonksiyon	436
8.5. Oksidatif stres	437
8.6. İmmün yanıt	437
9. Tıbbi Tedavi	437
9.1. Parkinson hastalığında hücre transplantasyon tedavisi	438
9.2. Parkinson hastalığında gen tedavisi	441
9.2.1. Viral vektör aracılı gen iletimi	443
9.2.2. AADC-TH-GCH gen tedavisi	444
9.2.3. RNA interferans temelli tedavi	445
9.2.4. CRISPR/Cas9 gen düzenleme sistemi	445
9.2.5. Parkinson hastalığı tedavisi için ultrason hedefli CNS gen iletimi	446
10. Parkinson Hastalığında Moleküler Mekanizmalar	448
6. Referanslar	450

Chapter 29.....	455
Lokalize Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Yöntemleri (Özer Baran, Salih Burlükkara).....	455
1. Epidemiyoloji.....	457
2. Etiyoloji.....	457
2.1. Yaş.....	458
2.2. Diet.....	458
2.3. Ailesel ve Genetik faktörler.....	458
2.4. Enflamasyon ve Enfeksiyon.....	458
2.5. Metabolik Sendrom.....	458
2.6. Sigara.....	459
2.7. Alfa Redüktaz İnhibitörleri.....	459
3. Tanı ve tarama:.....	459
4. Transrektal Biyopsi.....	460
5. Evreleme.....	461
5.1. T Evrelemesi.....	462
5.2. N Evrelemesi.....	462
5.3. M Evrelemesi.....	462
6. Tedavi.....	463
6.1. Konservatif Tedavi.....	463
6.2. Aktif Tedavi.....	464
6.2.1. Radikal Prostatektomi.....	464
6.2.2. Radyoterapi.....	465
6.2.3. Brakiterapi (BT).....	466
6.2.4. LDR Brakiterapi.....	466
6.2.5. HDR Brakiterapi.....	466
7. Sonuç.....	467
Referanslar.....	468
Chapter 30.....	475
Sistin Taşları ve Tedavisi (Özer Baran, Ufuk Bozkurt).....	475
1. Giriş.....	477
2. Epidemiyoloji.....	477
3. Patofizyoloji.....	478

4. Genetik	478
4. Tanı	479
4.1 Laboratuvar	480
4.2 Taş Analizi	481
4.3 Görüntüleme	481
5. Tedavi	481
5.1 Hidrasyon	481
5.2 Diet	482
5.3 Alkali Tedavisi	482
5.4 Tiyoller	483
5.5 Cerrahi Tedavi	484
6. Sonuç	485
Kaynaklar	485
Chapter 31	491
Covid-19 Pandemisi ve Kalp Hastalıkları (Ali Duygu, Uğur Küçük)	491
1. Giriş	493
2. Covid-19 Pandemisinde Kardiyovasküler hastalıklara genel bakış	493
2.1. Koroner arter hastalıkları	493
2.1. Hipertansiyon	494
3.1. Aritmiler	495
Kaynaklar	497
Chapter 32	501
Covid-19 Salgın Sürecinde Gençlerin Psikolojik Sağlamlılık Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklere Göre İncelenmesi (Zeynep Set)	501
Öz	503
Giriş	503
Yöntem	505
Araştırmanın Modeli	505
Çalışma Grubu	506
Veri Toplama Araçları	506
Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlılık Ölçeği (ÇGPSÖ-12)	506
Demografik Bilgi Formu	507
İşlem	507

Yol (Path) Analizi.....	507
Bulgular	507
Betimleyici İstatistikler	507
Yol Analizi.....	508
Tartışma	510
Kaynakça / Reference	512
Chapter 33.....	515
Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Bilişsel Süreçler (Aynur Feyzioğlu, Ozan Akbaş)	515
1. Tanım	517
2. OKB ve Nöropsikoloji.....	519
2.1 OKB ve Bellek	520
2.1.1 OKB ve Sözel Bellek.....	520
2.1.2 OKB ve Sözel Olmayan Bellek	521
2.2 OKB ve Dikkat.....	521
2.2.1 OKB ve Dikkat	521
2.2.2 OKB ve Dikkat yanlılığı	522
2.3 OKB ve Üst-biliş	522
2.4 OKB ve Yürütücü İşlevler	524
2.4.1. OKB ve Tepki İnhibisyonu.....	524
2.4.2 OKB ve Planlama	524
2.4.3 OKB ve Set Değiştirme	525
2.4.4 OKB ve Sözel Akıcılık	525
2.5 OKB ve Nöral Korrelatları.....	525
3. Sonuç	526
Kaynaklar.....	528
Chapter 34.....	535
Türkiye’de Fair Play’in Topluma Benimsetilmesi ve Geliştirilmesi (Musa Çon, Bilal Okudan, Emine Bol, Ömür Fatih Karakullukçu)	535
1. Giriş	537
2. Gelişme ve Sonuç	539
3. Referanslar	547
İnternet kaynakları.....	549

Chapter 35.....	551
Effects of UGT and CYP2C19 Gene Polymorphisms on the Efficacy and Side Effects of Mycophenolic Acid in Renal Transplant Patients (Hayriye Şentürk Çiftçi, Meltem Savran Karadeniz, Rüştü Oğuz)	551
1. Introduction	553
2. Mycophenolic Acid (MPA).....	553
3. Pharmacogenetic of MPA	554
4. Polymorphism	555
4. UGT Enzymes.....	555
5. Proton Pump Inhibitors-(PPI) and MPA	556
6. Conclusion	558
References	558
Chapter 36.....	563
Considerations and Truths for Proper Vitamin D Supplementation (Lütfiye Karcioğlu Batur, Ahmet Ozaydin)	563
1. Introduction	565
2. The structure and Sources of Vitamin D	565
3. Vitamin D Metabolism.....	565
3.1. Vitamin D Mechanism of Action.....	566
4. Vitamin D Binding Protein (DBP).....	566
4.1. Albumin (ALB)	567
5. Vitamin D Deficiency	567
6. Vitamin D Toxicity.....	567
7. Free Vitamin D	568
8. Conclusion	569
9. References.....	569
Chapter 37.....	575
Burnout Syndrome in Sports (Baykal Karataş, Gökhan Bayraktar).....	575
1. Introduction	577
2. Burnout.....	578
a. Burnout Models	578
i. Cognitive - Emotional Stress Model.....	579
ii. Negative Practice Stress Response Model	579

iii. Unidimensional Identity Development and External Control Model	579
iv. Commitment and Trap Theory	579
v. Self-determination theory	579
vi. Integrated Model Related with Burnout of Athletes	580
3. Conclusion and Discussion	580
4. Suggestions	582
5. References.....	582
Chapter 38.....	585
Helikopter Ebeveynlik (Emine Beyaz)	585
1. Giriş	587
1.1. Helikopter Ebeveynlik Kavramı.....	588
1.2. Helikopter Ebeveyn Özellikleri.....	589
1.3. Helikopter Ebeveynliğin Çocuk Gelişimine Etkileri.....	590
1.4. Ebeveynlik Tazları ve 'Helikopter Ebeveynliği'	590
1.5. Helikopter Ebeveynliğin Değerlendirilmesi	591
1.6. Helikopter Ebeveynlik ve Üniversite Öğrencileri	592
1.7 Helikopter Ebeveynlik İle İlişkili Kavramlar	593
1.8. Helikopter Ebeveynlik ve Hemsirenin Sorumlulukları.....	595
2. Sonuç	595
3. Referanslar	595
Chapter 39.....	603
Usage Areas of Artificial Intelligence in Clinical Microbiology (Fatma Erdem)	603
1. Introduction	605
2. Artificial Intelligence (AI) In Infection Disease Diagnosis and Prevention	606
3. Role of Artificial Intelligence (AI) For Fighting With Covid-19 Disease Outbreak.....	606
4. Machine Learning in Clinical Microbiology Laboratory	607
4.1. Applications used for Microbial Identification.....	607
4.2. Applications used for Antibiotic Susceptibility Testing (AST).....	608
5. Using Artificial Intelligence (AI) To Study Host-Pathogen Interactions.....	609
References	611
Chapter 40.....	615
<i>Echinococcus</i> sp. ve Parazitliği (Ahmed Galip Halidi, Abdurrahman Ekici) ..	615

1. Giriş	617
2. <i>Echinococcus granulosus</i> Batsch, 1786 ve Parazitliği	618
2.1. Tarihçe.....	618
Ekinokoklara bağlı hastalığın Türkiye'deki tarihi.....	619
Osmanlı Dönemi	620
Türkiye Cumhuriyeti dönemi	620
2.2. Taksonomi	621
2.3. Morfoloji	623
2.4. Hayat döngüsü	626
2.5. Epidemiyoloji.....	628
Dünya'da <i>Echinococcus</i> 'un epidemiyolojisi.....	628
Türkiye'de <i>Echinococcus</i> 'un epidemiyolojisi	636
2.6. <i>Echinococcus granulosus</i> 'da Suş Kavramı	638
<i>Echinococcus granulosus sensu stricto</i> (G1, G2 ve G3).....	640
Evcil koyun suşu (G1).....	640
Tazmanya koyun suşu (G2).....	640
Manda suşu (G3)	641
<i>Echinococcus. equinus</i> (G4, At suşu).....	641
<i>Echinococcus canadensis</i> (G6, G7, G8 ve G10).....	642
Deve suşu (G6).....	642
Domuz suşu (G7).....	643
Geyik suşu (G8).....	644
Fennoscandian geyik suşu (G10).....	644
<i>Echinococcus felidis</i>	644
Kaynakça.....	645

CHAPTER **1**

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Effects of Cancer on Children's Development and Quality of
Life (Lugen Ceren Gunes, Ender Durualp)**

Effects of Cancer on Children's Development and Quality of Life

Lugen Ceren Gunes¹, Ender Durualp²

¹Res. Assist., Ankara University, Faculty of Health Sciences, Department of Child Development, Ankara, Turkey, lugencerenkiyan@gmail.com

²Assoc. Prof., Ankara University, Faculty of Health Sciences, Department of Child Development, Ankara, Turkey, endora2212@hotmail.com

1. Introduction

The term “childhood cancers” is used to describe cancers that occur in children under 18 years of age, and such cancers account for 0.5 to 4.6% of all cancers. More than 300,000 children worldwide are diagnosed with cancer every year (Muslu & Kolutek, 2018). Leukemia, lymphoma, and nervous system tumors are the most common cancers in childhood (Kutluk, 2006). It is well-known that chronic diseases, such as cancer, exert multiple adverse effects on the quality of life (Aydin Demirag, 2015).

Quality of life is entirely related to the resources individuals have at a particular time, the places they live, and their physical, social, environmental, and psychological conditions (Özmete, 2018). The concept, which can be interpreted as a type of “satisfaction” that a patient has with its perception of current functional level, is multidimensional and requires interpretation and evaluation of the patient's illness, symptoms associated with its treatment, and its psychological and social aspects (Kutlu et al., 2011). In general, factors, such as the meeting basic needs, the frequency of self-care behaviors and daily life activities, disability, anxiety for the future, acute and chronic health problems, economic and social security, self-expression, and positive relationships with the immediate environment, effect a person's quality of life. Besides, the type of tumor and treatment, family environment, parental characteristics, psychopathologies in parents, and sociodemographic characteristics are the factors that can effect the quality of life in children with cancer (Perim, 2007; Yagci Kupeli & Kupeli, 2015).

Adverse effects on cancer infants, children, and adolescents may differ depending on the type, duration, and nature of the disease and degree of hospitalization (Karaaslan et al., 2015). One of the distinguishing factors effecting sick children's quality of life is their perception of the disease regardless of age (Eiser & Morse, 2001). The characteristics of the developmental period are of great importance in how children are effected by diseases or hospitalization (Ulutaş & Pekdoğan, 2019). Developmental periods of children (infancy, pre-school, school age, and adolescence) differ

in terms of assessing the quality of life. It may not be possible to predict the effects of the disease or the treatments on the sick child's development. It can be stated that this is because the age of diagnosis, social environment, family relationships, and other factors all influence the development of the child (Aral, 2016; Yagci Kupeli & Kupeli, 2015).

It is known that making the diagnosis at early stages is rather difficult due to factors, such as the fact that common diseases in childhood show signs and symptoms similar to rare cancers in this age, that signs and symptoms change by the type and location of cancer and age of the patient, and that the same type of cancer may show different clinical pictures in each patient. It is indicated that good observant parents in developed countries quickly notice abnormal situations in their children (Fragkandrea et al., 2013; Tan & Franco, 2007). Accordingly, parents and primary healthcare professionals need to be aware of the early symptoms of childhood diseases for early diagnosis and treatment (Tan & Franco, 2007).

A multidisciplinary approach involving many healthcare professionals is required to treat the complications of childhood cancers. In cancer treatment, it is essential to support patients mentally/physically, both for the continuation of growth and development and for a reasonable recovery period. Therefore, the cooperation of the child and its parents with relevant healthcare professionals will increase the patient's quality of life during oncological treatment (Kirzioglu & Guney, 2019). Since the struggle for life of people with a life-threatening disease is the basis for their well-being, all healthcare professionals should provide health care for such patients with a holistic approach and ensure their physical and social comfort (Cetinkaya et al., 2007).

Developmental screening is imperative and vital in early childhood since, thanks to the screening, it is possible to create long-term effects on children's development, to build a reliable database related to their developmental disorders, to assist in program planning and the implementation of legislation for the necessary services for children with disabilities and risk, and to make early diagnosis-treatment initiatives possible. (Gozun Kahraman et al., 2016). In this context, investigating children's quality of life includes evaluating and supporting their development. Accordingly, this section expounds on the effects of cancer on children's development and quality of life and child developers' role.

2. Effects of Cancer on the Development of Children

Factors, such as the disease being acute or chronic, the onset of symptoms, the recurrence of the disease, life-threatening characteristic of the disease, its causing a visible disorder, difference, or a permanent disability,

and age, effect each child differently (Er, 2006; Inal et al., 2008). Children needing care and effectation at all ages may experience a lack of effectation when they become sick and have to stay in hospital. The feeling of restriction that sick children experience might push them into anger and hostility. Medical procedures, foreign environment, and unfamiliar people can also increase their fear and anxiety and even cause depression. It was previously reported that physical diseases adversely effected the psychological state and adaptation of the child, and children might show personal or general reactions to the disease (Basbakkal et al., 2010; Baykoç, 2006; Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Toros et al., 2002).

Psychological and social adaptation problems caused by cancer in the child vary according to its personality, family, and social environment, type of disease and limitations caused by the disease, and the treatment process. These factors can also determine how the child comes through its adaptation to the disease (Durualp et al., 2010). The child experiences a severe loss of both its health and its friends, school, toys, bed, and other family members with the cancer diagnosis, and it begins to mourn what it has lost. Regression, which is defined as pretending to be younger than the actual age, constantly dealing with the past, reaction formation, and denial appearing as a refusal to the disease or treatment, is among the reactions and common defense mechanisms to the disease and hospitalization process. Being unable to plan for the future and losing hope, feeling insecure, desperate, angry, sad, and hopeless, fear of death, and anxiety may also occur depending on such reactions (Adaletli, 2009).

The effects of cancer on children can be listed as follows by infancy, early childhood, late childhood, and adolescence:

2.1. Infancy (0-3 years)

In infancy, one of the most critical periods of life, the primary need is physical care and protection (Yükselen & Savcı, 2018). Illness and hospitalization may create changes to infants' internal regulation, crying-tranquility, nutrition-sleeping patterns. Continuous pain and physical difficulties due to illness may cause changes in the baby (Gümüş Doğan & Öztürk Ertem, 2012).

2.1.1. Self-care Ability

The adverse health conditions may effect the nutrition and toilet training process of the infant, and the infant may experience regression in skills, such as toilet training and self-feeding, with the diagnosis. As a result of being effected and regressed, the acquisition of self-care abilities may be delayed (Baykoç, 2006; Karaaslan et al., 2015; Sezgin et al., 2007).

2.1.2. Cognitive Development

Depending on the disease, the infant may show general fatigue, a decreased curiosity and exploration desire, and an unwillingness. The decrease in the exploration desire, which adversely effects the cognitive development functions and learning process, occurs with insufficient stimuli, total concentration on the treatment process, and the neglect of the infant's development. The infant's responses to social stimuli may also decrease with the diagnosis and initiation of treatment (Karaaslan et al., 2015). If the infant is hospitalized, it may think that it has been punished due to its any behaviors. A child aged 2-3 years cannot perceive that its family will return and take it to the home when the treatment is over, but it feels only abandoned or punished (Yükselen & Savcı, 2018).

2.1.3. Language Development

Both pre-speech communication and fostering of speech can be impaired in the hospital environment, leading to delays in language development. In addition, the drugs used during the treatment, the infection, or the disease itself can cause hearing loss (Gümüş Doğan & Öztürk Ertem, 2012).

2.1.4. Social and Emotional Development

The effecton process between parents and the infant may not be healthily formed due to separation during hospitalization, mental state of the parents, and deterioration of parental care. Hospitalization may lead parents to behave overtly protective towards the infant or act freely to set limits, which may influence the infant's personality development and autonomy. It was previously observed that hospitalized cancer infants under the age of 7 months protested the separation from their mothers less and readily accepted a foreigner who might substitute their mothers. Besides, the responses of 7-12-month-old infants significantly differed: protests, running away from officials, withdrawal, negative attitudes, and apathy. Although long-term adverse effects were not observed in hospitalized infants, they engaged in inadequate verbal expression, short-term sleep, indifferent attitudes while feeding, and uncomfortable mood. On the other hand, older infants showed excessive attachment to the mother, anxiety of being with strangers, and insomnia. During this period, they may be afraid of separation from the mother and medical procedures, as well as being very sensitive to the changes to their environments. In these years, infants want to feel that they are in a safe world, but painful and invasive procedures can increase their feelings of fear and anxiety, and the disease may cause distress and anxiety. Changes in the cancer infant's daily routine endanger the level of its perception of the coherence and reliability of its environment, and therapeutic

interventions to the infant and continuous changes in time and space also hinder basic trust development. Infants convey such situations with restless behaviors or by crying. They may also show difficulty in self-tranquility, undesirable acts (swinging arms, kicking, etc.), tendency to fall asleep, indifference, loss of appetite and interest, eating disorders, constant sucking, and repetitive behaviors. Nightmares, an excessive indulgence for parents, disruption in toilet training, and finger sucking can be observed in hospitalized children aged 2-3 may show (Baykoç, 2006; Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Karaaslan et al., 2015; Sezgin et al., 2007; Ulutaş & Pekdoğan, 2019; Yükselen & Savcı, 2018).

2.1.5. Fine and Gross Motor Development

Movements of infants are mostly limited due to the diagnosis, fatigue caused by the disease, inability to be fed, treatment methods, hospital environment with inappropriate physical conditions, and side effects caused by the treatment; thus, their fine and gross motor development may be paused or delayed. In addition, as there is no safe environment for hospitalized infants to play and learn, they often stay tied to their beds, which may hinder the regular progress of their motor development (Baykoç, 2006; Karaaslan et al., 2015).

2.2. Early Childhood Period (3-6 years)

The disease and repeated conditions during hospitalization put restrictions on the activities of pre-school children whose motor and language development continues. Since such children have an irrational mindset about the causes of events and situations and are egocentric, they may think of the disease as a punishment. As a result of parents thinking that they can prevent the exacerbation and relapse of the disease in their children, it can be observed that they can limit their children's activities and make them passive and only dependent on them. As the state of dependence increases, they may start to feel anger towards their parents (Sezgin et al., 2007). During this period, it is essential to inform children by considering their illnesses, ages, personality traits, and coping skills (Gürsoy & Mercanoğlu, 2015).

2.2.1. Cognitive Development

The disease and treatment can effect the child's central nervous system, thus causing biological stress. A child about four years old can understand the concept of disease, and the idea of "contagion" may arise in the child due to its illness. "Information hiding behavior" that emerges in this period can be reinforced by the fear of punishment, shyness, and belief in divine justice. The fact that the concept "time" is not fully acquired may make it difficult for

the child to show patience to the repetitive and prolonged interventions and hospitalization. In this period, children may think of their illness as a punishment for their wrongdoings (Atay et al., 2011; Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Karaaslan et al., 2015).

2.2.2. Language Development

Cancer may lead children to be introverted; thus, a decrease in communication may occur. In addition, children of this period may experience regression, such as talking like an infant (Karaaslan et al., 2015).

2.2.3. Social and Emotional Development

The illness may create psychosocial stress on children. They can have dilemmas during operations, covered reactions, and anxieties; these may only appear during games. Pre-school children are separated from their peers and schools upon hospitalization, which may cause adverse reflections in children. Prolonged hospitalization or repeated hospitalizations may cause children to exhibit behaviors, such as finger sucking, enuresis (bedwetting), encopresis (fecal incontinence), sleep and eating problems, and increased dependence, as well as causing emotional problems, such as depression, anxiety, introversion, aggressive behaviors, and tantrums. Chronic diseases may cause behavioral changes in children in this period (Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Karaaslan et al., 2015). For example, worries about abandonment and bodily harm are common, and egocentrism is prominent in this period; thus, children may see illness, hospitalization, or painful procedures resulting from their wrongdoings. Moreover, one can observe nightmares, excessive attachment to parents, disruption in toilet training, and finger sucking in children in this period (Yükselen & Savcı, 2018).

2.2.4. Fine and Gross Motor Development

The child can be prevented from freely going out and moving depending on the severity and course of its illness and changes in the treatment. The child may also be deprived of outdoor stimuli, and its movements may be restricted during hospitalization (Karaaslan et al., 2015).

2.3. Middle Childhood Period (6-12 years)

School-age children get through adapting to illness and the hospital environment more easily. However, the feeling of being away from school and friends, missing lessons, and anxiety about not being able to complete their homework on time triggers other negativities in their lives. Cancer can prevent them from attending school and their achievement and cause them to

be adversely effected (Baykoç, 2006; Gürsoy & Mercanoğlu, 2015).

2.3.1. Cognitive Development

Children in this age period can perceive the concept of time and reasonably establish a cause-effect relationship; therefore, they may not experience intense separation anxiety. They can adopt a more realistic approach to disease-related situations since they have increased awareness about what is going on in their environments. In this period, children have also reached mental maturity to be able to understand the concept of death (Karaaslan et al., 2015; Peykerli, 2003). The greater the cognitive maturity the child has, the more they will be able to understand the illness. The child understands the illness as something happening within itself, which is defined only by external signs. As it only focuses on a healthy body, limited knowledge combined with unrealistic fears contributes to confusion. It was revealed that children could not understand the concept of microbes before the age of five, whereas primary school children differentiated infectious and non-infectious diseases. It was also determined that children between the ages of 9 and 10 could understand that the diseases are caused by microbes but did not know how they get sick. Children up to about 9 or 10 years may not understand the process and mechanism of the illness but may think that microbes have to enter their bodies to cause the illness. They may not be able to express their symptoms clearly and may think that they can cope with the symptoms themselves without adult support owing to influences of their imagination, magical thoughts, and self-centeredness. If a school-age child can understand the cause of the illness, it will not see the disease as a punishment and can adapt to the treatment more easily by sharing its symptoms with its parents and healthcare professionals. (Atay et al., 2011; Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Karaaslan et al., 2015; Yükselen & Savcı, 2018).

2.3.2. Language Development

Cancer may cause introversion in these children as in pre-school children. Children who become introverted may also reduce their communication with their environments (Gürsoy & Mercanoğlu, 2015).

2.3.3. Social and Emotional Development

Children who are not yet mature or experience psychological regression may react more than their peers to the illness and hospitalization. Children in this period may fear abandonment, mutilation and injury, and imaginary beings. Cancer and long-term hospitalizations prevent these children's independence, friendships, school life, and play activities. A cancer child

becomes worried that it will lose its place in the classroom and best friends due to being away from school. It misses its friends and social activities and can react aggressively and passively. At the same time, it keeps itself away from social relationships, which reduces the sense of belonging and intensifies feelings of loneliness and isolation. The child also has a fear of wounds and pains in its body and losing its body functions. It thinks that the illness or wound will cause it to be rejected by its friends. Worries about abandonment and bodily harm are common in this period; hence, children may show loneliness, fear, anxiety about leaving school and friends, and guilt. It may also feel anxiety and anger and show introversion, increasing isolation and depression, and silence. It believes that the disease is transmitted from others or that its illness is more serious than it is. Ultimately, it is deemed important and necessary to explain the name of the disease, the treatments applied, and the reasons for the disturbing interventions to children in this age period, where the significance of a fatal disease and prognosis can be understood; otherwise, they develop necrophobia (Baykoç, 2006; Çavuşoğlu, 2008; Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Karaaslan et al., 2015; Oguzhan & Erden, 2012; Peykerli, 2003; Sezgin et al., 2007; Yükselen & Savcı, 2018).

2.3.4. Fine and Gross Motor Development

The movements of children, who stay away from school and out of hospital life, may be restricted, and their ability to hold a pencil may be regressed (Karaaslan et al., 2015).

2.4. Adolescence (12-18 years)

Illness can be perceived as losing independence, effecting sexual development, deteriorating friendship relations, and ruining plans for adolescents. Also, adolescents may experience psychological problems when they lose their hairs, experience changes in their weight, and observe a darkening of their skin colors - listed as side effects of chemotherapy -, and when they worry about delayed puberty and infertility due to the treatment (Sezgin et al., 2007).

2.4.1. Cognitive Development

Adolescents can perceive the illness as a punishment and experience necrophobia since they know the concept of death very well. Cognitive impairment of adolescents at the diagnosis and during the treatment can lead to problems by directly effecting their emotional development (Karaaslan et al., 2015).

2.4.2. Language Development

In this period, when independence is desired intensely and deemed important, introversion may be observed in adolescents with the diagnosis, just like pre-school and school-age children. Introverted adolescents may reduce their communication with their parents, peers, and other individuals around them after the diagnosis, and they may tend to distance themselves from others (Karaaslan et al., 2015).

2.4.3. Social and Emotional Development

Hospitalization with a cancer diagnosis is likely to harm adolescents as it will hinder the independence that the young has previously gained. The disease itself is the main problem for adolescents. It is perceived as the loss of independence and the deterioration of plans, which may cause reactions, such as separation from close friends, disappointment, anger, and withdrawal. Hospitalization creates anger, as it can be perceived as the prevention of independence as well as leading the adolescent to become dependent on its family again. Insecurity, inadequacy, depression, and aggressive behaviors can also develop during adolescence due to illness and hospitalization (Yükselen & Savcı, 2018). Changes that may occur in adolescents' body images may cause them to lose control and independence and be rejected by their peer groups. During this period, adolescents may be afraid of death. Adolescents seeking independence may feel isolated from their surroundings, lonely, and angry with the obstacles due to the cancer diagnosis. Adolescents who feel the need to join a peer group may become introverted, seeking to distance themselves from others due to their illness. Adolescents with cancer, who can get excited quickly and get angry easily, may feel helpless and cowardly and have adaptation problems. Adolescents diagnosed with cancer during this period may experience emotional and social problems. In this period, when love and affection dominate and sexuality occupies an important place in their lives, adolescents may not be able to satisfy these feelings and may feel loneliness and isolation due to their illness. The hospital environment can also cause embarrassment for adolescents who care about their privacy. Hospital rooms where more than one person stays can lead to adverse effects on adolescents' sense of privacy (Gürsoy & Mercanoğlu, 2015; Karaaslan et al., 2015).

2.4.4. Fine and Gross Motor Development

Adolescents with cancer are frequently faced with the restriction of their movements due to the hospital environment where they have to stay away from their schools and outside. This situation may have undesirable effects on adolescents' fine and gross motor development (Karaaslan et al., 2015).

3. Cancer Children's Quality of Life

Studies on children's quality of life showed a plethora in the 1980s, and many quality-of-life studies were conducted following the ones by Ditesheim and Templeton (1987) and Henning et al. (1988) (Anthony et al., 2014; Chang & Yeh, 2005; Friedrichsdorf et al., 2015; Klassen et al., 2009; Lashlee & O'hanlon Curry, 2007; Meeske et al., 2007; Russell et al., 2006). It has become possible to extend the life span of individuals thanks to many technological developments and advances, new medicines, alternative treatment methods, and care approaches in healthcare services. Health-related quality of life measures, which make it possible to evaluate how a person does its daily life activities, how it feels itself, and how it is effected by the disease and the treatment process, provide the opportunity see the situation from the perspective of the individual or its parents (Başalan & Özer, 2003; Durademir, 1999). Therefore, it is necessary to determine how sick children are psychosocially effected by the disease. In addition, planning and implementing related interventions will increase the quality of life of both children and families and contribute to the treatment process (Tas & Yilmaz, 2008).

In the study conducted by Cakın Memik et al. (2007), the mean physical health score of the sick adolescents was found to be lower than that of their healthy peers. Varni et al. (2007) evaluated children with cancer who received treatment and completed their treatment for a long time ago and reported no significant difference between the quality of life scores of those with ALL and those with brain tumors. Yagci Kupeli et al. (2012) reported a significantly lower difference in the scores of children with cancer on physical and school dimensions. In the study conducted by Friedrichsdorf et al. (2015), it was found that children with cancer who participated in a home pediatric palliative care program had a better quality of life. Studies on the quality of life play an active role in improving children's quality of life during and after treatment, evaluating the medical interventions, and guiding health-related policies. At the same time, examining the quality of life allows children's development to be evaluated, monitored, and supported.

4. The Role of Child Developers

Children show non-stop development and change. They are child developers who objectively evaluate the growth and development of children and support their development. In places where pediatric patients are treated without qualified child developers, not being able to perform applications and tests in growth-development assessment cause development-related problems to be overlooked (Altıparmak & Hesapcioglu, 2014; Doğan & Baykoç, 2015). The majority of the healthcare personnel included in the study of Akar

Gencer and Yuksel (2016) proposed the necessity of employing a child developer in the hospital and stated that a child developer in the hospital was invaluable for children and families.

Children with cancer encounter many people, especially healthcare professionals, in the hospital environment. Healthcare professionals responsible for the treatment and care of children include physicians, midwives, nurses, child developers, healthcare officers, biologists, psychologists, environmental health technicians, dieticians, physiotherapists, and ambulance-emergency care technicians. Each of these people has specific duties in the diagnosis and treatment process of children with cancer. The task of child development professionals is to support the developmental areas of sick children and to take roles in preparing them for diagnosis, treatment, or any other operations. Child developers perform many supportive practices to reduce the anxiety of children and their families during the treatment process as well as the practices aimed at supporting the developmental areas of sick children (Atay et al., 2011; Beyazıt & Bütün Ayhan, 2015; Karaaslan, 2016; Tastepe & Koksak Akyol, 2014).

It is important to employ child developers in hospitals so that families can easily receive guidance (Altıparmak & Hesapcioglu, 2014). Gözün Kahraman and Çetin (2014) stated that the healthcare personnel did not consider themselves competent in child development; they thought that a child development specialist could evaluate children more accurately. In addition, it is essential to inform the families of sick children and healthcare professionals about the importance of consulting or employing a child developer (Akar Gencer & Yuksel, 2016). Support interventions are made considering the age, diagnosis, and developmental characteristics of a hospitalized child and the individual characteristics of both the child and its parents. These interventions make it easier for children to cope with negative situations and experiences of the procedures performed in the treatment process in addition to providing appropriate care for the physical, emotional, and social development areas of children. The adverse effects on hospitalized children, who are subjected to various interventions during treatment and experience surgery, are also reduced by such support interventions. Support is also necessary and important for the parents as well as for children. Thanks to the support interventions that enable the parents to participate in the care for children, children adapt to their illness in a shorter time to return to their regular lives. The emotional stress on the sick children and their families, who are supported psychosocially, are thus reduced, and their adaptation to the interventions and hospital increases (Atay et al., 2011; Cihangir Altay, 2008; Franck & Spencer, 2005).

Below is a list of some of the imperative and essential recommendations for healthcare professionals working with children to apply in their approach

to children with cancer:

- The child should be informed about its diagnosis and treatment by its age and developmental characteristics,
- Clear and intelligible communication should be established with the child in its language,
- The child should be encouraged to ask questions during practices,
- The child should be encouraged to communicate with its hospitalized peers, and its social and emotional development should be supported,
- The child should be able to express itself through formal and informal methods,
- Professional support should be provided for the child to express the changes in its emotional state due to its illness,
- The child should be offered activities that it can do in the hospital environment, and it should be ensured to have quality time in the playroom,
- The development of the child should be evaluated in certain periods, and relevant support should be provided in case of a possible developmental delay,
- The hospital environment should be arranged in accordance with the interests and needs of the child,
- Relevant practices should be implemented to improve the child's quality of life in certain routines by adopting approaches to assess and support its quality of life,
- Considering that the child is treated in hospital, appropriate arrangements should be made to support all development areas of the child, and all healthcare professionals should work in interaction with a multidisciplinary approach to increase the child's quality of life.

5. Conclusion

Children with a chronic disease, such as cancer, may be more inclined to adverse effects during the diagnosis-treatment process. Cancer, which requires long-term care and treatment, can lead to major changes in the lives of children and push both children and their families into undesirable situations. This situation also affects the well-being, quality of life, and development of children. Hence, it is necessary to know the developmental characteristics of children of different age groups, identify the negative emotions and situations they may experience, and adopt an appropriate approach to such situations. At this point, the multidisciplinary and holistic approach to be adopted by healthcare professionals is of great importance to improve cancer children's quality of life and support their development. Child

development professionals also play an active role in this process. Child developers who evaluate, follow, and support children's development and strive and work for their well-being exert efforts to improve their quality of life by carrying out studies. Overall, it is deemed necessary and important to know the interests and needs of children with chronic diseases, such as cancer, in accordance with their age and developmental characteristics and to carry out studies to improve their quality of life.

6. References

- Adaletli, H. (2009). *Kanserli çocuk ve ergenlerde psikiyatrik hastalıklar ve yaşam kalitesi üzerine etkisi*. (Uzmanlık tezi), İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
- Akar Gencer, A., Yuksel, N. (2016). Investigation of health staff's opinions towards working child development in hospital. *The Journal of International Social Research*, 9(43), 2530–2537.
- Altıparmak, F., Hesapcioglu, T. S. (2014). An evaluation of services provided to children and families referred from the child and adolescent psychiatry polyclinic to the child development polyclinic of a public hospital, and their reasons for receiving such services. *Balikesir Health Sciences Journal*, 3(1), 6–10.
- Anthony, S. J., Selkirk, E., Sung, L., Klaasen, R., Dix, D., Scheinemann, K., Klassen, A. F. (2014). Considering quality of life for children with cancer: a systematic review of patient-reported outcome measures and the development of a conceptual model. *Quality of Life Research*, 23, 771–789.
- Aral, N. (2016). *Çocuk gelişimi*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Atay, G., Eras, Z., Ertem, İ. (2011). Developmental support of children during their hospitalizations. *Journal of Child*, 11(1), 1–4.
- Aydin Demirag, S. (2015). Chronic diseases and quality of life. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine–Special Topics*, 6(6), 6–9.
- Basbakkal, Z., Sonmez, S., Celasin, N. S., Esenay, F. (2010). Determination of behavioral reactions of a child of 3-6 ages group to be hospitalized due to an acute illness. *Journal of Human Sciences*, 7(1), 456–468.

- Başalan, F., Özer, M. (2003). Yaşam doyumu ve yaşam kalitesi kavramlarına bir bakış. *Hemşirelik Forumu Dergisi*, 6(4), 23–26.
- Baykoç, N. (2006). *Hastanede çocuk ve genç*. Ankara: Gazi Kitabevi. 1.Baskı. Bölüm 2.
- Beyazıt, U., Bütün Ayhan, A. (2015). Hasta çocukların ruhsal özellikleri ve hasta cocuğa yaklaşım. Bütün Ayhan, A (Ed.), *Hasta Çocukların Gelişimi ve Eğitimi* içinde (58-80. ss.). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları. 1.Baskı. Ünite 3.
- Cakın Memik, N., Agaoglu, B., Coskun, A., Uneri, O. S., Karakaya, I. (2007). The validity and reliability of the Turkish Pediatric Quality Of Life Inventory for Children 13-18 years old. *Turkish Journal of Psychiatry*, 18(4), 353-363.
- Çavuşoğlu, H. (2008). *Çocuk Sağlığı Hemşireliği*. Ankara: Sistem Ofset Basımevi. Genişletilmiş 9.Baskı. Bölüm 8.
- Cetinkaya, B., Altundas, S., Azak, A. (2007). Spiritual care and nursing. *Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty*, 8(1), 47–50.
- Cihangir Altay, N. (2008). Preoperative preparation for children. *University of Health Sciences Journal of Nursing*, 15(2), 68–76.
- Chang, P. C., Yeh, C. H. (2005). Agreement between child self-report and parent proxy-report to evaluate quality of life in children with cancer. *Psycho-Oncology*, 14(2), 125–134.
- Ditesheim, J. A., Templeton, J. M. (1987). Short-term v long-term quality of life in children following repair of high imperforate anus. *Journal of Pediatric Surgery*, 22(7), 581–587.
- Doğan, A., Baykoç, N. (2015). Türkiye’de bulunan üniversitelerin lisans programlarının çocuk gelişimi açısından incelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1, 425–431.
- Durademir, A. (1999). Kronik kalp yetmezlikli hastaların yaşam kaliteleri ve özbakım davranışları. *Yoğun Bakım Hemşireleri Dergisi*, 3(1), 16–20.
- Durualp, E, Kara, F. N., Yilmaz, V., Alabeyoglu, K. (2010). Comparison of life qualities according to the views of children and parents with and without chronic disease. *Journal of Ankara University Faculty Medicine*, 63(2), 55–63.

- Er, M. (2006). Çocuk, hastalık, anne-babalar ve kardeşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49(2), 155–168.
- Eiser, C., Morse, R. (2001). Quality of life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technology Assessment*, 5(4), 1–156.
- Fragkandrea, J., Nixon, J. A., Panagopoulou, P (2013). Signs and symptoms of childhood cancer: A Guide for early recognition. *American Family Physician*, 88, 185–192.
- Franck, L., Spencer, C. (2005). Informing parents about anaesthesia for children's surgery: A critical literature review. *Patient Education and Counseling*, 59, 117–125.
- Friedrichsdorf, S. J., Postier, A., Dreyfus, J., Osenga, K., Sencer, S., Wolfe, J. (2015). Improved quality of life at end of life related to home-based palliative care in children with cancer. *Journal of Palliative Medicine*, 18(2), 143–150.
- Gözün Kahraman, O., Çetin, A. (2014). Gelişimsel geriliği olan bebeğe sahip annelerin yaşadıkları sürece ilişkin görüşlerinin ve gereksinimlerinin belirlenmesi. (Sözel Bildiri). ICECI Uluslararası Erken Çocuklukta Müdahale Kongresi, Antalya.
- Gozun Kahraman, O., Ceylan, S., Korkmaz, E. (2016). An analysis of the developmental status of children aged 0-3 in terms of various variables. *Mersin University Journal of Health Sciences*, 9(2), 60–69.
- Gümüş Doğan, D., Öztürk Ertem, I. (2012). Bebeklik ve erken çocukluk döneminde kronik hastalıkların etkisi. *Bebek ve Ruh Sağlığı (0–4 yaş) Temel Kitabı* (Genel Yayın Yönetmeni: K.Karabekiroğlu). Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları.
- Gürsoy, F., Mercanoğlu, S. H. (2015). Akut ve kronik hastalığı olan çocuklar. Bütün Ayhan, A (Ed.), *Hasta Çocukların Gelişimi ve Eğitimi* içinde (2-26. ss.). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları. 1.Baskı. Ünite 1.
- Henning, P., Tomlinson, L., Rigden, S., Haycock, G., Chantler, C. (1988). Long term outcome of treatment of end stage renal failure. *Archives of Disease in Childhood*, 63(1), 3540.
- Inal Emiroglu, F. N., Pekcanlar Akay, A. (2008). Chronic illness, hospitalization and child. *Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty*, 22(2), 99–105.

- Karaaslan, T., Beyazıt, U., Bütün Ayhan, A. (2015). Gelişimsel dönemler açısından hasta çocuklar ve hastane ortamının düzenlenmesi. Bütün Ayhan, A (Ed.), *Hasta Çocukların Gelişimi ve Eğitimi* içinde (26-58. ss.). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları. 1.Baskı. Ünite 2.
- Karaaslan, T. (2016). Why are clinical and communication skills training essential while assessing, monitoring and supporting development?. *Journal of Inonu University Health Service Vocational School*, 4(2), 17-31.
- Kirzioglu, Z., Guney, G. (2019). Multidisciplinary approaches in childhood cancers. *Türkiye Klinikleri Pediatric Dentistry-Special Topics*, 5(1), 1-6.
- Kutlu, R., Civi, S., Boruban, M. C., Demir, A. (2011). Depression and the factors affecting the quality of life in cancer patients. *Selcuk Medical Journal*, 27(3), 149–153.
- Kutluk, T. (2006). Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 49, 11–15.
- Klassen, A., Strohm, S. J., Maurice Stam, H., Grootenhuis, M. A. (2009). Quality of life questionnaires for children with cancer and childhood cancer survivors: A review of the development of available measures. *Support Care Cancer*, 18(9), 1207–1217.
- Lashlee, M., O'hanlon Curry, J. (2007). Pediatric home chemotherapy: infusing “quality of life”. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 24(5), 294–298.
- Meeske, K A., Patel, S. K., Palmer, S. N., Nelson, M. B., Parow, A. M. (2007). Factors associated with health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, 49(3), 298–305.
- Muslu, L., Kolutek, R. (2018). Childhood cancers and health literacy. *The Journal of Current Pediatrics*, 16(3), 117–132.
- Oguzhan, M., Erden, G. (2012). Psychosocial problems in children with terminal and chronic illness and in their families and the importance of psychosocial intervention. *New Symposium Journal*, 50(3), 167–179.
- Özmete, E. (2018). Aile yaşam kalitesi. Tepeli, K., Durualp, E (Ed.), *Aile Yaşam Döngüsü* içinde (114-132. ss.). Ankara: Hedef CS Basın Yayın. Bölüm 5.

- Perim, A. (2007). *Trakya Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan hemşirelerin kaliteli yaşam algısının belirlenmesi*. (Yüksek lisans tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Peykerli, G. (2003). Ölümcül hastalıklarda psikolojik yaklaşım. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 25(4), 62–65.
- Russell, K. M., Hudson, M., Long, A., Phipps, S. (2006). Assessment of health-related quality of life in children with cancer. *American Cancer Society*, 106(10), 2267–2274.
- Sezgin, S., Ekinci, M., Okanlı, A. (2007). Psychosocial problems lifes the children with cancer and nursing approachs. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 24(3), 107–112.
- Tan, T. D., Franco, E. L. (2007). Diagnosis delays in childhood cancer. *Cancer*, 110, 703–713.
- Tas, F., Yilmaz, H. B. (2008). Quality of life concept in pediatric oncology patients. *Turkish Journal of Oncology*, 23(2), 104–107.
- Tastepe, T., Koksall Akyol, A. (2014). Analysis of views by child development specialists employed working in hospital on their work profession & environments. *Journal of Ankara Health Sciences*, 3(1–2–3), 29–54.
- Toros, F., Tot, S., Duzovali, O. (2002). Depression and anxiety levels of parents and children with chronic illness. *Turkish Journal of Clinical Psychiatry*, 5(4), 240–247.
- Ulutaş, A., Pekdoğan, S. (2019). Hasta çocukların ruhsal özellikleri. Emre, O., Ulutaş, A (Ed.), *Çocuk ve Hastane içinde* (145-159. ss.). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık. 1. Basım. Bölüm 9.
- Varni, J. W., Limbers, C. A., Burwinkle, T. M. (2007). Impaired healthrelated quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5, 43.
- Yagci Kupeli, B., Akyuz, C., Kupeli, S., Buyukpamukcu, M. (2012). Health-related quality of life in pediatric cancer survivors: a multifactorial assessment including parental factors. *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*, 34, 194–199.
- Yagci Kupeli, B., Kupeli, S. (2015). Childhood cancers and quality of life. *Archives Medical Review Journal*, 24(3), 368–389.

Yükselen, A., Savcı, F. (2018). Hastanede yatan çocuklar ve hastanede yatmanın gelişimsel etkileri. Bayhan, P., Artan, İ (Ed.), *Sağlık Kuruluşlarında Çocuk* içinde (54-72. ss.). Ankara: Hedef CS Basın Yayın. Bölüm 3.

CHAPTER 2

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**İzokinetik Kuvvet Ölçümü ve Spor (Alparslan İnce, Necdet
Apaydın)**

İzokinetik Kuvvet Ölçümü ve Spor

Alparslan İnce¹, Necdet Apaydın²

Ordu Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,

E-mail: aince@odu.edu.tr

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi,

E-mail: necdet_52@hotmail.com

1.Giriş

İzokinetik kelimesi sabit hız anlamı taşır ve izokinetik ölçümlerde sabit hızda yapılan ölçümlerdir. İzokinetik güç kavramı ise hızı önceden belirlenmiş ve sabit hale getirilmiş özel bir cihaz yardımı ile kas veya farklı kas gruplarının test esnasında uyguladığı maksimum güçtür. İzokinetik kasılma boyunca kasta gerçekleşen gerilim, belirlenmiş eklem açıklığının her açısında sabit hızda ve en yüksek düzeydedir. Ölçüm veya egzersiz esnasında kişi ne kadar kuvvet uygularsa dinamometrede kişiye aynı oranda direnç uygular. İzokinetik testlerde belirlenen değişik açısız hızlar sayesinde kasın kuvvet performansı ölçülebilmektedir. Açısız hızlar 10 ve 60 der/sn aralığında yavaş, 60 ve 180 der/sn aralığında orta, 180 ve 500 der/sn aralığında ise yüksek olarak değerlendirmeye alınır. 0 der/sn açısız hızda ise izometrik kuvvet ölçümü gerçekleştirilir. Düşük dereceli açısız hızlar bireylerin maksimal kuvvet özelliğinin incelenmesinde tercih edilir. Orta ve yüksek derecedeki açısız hızlar ise işlevsel olarak kas kuvveti kapasitesini değerlendirme olanağı verir (Dvir, 1996; Prentice, 2001; Baltzopoulos ve Brodie, 1989).

İzokinetik cihazlar ile kuvvet ölçümlerinin yanı sıra alt ve üst ekstremiteler için egzersizlerde gerçekleştirilebilir. Kas kuvveti gelişimi için en iyi yöntem, kasta yüksek gerilim meydana getirmek olarak kabul edildiğinde, izokinetik egzersizlerin izotonik egzersizlere oranla daha fazla gelişim sağlayacağı söylenebilir. İzometrik egzersizler ile karşılaştırıldığında ise yalnızca tek açıda kuvvetlendirme olmaz yani izokinetik kasılma anında, kaslara hareket açıklığının her açısında en yüksek kapasitede, dinamik bir yüklenme gerçekleştirildiğinden çok daha efektif bir güçlendirme yöntemidir. Kaslar, izokinetik egzersiz anında meydana gelebilecek ağırlı ve yorgunluğa adapte olur. Kasılma kuvveti ortaya çıkan ağırlının etkisiyle azaldığında, cihazın karşı direnci de azalacağı için egzersiz düşük şiddette sürdürülür (Barman, 1978).

2.Kuvvet

Kuvvet, sporcu performansına doğrudan etki eden önemli bir motor beceridir. Kasların, karşılaşılan bir direnç anında kasılabilmek ya da devam eden bu dirence karşı kasılmaya devam edebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Kas kasılması esnasında kasılmaya dahil olan kas gruplarının bir biri ile koordineli çalışmasının önemli olduğu bilinmektedir. İskelet kasları, kas içerisinde aksiyon potansiyeli başladığında bir biri ardına kasılmaya dahil olmaktadır. Kasın üretebildiği kuvvet miktarını etkileyen birçok sistem olduğu gibi yaş ve cinsiyetinde kuvvet özelliği üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir (Bompa, 2007; Blimkie, 1992).

2.1.Kuvvetin Sınıflandırılması

Kuvvet sınıflandırılırken farklı yazarlar farklı sınıflandırmalar yapmışlardır. Genel olarak bir sınıflandırma yapmak gerekirse tüm kuvvet türlerini aşağıdaki grafikte olduğu gibi sınıflandırılabiliriz.



Şekil 1. Kuvvet Türlerinin Genel Sınıflandırılması

Genel Kuvvet: Herhangi bir spor dalına göre değerlendirme yapılmadan, tüm kasların genel anlamda üretebildiği kuvvettir.

Özel Kuvvet: Spor branşının gereği olan ve o spor branşına özgü olarak açığa çıkarılabilen kuvvettir.

Maksimal Kuvvet: Sinir kas sisteminin istemli bir kasılma sonucu en yüksek seviyede kuvvet üretebilme yeteneğidir.

Çabuk Kuvvet: Sinir-kas sisteminin yüksek hızda ve çabuk bir şekilde direnç yenebilme yeteneğidir.

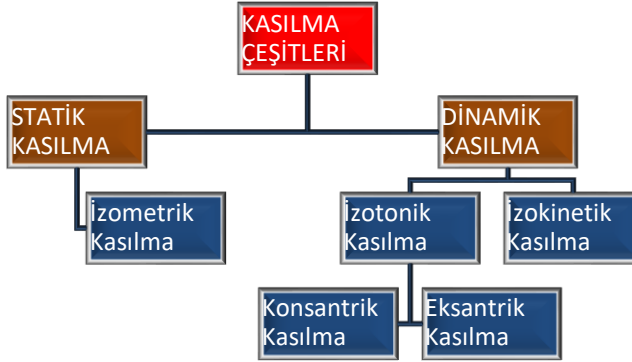
Kuvvette Devamlılık: Sinir-kas sisteminin sürekli kuvvet gerektiren durumlarda tekrarlı bir şekilde kuvvet üretebilme yeteneğidir.

Mutlak Kuvvet: Sporcunun vücut ağırlığı göz önünde bulundurulmadan uygulayabildiği en yüksek kuvvet miktarıdır.

Relatif (Görece) Kuvvet: Sporcunun uygulayabildiği en yüksek kuvvet miktarının, vücut ağırlığına veya yağsız vücut kütleline olan oranıdır.

$$\text{Relatif Kuvvet} = \frac{\text{Mutlak Kuvvet}}{\text{Vücut Ağırlığı}}$$

2.2.Kas Kasılma Çeşitleri



Şekil 2. Kas Kasılma Çeşitleri

İzometrik Kasılma

Kasın eklem açısında herhangi bir değişim olmadan kuvvet üretimi gerçekleştirdiği statik kasılma şekli olarak tanımlanmaktadır (Kenney ve ark., 2012).

İzotonik Kasılma

Hareket anında iskelet kasının boyunda meydana gelen uzama ve kısalmaya bağlı olarak konsantrik kasılma ve eksantrik kasılma başlıkları altında incelenmektedir.

Konsantrik Kasılma

Dinamik bir kasılma sırasında iskelet kasları dış direnci yenebilmek için kısalmaktadır. Leg-press hareketi gerçekleştirilirken itiş fazında quadriceps kasları kısalarak konsantrik kasılma gerçekleştirir (Porcari ve ark., 2015).

Eksantrik Kasılma

Kasılma anında kasın bağlantı noktalarının birbirinden uzaklaştığı yani kasın uzayarak kuvvet ürettiği kasılma şekli olarak tanımlanmaktadır. Eksantrik kasılma esnasında kaslar negatif yönlü iş yaparlar (McGinnis, 2013).

İzokinetik Kasılma

İzokinetik kasılma, eş/eşit hareket temeline dayanmaktadır. İzokinetik kasılma esnasında hareketin tamamı sabit/eşit hızda gerçekleştirilir. İzokinetik kasılma, özel dinamometreler kullanılarak gerçekleştirilebilen bir kasılma türüdür. İzokinetik dinamometre ile gerçekleştirilen her tekrarda teorik olarak maksimum kasılma gerçekleştirilebileceği söylenebilir.

Dinametreler $500^{\circ}/\text{sn}$ açısal hız değerine kadar çalışma gerçekleştirmeye olanak sağlamaktadır. Ölçüm veya egzersiz öncesinde çalışmak istenilen açısal hız belirlenir ve kişinin belirlenen sabit hızda çalışmayı gerçekleştirmesi sağlanır. Çoğu izokinetik sistemler yer çekimi etkisine karşı "gravity correction" isimli otomatik düzeltme prosedürünü barındırmaktadır. Yer çekimi etkisi yalnızca dikey düzlemde gerçekleştirilen ölçümler için önem arz etmektedir. (Kelly ve ark., 2005; Baltzopoulos ve Brodie, 1989; Baltzopoulos, 2008).



Şekil 3. İzokinetik Ölçüm Cihazı

2.3.İzokinetik Ölçümde Kullanılan Terimler

- Kuvvet: Newton
- Tork: Newton metre(Nm)
- Peak(Maksimal) Tork: Nm(Newton metre)
- Moment: Newton
- Açısal Hız: Der($^{\circ}$)/sn
- Dayanıklılık Endeksi: %
- Ortalama ve Maksimum Güç: Joule/sn
- Maksimum ve Total İş: Joule
- Azami İş: Joule

2.4.İzokinetik Dinamometreyi Oluşturan Cihaz ve Aparatlar

Bilgisayar: İzokinetik test veya egzersiz anında yapılması gereken tüm prosedürlerin başlatılması ve sonlandırılması, tercih edilen açısal hızın belirlenmesi, eklem hareket açıklığının belirlenmesi ve belirlenen parametrelere ait hesap işlemleri, karşılaştırma işlemleri ve oranlamalar bilgisayarda kurulu olan uygulama ile gerçekleştirilmektedir (Brown ve Whitehurst, 2000).

Dinamometre: İzokinetik ölçüm cihazında hangi tür kasılma tipinin gerçekleştirileceği, hız alternatifleri ve tork (döndürme momenti) ölçümünün gerçekleştirileceği temel parçadır (Brown ve Whitehurst, 2000).

Koltuk ve Aparatlar: İzokinetik ölçümü yapılacak olan ekstremiteler ve gövde segmentlerinin değerlendirilmesi esnasında oturan koltuk, farklı uzuvların ölçümü ve izokinetik egzersiz esnasında ihtiyaç duyulan parçalardır (Brown ve Whitehurst, 2000).

2.5. İzokinetik Testlerde Belirlenmesi Gereken Değişkenler

Açısal Hız: İzokinetik cihazlar ile yapılacak olan test veya antrenmanın amacına yönelik olarak açısal hız belirlenir. Açısal hızlar 10 ve 60 der/sn aralığında yavaş, 60 ve 180 der/sn aralığında orta, 180 ve 500 der/sn aralığında ise yüksek olarak değerlendirmeye alınmaktadır. İzokinetik cihazlarda 0 der/sn ile izometrik kasılmada gerçekleştirilebilir. Ölçümdeki amaç maksimal kas gücü (peak tork) ölçümü ise yavaş açısal hızlar, fonksiyonel bir test veya kas endüransı ölçümü ise orta veya yüksek açısal hızlar tercih edilmektedir. Açısal hız arttıkça uygulanabilen kuvvet miktarı azalır yani hız ve kuvvet birbirine ters orantılıdır.

Eklem Hareket Aralığı (ROM): Uygulanacak olan test veya egzersiz protokolü eklem aralığının tamamında gerçekleştirilebileceği gibi isteğe bağlı olarak yalnızca belirli bir hareket aralığında da gerçekleştirilmektedir. Test veya egzersiz programını tasarlayan kişinin amacına bağlıdır. İzokinetik cihazlar kişinin kuvvet üretiminin en zayıf olduğu eklem açılarında dahi maksimum bir yüklenmeye olanak sağlar.

Tekrar Sayısı: Ölçümlerde tekrar sayısı amaca yönelik olarak belirlenmektedir. Ölçümde amaç maksimal kas kuvvetini değerlendirmek ise düşük tekrar (<10), fonksiyonel bir ölçüm veya kas endüransı değerlendirmek ise daha yüksek sayıda tekrar (>20) uygulanmalıdır (Bendle, 1985).

Dinlenme Süresi: Parcell ve ark. (2002), protokol hazırlanırken her bir set bitimine 60 saniyelik dinlenme aralığı konulmasının uygun olduğunu belirtmişlerdir. Farklı açısal hızlar birbiri ardına ölçülüyor ise 1 dk, iki taraflı bir test gerçekleştiriliyor ise 3-5 dk dinlenme verilebilir. Aynı gün içerisinde çok sayıda eklem ölçülmesi yorgunluğa sebep olup test sonuçlarını etkileyeceğinden dolayı doğru bir uygulama değildir (Chan ve Maffulli, 1999).

Tork Limitleri: Test protokolü hazırlanırken tork limiti kişinin ulaşabileceği tork değerlerinden mutlaka yüksek belirlenmelidir. Eğer bu durum göz ardı edilir ise tork limiti aşıldığında, cihaz hareket paterninin temelini oluşturan ve test boyunca sürmesi gereken eş direnç özelliğini ortadan kaldırmaktadır (Brown ve Whitehurst, 2000).

Uygun Pozisyon: Ölçüm esnasında en rahat eklem hareketliliğine olanak sağlamak için eklemlerin rotasyon ekseninin konumu en iyi seviyede olmalıdır. Kişinin hareket esnasında rahat ve güvenli bir şekilde hareketi gerçekleştirebilmesine olanak sağlanmalıdır. Kişilerin ilk olarak baskın ve sağlam olan uzuvları test edilmelidir. Bu sayede kişi hareketin mekanik yapısını kavramış olur (Chan ve Maffulli, 1996).

2.6.İzokinetik Cihazlarla Ölçülebilen Eklem Hareketleri

Alt Ekstremitede Gerçekleştirilebilecek Ölçümler:

- Diz fleksiyon/ekstansiyonuna ait ölçümler
- Diz fleksiyon/ekstansiyonuna ait ölçümler (prone)
- Ayak bileği dorsal/plantar fleksiyonuna ait ölçümler
- Ayak bileği dorsal/plantar fleksiyonuna ait ölçümler (prone)
- Ayak bileği inversiyon/eversiyonuna ait ölçümler
- Tibia internal/eksternal rotasyonuna ait ölçümler
- Kalça abduksiyon/adduksiyona ait ölçümler
- Kalça fleksiyon/ekstansiyona ait ölçümler
- Kalça internal/eksternal rotasyonuna ait ölçümler

Üst Ekstremitede Gerçekleştirilebilecek Ölçümler:

- El bileği fleksiyon/ekstansiyonuna ait ölçümler
- El bileği radial/ulnar deviasyonuna ait ölçümler
- Önkol pronasyon/supinasyonuna ait ölçümler
- Dirsek fleksiyon/ekstansiyonuna ait ölçümler
- Omuz fleksiyon/ekstansiyonuna ait ölçümler
- Omuz abduksiyon/adduksiyonuna ait ölçümler
- Omuz internal/eksternal rotasyonuna ait ölçümler
- Omuz yatay abduksiyon/adduksiyonuna ait ölçümler

Gövde Ölçümleri:

- Gövde fleksiyon/ekstansiyonuna ait ölçümler

3.Sporla İzokinetik

Spor bilimleri alanında izokinetik kasılma günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Spor bilimciler ve fizyoterapistler, sakatlıkların önlenmesinde, sakatlıkların rehabilitasyon sürecinde ve antrenman amaçlı olarak izokinetik kasılmayı aktif olarak tercih etmekte. Aynı zamanda spor bilimcilerin izokinetik cihazları akademik çalışmalarda da kullandıkları bilinmektedir. İzokinetik kasılmanın sporda kullanım amaçları hakkında bir kategorizasyon yapmak gerekirse; sakatlıkların önlenmesi, sakatlıkların

rehabilitasyonu ve antrenman amaçlı olarak üç başlık altında sınıflandırılabilir.

Sakatlıkların Önlenmesi

İzokinetik ölçümlerde, kas gücü, kas kuvvet dengesi, agonist/antagonist oranı, konsantrik/eksantrik oranı, bilateral farklar ve kassal dayanıklılık gibi birçok değişken değerlendirilerek sporcuların zayıf yönleri ortaya çıkarılarak yeniden planlanan antrenman programları ile sporcuların yaşayabileceği sakatlıkların önüne geçilebilmektedir.

Sakatlıkların Rehabilitasyonu

Sporcularda sakatlık ya da cerrahi sonrası ciddi anlamda kas atrofisi ve eklem hareket kısıtlılığı gibi durumların ortaya çıktığı görülmektedir. Bu gibi durumlarda izokinetik cihazlar eklem hareket aralığını, kas gücünü, kassal dengesizlikleri gidermek ve spora dönüş sürecini hızlandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

İzokinetik cihazlar, sakatlık veya cerrahi sonrası erken dönemde kas ve eklem mobilizasyon özelliğini yeniden kazandırmak için kasta aktif bir kasılma olmadan pasif bir hareket gerçekleştirme olanağı sunan CPM (Continuous Passive Motion) protokolünde egzersiz imkânı sağlamaktadır.

Sakatlık sonrası rehabilitasyonda izokinetik antrenmanın uygulanabilmesi için aşağıdaki şartlar sağlanıyor olmalıdır;

- Ekstremiteler yardimsız olarak hareketi gerçekleştirebildiğinde veya yer çekimine karşı hareket edebildiğinde uygulamalara başlanmalıdır.
- Başlangıç aşamasında açısal hız yüksek belirlenmeli (180°/s gibi) daha sonra aşamalı bir şekilde azaltılmalıdır.
- Antrenman esnasında ve antrenman sonlandığında ağrı oluşmamalıdır. Ağrı ve eklemde sıvı birikimi (effüzyon) varsa uygulama sonlandırılmalıdır (Chan ve Maffulli, 1999).

Antrenman Amaçlı

İzokinetik ölçümler, sporcuların antrenman programları oluşturulurken kuvvet gelişimi noktasında amaca yönelik çalışmaları belirlemek için yol gösterici veriler sunmaktadır. Ölçümlerden elde edilen veriler ışığında sporculardaki kas kuvvet dengesi, agonist/antagonist oranı, konsantrik/eksantrik oranı, bilateral farklar ve kassal dayanıklılık özellikleri üzerine planlanan antrenman programları ile sporcunun kuvvet gelişimi doğru yönde ilerletilebilir.

İzokinetik cihazlar ile sporculara farklı açısal hızlarda çalışma imkânı sunulduğu için branşa özgü olarak çabuk kuvvet, maksimal kuvvet ya da kuvvette devamlılık becerilerini geliştirici egzersiz protokolleri de oluşturulabilmektedir.

4. İzokinetik Ölçüm Sonuçlarının Yorumlanması

İki Taraflı (Bilateral) Karşılaştırma:

İki ekstremitenin birbirine olan oranıdır. İki ekstremitte arasında %10-15 gibi kuvvet farkı görülmesi, orantısızlık(asimetri) belirtisi olarak kabul edilmektedir. İyi antrene olan bireylerde bu fark %10'un altındadır. Bilateral farkın yüksek olduğu bireylerde sakatlık geçmişi sorgulanmalıdır (Brown ve Whitehurst, 2000).

Agonist/Antagonist Oranların Karşılaştırması (Unilateral)

İzokinetik ölçümler sonucunda agonist/antagonist kas grupları arasındaki kuvvet farkları karşılaştırılabilir (Brown and Whitehurst, 2000).

Konsantrik/Eksantrik Oranların Karşılaştırılması

Birçok hareket, kasların konsantrik ve eksantrik kasılmalarının sonucunda gerçekleştirilmektedir. Kasın, konsantrik ve eksantrik kuvvet oranları karşılaştırıldığında, eksantrik kuvvet oranının konsantrik kuvvet oranından %30 daha yüksek çıkması beklenmektedir. Konsantrik/eksantrik kuvvet oranı sonuçları, ilgili eklemün instabilitesine dair önemli bilgiler verebilir (Brown ve Whitehurst, 2000).

Toplam Bacak veya Kol Kuvveti

İzokinetik ölçüm sonuçları ışığında ilgili uzuvdaki kinetik zincir ünitesinin toplam kuvveti hakkında bilgi sahibi olunabilir (Brown and Whitehurst, 2000).

Dayanıklılık Oranları

Dayanıklılık testi için açısız hız ve tekrar sayısı belirlenerek kas yorgunluğu ve toparlanma süresi değerlendirilebilir (Brown and Whitehurst, 2000).

İzokinetik Ölçümün Avantajları

- İzokinetik ölçümler, kas iskelet sisteminin kuvvet performansının rakamsal olarak ifade edilebilmesini ve değerlendirilebilmesini sağlamaktadır.
- Dinamometrenin uyguladığı direnç kişinin oluşturduğu kuvvete eşit olduğu için sporcu kasılma esnasında aşırı bir direnç ile karşılaşmaz ve bu durum sakatlık riskinin minime inmesine olanak sağlar.
- İzokinetik kasılma esnasında hareket açıklığının her noktasında kaslara en yüksek düzeyde yüklenme gerçekleştirilebilmesinden dolayı çok önemli bir kuvvet antrenmanı yöntemidir.
- Bilgisayar ekranındaki grafikler sayesinde kişiye motivasyon amaçlı görsel geri dönüt sağlanabilir.

- İzokinetik dinamometrelerin güvenilirlik ve geçerlilik oranı yüksektir (Tuncer, 2000; Andrews, 1998; Foran, 1985).

İzokinetik Ölçümün Dezavantajları

- İzokinetik cihazlar, pahalı sistemlerdir ve testler laboratuvar ortamında gerçekleştirilebilmektedir.
- Cihazın kullanımını bilen ve sonuçları yorumlayabilecek eğitimli kişilere ihtiyaç duyulmaktadır.
- Kişilerin teste hazırlanması ve farklı eklem bölgelerine yönelik farklı pozisyonların ayarlanması zaman kaybı yaşanmasına sebep olabilmektedir.
- Cihazların birden çok eklemi aynı anda çalıştıramaması dezavantaj sağlayabilmektedir.
- Ölçüm esnasında en yüksek performansı sergilemek kişilerin kendi inisiyatifindedir (Davies ve ark., 2006; Foran, 1985).

5. Referanslar

- Andrews RJ, Harrelson LG, Wilk EK. (1998). Physical Rehabilitation of the Injured Athlete 2th Edition. Philadelphia: W.B Saunders Company. 219-259.
- Baltzopoulos V. (2008). İzokinetik Dynamometry. Payton CJ, Bartlett RM (Ed.). Biomechanical Evaluation of Movement in Sport and Exercise. Milton Park: Routledge.
- Baltzopoulos V, Brodie DA.(1989). Isokinetik Dynamometry Applications and Limitations. *Sports Medicine*, 8(2), 101-116.
- Barman JN. (1978). Mechanical Kinesiology. ST. Louis: CV Mosby Company.
- Bendle SR. (1985). The Optimum Number of Repetitions To Be Used with Isokinetik Training Programs. Master of Science. College of Health, Physical Education and Recreation. University of Wisconsin. Wisconsin.
- Blimkie CJ. (1992). Resistance training during prand early puberty: efficacy, trainability, mechanisms, and persistance. *Can J Sport Sci*, 17(14), 264-267.
- Bompa TO. (2007). Antrenman Kuramı Ve Yöntemi. Ankara: Spor Yayınevi ve Kitabevi, 325-327.
- Brown LE, Whitehurst M. (2000) Isokinetics in Human Performance. Champaign: Human Kinetics.

- Chan KM, Maffulli N. (1999) Principles and Practice of Isokinetics in Sports Medicine and Rehabilitation. Champaign: Human Kinetics.
- Davies GJ, Durall CJ, Matheson JW. (2006). Isokinetic Testing and Exercise. Orthopaedic Physical Secrets. 2nd Ed. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, 215-224.
- Dvir, Z. ‘‘Isokinetics Muscle Testing Interpretation and Clinical Application’’ Churchill, Livingstone Edition, 1996, s.245-55.
- Foran B. (1985). Advantages and disadvantages of isokinetics, variable resistance and free weights. *National Strength & Conditioning Association Journal*, 7(1), 24-25.
- Kelly SB, Brown LE, Coburn JW, Zinder SM, Gardner LM, Nguyen D., (2007). The effect of single versus multiple sets on strength. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 21(4), 1003-1006.
- Kenney WL, Wilmore JH, Costil DL. (2012). Physiology of Sport and Exercise 5.Ed, Champaign: Human Kinetics.
- McGinnis PM. (2013). Biomechanics of Sport and Exercise 3.Ed, Champaign: Human Kinetics.
- Prentice EW. (2001). Techniques in Musculoskeletal Rehabilitation. New York: McGraw-Hill Edit, 153–167.
- Parcell CA, Sawyer RD, Tricoli VA, Chinevere TD. (2002). Minimum rest period for strength recovery during a common isokinetic testing protocol. *Med Sci Sport Exerc.* 34(6), 1018-1022.
- Porcari JP, Bryant CX, Comana F. (2015). Exercise Physiology: Foundations of Exercise Science, Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Tuncer S. (2000). Fonksiyonel Değerlendirmede İzokinetik Sistem Kullanımı. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 950-954.

CHAPTER 3

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Bireysel ve Takım Sporları Antrenörlerinin Pandemi
Sürecinde Sunmuş Oldukları Sportif Rekreasyon
Hizmetlerine İlişkin Görüşleri (Elif Aydın)**

Bireysel ve Takım Sporları Antrenörlerinin Pandemi Sürecinde Sunmuş Oldukları Sportif Rekreasyon Hizmetlerine İlişkin Görüşleri

Elif Aydın

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi
elifaydin@kmu.edu.tr*

Özet

Pandemi sürecinin bireysel ve toplumsal açıdan birçok olumsuz etkisi olmuş ve buna maruz kalınmıştır. Bireylerin yaşamsal döngüleri içerisinde gerçekleştirmiş oldukları rekreatif aktivitelerinin kısıtlanması ise bu etkilerin sadece bir tanesidir. Hatta bu süreçte bireyler açısından sportif rekreasyon aktivitesi sağlayan spor kulüpleri de faaliyetleri sonlandırmak zorunda kalmışlardır. Bu çalışmanın amacı, bireysel ve takım sporları antrenörlerinin, pandemi sürecinde sunmuş oldukları sportif rekreasyon hizmetlerine ilişkin görüşlerini tespit etmektir. Araştırmada, nitel araştırma yaklaşımı çerçevesinde olgu bilim araştırma deseni kullanılmıştır. Çalışmada betimsel analiz yaklaşımı benimsenmiş ve yarı yapılandırılmış görüşme tekniği kullanılmıştır. Görüşmeciler tarafından hazırlanan yedi adet soru katılımcılara sözel olarak yöneltilmiştir. Çalışma neticesinde takım sporlarında antrenman içeriklerinin sağlık önceliği dikkate alınarak bireysel antrenman şeklinde değiştirildiği ve bireysel gelişimin ön planda tutulduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tüm branşlarda mesafenin önemsendiği, kurslara katılım oranlarında gözle görülür bir azalmanın yaşandığı, süreçte branşa özgü panik ve güven gibi zıt duyguların varlığı, alana yönelik, kişisel yönden ve antrenmana yönelik önlemlerin uygulandığı ve sürece ilişkin alınması zorunlu olan önlemlerin takım sporlarında daha fazla dikkate alındığı ortaya konmuştur. Sürece ilişkin farklı ebeveyn görüşlerin olması ve sportif rekreasyon aktivitelerinin tüm antrenörler tarafından gerekli görülmesi ise araştırmanın diğer bulgularıdır. Sonuç olarak; pandemi sürecinde, kurs programı, katılım oranı, ebeveynlerin yaklaşımları, alınan önlemler, katılımcı davranışları, branşa özgü avantajlar ve dezavantajlar, katılım hususunda antrenör önerileri gibi ana temalar bireysel ve takım sporları açısından incelenmiş, ortak noktaların ve farklılıkların olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antrenör, Pandemi Süreci, Sportif Rekreasyon

Opinions of Individual and Team Sports Coaches on Sports Recreation Services Provided During the Pandemic Process

Abstract

The pandemic process has had many negative effects both individually and socially and individuals have been exposed to it. Restricting the recreational activities performed by individuals in their life cycle is only one of these effects. Sports clubs that provide sports recreation activities for individuals also had to terminate their activities in this process. The aim of this study is to determine the opinions of individual and team sports coaches regarding the sports recreation services they offered during the pandemic process. Phenomenology research design was used in the study within the framework of qualitative research approach. In the study, descriptive analysis approach was adopted and semi-structured interview technique was used. Seven questions prepared by the interviewer were asked verbally to the participants. As a result of the study, it was determined that training contents in team sports were changed as individual training taking health priority into consideration and personal development is prioritized. It is determined that distancing has been found to be important in all branches, noticeable decreasing has been seen in the participation rates in the courses, contrasting emotions such as panic and trust has been experienced in the process, measures have been taken for sports branch, individuals and trainings and mandatory measures has been taken into account more in team sports in the process. The other findings of the study are there are different parental views about the process and that sports recreation activities are deemed necessary by all coaches. As a result, main themes such as course program, participation rate, parents' attitudes, taken measures, participants' behaviors, specific advantages and disadvantages for sports branch, coach suggestions for participation to the courses were analysed in terms of individual and team sports and has been determined that there are common points and differences.

Key Words: *Coach, Pandemic Process, Sports Recreation*

Giriş

Pandemi; eski Yunancada pan (tüm) + demos (insanlar) anlamına gelir ve tüm dünyayı etkileyen salgın olarak tanımlanabilir (Dizer ve Demirpek, 2009). Ancak, enfeksiyondan korunma ve kontrol önlemlerini uygulayarak; enfeksiyonun toplumda yayılmasını azaltmak ve böylece pandeminin erken dönemlerinde enfekte olacak kişi sayısını ve pandemi nedeniyle ortaya çıkacak vakaları azaltmak mümkündür (TÜBA Covid-19 Pandemi

Değerlendirme Raporu, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılan ve pandemi olarak kabul edilen (Dindar Demiray ve Alkan Çeviker, 2020) salgın ile mücadele sürecinde hızlı etkin ve sık güncellenen kararlar hayata geçirilmiş, kamuda vatandaşların topluca bulunacağı ve bulaş riskinin artacağı ortamlara yönelik olasılıkları ortadan kaldıracı tedbirler alınmıştır. Bu bağlamda planlanmış sportif faaliyetler, her türlü bilimsel etkinlikler ile sanatsal faaliyetler de dondurularak ötelenmiş veya iptal edilmiştir (TÜBA Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu, 2020). Ayrıca okullarda eğitime ara verilmiş ve boş zamanların değerlendirildiği alanlarda tedbir amaçlı faaliyetler durdurulmuştur. Alınan bu önlemlerin ardından bireylerin evde kalma sürelerinin artması ile boş zamanlarını hangi faaliyetler ile değerlendirecekleri konusunda yönlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle okul çağındaki çocukları olan ebeveynlerin, çocukları ile birlikte evde kalmaları ve onlar ile birlikte dinlendirici, eğlendirici ve gelişme özelliği olan faaliyetler üretme konusunda yaşadıkları eksiklikler gözlemlenebilmektedir (Gümüşgöl ve Aydoğan, 2020).

Bununla birlikte, günümüzde rekreasyona duyulan ihtiyaç her alanda kendini göstermektedir. Bu ihtiyaç insanların yaptıkları en ağır işlerden sonra kendini gösterdiği gibi en hafif işleri gerçekleştirenlerde de kendini yenilemeye ihtiyacı olarak ortaya çıkmaktadır. Görülmektedir ki rekreasyon kavramına hayatın her alanında ve her yaş grubunda başvurulmaktadır (Toprak, Serçek, Özaltaş Serçek, 2014). Neumayers'a göre, rekreasyon kişinin bireysel ya da toplu olarak yaptığı etkinliklerdir. Kendi içinde özgürlük ve haz duygusu veren özelliğe sahiptir. Her iki halinde de, rekreasyonun bireyin duygusal, fiziksel ve sosyal yönden gelişmesinde önemli rolü vardır (Kaba 2009). Diğer bir deyişle rekreatif etkinlikler; yaratıcılığı geliştirme, kendini ifade etmeyi sağlama, yardımlaşma, paylaşma, iş birliği, başladığı işi bitirme konusunda kararlı olma, sorumluluk alma ve aldığı sorumluluğu yerine getirme, problem çözme, olaylar arasında neden sonuç ilişkisi kurma ve kas becerilerini geliştirme açısından önemlidir (Pala ve Kolayış, 2012). Rekreasyon fiziksel etkinlik sayesinde zihinsel olarak iyi oluşu da gerçekleştirmektedir. İyi olma kavramı, en uygun seviyedeki ruhsal deneyim ve işlevsellik durumunu ifade etmektedir. Günlük hayatta her bireyin ilgisini çeken bu durum yoğun bilimsel araştırmalara da konu olmaktadır (Keyes, Shmotkin, Ryff, 2002; Akt: Bayraktar ve Temel, 2020).

Rekreasyon dendiğinde genellikle insanların zihninde büyük oranda fiziksel aktivitelere dayalı sportif faaliyetler gelmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde sağlığı koruma amaçlı spor yapmanın ne denli etkili olduğunun keşfedilmesi, sporun bir yaşam tarzı olarak ele alınmasına neden olmuştur (Mengütaş, Demir ve Coşan, 2002). Rekreasyon aktiviteleri içinde temeli fiziksel egzersize veya çeşitli spor branşlarının rekreatif amaçlı uygulanmasına dayanan ve rekreasyon aktivitelerinin büyük bir bölümünü

oluşturan türüne sportif rekreasyon denmektedir (Zorba ve Bakır, 2004). Sportif rekreasyon aktiviteleri veya diğer bir deyişle rekreasyonel sporlar, çağımızda gittikçe popüler hale gelen ve yaygınlaşan bir boş zaman etkinliği olarak rekreasyonun büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Her kesime hitap etmesi, ulaşılabilirliğinin kolay olması, sağlıklı yaşam ve zinde kalma gibi olumlu nitelikler taşıması sportif rekreasyonun güçlü yanları arasındadır (Şahin ve Kocabulut, 2014).

Bu anlamda, sportif rekreasyon aktiviteleri hem bireysel hem de takım sporları şeklinde gerçekleştirilebilir. Bireysel sporlar bireyin, irade gelişimi, kendini aşma becerisi, kendisiyle mücadele etme ve özgüven kazanma gibi özelliklerini geliştirir. Takım sporları ise bireyin, sosyalleşme, insanlarla iyi iletişim kurma, birlikte kazanma ve kaybetme, ekip çalışması yapma ve yardımlaşma gibi özelliklerinin gelişmesine katkı sağlar (Salar, Hekim, Tokgöz, 2012). Genel olarak, sportif aktiviteler, bireyin kendi dar dünyasından kurtularak başka ortamlarda, başka kişilerden, inançlardan, düşüncelerden insanlar ile diyalog içinde bulunmasını, onlardan etkilenmesini ve onları etkilemesini sağlamaktadır. Bu yönü ile sporun, yeni dostluklar kurulmasına, pekiştirilmesine ve sosyal kaynaşmaya destek sağladığı söylenebilir (Çaha, 2000). Bütün bunların bireye kazandırılmasında, müsabaka ortamlarının yanı sıra, halka rekreatif anlamda da hizmet veren spor kulüpleri sportif rekreasyonun gerçekleştirilmesi noktasında önemli bir yere sahiptir. Sportif rekreasyon aktivitelerine pasif katılımı ortadan kaldıran ve aktif katılım gösteren bireyin yaşını, yeteneklerini ve ilgi alanlarını baz alan spor kulüpleri, günümüzde birçok ailenin de çocuklarını gönderdiği organizasyonlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Hem sportif aktivite imkânı sunan hem de amatörlüğü profesyonelliğe taşımada temel yapı taşı olan spor kulüpleri; antrenör, sporcu, aile, tesis, branş, bireysel ve toplumsal kazanımlar gibi birçok yönüyle ele alınabilir.

Bu çalışmanın amacı, sportif rekreasyon ile; bireylerin fiziksel, psikolojik ve sosyolojik gelişimlerini tamamlamaya destek sağlayan bireysel ve takım sporları antrenörlerinin, pandemi sürecinde sunmuş oldukları sportif rekreasyon hizmetlerine ilişkin görüşlerini tespit etmektir. Bu amaç doğrultusunda, pandemi süreci öncesine göre nelerin değiştiğinin, branşlara göre nasıl önlemler alındığının, bu süreçte sportif aktiviteye katılımın birey ve ebeveyn açısından ne ifade ettiğinin değerlendirmesini yapabilecek olan bireysel ve takım sporları antrenörlerinin görüşleri, pandemi sürecinde rekreasyonel sporlara katılıma ilişkin veri elde etme açısından önem kazanmaktadır.

Yöntem

Araştırmanın bu bölümünde; araştırma modeli, araştırma grubu, veri toplama yöntemi, veri toplama aracı, verilerin analizi, araştırmanın sınırlılıkları hakkında bilgiler yer almaktadır.

Araştırma Modeli

Bu çalışma, bireysel ve takım sporları antrenörlerinin, pandemi sürecinde sunmuş oldukları sportif rekreasyon hizmetlerine ilişkin görüşlerini tespit etmeyi amaçlayan nitel bir çalışmadır. Nitel araştırmaların temel karakteristiği, araştırma öznelerinin bakış açılarını, anlam dünyalarını ortaya koyma ve dünyayı araştırma öznelerinin gözleriyle görmedir (Kuş, 2012). Bu çalışmada, nitel araştırma yaklaşımı çerçevesinde olgu bilim araştırma deseni kullanılmıştır. Olgu bilim çalışmalarında genellikle bir olguya ilişkin bireysel algıların ortaya çıkarılması ve yorumlanması amaçlanır (Yıldırım ve Şimşek, 2008).

Araştırma Grubu

Araştırmanın çalışma grubunun belirlenmesinde amaçlı örneklem yöntemlerinden ölçüt örnekleme kullanılmıştır. Amaçlı örnekleme, keşfetmek, anlamak, iç gözü kazanmak istenildiği ve çoğu şeyin öğrenilebileceği bir çalışma grubu seçiminde kullanılan bir yöntemdir (Merriam, 2015). Bu bağlamda araştırma grubunun belirlenmesinde, pandemi süreci öncesinde ve süreç dâhilinde sportif hizmetlerine devam eden dört spor kulübü ve bünyesindeki bireysel ve takım sporlarından dört farklı branş ölçütleri temel alınmıştır.

Verileri Toplama Yöntemi

Bu çalışmada, veri toplama yöntemi olarak görüşme yöntemi kullanılmıştır. Verileri elde etmek için belirlenen yöntem doğrultusunda, pandemi sürecinde hizmet veren spor kulüpleri tespit edilerek, mevcut branş antrenörleriyle faaliyetlerine ilişkin görüşlerine yönelik bir görüşme yapılmıştır. Görüşmeler ilgili katılımcılarla randevu oluşturularak görev yaptıkları kulüpte gerçekleştirilmiştir. Yapılan görüşmeler katılımcıların onayı alındıktan sonra ses kayıt cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve bireysel olarak ele alındığında ortalama 45-60 dakika arasında sürmüştür.

Veri Toplama Aracı

Araştırmada katılımcılara yöneltilecek olan yarı yapılandırılmış görüşme formatında hazırlanan sorular, öncelikle araştırmanın çalışma grubuna dâhil edilmeyen bir antrenöre yöneltilmiş, elde edilen sonuçlara göre soruların açık ve anlaşılır olduğu görülmüştür. Görüşme formu hazırlanırken, verilerin toplanmasında sorulan sorular, pandemi süreci kapsamında da verilen sportif hizmetlerin, bu süreç dâhilinde nasıl yürütüldüğünü, süreç öncesine göre mevcut durumun her hangi bir farklılık yaratıp yaratmadığını, bu sürece dair vermiş oldukları hizmet kapsamında her hangi bir önlem alıp almadıklarını ve tüm bu boyutlarda antrenörlerin sürece dair bakış açılarını tespit edebilmek amacıyla hazırlanmış olan soruların güvenilirliği ve geçerliliği ile ilgili, rekreasyon alanında uzman iki doçent ve bir profesörün görüşüne başvurulmuştur. Uzman görüşleri neticesinde, hazırlanan görüşme formu pandemi sürecine dair kurs programı, katılım oranı, ebeveynlerin yaklaşımları, alınan önlemler, katılımcı davranışları, branşa özgü avantajlar ve dezavantajlar, katılım hususunda ebeveynlere iletmek istenilenlerle ilgili farklı konu başlıkları altında yedi sorudan oluşturulmuştur. Yarı yapılandırılmış görüşme formatında hazırlanan sorular, katılımcıların görüşlerini tam olarak ifade edebilmelerine olanak sağlayacak şekilde katılımcılara yöneltilmiştir.

Verilerin Analizi

Araştırma verilerinin çözümlemesinde betimsel analiz tekniği kullanılmıştır. Betimsel analizde, elde edilen veriler, daha önceden belirlenen temalara göre özetlenir ve yorumlanır. Görüşülen ya da gözlenen bireylerin görüşlerinin çarpıcı bir biçimde yansıtmak amacıyla doğrudan alıntılara yer verilir (Yıldırım ve Şimşek, 2011). Araştırmada her bir soruya verilen yanıtlar bilgisayar ortamına aktarılmış ve metne dönüştürülerek dökümü yapılmıştır. Katılımcılar ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler kodlanmadan önce iki araştırmacı tarafından verilerin dökümü okunmuştur ve görüşme sorularına paralel olarak temalar oluşturulmuştur. Her bir görüşme sorusuna ait katılımcının yanıtları, oluşturulan temaların altına yazılıp görüşme kodlama anahtarı oluşturulmuştur. Alıntılara yer verilirken katılımcıların kişisel bilgileri yerine (A1, A2, A3, A4) şeklinde kodlar kullanılmıştır.

Geçerlik ve güvenilirlik kavramları nicel araştırmalara özgü kavramlar niteliğinde olup, nitel araştırmaların temel ilkeleri ve temel paradigması ile çelişmekte (Mills, 2003) olduğu görüşü benimsenmiş ve bu araştırmada geçerlik ve güvenilirlik kavramları yerine inandırıcılık, aktarılabirlik, tutarlılık ve teyit edilebilirlik kavramlarının kullanılması tercih edilmiştir. Araştırmada inandırıcılığı sağlama noktasında araştırmacının da objektifliği ortaya koymak için tüm katılımcılarla yapılan görüşmeler ses kayıt cihazı

kullanılarak kayıt altına alınmıştır. Ayrıca görüşmeden elde edilen dokümanlar katılımcılara ulaştırılarak katılımcı onayı alınmıştır. Aktarılabirliği gerçekleştirme de araştırmanın her basamağı yöntemi oluşturan alt boyutlar çerçevesinde ayrıntılı bir betimleme yapılarak açıklanmıştır. Araştırmanın tutarlılığını artırmak için çalışmada elde edilen bulgular yorum yapılmadan sunulmuştur. Ayrıca, rekreasyon eğitimleri ve tecrübeleri ile alan hakkında edinilmiş olan bilgilerin sabitlik göstermesi ve bu sebeple aynı bakış açısında değerlendirilecek olması nedeniyle araştırmadan elde edilen verilerin farklı rekreasyon uzmanlarınca değerlendirilmesi neticesinde benzer sonuçlara ulaşılabilme durumu gerçekleşmiştir. Araştırmanın verilerinin sonuçlarla tutarlılığı durumu alandan uzman kişilerin görüşleri alınarak doğrulanmış ve araştırmanın teyidi aşaması gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada, Karaman ilinde pandemi sürecinde sportif faaliyetlerine devam eden spor kulüpleri tercih edilmiş bu süreç dâhilinde hizmet vermeyen spor kulüpleri araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır. Çalışmaya sadece dört branşın dâhil edilmesi ise; yine spor kulübünün pandemi sürecindeki aktif olarak verdiği hizmet kapsamında sunmuş oldukları branşların mevcudiyetine göre karar verilmesinden kaynaklanmaktadır.

Bulgular

Araştırmada elde edilen verilerin analizi sonucunda bulgular ana tema altında yedi kategoride sunulmuştur.

Tablo 1: Görüşme sorusu: “Pandemi süreci ve öncesi ele alındığında kurs program içeriğinizde teknik açıdan ne tür farklılıklar gerçekleştirdiniz?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Programdaki Teknik Farklılıklar	Antrenman planı	Bireysel tercih		A1, A4
		Bireysel gelişim		A1
		Teknik		A1
		Süreç önceliği		A1
	Antrenman çeşidi	Yeni metotlar		A4
		Komut verme	A3	
		Değişiklik olmaması	A2	
		Mesafeli antrenman	A3	A4

“Pandemi süreci öncesinde antrenmanlarımızı planlarken tüm sezon planlaması yapabiliyorduk. 1x0, 2x0, 3x0, 4x0 ve 5x0 antrenmanların yanında 1x1, 2x2, 3x3, 4x4, 5x5 çalışmalar planlayabiliyorduk. Pandemi süreci boyunca antrenmanlarımızda sadece bireysel ve teknik antrenmanlara ağırlık verebiliyoruz. Pandemi öncesinde müsabık gruplarımıza teknik antrenmanların yanında taktik antrenmanlar veriyorduk. Pandemi sürecinde ne yazık ki ligler ve altyapı faaliyetleri yapılamayacağından dolayı taktik antrenmanlara girmiyoruz. Pandemi öncesinde antrenman planlaması yaparken takım içinde planlamalar yapıyorduk. Pandemi süreci içerisinde tüm sporcumuzu bireysel olarak düşünüp antrenman içerisinde bireysel gelişime yönelik teknik antrenmanlar planlıyoruz.” (A1, 23.08.2020)

Tablo 2: Görüşme sorusu: “Pandemi sürecinin kurslarınıza katılım oranı üzerindeki etkileri nelerdir?”

Te ma	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Katılım Oranı	Etkilenme durumu	Artış	A2	
			A3	
		Azalış		A1
				A4
	Verilen tepki	Panik	A3	
		İlgi ve güven	A2	

“Pandemi süreci öğrenci gruplarım üzerinde çok ciddi azalmalara neden olup, neredeyse bu azalma %70-80 civarında olmuştur. Özellikle yüzme branşı baz alındığı zaman antrenörle sporcu arasında bire bir temas olduğu için aileler bu durumundan ister istemez panik olup çocuklarının bu dönemde yüzme faaliyetine gitmesine sıcak bakmamışlardır.” (A3, 12.09.2020)

Tablo 3: Görüşme sorusu: “Kurs içeriğinizde pandemi sürecine ilişki almış olduğunuz önlemler nelerdir?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Süreçe ilişkin önlemler	Alana yönelik önlemler	Seyirci sınırlaması	A3	A1, A4
		Kullanım engeli	A3	A4
		Dezenfektasyon	A2	A1, A4
		Kullanılan tesis		A1
		Bilgilendirme levhaları		A1
	Kişisel yönden önlemler	Ateş ölçümü		A1, A4
		Dezenfektan	A2,	A4
		Mesafe	A2	A1, A4
		Maske		A1, A4
		HES Kodu		A1, A4
	Antrenmana yönelik	Kontrollü katılım	A3	A1
		Temastan kaçınma		A1, A4

“Tesisin içine velilerin girmesi kesinlikle yasaktır. Soyunma odalarına giriş yasaktır. Sporcular antrenman kıyafetlerini evde giyerek antrenmana hazır bir şekilde gelecektir. Antrenmana gelmeden önce mümkünse toplu taşıma araçları kalabalık yerlerden uzak durmalı, sosyal mesafe kurallarına uymalı ve maskeli bir şekilde antrenmana gelinmelidir. Tesise giriş yapan oyuncunun öncelikle ateş ölçümü yapıp değerlendirilecektir. Ateş ölçümü yapılan sporcunun ellerini sabun ile yıkayıp ardından dezenfektan ile sterilizasyonunu sağlayacak ve sahaya giriş sağlanacaktır. Antrenman küçük gruplar halinde yapılacaktır. Antrenman öncesinde ve sonrasında toplar ve diğer antrenman malzemeleri steril edilecektir. Antrenörler sahada maskelerini aktif olarak takacaktır. Antrenman içindeki sporcular sosyal mesafeye dikkat ederek fiziksel temas olmayacaktır. Her bir sporcu kendisine verilen top ile çalışmasını sürdürecektir. Sporcular antrenman öncesi kendi sularını kendisi getirip antrenman sonrası boş su şişesi çöpe atılacaktır. Antrenman öncesi ve sonrası sporcuların sosyal mesafeye uyması gerekmektedir. Antrenman sonrası her sporcu tekrardan ellerini sabun ile yıkayıp dezenfektan ile steril hale getirecektir. Antrenman sonrası sporcular kişisel havlusu ile kurulacaktır.” (A4, 10.09.2020)

Tablo 4: Görüşme sorusu: “Çocuklarının pandemi sürecinde kurslarınıza katılımları ile ilgili ebeveynlerin yaklaşımları ne yönde olmuştur?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Ebeveyn Yaklaşımı	Olumlu bakış açısı	Temassızlık	A2	
		İlgi ve istek	A2	A1
		Önlem		A1, A4
	Olumsuz bakış açısı	Endişe	A3	A1
		Sağlık problemi	A3	
		Risk	A3	

“Pandemiden dolayı derslerimizin birebir olması, öğrencinin kendi malzemesini kullanması, mesafenin geniş, temasın neredeyse hiç olmaması, ailelerin çocuklarını takım sporlarından alıp bireysel sporlara yönlendirdiklerine şahit olduk. Çocukların pandemi süresince sürekli evde kalmaları, okula gidememeleri, uzun süre hareketsiz kalmalarından dolayı, arkadaşları ile yüz yüze görüşememeleri, çocuklarda psikolojik sorunlar yaratmıştır. Pandemi süresince çocukların evde bilgisayar ve telefon ile çok fazla ilgilenmeleri aileleri oldukça üzümüştür. Bu da bizim gibi bireysel kurs veren mesafe, ekipman ve temastan dolayı aileler tarafından oldukça ilgi görmüştür.” (A2, 22.08.2020)

Tablo 5: Görüşme sorusu: “Kurs esnasında katılımcıların davranışlarında bu sürece ilişkin farklılıklar gözlemliyor musunuz?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Katılımcı Davranışı	Fiziksel yönden farklılıklar	Sosyal mesafe		A1, A4
		Maske		A4
		Dezenfektan		A4
		Performans düşüklüğü	A2	
	Duygusal yönden farklılıklar	İsteklilik	A2	A1
		Agresiflik	A2	
		Farkındalık isteği	A3	

“Süreç içerisinde birçok farklılık gözlemledik. Süreç doğrultusunda sosyal mesafe kuralı, maske takma ve dezenfektan kullanımı ile gözle görülmüş değişiklik olduğunu gözlemledik.” (A4, 10.09.2020)

Tablo 6: Görüşme sorusu: “Bu süreç içerisinde sunmuş olduğunuz takım/bireysel sportif rekreasyon etkinliklerinin avantaj ve varsa dezavantajları sizce nelerdir?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Etkinlik Durumu	Olumlu yönden değerlendirme	Katılımcı artışı	A2	
		Bireysel gelişim	A3	A1, A4
	Olumsuz yönden değerlendirme	Antrenman değişikliği		A1
		Program engeli		A1

“Bu süreçte takım sporlarında mesafe, temas fazla olduğundan dolayı bireysel sporların önemi ve ilgisi artı pandemi döneminin bize olumlu yönde kursiyer sayısında artış, temas olmaması ve mesafenin çok fazla olması bizim için büyük avantaj olmuştur.” (A2, 22.08.2020)

Tablo 7: Görüşme sorusu: “Pandemi sürecinde çocukların bireysel/takım sportif rekreasyon aktivitelerine katılımı hususunda ebeveynlere neler söylemek istersiniz?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	
			Bireysel	Takım
Aktivite Katılımında Antrenör Önerileri	Sporcu kazanımları	Hastalıktan korunma	A2	A4
		Fiziksel gelişim	A2, A3	
		Kişisel gelişim	A2	
		Beklentilerin karşılanması	A3	A4
	Süreçe ilişkin tavsiyeler	Sporun gerekliliği	A2, A3	A1, A4
		Rol model olma	A2	
		Dijital önlem		A1

“Zor bir süreçten geçmekteyiz. Tüm velilerimizin kaygılarını anlıyoruz ve hak veriyoruz. Yalnız unutulmamalıdır ki çocuklarımız her gün bilgisayar karşısında vakit geçirmektedirler. Gerek online ders gerekse oyun oynayarak günlük ortalama 8 saat bilgisayar karşısında kalmaktadırlar. Lütfen dikkatli olalım haklısınız sağlık önemli ama diğer taraftan çocuklarımızı kaybetmek üzereyiz. Önlemlerin sizce yeterli olduğunu düşündüğünüz sportif faaliyetlere çocuklarınızı göndermenizi tavsiye ediyorum. Bu çocuklar bizim geleceğimiz asosyal sadece bilgisayar karşısında konuşabilen, obez, kendini

ifade edemeyen çocuklar ne yazık ki bizleri gelecekte beklemektedir.” (A1, 23.08.2020)

Tartışma Ve Sonuç

Bireysel ve takım sporlarında pandemi sürecinde öncesine göre kurs programlarında teknik farklılıkların olup olmadığına ilişkin antrenör görüşleri çerçevesinde, antrenman planlarında değişikliklerin yapıldığı bu değişikliklerin takım sporlarında da bireysel antrenman şeklinde olduğu ve bireysel gelişime yönelik farklı antrenman planlarının gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. Bu süreçte hem bireysel hem de takım sporlarındaki antrenman planı sağlık önceliği bakımından değiştirilmiş ve temasın olabildiğince aza indirgenmesi sağlanmıştır. Böylelikle sporcuların sağlık kapsamında olumsuz bir durumla karşı karşıya kalınmasının amaç edinildiği düşünülmektedir. Sürecin antrenman çeşidine olan etkisi de birçok alt boyutta ele alınmıştır. Hem bireysel hem de takım sporlarında antrenman çeşidindeki tek ortak farklılık mesafeli antrenmanın yapılması olarak ortaya konmuştur. Bunun nedeni olarak bireysel sporlarda da takım sporlarında da antrenman sırasında sporcuya temasın olabilmesi ve bunun getirisinin doğuracağı olumsuz etmenleri ortadan kaldırmak adına mesafenin önemsendiği söylenebilir. Elde edilen veriler kapsamında bireysel sporların birisinde antrenman çeşidinde değişiklik gereği duyulmadığı, takım sporlarının birisinde de bu sürecin kendilerini geliştirme fırsatı yarattığı yönünde görüş bildirilmiştir. Bireysel spordaki antrenman çeşidinde değişiklik yapılmamasının nedeni olarak branşın özelliğinden kaynaklandığı düşünülürken takım sporlarındaki olumlu değerlendirmenin ise farklı antrenman metotlarının denenmesiyle mevcut programa farklı bir bakış açısı getirmesinin kendilerine olumlu olarak katkı sağladığı düşüncesinden kaynaklandığı söylenebilir. Ayrıca uygulanan yeni metotların yanı sıra teknik antrenmanların tercih edildiği de elde edilen bir diğer bulgudur. Takım sporları bazında düşünüldüğünde, pandemi süreci kapsamında sporcuların müsabaka ortamında bulunma durumlarının olamamasından ötürü diğer bir antrenman çeşidi olan taktik antrenmanlarına ihtiyaç duyulmamasının beklenen bir sonuç olduğu ifade edilebilir.

Pandemi sürecinden etkilenme noktasında bireysel ve takım sporları bazında mevcut kurslara katılım durumunda büyük oranda azalış olduğu bunun yanı sıra bireysel sporlardan birinde de tam tersi artış gözlemlendiği antrenör görüşleri sonucunda tespit edilmiştir. Bu durumun, Covid-19 virüsünün neden olduğu salgın ile mücadele kapsamında gerek ilgili kurumların aldıkları tedbirler kapsamında gerekse mevcut birçok faaliyet gibi sportif faaliyetlerinde bu süreçte önlem ve bulaş riskini ortadan kaldırmak amacıyla iptal edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Artış-azalış durumuna ek olarak elde edilen bir diğer bulguda sürece ilişkin verilen tepkiler noktasında belirlenmiştir. Buna göre verilen tepkilerde bireysel sporlarda hizmet veren antrenörlerin yorumları ön planda yer almaktadır. Her ikisi de bireysel bir spor branşı olmasına karşın, birbirinden oldukça zıt yönde tepkilerin mevcudiyeti dikkat çekicidir. Bir branşta katılıma karşı verilen tepki panik durumuyla ifade edilirken diğer bir bireysel branşta ise tepki ilgi ve güven şeklinde ifade edilmiştir. Covid-19 virüsünün öksürme, hapşırma, konuşmayla yayılan damlacıkların solunması veya virüs bulunan yüzeylere dokunduktan sonra ellerin burun, ağız ve göze götürülmesi yoluyla bulaştığı göz önüne alındığında, temas gerektiren ve gerekli mesafenin korunamayacağı söz konusu olduğundan branşların birinde panik durumunun oluştuğu, diğer bireysel branşta ise; gerçekleşen antrenmanların gerekli sosyal mesafeden daha fazla bir mesafeyle gerçekleştirilmesinden ve temasın olmayışından dolayı, aileler ve sporcular nezdinde güvenli ve rahat bir ortamın oluştuğu düşüncesi bu farklılığın nedeni olarak açıklanabilir.

Bireysel ve takım sporlarında sürece ilişkin önlemler; alana yönelik, kişisel yönden ve antrenmana yönelik önlemler şeklinde kategorize edilmiştir. Alanla ilgili önlemlerde seyirci sınırlaması, tesisteki alanlarda kullanım kısıtlaması ve dezenfektasyon yapılması bireysel ve takım sporları açısından ortak şekilde uygulanırken, antrenman salon sayısının azaltılması ve süreçle ilgili bilgilendirme levhaları takım sporunda önlem olarak uygulanmıştır. Gerek bireysel gerekse takım sporlarında kurs saatlerinin gerçekleştirildiği alanlarda branşa özel olarak önlemlerin alındığı söylenebilir. Bireysel sporlardan bir tanesinde kişisel yönden herhangi bir önlem bildirilmezken takım sporlarında ateş ölçümü, mesafe, maske ve HES kodu yoluyla alınan önlemlerin daha ön planda tutulduğu tespit edilmiştir. Bu durumun takım sporlarındaki kurslara katılan katılımcı sayısının fazlalığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kişisel önlemlere ek olarak antrenmana yönelik olarak alınan önlemler birbirini destekler nitelikte olup katılımın kontrollü olarak sağlanmasının ve temastan kaçınılmasının takım sporlarında daha önemli tutulması ise beklenen bir sonuçtur.

Antrenörlerle yapılan görüşmeler neticesinde, kurslara çocuklarının katılımı hususunda farklı ebeveyn yaklaşımlarının olduğu tespit edilmiştir. Olumlu ve olumsuz yönde oluşan bakış açıları hem bireysel hem de takım sporları için söz konusu olmuştur. Gerekli önlemlerin alınmasının olumlu yönde sahip olunan ebeveyn bakış açısında takım sporları için daha önemli olduğu, olumsuz ebeveyn yaklaşımında ise endişe duyulmasının hem bireysel hem de takım sporları için ortak paydayı oluşturduğu elde edilen diğer bulgulardır. Salgının olumsuz sonuçları bu çalışmanın yapıldığı dönemde ileri düzeyde olsa da ebeveynlerin çocukları adına iki farklı yaklaşım içerisinde olmaları beklenen bir durumdur. Temassızlığa ve gerekli önlemlerin alınmasına yönelik beklentilerin yanında sportif faaliyetlere

çocuklarının katılımı noktasında isteklilik duyan ebeveynlere karşı endişe, risk ve oluşabilecek sağlık sorunları nedeniyle de bu tür faaliyetlerin gerçekleştirilmesine karşı olan ebeveynlerin varlığı söz konusudur. Bu durumun nedeni olarak, sürecin olumsuzluklarından ve her türlü probleme rağmen bireylerin normalleşme isteğinden kaynaklı olabileceği ifade edilebilir.

Pandemi sürecinde antrenmanlara katılan sporcuların davranışlarındaki farklılıklara ilişkin antrenör görüşlerine göre; fiziksel ve duygusal yönden farklılıklar gözlemlendiği tespit edilmiştir. Sosyal mesafe, maske, dezenfektan kullanımı takım sporlarında görülen davranış değişikliği olup, bu farklılık bireysel spor açısından sporcuların performansına olumsuzluk şeklinde yansımıştır. Sürece ilişkin alınması zorunlu olan önlemlerin takım sporlarında daha fazla dikkate alınmasının ve bunun davranış olarak uygulanmasının nedeni olarak, bireysel sporlardaki branşlara nazaran takım sporlarındaki sayı üstünlüğünün bulaş riskini daha fazla artırma olasılığı noktasında bilinçli olduğu ve sporcuların sahip olduğu disiplin ve kurallara uyma konusunda daha istekli oldukları düşüncesi gösterilebilir. Pandeminin ilk aşamalarında kursa katılımın kısıtlanması antrenörlere göre sporcuların performansına eksi yönde etki yapmış buda kursa katılan sporculara agresiflik olarak yansımıştır. Pandemi döneminde boş zamanların değerlendirildiği sportif faaliyetler durdurulmuş ve bu önlemler çerçevesinde evde kalma zorunlu hale getirilmiştir. Salgının sonucunda kaygı ve korku halinin bireylerin yaşam kalitesini etkilediği ve bu durumu bireylerin normalleşme sürecinde de hissetmeye devam ettiği bunun sonucunda da duygusal yönden olumsuz tepkiler verdikleri varsayılmaktadır.

Süreç içerisinde sunulan bireysel ve takım sportif rekreasyon etkinlik durumuna antrenörler olumlu ve olumsuz yönden değerlendirme sunmuşlardır. Hem bireysel hem de takım sporları antrenörlerinin tamamı olumlu yönden bir değerlendirme yaparken olumsuz yönden görüş bildiren sadece takım sporlarından birisi olmuştur. Antrenörlerin tamamına yakını bu sürecin bireysel gelişime katkı sağladığını savunmuştur. Katılımcı artışı noktasında olumlu yönden değerlendirme ile antrenmanın içeriğiyle ilgili değişikliklerin yapılma zorunluluğuna ilişkin olumsuz yönden değerlendirme elde edilen diğer bulgulardır. Bu süreçte avantaj ve dezavantajların görüş olarak bir arada sunulması, branşlara ait mevcut durumun farklı açılardan ele alındığını düşündürmektedir.

Antrenörlerin pandemi sürecinde çocukların bireysel ve takım sportif rekreasyon aktivitelerine katılımı konusunda ebeveynlere iletmek istedikleri öneriler kazanım ve tavsiye olarak iki kategoride toplanmıştır. Bu doğrultuda sürece ilişkin tavsiyeleri bireysel ve takım sporları bazında tüm antrenörler öneri olarak ebeveynlere sunarken, sporcu kazanımları noktasında da görüş birliğinin sağlandığı tespit edilmiştir. Öneri kapsamında özellikle sporun gerekliliği tüm antrenörler tarafından tavsiye edilen tek öneri şeklinde dikkat

çekmektedir. Bunun nedeni olarak, ister bireysel ister takım sporlarına ait bir branş olsun, bireylerin yaşam döngüleri içerisinde her daim sporun var olması gerekliliği ve sportif rekreasyon aktivitelerinin salgın dönemi gibi geçici bir durumdan ibaret olmadığı ve sporcu kazanımlarını da kapsayacak şekilde bireylerin gelişimlerine son derece önemli katkıları olduğu konusunda antrenörlerin farkındalıklarının yüksek olduğu ifade edilebilir. Türkmen ve Özarsı (2020) da çalışmasında; sporun, sadece sosyo-ekonomik bir değer olarak değil aynı zamanda sağlık ekosisteminin önemli bir bileşeni olarak da pozitif ayrımcılık görmeyi hak ettiğini ifade etmişlerdir.

Pandemi sürecinde spor kulüpleri tarafından sunulan sportif rekreasyon hizmetleri, bireysel ve takım sporları bakımından ele alınmış ve süreç öncesine göre salgın döneminde hizmet farklılıkları tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışma neticesinde takım sporlarında da antrenman içeriklerinin sağlık önceliği dikkate alınarak bireysel antrenman bazlı değiştirildiği ve bireysel gelişimin ön planda tutulduğu, tüm branşlarda mesafenin önemsendiği, kurslara katılım oranlarında gözle görülür bir azalmanın yaşandığı, süreçte branşa özgü panik ve güven gibi zıt duyguların varlığı, alana yönelik, kişisel yönden ve antrenmana yönelik önlemlerin uygulandığı ve sürece ilişkin alınması zorunlu olan önlemlerin takım sporlarında daha fazla dikkate alındığı ortaya konmuştur. Sürece ilişkin farklı ebeveyn görüşlerin olması ve sportif rekreasyon aktivitelerinin tüm antrenörler tarafından gerekli görülmesi ise araştırmanın diğer bulgularıdır. Sonuç olarak; pandemi sürecinde, kurs programı, katılım oranı, ebeveynlerin yaklaşımları, alınan önlemler, katılımcı davranışları, branşa özgü avantajlar ve dezavantajlar, katılım hususunda antrenör önerileri gibi ana temalar bireysel ve takım sporları açısından incelenmiş, ortak noktaların ve farklılıkların olduğu tespit edilmiştir.

Referanslar

- Bayraktar, K.S., Temel, V. (2020). The Effect Of Social Well-Being Of Coaches To The Psychological. *The Journal of International Social Research*, 13/ 69.
- Çaha, Ö. (2000). Spora Yaslanarak Bir Nefes Alma. Ankara: Beta Yayıncılık.
- Dindar Demiray E.K., Alkan Çeviker S. (2020). COVID-19: Aşı ve Toplumsal Korunma, *J Biotechnol and Strategic Health Res.*, 1(Özel Sayı).
- Dizer, U., Demirpek, U. (2009). Pandemilerde Kan Hizmetleri, *İnfeksiyon Dergisi*, 23(1).

- Gümüşgil, O., Aydoğan, R. (2020). Yeni Tip Koronavirüs-Covid 19 Kaynaklı Evde Geçirilen Boş Zamanların Ev İçi Rekreatif Oyunlar ile Değerlendirilmesi, Spor Eğitim Dergisi, 4(1).
- Kaba, İ. C. (2009). Türkiye'deki Üniversitelerde Kampüs Rekreasyonu'nun Mevcut Durumu ve Kampüs Rekreasyon Modellemesi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Kuş, E. (2012), Nicel-nitel araştırma teknikleri, Ankara: Anı Yayıncılık.
- Mengütay S., Demir, A., Coşan, F. (2002): Olimpiyatlar İçin Sporcu Kaynağı Projesi, Türkiye'de Çocukların Spora Yönlendirilmesinde Uygulama Modeli, Temel Spor Eğitimi. (1.Baskı) İstanbul Olimpiyat Oyunları Hazırlık ve Düzenleme Kurulu, Eğitim Yayınları No:2.
- Merriam, S.B. (2015). Nitel araştırma desen ve uygulama için bir rehber. S. Turan (Çev.). Ankara: Nobel Yayın.
- Pala, A., Kolayış, H. (2012). Farklı Bölgelere Göre 11-15 Yaş Grubu Çocukların Rekreatif Faaliyetlerinin Karşılaştırılması, Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi, 9(1).
- Salar, B., Hekim, M., Tokgöz, M. (2012). 15-18 Yaş Grubu Takım ve Ferdi Spor Yapan Bireylerin Duygusal Durumlarının Karşılaştırılması, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 4 (6).
- Şahin , İ., Kocabulut, Ö. (2014). Sportif Rekreasyon Aktivitelerine Düzenli Katılımı Engelleyen Faktörlerin İncelenmesi: Akdeniz Üniversitesi Turizm Fakültesi Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma, Journal Of Recreation And Tourism Research (Jrtr), 1(2).
- Toprak, L., Serçek ,S., Özaltaş Serçek, G. (2014). Öğrencilerin Üniversiteden Rekreasyon Aktiviteleri Konusunda Beklentileri, VII. Lisansüstü Turizm Öğrencileri Araştırma Kongresi, Kuşadası, Aydın.
- TÜBA Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu (2020). Covid-19 Pandemi Mücadelesinde Sosyal ve Toplumsal Önlemler, 31-32.
- Türkmen, M., Özşarı, A. (2020). Covid-19 Salgını ve Spor Sektörüne Etkileri, International Journal of Sport Culture and Science, 8(2).
- Yıldırım, A., Şimşek, H. (2008). Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Yıldırım, A., Şimşek, H. (2011). Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık.

Zorba, E., Bakır, M. (2004). Serbest Zaman Kavramı. Sporda Sosyal Alanlar Seçme Konular 1 (Ed: Ramazanoğlu F.), Bıçaklar Kitabevi, Ankara, 106-108.

CHAPTER 4

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Pandemi Döneminde Aile Bireylerinin Ev İçi Rekreasyon
Faaliyetlerine Bakış Açılarının İncelenmesi (Sefa Şahan
Birol)**

Pandemi Döneminde Aile Bireylerinin Ev İçi Rekreasyon Faaliyetlerine Bakış Açılarının İncelenmesi

Sefa Şahan Birol

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

E-mail: sahanbirol@hotmail.co.uk

Özet

Pandemi sürecinde maruz kalınan hareketlilik kısıtlaması bireyleri evlerinde kalmaya zorlamıştır ve bu süreç içerisinde evde kalan aile bireyleri artan boş zamanlarını daha nitelikli değerlendirme çabası içerisinde girmişlerdir. Bu çalışmada, pandemi döneminde farklı aile tiplerinden bireylerin ev içi rekreasyon faaliyetlerine bakış açılarının incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma, olgu bilim deseninde gerçekleştirilen nitel bir araştırmadır. Çalışmanın araştırma grubu dağılmış, çekirdek ve geniş aile tiplerinden ikişer aile bireyinden oluşturulmuştur. Yarı yapılandırılmış görüşme tekniği kullanılarak hazırlanan ve sözel olarak katılımcılara yöneltilen 5 sorunun analizinde betimsel analiz yaklaşımı tercih edilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda katılımcıların ev içi rekreasyonu önemsedikleri, aktif rekreasyonu ön plana almaya çalıştıkları, aktivite tercihinde kendilerinin ve çocuklarının ihtiyaçlarını önemsedikleri, pandemi öncesinde açık alan rekreasyonunu daha fazla tercih ettiklerini ve pandemi sürecinde ev içerisinde gerçekleştirecekleri rekreatif etkinlikler için bir uzman yardımına ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir. Sonuç olarak, her ne kadar boş zamanı nitelikli değerlendirme bilincine sahip olsalar da aile bireylerinin bir ihtiyaç olarak özümstedikleri rekreasyonun daha mutlu aileler ve refah seviyesi daha yüksek bir toplum yaratmada önemli bir etkisi olacağı ve bu konuda gerekli adımların atılmasının gerekliliği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aile, boş zaman, rekreasyon, pandemi

Abstract

The mobility restriction, exposed during the pandemic process, has forced individuals to stay at their homes and family members staying at home have made an effort to make better use of their increasing leisure time during this period. In this study, it is aimed to examine the perspectives of individuals from different family types towards recreational home activities

during the pandemic period. The research is a qualitative research conducted in phenomenology design. The research group of the study is composed of two family members, which are dispersed, nuclear and extended family types. The descriptive analysis approach was preferred in the analysis of 5 questions prepared using the semi-structured interview technique and directed to the participants verbally. In line with the data obtained, it was determined that the participants care about indoor recreation, try to prioritize active recreation, care about the needs of themselves and their children in their activity preference, prefer outdoor recreation more before the pandemic, and need the assistance of an expert for recreational activities they will perform at home during the pandemic process. As a result, it is predicted that recreation, which family members assimilate as a need, will have an important effect on creating happier families and a society with a higher level of welfare, and the necessary steps should be taken in this regard.

Key Words: Family, leisure time, recreation, pandemic

Giriş

Pandemi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni bir hastalığın dünya çapında yayılması olarak tanımlanmıştır (WHO, 2020; Akt: Çınar ve Özkaya, 2020). Küresel olarak yayılan ve yüksek morbidite (hastalık) ve mortalite (ölüm) insidansı ile sonuçlanan enfeksiyon (yeni ve daha önce kontrastsız) son 300 yıldır “salgın” olarak tanımlanmıştır. Kelime pan ve “insanlar” veya “nüfus” anlamına gelen demolardan türetilmiştir (Doherty, 2013; Akt: Çınar ve Özkaya, 2020). Pandeminin bir türü olan ve 2019 yılında ilk olarak Çin’in Hubei eyaleti Vuhan şehrinde görülen koronavirüs virüsü temasta bulunan kişilerde, tedavi edilemeyen zatürre benzeri belirtiler göstermiştir. Önceki bilinen koronavirüslerden farklı olarak, bu virüs; SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (Aslan, 2020; Xu, X., Yu, C., Zhang, L., Luo, L. ve Liu, J., 2020; Akt: Budak ve Korkmaz, 2020). Virüsün sebebiyet verdiği hastalığın adı ise ilk olarak 2019 Novel Coronavirus, daha sonra ise Covid-19 olarak isimlendirilmiştir (WHO, 2020; Akt: Budak ve Korkmaz, 2020). Covid-19 salgını sağlık alanında baş gösteren bir olgu olmasına karşın sonuçları itibarıyla ekonomik, sosyal, psikolojik ve politik gibi birçok alanı da etkisi altına alan süreci meydana getirmiştir (Kaya, 2020; Akt: Türk, 2020). Küresel ölçekte uluslararası spor faaliyetleri, konferans, kongre, dini törenler gibi birçok toplu organizasyonun ertelenmesine veya iptal edilmesine neden olmuştur (Türk, 2020). Anılan bu önlemler içerisinde, “nüfus hareketleri kısıtlamak” başlığı altındaki düzenlemeler ise toplumu oluşturan bireylerin ve dolayısıyla toplumları oluşturan en temel kurum (Yörükoğlu, 1982) olan ailelerin evde kalma gereksinimini de beraberinde getirmiştir.

Toplumsal en küçük yapısı olan aile, insanoğlu var olduğundan beri süregelen bir kurum olarak karşımıza çıkmakta olup (Yavuzer, 2011), toplumsal değişmelerin hızlanması ve sanayileşmenin yaygınlaşması, aile kurumunda yirminci yüzyılın ortalarında farklılaşmalara yol açmıştır (Özdemir, 2007). Toplumdan topluma farklılıklar gösterebildiği bilinse de, çekirdek aile, geniş aile ve dağılmış aile olmak üzere toplamda üç farklı aile tipi tanımlamak mümkündür. Çekirdek aile, literatürde yaygın tanımı anne baba ve evlenmemiş çocuklardan oluşan aile olarak ifade edilirken, dağılmış aile hane reisinin eşinin olmadığı veya hanede bulunmadığı veya aile üyesi olmayan hane halkı üyelerinin bir arada bulunduğu aile tipi olarak tanımlanabilir. Geniş aile ise tek bir hanede birden çok kuşağın veya evli çiftin bir arada yaşadığı bir aile sistemidir. Bu üç farklı aile yapısına karşın, aile bireylerinin birlikte yaptıkları faaliyetler ailelerin bir arada ve sağlıklı bir yapıda yaşaması için çok önemli ve ortak bir faktör olup, aynı zamanda ailelerin hayat tarzını da göstermektedir (Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2011). Ailece yapılacak aktiviteler ruh sağlığımızı korumak için de çok yararlı olabilir. Evde herkesin katıldığı, televizyon ve teknolojik materyallerin açık olmadığı kitap okuma saatleri düzenlenebilir. Ailece egzersiz yapmak eve kapandığımız günlerde hem ruh sağlığı, hem de hareketsiz kalınan bu dönemde beden sağlığına olumlu katkıda (obeziteyi önleme) bulunacaktır. Kısa süreli ve basit egzersizlerle başlayıp, tüm aile bireylerini katarak oyun haline çevrilen aktiviteler terapi görevi yapacaktır (Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği, 2020). Bu bağlamda kapalı alan rekreasyon aktiviteleri içerisinde bir alt başlık olarak evde yapılabilen rekreatif faaliyetler ele alındığında karşımıza farklı yapıdaki aile bireylerinin yaratıcılığı ve boş zamanları daha nitelikli değerlendirebilme bilinci önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada, pandemi döneminde farklı yapıdaki ailelerin ev içi rekreasyon faaliyetlerine bakış açılarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sadece nüfus hareketliliğinin kısıtlanıldığı pandemi dönemi içerisinde değil, güncel yaşantımız içerisinde de aile bireylerince evde gerçekleştirilebilecek rekreatif etkinliklere de farklı bir bakış açısı getirebileceği düşünülmektedir. Bu özelliği ile çalışmanın aile içi rekreasyon çalışması içeriği ile alan literatüründe önemli bir yer tutması beklenmektedir.

Yöntem

Araştırmanın bu bölümünde; araştırma modeli, araştırma grubu, veri toplama yöntemi, veri toplama aracı, verilerin analizi, araştırmanın sınırlılıkları ve geçerlik ve güvenilirliği hakkında bilgiler yer almaktadır.

Araştırma modeli

Bu çalışma, pandemi döneminde farklı tiplerdeki ailelerin ev içi rekreasyon faaliyetlerine bakış açılarının incelenmesi amaçlayan, olgu bilim desende nitel bir çalışmadır. Nitel araştırma; çeşitli nitel veri toplama yöntemleri (gözlem, görüşme, doküman analizi, vb.) kullanılarak, kuram oluşturmayı temel alan bir anlayışla sosyal olguların doğal ortamda, gerçekçi ve bütüncül bir biçimde araştırılmasını ve anlaşılmasını ön plana alan bir yaklaşımdır (Yıldırım ve Şimşek, 2011).

Araştırma grubu

Araştırma grubu seçiminde, araştırmanın amaçları doğrultusunda bir evrenin temsilci bir örneği yerine, amaçlı olarak bir ya da birkaç alt kesimini örnek olarak alma temelinin benimseyen olasılıklı örneklem türlerinden amaçlı örnekleme tercih edilmiştir. Amaçlı örnekleme, evrenin soruna en uygun bir kesimini gözlem konusu yapmak demektir (Sencer, 1989). Çalışmanın araştırma grubu; geniş, çekirdek ve dağılmış aile tiplerine örnek ailelerden ikişer kişi olmak üzere toplam altı kişiden oluşmaktadır.

Verileri toplama yöntemi

Bu çalışmada veri toplama yöntemi olarak görüşme yöntemi kullanılmıştır. Verileri elde etmek için belirlenen yöntem doğrultusunda, farklı tip ailelerden ikişer aile bireyi ile ev içi rekreasyon faaliyetlerine ilişkin görüşlerine yönelik bir görüşme yapılmıştır. Briggs (1986) görüşmenin, sosyal bilimlerde yapılan araştırmalarda kullanılan en yaygın veri toplama yöntemi olduğunu savunmakta ve bu durumun, görüşme yönteminin; bireylerin deneyimlerine, tutumlarına, görüşlerine, şikâyetlerine, duygularına ve inançlarına ilişkin bilgi elde etmede oldukça etkili bir yöntem olmasından kaynaklandığını belirtmektedir. Patton (1987)'a göre görüşmenin amacı, bir bireyin iç dünyasına girmek ve onun bakış açısını anlamaktır. Görüşme yoluyla, deneyimler, tutumlar, düşünceler, niyetler, yorumlar ve zihinsel algılar ve tepkiler gibi gözlenemeyeni anlamaya çalışırız. Bu süreçte, sorulan sorulara, karşı tarafın rahat, dürüst ve doğru bir şekilde tepkide bulunmasını sağlamak görüşmecinin temel görevidir (Yıldırım ve Şimşek, 2008).

Veri toplama aracı

Görüşme formu hazırlanırken, verilerin toplanmasında sorulan sorular, geniş, çekirdek ve dağılmış aile yapısı içerisinde yaşamlarını devam ettiren aile bireylerinin pandemi dönemi içerisinde ev içi rekreasyon faaliyetlerine bakış açılarının incelenmesini tespit edebilmek amacı ile hazırlanmış olup,

hazırlanan soruların güvenilirliği ve geçerliliği ile ilgili rekreasyon alanında uzman iki doçent ve bir profesörün görüşüne başvurulmuştur. Bu noktada uzman görüşü belirli bir özel alanda hazırlanmış soru ya da bilgilerin doğru bir çerçeveye oturtulmasında fayda sağlamıştır (Flick, 2009).

Uzman görüşleri neticesinde, hazırlanan görüşme formu pandemi döneminde ev içi rekreasyonun önemi, evde yapılan rekreatif etkinlikler, etkinliklerin tercih edilmesine etki eden faktörler ile pandemi öncesi ve sonrası ev içi rekreasyon farklılıkları ve rekreatif faaliyetlere yönlendirme ihtiyacı konu başlıkları altında toplam beş sorudan oluşturulmuştur. Hazırlanan sorular açık uçlu olarak, katılımcıların görüşlerini tam olarak ifade edebilmelerine olanak sağlayacak şekilde katılımcılara yöneltilmiştir.

Verilerin Analizi

Katılımcılar ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler betimsel analiz yöntemi ile analiz edilmiştir. Betimsel analizin amacı, elde edilen bulguları düzenlenmiş ve yorumlanmış bir biçimde okuyucuya sunmaktır. Bu amaçla elde edilen veriler, önce sistematik ve açık bir biçimde betimlenir, daha sonra yapılan betimlemeler açıklanır, yorumlanır ve bir takım sonuçlara ulaşılır (Yıldırım ve Şimşek, 2008). Bu doğrultuda, görüşmelerden elde edilen veriler önce kodlanılmış, ardından kategoriler oluşturulmuş ve son olarak temalar belirlenerek veriler analiz edilmiştir.

Araştırmanın sınırlılıkları

Araştırmada, aile yapı farklılıklarına göre üç ayrı başlık altında incelenen çekirdek, geniş ve dağılmış aile tipleri tercih edilmiş ve her aileden iki ebeveyn ile görüşme gerçekleştirilmiştir. Aile yapısı içerisinde karşılaşılabilecek farklı çocukluk dönemi bireyler, hem kullanılması gereken veri toplama yöntemlerinin farklı olmasının gerekliliği, hem de bu dönem çocukların ilgi süresinin kısalığının görüşme yöntemine muhtemel bir dezavantaj yaşatma durumu nedeniyle çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Geçerlik ve güvenilirlik

Bilimsel araştırmanın en önemli ölçütlerinden biri olarak kabul edilen geçerlik ve güvenilirlik, araştırmalarda en yaygın olarak kullanılan iki en önemli ölçüttür. Araştırmalarda kullanılan veri toplama araçlarının, araştırma deseninin ve veri analizinin geçerliği ve güvenilirliği çok dikkatli bir şekilde test edilmeli ve sonuçları okuyucuya rapor edilmelidir. Nitel araştırmaya yöneltilen en önemli eleştirilerden birisi özellikle güvenilirlik konusunda nicel araştırmalarda olduğu gibi yaygın olarak kullanılan tanımların yöntemlerin ve testlerin olmayışıdır. Bunun için ayrıntılı olarak belirlenmiş tanımlar yöntemler ve istatistiksel testler vardır. Her şeyden önce nitel araştırma daha

çok bir olgunun “varlığına ve anlamına” yönelirken, nicel araştırma bir olgunun “ne derece var olduğuna” yönelmektedir. Yani nitel araştırma araştırılan olgu ve olayların niteliğini ön plana çıkarırken nicel araştırma “sayısal özellikleri” ön plana çıkarır (Yıldırım ve Şimşek, 2008).

İç geçerlik, araştırma sonuçlarına ulaşırken izlenen sürecin çalışılan gerçekliği ortaya çıkarmadaki yeterliliğidir (Yıldırım ve Şimşek, 2008). Bu bağlamda, elde edilmek istenen verilerin gerçeği yansıtır yansıtmadığı araştırmacının görüşme süresince yapmış olduğu gözlemleri ile doğrulanmış, aile bireylerinin verdiği cevaplara göre tutarlı olup olmadığı ek sorular sorularak teyit edilmiş, katılımcılara görüşme soruları ile ilgili detaylı bilgi verilmiş ve tüm bu süreç neticesinde araştırma ile ilgili tutarlılık sağlanmış olup, çalışmanın bu yönü ile iç geçerliği sağladığı düşünülmektedir.

Dış geçerlik, elde edilen sonuçların benzer gruplara ya da ortamlara aktarılabilirliğidir. Dış geçerlik araştırma sonuçlarının genellenebilirliğine ilişkindir. Eğer bir araştırmanın sonuçları benzer ortamlara ve durumlara genellenebiliyorsa araştırmanın dış geçerliğinin olduğu söylenebilir (Yıldırım ve Şimşek, 2008). Araştırma ile kentsel hayat içerisinde yaşayan, benzer çevresel koşullara sahip olan, ekonomik gelir durumları ortalama bir düzeyde seyreden ve bu anlamda yaşam sıkıntısı çekmeyen ve pandemi süreci içerisinde hareket kısıtlamasına maruz kalmış farklı aile tipi bireylerinin bu dönem içerisinde ev içi rekreasyon aktivitelerine yönelik görüş açıları bakımından genellenebileceği düşünüldüğünden ve elde edilen verilerin her aşaması ayrıntılı bir şekilde açıklandığından çalışmanın dış geçerliğini sağladığı görülmektedir.

İç güvenilirlik, başka araştırmacıların aynı veriyi kullanarak aynı sonuçlara ulaşır ulaşamayacağına ilişkindir (Yıldırım ve Şimşek, 2008). Rekreasyon eğitimleri ve tecrübeleri ile alan hakkında edinilmiş olan bilgilerin sabitlik göstermesi ve bu sebeple aynı bakış açısında değerlendirilecek olması nedeniyle araştırmadan elde edilen verilerin farklı rekreasyon uzmanlarınca değerlendirilmesi neticesinde benzer sonuçlara ulaşılabilme durumunu ortaya koymaktadır. Bu durum da, araştırmanın iç güvenilirliğini sağladığını göstermektedir.

Dış güvenilirlik, araştırma sonuçlarının benzer ortamlarda aynı şekilde elde edilip edilemeyeceğine bakar. Dış güvenirliliğin sağlanmasına yönelik araştırmacının öncelikle araştırma sürecindeki kendi konumunu açık hale getirmesi gerekir. Araştırmada veri kaynağı olan bireylerin açık bir biçimde tanımlanması gerekir. Araştırma sürecinde oluşan sosyal ortamların ve süreçlerin tanımlanması gerekir. Elde edilen verilerin analizinde kullanılan kavramsal çerçevenin ve varsayımların tanımlanması gerekir. Veri toplama ve analiz yöntemleri ile ilgili ayrıntılı açıklamaların yapılması gerekir (Yıldırım ve Şimşek, 2008). Bu bağlamda çalışmada, katılımcılar açık bir şekilde tanımlanmış, içinde bulunulan pandemi süreci ve hareket kısıtlaması süreci açıklanmış, verilerin analizinde kullanılacak yöntem açık bir şekilde

ifade edilmiştir. Çalışmanın bu yönü ile dış güvenirliği sağladığı ifade edilebilir.

Bulgular

Tablo 1. Görüşme sorusu: “Pandemi döneminde evde kalmanın yarattığı hareketsizlikle başa çıkmada ailece yapılacak rekreatif etkinlikler sizce ne tür bir öneme sahiptir?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar		
			Dağılmış	Çekirdek	Geniş
Rekreasyon Önemi	Pozitif Bakış	Etkileşim	D1, D2	Ç1, Ç2	G2
		İletişim			G2
		Çözüm		Ç1	G1
		Motive	D1	Ç2	
	Sürecin Etkileri	Tahammülsüzlük			G2
		Pasif yaşam	D1		G1
		Zaman artışı	D1, D2		G1
		Depresyon		Ç2	

“Kesinlikle en etkili çözümdür. Çünkü evde kaldığımız zamanlar arttı ve bu zamanları değerlendirecek etkinlikler olmayınca televizyonun başına kilitlenip kalıyoruz.” (G1, 23.10.2020)

“Özellikle ailece yapılacak rekreatif etkinlikler önemlidir. Aile bireylerinin birbirleri ile verimli, etkili, mutlu zaman geçirebilmesi için bu etkinliklere ihtiyaç vardır. Pandemi süreci ile birlikte evdeki etkinliklerin sayısında artış oldu. Zorunlu olarak daha çok evde vakit geçirmek zorunda kaldık.” (D2, 20.08.2020)

Tablo 2. Görüşme sorusu: “Hayat eve sığar kamu spotuyla ev içinde ailenizle birlikte boş zamanlarınızı ne tür etkinliklerle değerlendiriyorsunuz?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar		
			Dağılmış	Çekirdek	Geniş Aile
Rekreasyon Türü	Aktif Etkinlikler	Sohbet		Ç1	G2
		Masa tenisi		Ç2	
		Evde futbol		Ç2	
		Yemek yapma	D1	Ç2	G2
		Sanatsal etkinlik	D2		G2
		Sessiz sinema	D1		
		Kulaktan kulağa oyunu		Ç2	
		Zeka oyunları	D1	Ç1	G2
	Pasif Etkinlikler	Kitap okuma	D1, D2		G1
		Televizyon izleme	D1, D2	Ç1	G1, G2
		Bilgisayar		Ç1	G1

“Boş zamanlarımız yine de anne ve baba olarak bizlerin işten dönmemizin ardından yemek sonrası ve uyku arasında değerlendirmeye çalıştığımız zaman dilimi oluyor. Bu zamanda çocuklarımızla beraber kutu oyunları oynarız ve sohbet ederiz. Ancak çocuklar çoğu zaman bilgisayar başında zaman geçiriyorlar. Bende kitap okuyarak veya televizyon izleyerek geçiriyorum o zamanları.” (Ç1, 18.10.2020)

“Ev içi aktiviteler konusunda artık uzman olduğumu söyleyebilirim. Hem erkek hem de kız çocuğum olduğu için ikisinin de zevk alacağı etkinlikler gerçekleştiriyoruz. Mutfakta beraber kurabiye yapıyoruz, bazen kitap okuma saatimiz oluyor, bazen de film izliyoruz tabi ki çoğunlukla çizgi film oluyor bu. Aile olarak en çok sessiz sinema oymaktan zevk aldığımızı söyleyebilirim.” (D1, 05.09.2020)

Tablo 3. Görüşme sorusu: “Aile olarak pandemi döneminde ev içinde tercih edilen rekreatif etkinlik türünün seçimine etki eden faktörler nelerdir?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar		
			Dağılmış	Çekirdek	Geniş
Rekreasyon Seçimi	Perspektif	Çocuk önceliği	D1, D2	Ç1	G1
		Ebeveyn önceliği		Ç1	G1
		Komşu önceliği			G2
	Kazanımlar	Kaliteli zaman	D1	Ç1, Ç2	
		Sosyal iletişim		Ç2	
		Mutluluk	D2	Ç2	
		Sağlık		Ç2	

“Aslında burada en çok etkili olan nokta komşularımızı rahatsız etmemek için dikkatli davranmak oldu. Çünkü site hayatında bunun problem oluşturma hele de evde kalmanın yaratmış olduğu stresi düşünerek daha soft uygulamalar tercih etmek zorunda kaldık.” (G2, 21.09.2020)

“Öncelikle kaliteli bir zaman geçirme amaçlanmaktadır. Sonrasında sağlıklı kalabilme kilo almayı önleme ve aile içi sosyal iletişimin daha iyi ve sağlıklı gelişmesi düşünülmektedir. Tüm tercihlerim aile bireylerinin tamamının katılımını sağlayacak ve etkinlik esnası ve sonunda her bir bireyin mutlu olmasını amaçlanmıştır.” (Ç2, 17.10.2020)

Tablo 4. Görüşme sorusu: “Ailece boş zamanınızı değerlendirme şeklinizin pandemi öncesi ve sonrası olarak farklılık gösterdiğini düşünüyor musunuz?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar		
			Dağılmış	Çekirdek	Geniş Aile
Yöneltim Öncesi ve Sonrası Farklılık	Perspektif	Piknik	D1	Ç1	
		Spor		Ç1	G1
		Gezi		Ç1, Ç2	G1
	Kazanımlar	Kısıtlama	D1, D2	Ç1	G1, G2
		Bilgisayar			G1
		Ev içi etkinlik	D1, D2	Ç2	

“Pandemi öncesinde hafta içi olmasa da hafta sonları dışarı hava almaya çıkıyorduk. Bu süreç tamamen bizi eve kapattı ve evde bilgisayar olunca hem anne baba hem de çocukları olarak önceliklerimiz ekran başına kalmakla sınırlandı. Evde kalmak hayatımızı oldukça durağan ve monoton bir hale getirdi.” (G1, 23.10.2020)

“Evet çok değişiklik gösterdi. Her şeyden önce boş vakitlerin tümünü evde geçirmek zorunda kaldık. Ev dışı etkinlikler ile ev içi etkinlikler birbirinden çok farklı. Ev içinde daha uzun vakit geçirebiliyoruz. Bu da etkinlik sayısını ve süreyi otomatik olarak artırıyor.” (D2, 20.08.2020)

Tablo 5. Görüşme sorusu: “Pandemi döneminde ailece sahip olunan boş zamanın niteliğinin artırılmasında rekreasyon uzmanları tarafından yapılabilecek bir yönlendirmeyi ister miydiniz?”

Tema	Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar		
			Dağılmış	Çekirdek	Geniş Aile
Yönlendirme İhtiyacı	Bakış Açısı	İhtiyaç	D1		G1
		Katkı		Ç1	
		İstek	D2		G2
	Değerlendirme	Önem		Ç2	
		Uzman faydaları	D2	Ç2	
		Kaliteli zaman	D2	Ç2	
		Bilgilendirme talebi	D1		
		Muhtemel			G1, G2

“Bu pandemi sürecinde buna çok ihtiyaç duyduğumu söylemek isterim. Medyada sürekli salgına karşı alınması gereken önlemler uzmanlar tarafından söylendi. Ama bu süreçte işe ve okula gidilmediğinde artan boş zamanın nasıl değerlendirilmesi gerektiği konusunda yönlendirici bir uzman görüşü maalesef olmadı. Diğer insanlar gibi bende bu konuda bilgi almak isterdim.” (D1, 05.09.2020)

“Bence katkısı olabilir. Ancak ben bu niteliğin artırılmasında anne ve babaların istekli olmasının birinci öncelikli gereklilik olduğunu

düşünüyorum. Onlar isterlerse birçok etkinlik yaratılabilir.” (Ç1, 18.10.2020)

Tartışma Ve Sonuç

Pandemi döneminde farklı tiplerdeki ailelerin ev içi rekreasyon faaliyetlerine bakış açılarının incelenmesi amaçlayan bu araştırmada, katılımcıların pandemi döneminin doğal bir getirisi olarak evde kalmak zorunda oldukları süreç içerisinde ailecek gerçekleştirilecek rekreatif etkinliklerin önemi hakkındaki görüşleri iki farklı şekli ile hem olumlu hem de olumsuz yönleri ile değerlendirilmiştir. Her üç tipte de değerlendirilen aileler rekreatif etkinlikleri özellikle bu süreç içerisinde aile bağlarının kuvvetlendirilmesi ve zamanın nitelikli değerlendirilebilmesi adına gerekli ve önemli gördüklerini ifade etmiştir. Bu bağlamda pandemi sürecinin bireylere getirmiş olduğu evde kalma sınırlaması, aile bağlarının kuvvetlendirilmesi ve aile bireylerinin birbirlerine daha fazla yakınlaşması adına bir fırsat olarak değerlendirilebilir. Bahsedilen olumlu etkilerin sağlanabilmesinde rekreasyonun önemli bir etkisinin var olması, rekreasyonun bir ihtiyaç olarak kabul edilmesinin ön plana çıkarılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Kaliforniya Ulusal Park planlamasında rekreasyonun sosyal faydalarından bahsedilirken aile bağlarını kuvvetlendirmesi, kültürel ve sosyal uyumu arttırması, gençlerin gelişimi ve iyi alışkanlıklar edinmesini sağlaması gibi önemli etkileri ön planda tutulmaktadır (California State Parks, 2005).

İnsanlar giderek, hekimlerin önerileriyle teknolojik gelişmelerin yol açtığı hareketsizlik nedeniyle ortaya çıkan sağlık sorunları karşısında spora aktif olarak katılmayı tercih etme eğilimindedirler (Şahin ve Kocabulut, 2014). Ancak pandemi sürecinde evde kalan farklı tipte aile bireylerinin bu zaman dilimini ne tür etkinliklerle değerlendirdiği ele alındığında aktif katılımlı etkinliklerin öncelikli olarak tercih edilme isteğine karşın pasif etkinliklerin de aile içerisinde gerçekleştirilen etkinlikler olarak yer aldığı gözlemlenmektedir. Bu bağlamda %59,4'lük oranla Türk ailelerinin birlikte yapmayı en çok tercih ettiği aktivite olan televizyon izlemek (“Televizyonun Çocuklar Üzerindeki Etkileri”, 2020) aile bireylerinin birlikte en fazla gerçekleştirmiş oldukları etkinlik olarak her üç aile tipinde de yer bulmaktadır. Ancak katılımcıların bu süreci daha nitelikli değerlendirmek adına aktif katılımlı etkinliklere daha çok yönelme çabaları aile bireylerinin boş zamanı daha nitelikli değerlendirme bilincine sahip olduklarını ortaya koymaktadır.

Katılımcıların rekreasyon tercihlerine etki eden faktörleri değerlendirmeleri istendiğinde; çocuk, ebeveyn veya komşu faktörleri gibi farklı etkenlerin ön plana çıktığı gözlemlenmektedir. Ancak her üçte aile tipinin de öncelikli olarak çocuklarının ve onların isteklerini önemsedikleri

ön plana çıkmaktadır. İnsanların kendi beğenileri ve olanakları ölçüsünde yaptıkları rekreasyon aktivitesinin, onlara yaşam enerjisi vermesi, stres ve yorgunluklarını alması, eğlenme ve kendini gerçekleştirme olanağı sunması rekreasyonun temeli ve asıl amacıdır (Kaya, 2007). Bu bağlamda her ne kadar çocuklarının önceliklerini ön plana almış olsalar da ebeveynler pandemi sürecinde çalışma zamanlarının ardından eve döndüklerinde hem mental hem de fiziksel yorgunlukların aktif rekreatif etkinliklere katılımı bir engel yarattığını, bu sebeple pasif katılımlı etkinliklerinde tercih sebebi olduğunu ifade etmektedirler.

Farklı tipteki aile bireylerinin ailece gerçekleştirmiş oldukları rekreatif etkinlikleri pandemi öncesi ve pandemi esnasında değerlendirmeleri istendiğinde, pandemi öncesinde açık alanda gerçekleştirilen rekreatif etkinlikleri ön planda tutma çabası içerisinde oldukları gözlemlenmektedir. Hareket kısıtlamasının getirildiği pandemi sürecinde planlanmış sportif faaliyetler, her türlü bilimsel etkinlikler ile sanatsal faaliyetler de dondurularak ötelenmiş veya iptal edilmiştir (TÜBA Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu, 2020). Her ne kadar pandemi esnasındaki bu kısıtlamalar yaşansa da araştırmaya katılan aile bireylerinin mümkün olduğunca aktif etkinliklerden uzaklaşmamaya çalıştıkları ve ev içerisinde olsa da aktif etkinlikleri tercih etme çabası içerisinde oldukları gözlemlenmektedir.

Rekreasyon uzmanlarının bu tür bir hizmet için istihdamlarında oluşacak muhtemel sayı yetersizliği ve bu tür hizmetlere yönlendirme sağlayacak uzmanların mesleki tecrübelerinin eksikliği gibi spesifik durumlar ortaya konulmuş olsa da, araştırmaya dahil olan aile bireylerinin tamamı yaşanan bu sıkıntılı pandemi süreci içerisinde ev içi rekreatif etkinliklerle ilgili bir uzman desteğine ihtiyaç duyduklarını ifade etmektedirler. Farklı bir bakış açısı olarak geniş aile tipindeki ailelerin aile birey sayısının fazla olmasından kaynaklı ortak etkinliklerin tespit edilmesinde bir takım zorluklar yaşayacağı endişesi doğal bir reaksiyon olarak gözlemlenebilir. Ancak bu alanda eğitim ve öğretim almış rekreasyon uzmanlarının aileler ile çalışmaya başlamasının ardından bu endişelerin ortadan kalkacağı öngörülmekte olup, Birol ve Aydın (2019)'ın yapmış olduğu çalışmada da rekreasyon uzmanlarının rekreatif organizasyonların hem planlama hem de uygulama aşamalarında daha fazla yer almalarının sağlanması ile olumlu dönütler alınacağı belirtilmektedir.

Sonuç olarak, pandemi sürecinde toplumumuzun yapı taşları olan ailelerin açık alan rekreatif etkinliklerine katılma sınırlandırılmasının ortaya çıkması ile ev içerisinde gerçekleştirilecek etkinliklere ihtiyaç duydukları ve ev içi rekreasyona önem verdikleri gözlemlenmektedir. Farklı tipteki aileler, her ne kadar evde kalmış oldukları bu süreci aktif etkinliklerle daha nitelikli değerlendirme çabası içerisinde olsalar da teknoloji çağının gereği olarak dijital dünyanın keyfi kullanımına maruz kalmaktadırlar. Bu çalışma

neticesinde, ev içerisinde kalınan bu zaman diliminde aile bireylerinin pasif etkinlikler yerine aktif etkinliklerle boş zamanlarını daha keyifli değerlendirmeleri adına bir uzman yardımının gerekli olduğu ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda rekreasyon uzmanlarının kurum ve kuruluşlarda istihdamının sağlanması, hem pandemi süreci hem de normal yaşamımız içerisinde daha mutlu aileler yaratılması adına önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. (2011). *Türkiye’de Aile Yapısı Araştırması*, Ankara.
- Birol, S.Ş., Aydın, E. (2019). Kuruluşundan Bugüne Gençlik Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün Sunmuş Olduğu Rekreatif Hizmetlerin İncelenmesi. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 12 (66).
- Briggs, L.C. (1986). *Learning How to Ask: A Sociolinguistic Appraisal of the Role of the Interview in Social Science Research*. Cambridge.
- Budak, F., Korkmaz, Ş. (2020). Covid-19 Pandemi Sürecine Yönelik Genel Bir Değerlendirme: Türkiye Örneği, *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi (SAYOD)*, Sayı:1, 62-79.
- California State Parks Planning Division. (2005). *The Health and Social Benefits of Recreation*. Sacramento: California State Parks.
- Çınar, F., Özkaya, B. (2020). Koronavirüs (COVID-19) Pandemisinin Medikal Turizm Faaliyetlerine Etkisi. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi*, Cilt 2, Sayı 2, s. 35-50.
- Flick, U. (2009). *An Introduction to Qualitative Research*, 4.bs., London: Sage Publication
- Kaya, F. (2007). *Bartın Kent Halkının Rekreasyonel Eğilim Ve Taleplerinin Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Peyzaj Mimarlığı Anabilim Dalı, Ankara.
- Özdemir, M. Ç. (2007). Toplumsal değişme karşısında aile ve okul. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 5(2), 185-192.
- Patton, M. Q. (1987). *How to use qualitative methods in evaluation*. Newbury Park, CA: Sage Publication.
- Sencer, M. (1989). *Toplum Bilimlerinde Yöntem*, Beta Basım, İstanbul.

- Şahin, İ., Kocabulut, Ö. (2014). Sportif Rekreasyon Aktivitelerine Düzenli Katılımı Engelleyen Faktörlerin İncelenmesi: Akdeniz Üniversitesi Turizm Fakültesi Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma, *Journal of Recreation And Tourism Research*, 1 (2).
- Televizyonun Çocuklar Üzerindeki Etkileri. (2020, 8 Eylül). Erişim adresi: <https://www.medaimyanikklinigi.com/televizyonun-cocuklara-etkileri/>.
- TÜBA Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu (2020). *Covid-19 Pandemi Mücadelesinde Sosyal ve Toplumsal Önlemler*, 31-32.
- Türk, A. (2020). Koronavirüs (Covid-19) Pandemisi Sürecinde Yaşlılara Yönelik Uygulamalar Ve Yaşlıların Psiko-Sosyal Durumu Üzerine Bir Değerlendirme. *Sosyal Hizmet Dergisi*, Sayı:2, s. 35-46.
- Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği. (2020). *Covid-19 (Corona) Virüs Salgını Sırasında Aile, Çocuk ve Ergenlere Yönelik Psikososyal ve Ruhsal Destek Rehberi*, Ankara.
- Yavuzer, H. (2011). *Çocuk ve suç*. İstanbul: Remzi Kitapevi.
- Yıldırım, A. ve Şimşek H. (2008). *Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri*. Seçkin Yayıncılık, Ankara.
- Yıldırım, A., Şimşek, H. (2011). *Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri*. Seçkin Yayıncılık, Ankara.
- Yörükoğlu, A. (1982). *Çocuk ruh sağlığı*. Ankara: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları.

CHAPTER 5

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Gebelikte Venöz Tromboembolizm (Aslıhan Banu Er)

Gebelikte Venöz Tromboembolizm

Ashhan Banu Er¹

¹Uşak Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları
E-mail:aslihanbanu@gmail.com

1.Giriş

Gebelikte venöz tromboembolizm (VTE), en sık rastlanan travmatik olmayan ölüm sebeplerindendir (1,2). Gebelikte ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır (3). Gebelikte VTE maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli ve önlenebilir bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı VTE sonucu maternal mortalite oranı 100.000 gebelikte 0.4-1.6'dır (4).

2. Etyoloji

Gebelikte fibrin ve artmış koagülasyon faktör düzeyleri ve aktive protein C direncinin gelişip protein S düzeylerinin azalmasına ikincil trombolitik aktivitenin azaldığı görülmüştür (4-9). Buna bağlı olarak gebelik sırasında ve postpartum dönemde VTE riski, aynı yaştaki gebe olmayan kadınlardan ortalama 4 kat daha yüksek olup, gebelerin yaklaşık % 0.1'inde VTE görülmektedir (10). Sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran % 2.2-3'e kadar yükselmektedir (3). Fetusun venlere basısı, 35'in üzerinde anne yaşı, obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), kalp hastalığı, sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi, inflamatuvar barsak hastalıkları, nefrotik sendrom, multipar gebelik, sezaryenle doğum, immobilité, cerrahi girişimler, dehidratasyon ve daha önce geçirilmiş VTE öyküsü gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdendir (Tablo 1). Ayrıca postpartum dönemde risk daha da artmaktadır (11,6-9). Genetik veya edinsel trombofili öyküsü olanlar yüksek risk altındadır (11-15).

Tablo 1: Gebelikte venöz tromboembolizm riskini artıran faktörler

Yaş > 35	Hiperemesis
Gebelik öncesi VTE öyküsü	Ovarian hiperstimulasyon
Obezite (BMI ≥ 30 kg/m ²)	Dehidratasyon
Genetik ve edinsel trombofili	Uzun mesafeli seyahatler
Büyük variköz venler	Cerrahi girişimler
İmmobilité	İnfeksiyonlar (pyelonefrit)
Ek hastalıklar: • Kalp hastalığı • Sistemik lupus eritematozus • Orak hücreli anemi • İnflamatuvar barsak hastalıkları • Nefrotik sendrom	Obstetrik risk faktörleri: • Multipar gebelik (3 ve üzeri) • Yardımcı üreme teknikleri • Pre-eklampsi • Sezaryen doğum • 1 L'den fazla kanama

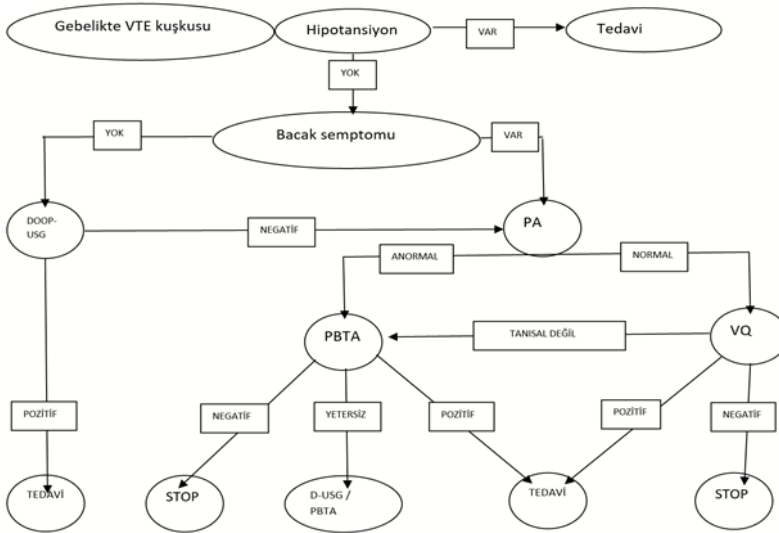
3. Klinik ve Tanı

Klinik olarak VTE’de gebelerde farklı bir klinik bulgu görülmemektedir. Ancak bacakta şişme, taşikardi, takipne, ağrı, nefes darlığı gibi görülen klinik semptom ve bulguların; normal fizyolojik değişikliklere sekonder olarak görülebilmesi nedeniyle duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Özellikle ani artış gösteren nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipotansiyon veya hemoptizi varlığında gebe, VTE açısından değerlendirmelidir (16). VTE kuşkulu hastalarda kesin tanı oranı gebelerde %10 civarında görülmektedir (17). Yüksek olasılıklı hastalarda tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için objektif tanısal testler yapılırken bir yandan da tedavi başlanmalıdır (18,19). VTE ön tanılı bir gebede yapılacak ilk tanısal test, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (USG)’ dir (20). Kan D-dimer düzeyi gebelik boyunca ve postpartum dönemde fizyolojik olarak artmaktadır (21). Buna karşılık 20 haftalık gebelerin yaklaşık %50’sinin D-dimer düzeylerinin normal olduğu görülmüştür (22). VTE ön tanılı bir gebede bu testin normal düzeyde olmasına ek olarak alt ekstremitte venöz doppler USG’nin normal olarak değerlendirilmesi ile VTE tanısı dışlanır. Bu dışlama yöntemi yüksek negatif prediktif değerdedir (23). Aksine alt ekstremitte venöz doppler USG’de DVT varlığının tespiti PTE tanısını doğruladığı düşünülerken hemen tedaviye başlama kararı alınmalıdır. Eğer doppler USG sonucu negatif ya da nondiagnostik olursa, ikinci tanısal test olarak ayırıcı tanıda önemli olduğundan ve fetusun alacağı radyasyonun gebeliğin her evresi için oldukça önemsiz olması nedeniyle akciğer grafisi seçilmelidir. (24). Ancak PTE olgularının %50’sinde akciğer grafisi normal olarak görülmüştür (25). Akciğer grafisi normal bulunan, PTE kuşkulu olgularda, yarım doz radyoaktif madde kullanılarak yapılan perfüzyon sintigrafisi PTE tanısı için uygun ve oldukça güvenli bir testtir (26,27). Akciğer grafisinde KOAH, amfizem gibi patolojileri olan olgularda ise öncelikle pulmoner BT anjiyografi çekilmesi daha uygundur. Pozitif, negatif ve nondiagnostik sonuçlar açısından bu iki tetkik arasında fark görülmemiştir (28). Sadece pulmoner BT anjiyografinin avantajı, fetusun her üç trimesterde de daha az radyasyona maruz kalmasıdır (29,30). Dezavantajları ise; fetusun iyotlu kontrast maddeye, anne meme dokusunun yüksek doz radyasyona maruz kalmasıdır. Sintigrafide bebeğin maruz kalabileceği radyasyon, oral veya intravenöz sıvı alımı ve çekim sonrası mesanenin boşaltılması ile azaltılabilir. Yapılan çalışmalarda gebelikte en az 0,1 Gy radyasyona maruz kalmanın konjenital anomaliler için risk oluşturacağı bildirilmiştir (29,30). Fetomaternal maruziyet ile bazı tetkiklerin radyasyon dozu Tablo 2’de verilmiştir (31).

PTE tanısı için MR kullanıldığında olguların görüntülenmesinde teknik sorunlar yaşanabilmektedir (32,33). Masif ve submasif PTE tanısında ve tedavi planlamasında ucuz ve radyasyon maruziyet riski taşımayan ekokardiyografinin kullanılması daha akıllıca olacaktır. Tanı algoritması Şekil 1’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Tahmini Radyasyon Dozu

İnceleme	Fetus		Anne
	μGy	mSv	mSv
Akciğer filmi	< 10	0.01	0.1
Akciğer perfüzyon sintigrafisi	60-120	0.06-0.12	1-2.5
Akciğer ventilasyon sintigrafisi	200	0.2	
Pulmoner BT anjiyografi			4-18
Birinci trimester	3-20	0.003-0.02	
İkinci trimester	8-77	0.008-0.08	
Üçüncü trimester	51-130	0.051-0.13	
Femoral kateterle pulmoner anjiyografi	2210-3740	2.2-3.7	7-28
Brakiyal kateterle pulmoner anjiyografi	< 500	< 0.5	



Şekil 1: Tanı Algoritması

4. Tedavisi

Kliniği yüksek olasılıklı gebelerde, antikoagülan tedaviye hemen başlanmalı, testlerle tanı dışlanıncaya kadar bu tedavi sürdürülmelidir. DVT olasılığına karşı bu dönemde, bacak eleve edilmeli ve varis çorabı giydirilmelidir.

Non-masif PTE tanılı gebelerde tedavide antikoagulan olarak anne sütünde önemli düzeylere ulaşmayan ve plasentayı geçmeyen “heparin ve türevleri” kullanılmaktadır. Plasentadan geçmesi ve ilk trimesterde embriyopati yapması ayrıca spontan düşüklere ve fetüste intrakraniyal kanamalara sebep olması nedeniyle warfarinin gebelerde kullanılması, özellikle 6-12. haftalar arasında mutlak kontrendikedir (11). Heparin türevlerinden düşük molekül ağırlıklı anfraksiyone heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) tedavide kullanılmakla birlikte, DMAH’lar daha avantajlı olduğundan öncelikle tercih edilmektedir. Yarılanma ömürleri gebelikte azaldığından, günde iki dozda uygulanan DMAH’lar tedavide önerilmektedir (34,35). Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda veya düşük ve yüksek kiloya sahip gebelerde , serum anti Xa düzeyine bakılarak doz ayarlaması yapılmalıdır (36). Gebelerde kullanımlarıyla ilgili yeterli kanıt olmaması nedeniyle fondaparinux, oral faktör Xa ve trombin inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir. Kullanılan SH doğumdan 12-24 saat önce kesilmeli; önemli bir kanama yoksa normal vajinal doğumdan 6 saat sonra, sezaryen doğumdan 12 saat sonra SH tekrar başlanmalıdır. DMAH’lar epidural analjeziden 12 saat önce kesilmeli, epidural kateterin çıkarılmasından 12-24 saat sonra başlanmalıdır. DMAH kullanan hastalarda doğuma birkaç hafta kala, yarılanma süresinin kısa olması sebebiyle SH’ye geçilebilir (37). Yine aynı sebeple kanama riski yüksek olan veya masif PTE kuşkulu hastalarda SH tercih edilmelidir. SH kullanan gebelerin doğum eylemi başlayacak olursa, uzamış aPTZ değeri nedeniyle protamin sülfat ile antikoagulan etkinin antagonize edilmesi gerekmektedir. Antikoagulan tedavi postpartum dönemde emzirmeye engel olmadan warfarin ile devam edilebilir. Gebelik sırasında gelişen PTE’de tedavi en az 3 ay sürdürülmelidir. Bu süre doğumla birlikte tamamlanmış olsa bile tedaviye, postpartum 6 hafta daha devam edilmesi gerekmektedir.

Masif PTE tanılı gebelerde tedavi sıkıntılı olup hem annenin hem bebeğin yaşamı ciddi tehdit altındadır. Böyle bir durumda trombolitik tedavinin hayati öneme sahip olduğu akılda tutulmalı ve bir an önce tedavi açısından değerlendirilmelidir (38-40). Gebelerde en sık kullanılan trombolitik streptokinazdır. Trombolitik ajanlar plasentaya geçmezler. %8 oranında genital kanama bildirilmiştir (41). Olgularda hipotansiyon geliştiği takdirde, hasta sol lateral dekübit pozisyona getirilirse vena kava inferiorya baskının azaltılması sağlanmakta; bu şekilde venöz dönüşün arttırılması sağlanmaktadır. Perfüzyon arttırılması amacıyla vazopressör ajanlardan dopamin, gebelerde kullanılabilir. Trombolitik tedavinin verilemediği durumlarda olanak varsa cerrahi embolektomi açısından acil değerlendirmelidir. Mortalitesi yüksek olan bu işlemin öncesinde kliniğinin stabilize edilmesi için ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) kullanılabilir (42). Akut alt ekstremitte DVT veya PTE saptanan gebelerde antikoagulan tedaviye kontrendikasyonun olması durumunda, tedavi altında

kanama komplikasyonu ile karşılaşılması durumunda ya da antikoagülan tedavi altında nüks gelişmesi durumunda vena kava inferiyor filtresi takılmalıdır (39). Geç gebelik döneminde gelişen ciddi embolilerde geçici filtre takılması, doğum sırasında tedavisi kesilen hastalarda nüksü engelleyebilir (43). Gebelikte VTE saptanan olguların %20-50'sinde kalıtsal trombofilinin varlığı gösterilmesi sebebiyle daha önce VTE öyküsü olan ancak olası predispozan etyolojik faktörleri araştırılmamış olan gebelerde, kalıtsal trombofililer ve antifosfolipid antikor varlığı araştırılmalıdır (37, 44, 45).

Referanslar

- 1.Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:839-59.
- 2.Browse NL, Thomas ML. Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974;1:258-9.
- 3.Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelikve kalıtsal trombofili. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6:43 – 50.
- 4.Claire McLintock. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:519–536
- 5.ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thrombembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:203-12.
- 6.Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453-61.
- 7.Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:240-5.
- 8.Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard L, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014;9:e96495
- 9.Lee MY, Kim MY, Han JY, et al. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:260-5.

10. Shannon M, Bates. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thrombosis Research* 2003;108:97– 106.
11. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627-44.
12. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
13. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* 2014;28:123-33.
14. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Pregnancy Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract* 2014;27:243-52.
15. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation. *Thromb Res* 2014;134:837-45.
16. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969;4:2013.
17. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
18. The Acute Management of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green Top Guideline no 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
19. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e691S-736S.
20. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153:698-708.
21. Ercan S, Ozkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;5:1-5.
22. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.

23. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2008;28:222-3.
24. Damilakis J, Perisinakis K, Prassopoulos P, et al. Conceptus radiation dose and risk from chest screen-film radiography. *Eur Radiol* 2003;13:406-12.
25. Fidler JL, Patz Jr. EF, Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:937-42.
26. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17:2554-60.
27. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
28. Shahir K, Goodman LR, Tali A, et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:214-20.
29. Brent RL, Gorson RO. Radiation exposure in pregnancy. In: Moseley RD et al, eds. *Current problems in radiology*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1972:1-48.
30. International Commission on Radiation Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000;3-41.
31. Bourjeily G, Paidas N, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
32. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al, PIOPED III Investigators. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
33. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, et al. Diagnosis of lowerlimb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
34. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Anti-thrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1-457.e21.

35. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no. 37. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
36. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
37. ACOG. Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin; 2011.
38. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401-28.
39. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
40. Gregory S, Ahearn GS, Hadjiliadis D, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy. Successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002;162:1221-7.
41. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-41.
42. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91:728-32.
43. Baglin TP, Brush J, Streff BM. Guidelines on the use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134:590-5.
44. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756-66.
45. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003;90:77-85.

CHAPTER 6

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Gebelikte Tromboprofilaksi (Habibe Radiye Akgün, Aslıhan
Banu Er)**

Gebelikte Tromboprofilaksi

Habibe Radiye Akgün¹, Ashhan Banu Er²

¹Denizli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü
hradiyeertur@hotmail.com

²Uşak Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü
aslihanbanu@gmail.com

1.Giriş

Venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE) ve serebral sinüs ven trombozu klinikleriyle karşımıza çıkmaktadır. Tüm hastane ölümlerinin yaklaşık %10'undan VTE sorumludur (1,2). Özellikle jinekolojik cerrahi sonrası sık görülüp, cerrahi sonrası görülen ölümlerin yaklaşık %40'ından VTE sorumludur (3). Bu yüksek mortalite oranı nedeniyle risk taşıyan kişilerde tromboz profilaksisi verilmelidir (4). Yapılan çalışmalarda olguların %50' sinde perioperatif dönemde, %25'inde postoperatif ilk 72 saatte, %5'inin ise postoperatif ilk bir haftada DVT görülmüştür (5,6). Ülkemizde pulmoner tromboemboliye bağlı anne ölüm ve sakatlık oranını gösteren retrospektif bir çalışmada, toplam anne ölüm oranı 15.9/100.000 olarak bulunmuş, PTE'ye bağlı anne ölümünün ise bu oranın %7,58'ini oluşturduğu görülmüştür (7).

2. Etyoloji

Gebelik döneminde ve postpartum dönemde VTE riski, aynı yaştaki gebe olmayan kadınlardan ortalama 4 kat daha yüksek olup, gebelerin yaklaşık %0,1'inde VTE görülmektedir (8). Sezaryen ile doğum yapmış olan gebelerde bu oran %2,2-3'e kadar yükselmektedir (9). Gebelikte fibrin ve artmış koagülasyon faktör düzeyleri ve aktive protein C direncinin gelişip protein S düzeylerinin azalmasına ikincil trombolitik aktivitenin azaldığı görülmüştür (10-15). Genetik ve edinsel trombofili öyküsü, fetusun venlere basısı, 35'in üzerinde anne yaşı, obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), kalp hastalığı, sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi, inflamatuvar barsak hastalıkları, nefrotik sendrom, multipar gebelik, sezaryenle doğum, hiperemesis, dehidratasyon, immobilité, cerrahi girişimler, dehidratasyon, sigara kullanımı ve daha önce geçirilmiş VTE öyküsü gibi etmenler gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdendir (Tablo 1). Ayrıca postpartum dönemde risk daha da artmaktadır (12-15).

Gebelikte VTE risk faktörlerinde kullanılan iki diğer risk faktörü belirleyicileri Caprini ve Padua skalalarıdır (16,17). Bu skalalarda; Caprini puanı 0-1 ise %0, puan iki ise %0,7, puan 3-4 ise %1, puan 5 ve üzeri ise %1,9 oranında riskli olarak kabul edilmiştir (16). Padua'da ise puan 4 ve üzeri ise VTE riski profilaksi almayanlarda %11 iken, alanlarda %2,1 bulunmuş, puanı 4'ten az olanlarda bu risk %0,3 olarak bulunmuştur (17) (Tablo 2).

Tablo 1: VTE risk faktörleri

Antenatal dönemde toplam puan ≥ 4 ise 1 trimesterden itibaren trombotik profilaksi önerilir
Antenatal dönemde toplam puan 3 ise 28 gebelik haftasından itibaren trombotik profilaksi önerilir
Postnatal dönemde toplam puan ≥ 2 an az 10 gün süreyle trombotik profilaksi önerilir
Antenatal dönemde hastaneye yatış durumunda trombotik profilaksi önerilir
Puerperium döneminde hastanede uzun yatış (≥ 3 gün) veya tekrar hastaneye yatış durumunda trombotik profilaksi önerilir
Kanama riski olan hastalarda kanama ve tromboz riski dengesi hematoloji uzmanı ile tartışılmalı.

	Puan
Mevcut olan risk faktörleri	
Geçirilmiş VTE öyküsü	4
Major cerrahi sonrası VTE öyküsü	3
Bilinen yüksek riskli trombofilik*	3
Medikal eşlik eden hastalıklar (kanser, kalp hastalığı, SLE, nefrotik sendrom, nefropati / vasküler tutulum olan Tip 1 DM, orak hücreli anemi, inflammatuar barsak hast ve inflammatuar poliartriti gibi inflammatuar hastalıklar)	3
1 derece akrabada tetiklenmemiş östrojen ilişkili VTE	1
Bilinen düşük riskli trombofilik varlığı (VTE olmaksızın)	1
>35 yaş	1
Obezite VKI ≥ 30 kg/m ²	1
Obezite VKI ≥ 40 kg/m ²	2
Parite ≥ 3	1
Sigara içiciliği	1
Büyük variköz ven varlığı	1
Obstetrik Risk Faktörleri	
Mevcut gebelikte preeklampsia varlığı	1
Üremeye Yardımcı Teknolojiler / IVF (sadece antenatal)	1
Çoğul gebelik	1
Eylende sezaryen ile doğum	2
Elektif sezaryen ile doğum	1
Orta pelvis ya da rotasyonel operatif doğum	1
Uzun evlem (≥ 24 saat)	1
Postpartum kanama (>1 lt veya transfüzyon ihtiyacı)	1
Mevcut gebelikte preterm doğum ($<37^{\text{th}}$ hafta)	1
Mevcut gebelikte ölü doğum	1
Gecik Risk Faktörleri	
Gebelikte veya lohusalıkta epizyotomi hariç herhangi bir cerrahi müdahale (örn, appendektomi, postpartum sterilizasyon)	3
Hipertansiyon Gravidarum	3
Ortan Hiperstimulasyon Sendromu (sadece 1 trimester)	4
Mevcut sistemik enfeksiyon	1
İmmobilizasyon, dehidratasyon	1

Tablo 2: VTE risk sınıflamaları

Padua risk sınıflaması

Risk faktörleri	Puan
Önceki VTE (yüzeyel hariç)	3
Azalmış mobilite(yatak istirahati en az 3 gün)	3
Trombofilik*	3
Akut enfeksiyon/ romatolojik hastalık	1
Ağır kilo veya obez	1
Gebelik	1

Caprini Risk Sınıflaması

Risk faktörleri	Puan
Yaş 41-60	1
Küçük cerrahi(< 45 dakikadan az)	1
Bacaklarda şişme (yeni)	1
Ağır kilo veya obezite (BMI > 25)	1
Yatak istirahati	1
Ciddi akciğer hastalığı, promoni	1
Gebelik veya postpartum(< 1 ay)	1
Açıklanamayan ölü doğum, tekrarlayan düşük(> 3)	
Erken doğum ve toksemi veya IUGR hikayesi	1
Diğer risk faktörleri(sigara, Diyabet, BMI>40, transfüzyon)	1
Santral venöz kateter	2
Major cerrahi(> 45 dakika)	2
Yatak istirahati (> 72 saat)	2
Ailede tromboz hikayesi	3
DVT/PE hikayesi	3
Protrombin 20210A veya F V Leiden	3
Lupus antikoagulan veya yüksek anti-kardiolipin	3
Yüksek homosistein	3
Diğer herediter ve akkiz trombofiller	3

Bu risk faktörleri belirleyicileri kaynak olarak kullanılarak ülkemizde 2014 yılında Ulusal Riskli Gebelik Rehberi düzenlenmiştir (18) (Tablo 3).

Tablo 3: VTE risk faktörleri

Önceden var olan	A- Geçirilmiş venöz tromboemboli		• Sigara kullanımı • Belirgin variköz venler (semptomatik ve/veya dizin üzerinde veya flebit, ödem ve/veya deri değişiklikleri ile beraber) • Parapleji
	B- Trombofili		
	1- Kalıtımsal	Obstetrik	• Çoğul gebelik, yardımcı üreme teknikleri • Preeklampsi • Sezaryen • Transfüzyon gerektiren postpartum kanama (>1lt) • Uzmanış eylem, müdahaleli doğum
	2- Sonradan edinilmiş	Yeni başlangıçlı /geçici	• Gebelikte veya lohusalıkta cerrahi müdahale (appendektomi, doğum sonrası sterilizasyon)
	• Antitrombin eksikliği • Protein C eksikliği • Protein S eksikliği • Faktör V Leiden • Protrombin geni G20210A • Anfifosfolipid sendrom • İnateci lupus antikoagulan • İnateci orta/yüksek titrelili antikardiolipin antikorları veya $\beta 2$ glikoprotein I antikorları • Medikal rahatsızlıklar (örneğin; kalp veya akciğer hastalıkları, SLE, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya inflamatuvar poliartriti gibi inflamatuvar rahatsızlıklar, nefrotik sendrom-proteinüri >3gr/gün, orak hücreli anemi, intravenöz ilaç kullanımı gerektiren hastalıklar • 35 yaş üstü • Gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde obezite (BMI>30kg/m²) • Parite ≥ 3	Geri dönüşümlü	• Hiperemesis, dehidratasyon • Over hiperstimulasyon sendromu(OHSS) • Hastaneye yatış ya da immobilizasyon (3 gün ve/veya uzun süreli yatak istirahati) • Sistemik enfeksiyon (hastaneye yatışı veya antibiyotik kullanımı gerektiren) (örneğin; pnömoni, pyelonefrit, doğum sonu yara enfeksiyonu) • Uzun mesafeli yolculuk (> 4 saat)

3. Gebelikte VTE Profilaksisi

Daha önce herhangi bir antikoagulan kullanmayan gebelerde profilaksi risk gruplaması yapılarak belirlenmelidir.

3.1 Geçirilmiş VTE veya Trombofili Öyküsü Olmayan Gebelerde Profilaksi

Geçirilmiş VTE veya trombofili dışında kalan risk faktörlerinden; üç ve daha fazlasına sahip gebelere doğum öncesi profilaksi verilmelidir. İki risk faktörüne sahip gebelere doğum sonrası 7 gün profilaksiye devam edilmelidir.

3.2 Geçirilmiş VTE ve Trombofili Öyküsü Olan Gebelerde Profilaksi

Gebelerde VTE vakalarının yarısı kalıtsal trombofili ile ilişkilidir (19,20). American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzunda, kalıtsal trombofili sebeplerinden sadece antitrombin eksikliği olan ve geçirilmiş VTE öyküsü olan gebelerde farmakolojik olarak gebelik ve doğum sonrası dönemde profilaksi önerilmektedir. Diğer tüm trombofili sebepleri olup VTE öyküsü olmayan gebelerde gebelik döneminde izlem veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) / standardize heparin (SH) ile profilaksinin de yapılabileceği klinisyene bırakılmasına rağmen, doğum sonrası antikoagulan önerilmiştir (21). ACCP kılavuzunda, geçici bir risk faktörüne bağlı tek VTE öyküsü olan gebelerde, gebelik döneminde izlem önerilmiş, doğum sonrası ise antikoagulan önerilmiştir. İdiyopatik tek VTE öyküsü olan gebelerde, gebelik döneminde profilaktik veya orta dereceli doz DMAH/ SH verilmesi veya klinik olarak izlenmesi klinisyene bırakılmış ve her şekilde doğum sonrası antikoagulan önerilmiştir (22).

Kahtsal trombofilisi olan gebeler risk gruplarına ayrılmıştır:

- **Çok Yüksek Risk Grubu**

- Uzun süreli varfarin kullanmakta iken geçirilmiş VTE öyküsü
- Antitrombin III eksikliği
- Geçirilmiş VTE ve antifosfolipid sendromu

- **Yüksek Risk Grubu**

- Geçirilmiş tekrarlayan ya da idiyopatik VTE öyküsü
- Geçirilmiş östrojen ilişkili (ilaç veya gebelik) VTE
- Kahtsal trombofil varlığı ve VTE öyküsü (antitrombin eksikliği, antifosfolipid antikor pozitifliği, heterozigot FV Leiden ve protrombin mutasyon birlikteliği, homozigot FV Leiden mutasyonu veya homozigot protrombin mutasyonu)
- Ailede ve kendinde VTE öyküsü
- Aseptomatik trombofil (kombine defektler, homozigot Faktör V Leiden, homozigot protrombin gen G20210A)
- Antifosfolipid sendrom

- **Orta Risk Grubu**

- Sadece geçici risk faktörüne bağlı tek VTE öyküsü
- Aseptomatik trombofil (antitrombin eksikliği, kombine defektler, homozigot Faktör V Leiden, homozigot protrombin gen G20210A hariç)

Çok yüksek risk grubundaki gebelerde; gebelik süresince yüksek dozda DMAH profilaksisi ve doğum sonrası en az 6 hafta süreyle DMAH veya varfarin önerilir. Yüksek risk grubundaki gebelerde; gebelik ve doğum sonrası 6 hafta süreyle profilaksi önerilir. Orta risk grubundaki gebelerde ise; sadece geçici risk faktörüne bağlı VTE öyküsü olan gebede, gebelik döneminde DMAH profilaksisi rutin önerilmemekle birlikte klinisyene bırakılır. Doğum sonrası 6 hafta süreyle profilaksi verilmesi önerilir.

Antitrombin eksikliği, kombine defektler, homozigot Faktör V Leiden, homozigot protrombin gen G20210A hariç aseptomatik trombofil hastalarında 7 gün (aile öyküsü veya diğer risk faktörleri varlığında 6 hafta) doğum sonrası profilaksi önerilir (Tablo 4).

Antifosfolipid sendromlu tromboz veya abortus öyküsü olan gebede düşük doz asetil salisilik asit (ASA) başlanmalıdır. Tromboz veya abortus öyküsü olmayan gebede DMAH veya düşük doz ASA'ya gerek yoktur.

4. Gebelikte Kalp Kapağı Nedeniyle Antikoagülasyon

Biyolojik ve mekanik olmak üzere iki tip protez kalp kapağı vardır. Biyoprotez kapaklarda antikoagülasyon gerekli değildir. 6 ay süreyle ASA verilir. Kapak yetmezliği mekanik kapaklardan daha sık görülebilir. Bu nedenle gebelik sırasında kapak değişimine gerek duyulabilir (23). Mekanik kapaklar daha dayanıklıdır. Gebelikte trombotik aktivitedeki artış antikoagülan tedaviye rağmen annede tromboemboli riskini artırmaktadır. Eski tip mekanik kapaklarda risk artışı daha fazladır (24).

Yeni tip mekanik kalp kapağı olan ve varfarin kullanan bir gebede; ilk 12 hafta ayarlanmış doz DMAH/SH günde iki kez 12 saat arayla anti Xa

kontrolü bakılarak verilmelidir. 13. haftadan sonra varfarine geçilmeli, doğum öncesi DMAH/SH ile profilaksi önerilir.

Eski tip metalik kapağı olan ve varfarin kullanan bir gebede; tüm gebelik boyunca varfarine devam edilmesi önerilir.

Prostetik kapağı olan ve tromboembolizm açısından yüksek riskli bulunan gebelerde antikoagülan tedaviye 75-100 mg/gün ASA tedavisi eklenebilir.

Tablo 4: VTE veya trombofili öyküsü olan gebede profilaksi

Risk grupları	Geçirilmiş VTE ve/veya trombofili durumu	Profilaksi		defektler, homozigot Faktör V Leiden, homozigot protrombin gen G20210A)	
Çok Yüksek	- Uzun süredir varfarin almakta iken geçirilmiş VTE - Antitrombin eksikliği - Geçirilmiş VTE ile antifosfolipid sendrom	Antenatal yüksek profilaktik dozda DMAH ve en az altı hafta süre ile postnatal DMAH/varfarin		Antifosfolipid sendrom ölçütlerini dolduran gebeler	
Yüksek	- Geçirilmiş nüks veya idiyopatik VTE, - Geçirilmiş estrojen ilişkili (ilaç veya gebelik) VTE, - Trombofili mevcudiyeti ile birlikte geçirilmiş VTE, - Ailede VTE öyküsü ile birlikte geçirilmiş VTE, - Asemptomatik trombofili (kombine	Antenatal ve altı hafta süre ile postnatal profilaktik DMAH öner	Orta Derecede	- Trombofili, aile öyküsü veya diğer risk faktörleri olmaksızın geçici risk faktörüne eşlik eden geçirilmiş tek VTE - Asemptomatik trombofili (antitrombin eksikliği, kombine defektler, homozigot Faktör V Leiden, homozigot protrombin gen G20210A hariç)	Antenatal DMAH uygulamasını düşün (rutin olarak önerilmez), altı hafta süre ile postnatal profilaktik DMAH uygulamasını öner 7 gün süre ile (veya eğer aile öyküsü veya diğer risk faktörleri varsa 6 hafta) postnatal profilaktik DMAH uygulamasını öner

5. Antikoagülan Kullanan Gebede Doğum

Tedavi ya da yüksek profilaksi düzeyinde DMAH/SH alan gebelerde; doğumdan bir gün önce heparin dozu düşük profilaksi dozuna getirilmeli ve uygunsa doğum süresince devam edilmelidir. Planlı doğumda lokal anestezi kullanılacaksa antikoagülan en az 12-24 saat öncesinden kesilmelidir. Lokal anestezi profilaksi dozundan en az 12 saat sonra, tedavi dozundan ise en az 24 saat sonra tekrar kullanılabilir. Sezaryen olasılığı olan gebeler; doğumdan bir gün önce düşük profilaksi dozunu günde iki kez 12 saat arayla DMAH/SH almalı, ancak sabah dozu verilmeden opere edilmelidir.

6. Doğum Sonrası Antikoagülasyon

Doğum sonrası kanamanın olmadığına kanaat edilince en kısa zamanda antikoagülan başlanmalıdır. Lokal anestezi alan gebelerde profilaksi en erken 4 saat sonra başlanmalıdır. Anestezik maddenin verildiği kateter son enjeksiyondan 12 saat sonra çıkarılmalıdır ve çıkarıldıktan sonra en az 4 saat antikoagülan verilmemelidir. Risk faktörleri açısından doğum sonrası tekrar

değerlendirmek gerekir. Asemptomatik vakalarda kalıtsal trombofili taramasına gerek yoktur.

Geçirilmiş VTE öyküsü veya trombofili dışında; üç veya daha fazla risk faktörü olan vakada doğum sonrası 6 hafta profilaksi verilmelidir. İki risk faktörü olan vakada doğum sonrası en az 7 gün profilaksi verilmelidir. Doğum sonrası 7 günden fazla süren risk faktörü olan vakada profilaksi 6 hafta veya ek risk faktörleri ortadan kalkıncaya kadar verilmelidir.

Tromboz öyküsü olan antifosfolipid sendromlu vakada 6 hafta profilaksi verilmelidir. Tromboz öyküsü olmayan antifosfolipid sendromlu vakada 3-5 gün tedavi verilmesi yeterlidir.

VTE öyküsü olan tüm vakalara doğum sonrası en az 6 hafta profilaksi verilmeli ve hematoloji konsültasyonu istenmelidir. Trombofilisi olan tüm vakalara aile öyküsü/ risk faktörü varsa 6 hafta; yoksa en az 7 gün profilaksi verilmelidir.

Sezaryen yapılan tüm vakalara operasyon acilse 7 gün profilaksi verilmelidir. Operasyon elektif ise, bir veya daha fazla risk faktörü varsa 7 gün profilaksi verilmelidir. BMI değeri 40 kg/m²'den fazla olan morbid obez olan tüm vakalara doğum sonrası 7 gün profilaksi verilmelidir.

7. VTE Profilaksisinde Kullanılan Antikoagülanlar

7.1. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde profilaksi için ilk seçenek DMAH'tır. DMAH en az SH kadar etkili ve güvenlidir. Emziren annelerde kullanılabilir. Önerilen dozlar Tablo 5'e göre uygulanır.

Tablo 5: DMAH çeşitleri ve dozları

Ağırlık (kg)	Enoxaparin	Dalteparin	Tinzaparin
< 50	20 mg/gün	2500 u/gün	3500 u/gün
50-90	40 mg/gün	5000 u/ün	4500 u/gün
91-130	60 mg/gün *	7500 u/gün *	7000 u/gün *
131-170	80 mg/gün *	10 000 u/ gün *	9000 u/gün *
> 170	0.6 mg/kg/gün *	75 u/kg/gün*	75 u/kg/gün*
Yüksek profilaktik doz			
50-90 kg	40 mg 12 saatlik	5000 u 12 saatlik	4500 u 12 saatlik
Tedavi dozu			
Antenatal	1 mg/kg/12 saat	100 u/kg/12 saat	175 u/kg/gün
Postnatal	1.5 mg/kg/gün	200 u/kg/gün	175 u/kg/gün
* Bölünmüş iki doz halinde verilebilir.			

Gebelik ve doğum sonrası dönemde akut VTE tedavisi DMAH başlanan vakalarda rutin anti-faktör Xa aktivitesine bakılmasına gerek yoktur. Ancak kilosu 50 kg altı veya 90 kg üstü olanlarda veya eşlik eden diğer faktörler (böbrek yetmezliği, VTE öyküsü gibi) varlığında anti-faktör Xa seviyesine göre doz ayarlaması gerekmektedir. Tedavi dozunda SH kullanan vakalarda trombosit sayısının takibi gerekmektedir.

7.2. Standardize Heparin

Doğum eyleminde kanama riski olan gebelerde antidotunun (protamin sülfat) olması ve yarılanma ömrünün kısa olması sebebiyle tercih edilir. Heparine bağlı trombositopeni riski göz önünde bulundurulmalıdır. Emzirmede güvenlidir. DMAH/SH; aktif kanaması olanlar, kanama riski olanlar (plasenta previa gibi), kanama diyatezi olanlar, trombosit sayısı 75.000'den az olanlar, son 1 ay içinde akut inme geçirenler, böbrek veya karaciğer yetersizliği ile kontrolsüz hipertansiyonu olanlarda kullanılmamalıdır.

7.3. Varfarin

Gebelikte kullanımı sınırlıdır ve plasentayı geçer. Gebeliğin 6-12. haftaları arasında varfarin maruziyeti ile %5 oranında embriyopati izlenir.

Düşük, ölü doğum, bebekte nörolojik problem ve kanamalara sebep olabilir. Emzirme süresinde yakın izlemle kullanılabilir.

7.4. Diğer Antikoagulanlar

Gebelikte fondaparinux ve parenteral trombin inhibitörleri (Bivalirudin, Argatroban, Desirudin) sınırlı olarak kullanılabilir. Oral direkt trombin inhibitörleri (Dabigatran) ile oral faktör Xa inhibitörlerinin (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) kullanılamaz. Emzirmede hiçbirini kullanılamaz.

7.5. Elastik Kompresyon Çorapları

Her ne kadar çalışmalar sınırlı olsa da dereceli elastik kompresyon çorapları ödem halen devam ediyorsa, VTE sonrası iki yıl kullanımı önerilmelidir. Yatan ve antikoagulan verilemeyen hastalarda, VTE öyküsü olan veya üçten fazla risk faktörü olan sezaryen sonrası yatan hastalar, VTE öyküsü olan poliklinik hastalar, 4 saatten fazla yolculuk yapacak gebe/lohusalarda elastik çorapların kullanımı önerilmektedir.

Referanslar

- 1.LindbladB, Eriksson A,BergqvistD.Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1968. Br J Surg 1991; 78:849-852.
- 2.Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82:203-205.
- 3.Davis JD. Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolic complications of gynecologic surgery. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:759-775.

4. Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5:73-79.
5. Flanc C, Kakkar VV, Clarke MB. The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labelled fibrinogen. *Br J Surg* 1968; 55:742-747.
6. Kemble JV. Incidence of deep vein thrombosis. *Br J Hosp Med* 1971; 6:721-726.
7. Sanisoglu S, Uygur D, Keskinçilic B et al. Maternal mortality cases from pulmonary embolism: A nation-wide study in Turkey. *J Obst Gynecol*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1217509>
8. Shannon M. Bates. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thrombosis Research* 2003; 108:97–106.
9. Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelikve kalıtsal trombofili. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6:43 – 50.
10. Claire McLintock. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28:519–536
11. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:203-12.
12. Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008; 115:453-61.
13. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014; 134:240-5.
14. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard L, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014;9: e96495
15. Lee MY, Kim MY, Han JY, et al. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57:260-5.

16. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010;251: 344–50.
17. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8: 2450–7.
18. Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı Ankara, 2014 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 926
19. De Stefano V, Rossi E, Za T, et al. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:767–80.
20. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353:1258–65. 19-22 Ekim 2011, Ankara 25
21. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133, 844S-886S.
22. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl): e691S736S.
23. Avila WS, Rossi EG, Grinberg M, et al. Influence of pregnancy after bioprosthetic valve replacement in young women: a prospective five-year study. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:864-9.
24. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160:191-6.

CHAPTER 7

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Santral Seröz Koryoretinopati' de Güncel Farmakolojik
Tedavi Seçenekleri (Göksu Hande Naz Şimdivar)**

Santral Seröz Koryoretinopati’ de Güncel Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Göksu Hande Naz Şimdivar

*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz hastalıkları Kliniği
drghande@gmail.com*

1. Giriş

Santral seröz koryoretinopati (SSR), retina pigment epitelindeki (RPE) defekt nedeniyle koroidden gelişen sızıntı sonucunda seröz pigment epitel dekolmanı (PED) ile karakterize olan yaygın bir koryoretinal bozukluktur (1). Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), diyabetik retinopati ve retinal ven oklüzyonlarından sonra en sık görülen retina hastalığıdır (2). Hastalığın insidansı, 100.000 vakada erkeklerde 9.9, kadınlarda ise 1.7’ dir ve kadınlara kıyasla erkeklerde yaklaşık 6 kat daha fazla görülmektedir (3). Genellikle 20-45 yaş arasındaki bireylerde ortaya çıkar (4). İlk olarak 1866 yılında Albert V Graefe tarafından ‘santral rekürren retinit’ olarak tanımlanmıştır (5). Bennett hastalığı, ‘santral seröz retinopati’ ismini vermiş, Gass ise patogenezi tariflemiştir (6). Hastalığın patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Yakın zamanda yapılan genetik çalışmalar, kortikosteroid metabolizmasına bağlı olan Cadherin 5 geni ile bir ilişki tespit etmiştir (7). Yannuzzi, SSR ile A tipi kişilik arasında ilişki olduğunu savunmuştur (8). A tipi kişiliğe sahip bireyler agresif, aceleci ve rekabetçidirler. Bu tip davranışlar ise koroid geçirgenliğini arttıran katekolaminlerin deşarjına neden olmaktadır (9). Psikososyal stres ve depresyon (10), kortikosteroid kullanımı (11,12), endojen kortizon yüksekliği ve gebelik (13) en çok görülen diğer nedenler arasındadır. Kortikosteroidler dışındaki bazı ilaçlar da (oral mitojenle aktive protein kinaz inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri, psödoefedrin, oksimetazolin) SSR ile ilişkilendirilmiştir (14-17).

SSR, genel olarak hastalığın süresi ve nörosensöriyel dekolmanın seyrine göre sınıflandırılmaktadır (18):

- **Akut SSR**, genellikle bir veya sadece birkaç fokal sızıntı ve bunun oluşturduğu nörosensöriyel seröz dekolman ve az sayıda atrofik RPE değişiklikleri ile bulgu verir. 3-6 ay içinde iyi bir görme prognozu ile subretinal sıvı spontan olarak tamamen düzelir.
- **Kronik SSR** ise 4 veya 6 aydan fazla süren çok sayıda sızıntı ve subretinal sıvının kronik sızıntısı sonucu daha büyük ama daha az kabarık bir nöroretinal dekolman oluşturma eğilimindedir. Koroid vaskülopatisine ikincil dış retina ve RPE’ de atrofik değişiklikler meydana gelmektedir. Bazen kronik SSR vakalarında önceki

atakların veya uzun süren subretinal sıvı varlığının bir sonucu olarak yer çekimi etkisiyle alt yarıda büllöz retina dekolmanı gelişebilir.

- **Diğer alt kategoriler:** Persistan SSR (atrofik RPE anormallikleri olmadan 4 aydan fazla devam eder), rekürren SSR (tam olarak subretinal sıvı düzeldikten sonra bir veya birkaç kez tekrarlayan akut SSR atakları), inaktif SSR ve multimodal görüntülemeye dayanan ciddi SSR.

Bu tablolar nadiren, subretinal fibrin birikmesi, kistoid sıvı birikimi veya koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile komplike olabilir.

İlk başvuruda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sıklıkla 20/20 ile 20/200 arasındadır (19). Vakaların çoğu kendiliğinden düzeldiği için 3-6 ay sadece gözlem yapılabilir (20). Rekürren SSR vakalarında makula dejenerasyonu, foveal atrofi ve RPE değişiklikleri ortaya çıkar. Bu durumlarda aktif tedaviye başlanmalıdır (21). Ayrıca rekküren hastalık, kronik SSR nedeniyle diğer gözde ciddi görme azalması ve hastanın da erken iyileşme isteğinin olması durumlarında da tedaviye erken başlanabilir. Tedavi edilmeyen vakalarda nüks oranı %50' lere kadar yükselmektedir (22).

SSR' nin teşhis ve takibinde başta optik koherens tomografi (OKT) olmak üzere fundus otofloresans (FAF), fundus florosein anjiyografi (FFA), indosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) ve OKT anjiyografi (OKTA) görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler hastalığın seyrinde meydana gelen RPE atrofisi ve dekompanasyonunu, koroid hiperpermeabilitesi ve neovaskülarizasyonunu belgeler. Özellikle son yıllarda sıklıkla kullanılan OKTA, koryokapiller akımı daha iyi gösterir ve patogeneze konusunda klinisyene bilgi verir (23,24).

Tedavide fotodinamik terapi (FDT), eşik altı lazer tedavisi, transpupiller termoterapi (TTT) ve farmakolojik tedavi seçenekleri mevcuttur. Nicolo ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada yarı doz FDT ile subretinal sıvının %83.9 ile %100 arasında bir oranda rezorbe olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi her ne kadar güvenli ve etkili bulunsa da daha konservatif ve noninvaziv olması açısından farmakolojik tedavi seçeneklerine olan ilgi artmaktadır (25).

SSR' de tedavinin amacı, dış nörosensöriyel retina katmanlarını koruyarak altta yatan subretinal sıvının tam olarak rezolüsyonunu sağlamaktır, çünkü az miktarda sıvı bile fotoreseptörlerde geri dönüşü olmayan hasara yol açabilir (26). Bu bölümde, SSR tedavisinde araştırılan umut verici farmakolojik ajanların klinik etkinliklerini ve bir farmakolojik tedavi seçeneği olarak kabul edilebilecek olan FDT' nin rolünü analiz edeceğiz.

2. Fotodinamik Tedavi (FDT)

Verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmic AG, Basel, Switzerland), intravenöz olarak enjekte edildikten sonra 689 nm dalga boyundaki lazer enerjisi tarafından aktive edilir. Aktive olan ilaç, enerjisini etrafındaki oksijen moleküllerine aktararak reaktif oksijen ürünleri ve serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Bu işlem sırasıyla endotel hücre hasarı, trombosit agregasyonu, damar trombozu ve kapiller tıkanıklığa neden olarak subretinal sıvının rezolüsyonunu sağlar (27). FDT' nin yüksek seçiliği nedeniyle fotoreseptör hücre tabakası genellikle korunur. Özellikle koroid kalınlığını azaltıp koryokapillarisini değişmeden bırakarak genişlemiş koroid damarları üzerinde terapötik bir etki yaratır (28,29).

Yapılan çalışmalarda FDT, SSR hastalarının %70-100' ünde subretinal sıvıda önemli ölçüde gerilemeye ve EİDGK' de iyileşmeye neden olmuştur (30,31). Yannuzzi ve arkadaşlarının kronik SSR' li 20 gözde yaptığı çalışmada, İSYA kılavuzluğunda tam doz (6 mg/m²) FDT' nin etkisi araştırılmıştır. Subretinal sıvının 8 gözde kısmi, 12 gözde ise tam rezolüsyona uğradığı görülmüştür. 6 haftalık bir takip döneminden sonra, ortalama EİDGK anlamlı şekilde artmış; prosedürle ilgili hiçbir yan etki bildirilmemiştir (32).

FDT' den sonra hastalar geçici bir süre görme düzeyinde düşüş yaşasa da nihai görme iyileşmesi tedavi sonunda ortaya çıkmaktadır (33). Bununla birlikte koryokapillaris hipoperfüzyonu, koroid enfarktüsü ve KNV gibi komplikasyonları bildiren çalışmalar da mevcuttur (34). Bu yüzden başlangıçta YBMD için kullanılan FDT' de güvenliği arttırmak amacıyla verteporfin dozu düşürülmüş (6mg/m² den 3 mg/m², ye), akım azaltılmış (50 J/cm², den 25 J/cm², ye); ve yeterli takip süresi olan geniş retrospektif serilerde bu stratejinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (35-39). Düşük akım FDT (6 mg/m² verteporfin, 25 J/cm² şiddetindeki laser 83 saniye süreyle), yarı-doz FDT(3 mg/m², verteporfin, 50 J/cm², şiddetindeki laser 83 saniye süreyle) ve yarı-süre FDT (6mg/m² verteporfin, 25 J/cm² şiddetindeki laser 42 saniye süreyle) uygulanan farklı modalitelerdir. Ancak hangi FDT modalitesinin daha iyi olduğu hala belirsizdir. EİDGK, merkezi makula kalınlığında (MMK) azalma ve subretinal sıvı rezolüsyonu açısından her iki modalitenin de aynı etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (40,41). Buna karşın Nicolo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yarı doz FDT' nin düşük akım FDT' ye kıyasla daha hızlı ve uzun süreli sonuçları indüklediği gösterilmiştir (42).

Çok merkezli, randomize klinik çalışmalar yarı doz FDT' nin SSR için birinci basamak tedavi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (35,42). FDT parametrelerinin ayarlanması, etkinliğin artırılıp rekürrensini azaltılması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Anti-vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri (anti-VEGF)

Retina hastalıklarının ve özellikle YBMD' nin tedavisi için onaylanmış dört anti-VEGF ajan vardır: pegaptanib sodyum (Macugen®, Kirkland, QC, Kanada), ranibizumab (Lucentis® 2013 Informa UK. Genentech, South San Francisco, CA, USA / Roche, Basel, İsviçre), aflibercept (AFL, Eylea®, Regeneron®, Tarrytown, NY, USA) ve brolucizumab (Beovu®, 2019 yalnızca FDA tarafından onaylanmıştır). Bununla birlikte bevacizumab, retina hastalıklarında endikasyon dışı intravitreal tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (43,44).

SSR' de oküler anti-VEGF seviyelerinde artış olmamasına rağmen koroid geçirgenliğine olan etkileri nedeniyle anti-VEGF ajanların potansiyel terapötik rollerinin olabileceği düşünülmüştür (45). Bu nedenle yapılan çalışmalardaki sonuçlar tartışmalıdır (46).

Anti-VEGF' lerin SSR' deki klinik etkisini araştıran yakın tarihli bir meta-analizde 1, 6 ve 12 aylık takiplerde MMK' de önemli bir azalma olurken EİDGK' de iyileşme görülmemiştir (47). Bu nedenle anti-VEGF tedavi alternatif bir tedavi olabilir ancak maliyet açısından ve etki bakımından FDT bundan daha üstün görünmektedir. Bunun yanı sıra anti-VEGF' ler kronik SSR' ye sekonder KNV tedavisinde önemli bir role sahiptir (48). Bu komplikasyon kronik SSR hastalarının %8' inde gelişmektedir (49).

Peiretti ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada KNV tedavisi için FDT ve anti-VEGF' lerin benzer etkinliklerini bildirmişlerdir (50). Büyük prospektif çalışmaların olmaması ve SSR' deki etkinliğinin net olmayan yönleri göz önüne alındığında, anti-VEGF ajanların kullanımı, SSR' ye sekonder KNV' si olan hastalarla sınırlandırılmalıdır (18).

4. Oral Mineralokortikoid ve Glukokortikoid Reseptör Antagonistleri

SSR' li hastalarda artmış olan mineralokortikoid ve glukokortikoid düzeyleri bu hastalarda reseptör antagonistlerinin kullanımını ortaya çıkarmıştır (51). Depresyon ve anksiyete semptomları olan bireylerde de yükselmiş kortizon seviyelerine rastlanmaktadır ancak bugüne dek SSR tedavisinde antidepresan ilaçların rolü ile ilgili çalışma yapılmamıştır (52-54).

Mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) spironolakton ve eplerenon, SSR' li hastaların tedavisi için pilot çalışmalarda kullanılmıştır (55). Chin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 7 tanesi daha önce hiç tedavi almamış olmak üzere akut ve kronik SSR' si olan 23 hastaya MRA uygulanmıştır. MMK' deki iyileşme, eplerenon ile tedavi edilen gruba kıyasla spironolakton ile tedavi edilen grupta daha iyi bulunmuş. EİDGK' de iyileşme sadece daha önce tedavi görmemiş olan grupta gözlenmiş. Dokuz

hasta (% 39) sistemik yan etkiler yaşamış; üç hasta (% 13) tedaviye devam edememiştir (56).

Ghadiali ve arkadaşları ise bir veya iki MRA ile tedavi edilen, ancak 12 ayda subretinal sıvı, MMK veya koroid kalınlığında iyileşme gözlenmeyen kronik SSR' li 14 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma bildirmiştir (57).

Bousquet ve arkadaşları, 64 göz üzerinde MRA etkinliğini değerlendirmiştir. Hastalara 3-6 ay süreyle spironolakton veya eplerenon verilmiş, subretinal dekolmanda %50' nin üzerinde iyileşme, tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir. Hastaların % 67.2' si tedaviye yanıt vermiş ve başlangıç koroid kalınlığı daha az olanlarda tedavi daha etkin bulunmuştur (58).

MRA ile tedaviye başlamadan önce renal fonksiyonlar ve potasyum düzeyine dikkat edilmelidir. Potasyum düzeyinin 5.5 mEq/L' den küçük ve kreatinin klirensinin 30 mL/m' den büyük olması istenir. Aksi takdirde kardiyak aritmi gibi komplikasyonlar görülebilir.

4.1. Spironolakton

Spironolakton, konjestif kalp yetmezliği ve primer hiperaldosteronizm tedavisinde kullanılan nonselektif bir aldosteron reseptör blokörüdür. Progesteron reseptörleri ile zayıf bir etkileşime girerek jinekomasti, erektil disfonksiyon, menstrüel siklus bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilir. Hiperkalemi yan etkisi ise sıklıkla renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (59). Spironolaktonun SSR' de kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda EİDGK' yi attırdığı, MMK' yi azalttığı ve subretinal sıvıyı gerilettiği gözlenmiştir.

21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada günde iki kez 25 mg spironolakton kullanımı ile 12 hafta sonra 15 gözde (%71) subretinal sıvıda gerileme gözlenmiştir (60).

30 göz üzerinde yapılan bir başka prospektif çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında spironolakton verilen 18 hastanın 10' unda subretinal sıvıda 2 ayda tam gerileme gözlenmiştir ($p < 0.05$) (61).

60 hasta üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada ise subretinal sıvı rezolüsyonu bakımından aynı mekanizmayı kullanan eplerenon ile karşılaştırıldığında EİDGK' yi iyileştirme bakımından spironolakton biraz daha üstün bulunmuştur (62).

Bousquet ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada ise 1 ay boyunca 50 mg/gün spironolakton veya plasebo kullanımı ardından 1 haftalık boşluk ve sonra yine 1 ay boyunca spironolakton veya plasebo kullanımına geçilmiş. Bu çalışma sonuncunda spironolakton kullanılan gözlerde subretinal sıvıda önemli azalmalar görülmüş ($p=0.04$) ancak EİDGK bakımından iki grup arasında fark bulunmamıştır (63).

Spironolaktonla ilgili çalışmalar cesaret verici sonuçlar ortaya çıkarmıştır, ancak mevcut kanıtların çoğu küçük ve retrospektif çalışmalara aittir. SSR' nin yönetiminde spironolaktonun rolünü daha iyi anlamak için daha büyük prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2. Eplerenon

Eplerenon, ilk olarak kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan selektif aldosteron reseptör antagonisti ve potasyum tutucu bir diüretiktir (64). Küçük hasta serileriyle yapılan çalışmalarda kronik SSR' li hastalarda EİDGK' yi arttırdığı ve MMK' yi azalttığı görülmüştür (65-67).

Tedaviye dirençli 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1 hafta süreyle 25 mg/gün oral eplerenon kullanımı ve ardından 50 mg/gün' lük uzun bir kullanım uygulanmıştır. Ortalama 106 günlük bir tedaviden sonra hastaların %29' unda subretinal sıvıda tam bir rezolüsyon olduğu görülmüştür. Elipsoid zon ve RPE bütünlüğünün korunması sayesinde daha iyi görsel sonuçlar elde edilmiştir (68,69).

Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar iki gruba ayrılmış ve bir gruba 50 mg/gün eplerenon verilirken diğer gruba plasebo verilmiş. 3 ayın sonunda EİDGK ve subretinal sıvı bakımından eplerenonda plaseboya üstünlük görülmemiştir (70).

Çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollü yapılan bir başka çalışmada da 57 hastaya oral eplerenon, 57 hastaya ise plasebo verilmiş. 12 ayın sonunda iki grup arasında EİDGK açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışma da epleronun SSR tedavisinde plaseboya üstün olmadığını savunmuştur (71). Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları, eplerenonun kronik SSR için birinci basamak noninvaziv tedavi seçenekleri içerisinde düşünülmemesi gerektiğini öne sürmüştür.

Eplerenon, SSR tedavisinde en çok yayınlanmış kanıta sahip olan oral tedavi seçeneğidir. En son randomize klinik çalışmalar, eplerenonun yararına zıt sonuçlar gösterse de, çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışma, kronik SSR' de tedaviye katkıda bulunduğunu göstermiştir. Daha sağlam bir kanıt temeli için daha büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.3.Mifepriston

Mifepriston (RU-486), jinekoloji klinikleri tarafından farmakolojik abortusta kullanılan glukokortikoid ve progesteron reseptör antagonistidir. 200 mg/gün mifepristonun 12 hafta boyunca 16 hastada kullanıldığı bir çalışmada 7 hastada (%44) EİDGK' de 5 ya da daha fazla sıra artış görülmüş, OKT bulgularında düzelme gözlenmiş ve herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır (72).

Mifepristonun SSR üzerindeki kısa dönem etkilerini gösteren 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar plasebo grubu, 300 mg/gün mifepriston ya da 900 mg/gün mifepriston grubu olmak üzere rastgele 3 gruba bölünmüş. Bu randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 4 haftalık tedavi döneminden sonra 4 hafta boyunca tedavisiz izlenmişler. Mifepriston tedavisi alan iki grup arasında MMK ve EİDGK açısından fark görülmemiş. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında ise tedavi alan grupta MMK' de belirgin gerileme ($p < 0.05$) ve EİDGK' de belirgin artış ($p < 0.05$) gözlenmiştir (73).

Mifepristonun bu yüz güldürücü sonuçlarına rağmen potansiyel faydalarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. Diğer Oral Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

SSR tedavisinde antioksidanlar, beta blokörler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve melatonin olmak üzere birçok ajanın rolü araştırılmıştır. Ancak SSR' nin kliniğinde spontan gerilemeler de olabileceği için bu küçük klinik çalışmalar dikkatle ele alınmalıdır.

5.1. Finasterid

Androjenlerden özellikle testosteronun SSR patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (74). Finasterid, testosteronu daha potent bir androjen olan dihidrotestosterona dönüştüren 5 α -redüktaz enzimini bloke eder. Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, androjenik alopesi ve hirsutizm tedavisinde kullanılır (75-77).

5 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, 3 aylık finasterid tedavisi ve 3 aylık tedavisiz sürenin ardından EİDGK ve MMK' de başlangıca göre önemli bir farklılık gözlenmemiş. Ayrıca subretinal sıvı rezolüsyonu sonrasında tedavisi sonlandırılan 4 hastada subretinal sıvı düzeyinin tekrar arttığı belirtilmiştir ($n = 4/5$). Bir hastada ise yan etki olarak libido kaybı görülmüştür (74).

Bir başka retrospektif çalışmada ise kronik SSR' si olan 29 hastanın 23 gözü çalışmaya dahil edilmiş. En az 3 en fazla 6 aylık finasterid tedavisi ve 15 aylık takip sonucunda MMK' nin gerilediği, EİDGK' nin arttığı görülmüş. Subretinal sıvı rezolüsyonun 1 ayda % 33.3, 3 ayda % 52.7 ve son vizitte % 75.9 oranında gerçekleştiği belirtilmiş. Tedavinin kesilmesinden sonra 6 gözde (% 20.4) subretinal sıvı nüksetmiş ve 7 gözde ise (% 24.1) finasteriddan sonra FDT ile ileri tedavi uygulanmıştır. Hiçbir hastada yan etki görülmediği kaydedilmiştir (78).

Finasterid, SSR tedavisinde iyi tolere edilebilen ucuz bir ilaç olması bakımından bir rol oynayabilir ancak etkinliğini değerlendiren daha geniş prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Metotreksat

Metotreksat, sistemik ve oftalmolojik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde düşük dozda kullanılan bir antimetabolik ajandır. Terapötik etkisini genellikle immunsupresyon mekanizması üzerinden gösterir. Aynı zamanda anti-anjiyojenik olması nedeniyle SSR' de potansiyel bir terapötik etkiye sahip olacağı düşünülmüştür (79,80).

23 hastayla yapılan prospektif bir çalışmada hastalara 7.5 mg/hafta oral metotreksat 12 hafta boyunca verilmiş. 3. ve 6. aylarda EİDGK ve MMK parametrelerinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür (81). 9 hastayla yapılan bir retrospektif çalışmada ise hastalara 89 gün boyunca düşük doz metotreksat verilmiş. Tedavi süresinin sonunda hastaların %83' ünde subretinal sıvının tamamen gerilediği görülmüştür (82).

Metotreksat, SSR tedavisi için potansiyel bir seçenektir ve bu sonuçların da gösterdiği gibi kronik SSR' nin tedavisinde bir rolü olabilir. Bununla birlikte, hastalarda metotreksatın etkilerini daha fazla araştırmak için randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3. Rifampisin

Rifampisin, primer olarak tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Karaciğerdeki sitokrom P-450 içeriğini artırır, böylece endojen kortikosteroidlerin metabolizmasını ve biyoyararlanımını etkiler, sonuç olarak subretinal sıvının rezolüsyonuna yardımcı olur ve semptomları iyileştirir (83-85).

Khan ve arkadaşlarının 31 hastanın 38 gözü üzerinde yaptığı çalışmada 300 mg oral rifampisinle 4 hafta tedaviden sonra EİDGK' nin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($p < 0.001$) (86).

12 hastayla yapılan prospektif pilot bir çalışmada 300 mg rifampisin günde 2 kez 3 ay süreyle verilmiş ve hastalar 6 ay takip edilmiştir. 3. ayda EİDGK' de artış görülmüş (20/60' dan 20/50' ye ve $p > 0.05$) , MMK ise 1. , 2. ve 3. aylarda sırasıyla %25.3, %21.2 ve %21 azalmıştır ($p < 0.05$). Kolestiazis ve sistemik hipertansiyon gibi yan etkilerden dolayı 2 hasta tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır (87).

Rifampisin, inatçı SSR' nin tedavisi ve diğer tedavi modaliteleri için uygun olmayan veya başarısız olan hastaların tedavisinde iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak kemik iliği supresyonu, renal, hepatik ve pulmoner toksisitesi nedeniyle tedavide ilk seçenek olarak kullanılması uygun görünmemektedir. Sadece küçük bir prospektif çalışmanın değişken sonuçları ve sistemik yan etki riski göz önüne alındığında, mevcut bilgilerimiz SSR' de rutin rifampisin kullanımını desteklememektedir.

5.4. Melatonin

Melatonin, normal sirkadiyen ritmin sağlanmasında önemli role sahip olan bir hormondur (88). Prospektif bir vaka serisinde kronik SSR' si olan 13 hasta çalışmaya dahil edilmiş. 8 hastaya 1 ay boyunca 3 mg melatonin, kalan 5 hastaya ise plasebo verilmiştir. Tüm hastalarda MMK' de anlamlı azalma görülürken ($p < 0.01$) melatonin kullanan hastaların %87.5' inde ($n = 7/8$) EİDGK' de anlamlı iyileşme görülmüştür ($p < 0,01$) (89). Bu çalışma dışında melatonin etkinliğini gösteren başka bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu yüzden melatoninin tedavi seçenekleri arasında etkin bir yere sahip olması açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.5. Helicobakter pylori Eradikasyonu

H. pylori, gram negatif bir bakteridir. Bazı çalışmalarda H. pylori ile SSR arasında ilişki bildirilmiştir (90). Bakteri ve konakçı arasındaki etkileşim sonucunda inflamatuvar mediyatörlerin ve anormal vazoaaktif maddelerin üretimi ile H. Pylori' nin ektragastrik etkileri ortaya çıkar (91,92). Bu teori, koroid damar sistemi ve RPE gibi dokularda otoimmün cevap olarak H. Pylori antijenlerine karşı antikör üretimi oluşacağını düşündürmektedir (93). SSR' li hastaların serumunda anti- H. pylori antikörlerinin daha yüksek seviyede olabileceği ve bu bakterinin eradikasyonu ile SSR tedavisinde pozitif sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir (94).

Retrospektif bir çalışmada H. pylori enfeksiyonu olan 25 SSR hastasında, bakteri eradikasyonu sonrasında subretinal sıvı rezolüsyonunun, H. pylori enfeksiyonu olmayan ve bu anlamda tedavi almayan 25 hastaya kıyasla daha hızlı olduğu gösterilmiştir (95).

Randomize prospektif bir başka çalışmada ise akut SSR' si ve H. pylori enfeksiyonu olan 33 hastada bakteri eradikasyonu sonrası EİDGK ve retinal duyarlılıkta iyileşme görülmüştür (96).

H. pylori' nin SSR gelişiminde büyük bir risk faktörü olduğunu doğrulayan çalışmalar hala kısıtlıdır ve bu yüzden SSR tedavisinde H. pylori eradikasyonunun faydalı olacağına dair daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

5.6. Ketakonazol

Ketakonazol, antifungal etkinliğinin yanında glukokortikoid reseptör antagonizması ve adrenal biyosentez inhibisyonu etkileri nedeniyle prostat kanseri ve Cushing sendromunda kullanılan bir sentetik imidazol türevidir. Endojen kortizol seviyelerini düşürme etkisi sayesinde SSR' nin eksüdatif belirtilerinde de iyileşme yapacağı düşünülmüştür (51,97).

600 mg/gün oral ketakonazol ile 4 hafta tedavi edilen 5 SSR hastasında endojen kortizol seviyelerinin düştüğü ancak EİDGK ve OKT parametrelerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir (97).

Bir başka non randomize kontrollü çalışmada 200 mg/gün ketokonazol, 15 hastaya 4 hafta boyunca verilmiş ve yine EİDGK ve OKT parametreleri bakımından kontrol grubu ile aralarında fark görülmemiştir (98).

Ketokonazolün SSR tedavisinde uygun bir ajan olduğunu göstermek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.7. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Asetazolamid, glokom ve intrakraniyal hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür. RPE bozukluğundan gelişen sızıntının önlenmesi açısından karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu, RPE hücrelerinin polarizasyonunu sağlar ve SSR' de ödemin gerilemesine katkıda bulunur (99).

Retrospektif bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında asetazolamid kullanan 15 hastada subretinal sıvı rezolüsyonunun daha hızlı olduğu görülmüştür (8 haftaya karşı 3 hafta) (100).

Başka bir çalışmada 45 SSR hastası asetazolamid kullanan grup ($n=20/45$) ve kontrol grubu ($n=25/45$) olarak ikiye ayrılmış. İki grupta da 3 ay sonunda EİDGK, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmış ($p=0.083$ ve 0.183). Subretinal sıvı yüksekliği her iki grupta da anlamlı olarak azalmış ($p<0.05$) ancak asetazolamid kullanan grupta subfoveal koroid kalınlığı ve koroidal vaskülarite indeksindeki gerileme daha erken başlamıştır. Sonuç olarak asetazolamid, SSR hastalarında fonksiyonel ya da anatomik tam bir iyileşme sağlamasa da subretinal sıvının rezolüsyon süresini kısaltmıştır (101).

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin SSR tedavisindeki rolünün belirlenmesi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.8. Beta Blokörler

Beta blokörler, sistemik hipertansiyon ve anksiyete durumlarında kullanılmaktadırlar. SSR patogenezinde A tipi kişiliğin ve stresin rolü bilindiğinden beta blokörlerin bu tedavide kullanılması düşünülmüştür (102).

Browning ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nadololün SSR üzerine klinik etkisi gösterilmemiştir (103). Metoprolol kullanılan 2 vakalık bir olgu serisinde subretinal sıvıda tam bir rezolüzyon olduğu gösterilmiş ancak beta blokörlerin etkinliğini kanıtlamak açısından yeterli hasta sayısı bu çalışmada mevcut değildir (85).

Chrapek ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çift kör çalışmada metipranolol verilen hastalar ($n=23/48$), plasebo grubuyla ($n=25/48$)

karşılaştırılmış. Günde 2 kez 10 mg metipranolol kullanan grup ile plasebo grubu arasında hastalığın süresi ve EİDGK açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (104).

Beta blokörlerin SSR üzerinde bazı etkileri olabilir ancak kanıtların gücü, uygulamada kullanımları için yeterince destekleyici değildir.

5.9. Aspirin

Bazı SSR vakalarında, kontrol grubuna kıyasla plazminojen aktivatör inhibitörünün arttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, hiperkoagülasyonun SSR patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (105).

Caccavale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SSR patogenezinde koryokapillariste bozulmuş fibrinoliz ve artmış trombosit agregasyonunun rolü üzerinde durulmuştur. 109 hastaya 1 ay boyunca 100 mg/gün aspirin ardından 5 ay boyunca 100 mg gün aşırı aspirin verilmiş. Tedavi edilmemiş hasta grupları ile karşılaştırıldığında tedavi alan hastalarda 1. ve 3. ayda görsel sonuçların daha iyi olduğu bulunmuştur (106). Bu multifaktöriyel hastalıkta aspirinin dozaj ve kullanım süresini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.10. Antioksidanlar

SSR' nin patogenezinde inflamasyon ve oksidatif stresin rolü düşünüldüğünde antioksidan tedavinin başarılı olacağı akla gelmektedir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar yüksek doz antioksidan verilenler ve plasebo verilenler olmak üzere iki gruba ayrılmış. 3 ay sonunda subretinal sıvı tamamen çekildiğinde iki grup arasında EİDGK ve MMK açısından anlamlı fark görülmemiştir (107).

Bir başka çalışmada SSR hastalarına 12 ay boyunca oral lesitin verilmiş. Hiçbir hastada EİDGK' de azalma olmazken %61' inde EİDGK' de anlamlı iyileşme gözlenmiştir ($p = 0.0001$). Ancak kontrol grubunun olmaması ve hastaların akut ya da kronik SSR kliniğinin belirtilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılığı şeklinde yorumlanmıştır (108). SSR tedavisinde antioksidanların etkinliğini gösterecek daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

2019 yılında yayınlanan "SSR' de Kanıtı Dayalı Tedavi Rehberi"nde bugünkü tedavi yaklaşımında (18),

- **Akut SSR:** İlk kez SSR ilişkili görme problemleri (2-4 aydan uzun süreli) olması, subretinal sıvı varlığı, FFA' da bir veya fazla fokal sızıntı noktası olması, kronik SSR ile ilişkili olmaması halinde,
 - Hasta ciddi semptomatikse, rekürrens varsa, bilateral hastalık aktivitesi varsa ve hasta tedavi olmayı tercih ediyorsa öncelikle İSYA veya FFA rehberliğinde yarı-doz FDT (veya düşük akım) tercih edilebilir. Eğer FDT' ye

ulaşılamıyorsa MRA' lar veya foveadan uzaktaki fokal sızıntı noktalarına lazer fotokogülasyon/eşik altı lazer tedavisi seçenekleri düşünülebilir.

- Yukardaki belirtiler yoksa semptomların başlangıcından itibaren 4-6 ay süreyle izlenebilir.
- **Kronik SSR:** OKT' de 4-6 aydan uzun süre devam eden subretinal sıvı ve 1-2 disk çapından fazla atrofik RPE değişiklikleri, FFA' da bir veya fazla fokal sızıntı noktası, İSYA' de hiperfloresan koroidal anormallikler varsa ilk tedavi tercihi olarak İSYA veya FFA rehberli yarı-doz (veya yarı akış) FDT önerilebilir.

50 yaş ve üstü SSR klinik tablosu ile başvuran olgularda sık-irregüler bir RPE dekolmanı ve altında orta/hiperreflektif sinyal varlığında KNV akla gelmelidir. Bu tür SSR olgularında öncelikli tedavi seçeneği anti-VEGF monoterapi veya FDT ile kombine tedavi olmalıdır.

Sonuç olarak daha büyük ölçekli ve iyi yapılandırılmış klinik çalışmalar ile SSR tedavisinde farmakolojik ajanların etkinliği konusunda daha fazla bilgi elde edilecektir. Mevcut kanıtlara dayanarak, SSR' li hastalar için bu tedavi yöntemlerini uygulamada en uygun zamanlama bu aşamada belirsiz kalsa da, bu tedavi yöntemlerinin birçoğu hem akut hem de kronik SSR için faydalıdır.

6. Referanslar

1. Nicholson, B.; Noble, J.; Forooghian, F.; Meyerle, C. Central serous chorioretinopathy: Update on pathophysiology and treatment. *Surv. Ophthalmol.* 2013, 58, 103–126.
2. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008 Mar;86(2):126-45.
3. Kitzmann, A.S.; Pulido, J.S.; Diehl, N.N.; Hodge, D.O.; Burke, J.P. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology* 2008, 115, 169–173.
4. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk Factors For Central Serous Chorioretinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2016 Jan;36(1):9-19.
5. Von Graefe A. Ueber centrale recidivierende retinitis. *Arch Ophthalmol* 1866;12:211–15
6. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967 Mar;63(3):Suppl:1-139.

7. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat.* 2014;35:859–67.
8. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:799-845.
9. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrão S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2003 Feb;23(1):1-7; quiz 137-8.
10. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, Freund B, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jul;128(1):63-8.
11. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, Lenharo M, Iida T. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2002 Oct;109(10):1834-7.
12. Karadimas P, Kapetanios A, Bouzas EA. Central serous chorioretinopathy after local application of glucocorticoids for skin disorders. *Arch Ophthalmol.* 2004 May;122(5):784-6.
13. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S., Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology.* 2004 Feb;111(2):244-9.
14. Michael JC, Pak J, Pulido J, de Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jul;136(1):182-5.
15. McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, Wainberg ZA, McCannel CA. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Aug;132(8):1005-9.
16. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, Matter MA, Safran AB. Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors? *Ophthalmologica.* 2012;227(2):85-9.
17. Pierce KK, Lane RG. Central serous chorioretinopathy associated with the use of ephedra. *Retin Cases Brief Rep.* 2009 Fall;3(4):376-8.

18. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE, Schlingemann RO, et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100770.
19. Wong, K.H.; Lau, K.P.; Chhablani, J.; Tao, Y.; Li, Q.; Wong, I.Y. Central serous chorioretinopathy: What we have learnt so far. *Acta Ophthalmol.* 2016, 94, 321–325.
20. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):361-363.
21. Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jun;133(6):787-93.
22. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1984 Nov;68(11):815-20.
23. Daruich, A.; Matet, A.; Behar-Cohen, F. Central Serous Chorioretinopathy. *Dev. Ophthalmol.* 2017, 58, 27–38.
24. Gattoussi, S.; Freund, K.B. Multimodal Imaging in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2017, 124, 1331.
25. Salehi, M.; Wenick, A.S.; Law, H.A.; Evans, J.R.; Gehlbach, P. Interventions for central serous chorioretinopathy: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 2015, CD011841.
26. van Rijssen TJ, Mohabati D, Dijkman G, Theelen T, de Jong EK, van Dijk EHC, Boon CJF. Correlation between redefined optical coherence tomography parameters and best-corrected visual acuity in non-resolving central serous chorioretinopathy treated with half-dose photodynamic therapy. *PLoS One* 2018 Aug 24;13(8):e0202549. doi: 10.1371/journal.pone.0202549.
27. Schmidt-Erfurth, U.; Hasan, T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2000, 45, 195–214.
28. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2010;117:1792–9.
29. Izumi T, Koizumi H, Maruko I, Takahashi Y, Sonoda S, Sakamoto T, et al. Structural analyses of choroid after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:433–7.

30. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2008;28:85–93.
31. Ruiz-Del-Tiempo MP, Calvo P, Ferreras A, Lecinena J, Pablo L, Ruiz-Moreno O. Anatomical retinal changes after photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *J Ophthalmol*. 2018;2018:4081874.
32. Yannuzzi, L.A.; Slakter, J.S.; Gross, N.E.; Spaide, R.; Costa, D.L.; Huang, S.J.; Klancnik, J.M.; Aizman, A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Retina* 2003, 23, 288–298.
33. Iacono P, Tedeschi M, Boccassini B, Chiaravalloti A, Varano M, Parravano M. Chronic central serous chorioretinopathy: early and late morphological and functional changes after verteporfin photodynamic therapy. *Retina*. 2018.
34. Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:441–6.
35. van Dijk, E.H.C.; Fauser, S.; Breukink, M.B.; Blanco-Garavito, R.; Groenewoud, J.M.M.; Keunen, J.E.E.; Peters, P.J.; Dijkman, G.; Souied, E.H.; MacLaren, R.E.; et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology* 2018, 125, 1547–1555.
36. Rouvas A, Stavrakas P, Theodossiadis PG, Stamatiou P, Milia M, Giannakaki E, et al. Long-term results of half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:417–22.
37. Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41:187–200.
38. Ma J, Meng N, Xu X, Zhou F, Qu Y. System review and metaanalysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:e594–601.

39. Hwang S, Kang SW, Kim SJ, Jang JW, Kim KT. Photodynamic therapy for symptomatic subfoveal retinal pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy: outcomes and prognostic factors. *Retina*. 2018.
40. Erikitola OC, Crosby-Nwaobi R, Lotery AJ, Sivaprasad S. Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28:944–57.
41. Cheng CK, Chang CK, Peng CH. Comparison of photodynamic therapy using half-dose of verteporfin or half-fluence of laser light for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2017;37:325–33.
42. Nicolo M, Eandi CM, Alovisi C, Grignolo FM, Traverso CE, Musetti D, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:1033–7.
43. Desideri, L.F.; Barra, F.; Ferrero, S.; Traverso, C.E.; Nicolo, M. Clinical efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019, 19, 735–751.
44. Ferro Desideri, L.; Traverso, C.E.; Nicolo, M. Abicipar pegol: An investigational anti-VEGF agent for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2020, 2020, 1–8.
45. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31:1937–43.
46. Lim JW, Kim MU, Shin MC. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010;30:1465–71.
47. Ji S, Wei Y, Chen J, Tang S. Clinical efficacy of anti-VEGF medications for central serous chorioretinopathy: a metaanalysis. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:514–21.
48. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:977–83.

49. Bandello F, Virgili G, Lanzetta P, Pirracchio A, Menchini U. [ICG angiography and retinal pigment epithelial decompensation (CRSC and epitheliopathy)]. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24:448–51.
50. Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G. Anti-Vegf therapy versus photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2017;3:1526–32.
51. Jampol LM, Weinreb R, Yannuzzi L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1765–6.
52. Jahangard, L.; Mikoteit, T.; Bahiraei, S.; Zamanibonab, M.; Haghighi, M.; Sadeghi Bahmani, D.; Brand, S. Prenatal and Postnatal Hair Steroid Levels Predict Post-Partum Depression 12Weeks after Delivery. *J. Clin. Med*. 2019, 8, 1290.
53. Miller, G.E.; Chen, E.; Zhou, E.S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol. Bull*. 2007, 133, 25–45.
54. Holsboer, F.; Ising, M. Stress hormone regulation: Biological role and translation into therapy. *Annu. Rev. Psychol*. 2010, 61, 81–109.
55. Bousquet, E.; Beydoun, T.; Zhao, M.; Hassan, L.; O_ret, O.; Behar-Cohen, F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Retina* 2013, 33, 2096–2102.
56. Chin EK, Almeida DR, Roybal CN, et al. Oral mineralocorticoid antagonists for recalcitrant central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1449–5146
57. Ghadiali Q, Jung JJ, Yu S, Patel SN, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy treated with mineralcorticoid antagonists: A one-year pilot study. *Retina* 2016;36(3):611–618
58. Bousquet E, Dhundass M, Lejoyeux R, Shinojima A, Krivosic V, Mrejen S, Gaudric A, Tadayoni R. Predictive Factors of Response to Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Nonresolving Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb;198:80–87. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.034.
59. Funder JW. Mineralocorticoid receptor antagonists: Emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr. Blood Press Control* 2013;6:129–138.

60. Herold, T.R.; Rist, K.; Priglinger, S.G.; Ulbig, M.W.; Wolf, A. Long-term results and recurrence rates after spironolactone treatment in non-resolving central serous chorio-retinopathy (CSCR). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016, 255, 221–229.
61. Sun, X.; Shuai, Y.; Fang, W.; Li, J.; Ge, W.; Yuan, S.; Liu, Q. Spironolactone versus observation in the treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2018, 102, 1060–1065.
62. Pichi, F.; Carrai, P.; Ciardella, A.; Behar-Cohen, F.; Nucci, P. Central Serous Chorioretinopathy Study G. Comparison of two mineralocorticosteroids receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Int. Ophthalmol.* 2016, 37, 1115–1125.
63. Fusi-Rubiano, W.; Saedon, H.; Patel, V.; Yang, Y.C. Oral medications for central serous chorioretinopathy: A literature review. *Eye* 2019, 34, 809–824.
64. Delyani, J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.* 2000, 57, 1408–1411.
65. Maier M, Stumpfe S, Feucht N, Strobl P, Rath V, Lohmann CP. [Mineralocorticoid receptor antagonists as treatment option for acute and chronic central serous chorioretinopathy]. *Ophthalmologe.* 2014 Feb;111(2):173-80.
66. Breukink MB, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. The use of eplerenone in therapy-resistant chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2014 Sep;92(6):e488-90.
67. Gruszka A. Potential involvement of mineralocorticoid receptor activation in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 May;17(10):1369-73.
68. Cakir, B.; Fischer, F.; Ehlken, C.; Bühler, A.; Stahl, A.; Schlunck, G.; Böhringer, D.; Agostini, H.; Lange, C. Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016, 254, 2151–2157.
69. Piccolino, F.C. Central serous chorioretinopathy: Some considerations on the pathogenesis. *Ophthalmologica* 1981, 182, 204–210.
70. Schwartz, R.; Habet-Wilner, Z.; Martinez, M.R.; Nutman, A.; Goldenberg, D.; Cohen, S.; Shulman, S.; Guzner-Gur, H.; Loewenstein, A.; Goldstein, M. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy-a randomized controlled prospective study. *Acta Ophthalmol.* 2017, 95, e610–e618.

71. Lotery, A.; Sivaprasad, S.; O'Connell, A.; Harris, R.A.; Culliford, L.; Ellis, L.; Cree, A.; Madhusudhan, S.; Behar-Cohen, F.; Chakravarthy, U.; et al. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020, 395, 294–303.–2102.
72. Nielsen, J.S.; Jampol, L.M. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011, 31, 1928–1936.
73. Goldberg, R.A. Short-Term Oral Mifepristone for the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy (STOMP CSC)—A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018, 59, 782.
74. Forooghian, F.; Meleth, A.D.; Cukras, C.; Chew, E.Y.; Wong, W.T.; Meyerle, C.B. Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011, 31, 766–771.
75. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother.* 2004; 38:1070–3. [PubMed: 15100391]
76. Goetzel MA, Holzbeierlein JM. Finasteride as a chemopreventive agent in prostate cancer: impact of the PCPT on urologic practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 3:422–9. [PubMed: 16902518]
77. Kaufman KD, Rotonda J, Shah AK, et al. Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *Eur J Dermatol.* 2008; 18:400–6. [PubMed: 18573712]
78. Moisseiev, E.; Holmes, A.J.; Moshiri, A.; Morse, L.S. Finasteride is effective for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye* 2016, 30, 850–856.
79. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:423–36.
80. Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, Emmenegger U, Man S, Kerbel RS. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast.* 2005;14:466–79
81. Abrishami, M.; Mousavi, M.; Hosseini, S.M.; Norouzpour, A. Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Oral Methotrexate. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2015, 31, 468–475.

82. Kurup, S.K.; Oliver, A.L.; Emanuelli, A.; Hau, V.; Callanan, D. Low-dose methotrexate for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A retrospective analysis. *Retina* 2012, 32, 2096–2101.
83. Steinle NC, Gupta N, Yuan A, Singh RP. Oral rifampin utilisation for the treatment of chronic multifocal central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jan;96(1):10-3.
84. Ravage ZB, Packo KH, Creticos CM, Merrill PT. Chronic central serous chorioretinopathy responsive to rifampin. *Retin Cases Brief Rep*. 2012 Winter;6(1):129-32.
85. Tatham A, Macfarlane A. The use of propranolol to treat central serous chorioretinopathy: an evaluation by serial OCT. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006 Apr;22(2):145-9.
86. Khan, M.S.; Sameen, M.; Lodhi, A.A.; Ahmed, M.; Ahmed, N.; Kamal, M.; Junejo, S.A. Effect of half adult dose of oral Rifampicin (300mg) in patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Pak. J. Med Sci*. 2016, 32, 1158–1163.
87. Shulman, S.; Goldenberg, D.; Schwartz, R.; Habet-Wilner, Z.; Barak, A.; Ehrlich, N.; Loewenstein, A.; Goldstein, M. Oral Rifampin treatment for longstanding chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016, 254, 15–22.
88. Pandi-Perumal, S.R.; Trakht, I.; Spence, D.W.; Srinivasan, V.; Dagan, Y.; Cardinali, D.P. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nat. Clin. Pract. Neurol*. 2008, 4, 436–447.
89. Gramajo, A.L.; Marquez, G.E.; Torres, V.E.; Juarez, C.P.; Rosenstein, R.E.; Luna, J.D. Therapeutic benefit of melatonin in refractory central serous chorioretinopathy. *Eye* 2015, 29, 1036–1045.
90. Tripathy K. Is *Helicobacter pylori* the culprit behind central serous chorioretinopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Oct;254(10):2069-2070.
91. Mitchell HM. The epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;241:11–30.
92. Maeda S, Mentis AF. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12((Suppl 1):10–4.
93. Giusti C. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses*. 2004;63:524–7.

94. Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G, et al. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *European Journal of Ophthalmology*. 2006; 16(2):274–8
95. Rahbani-Nobar, M.B.; Javadzadeh, A.; Ghojzadeh, L.; Rafeey, M.; Ghorbanihaghjo, A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol. Vis.* 2011, 17, 99–103.
96. Zavoloka, O.; Bezditko, P.; Lahorzhevskaya, I.; Zubkova, D.; Ilyina, Y. Clinical efficiency of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of patients with acute central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016, 254, 1737–1742.
97. Meyerle, C.B.; Freund, K.B.; Bhatnagar, P.; Shah, V.; Yannuzzi, L.A. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007, 27, 943–946.
98. Golshahi, A.; Klingmuller, D.; Holz, F.G.; Eter, N. Ketoconazole in the treatment of central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Acta Ophthalmol.* 2010, 88, 576–581.
99. Cox, S.N.; Hay, E.; Bird, A.C. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch. Ophthalmol.* 1988, 106, 1190–1195.
100. Pikkell, J.; Beiran, I.; Ophir, A.; Miller, B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002, 109, 1723–1725.
101. Kwak, J.H.; Hong, S.W.; Ra, H.; Kim, E.C.; Kang, N.Y.; Baek, J. Effect of Acetazolamide on Choroidal Morphology in Central Serous Chorioretinopathy. *Korean J. Ophthalmol.* 2019, 33, 493–499.
102. Chatziralli, I.; Kabanarou, S.A.; Parikakis, E.; Chatzirallis, A.; Xirou, T.; Mitropoulos, P. Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: Multivariate Approach in a Case-Control Study. *Curr. Eye Res.* 2017, 42, 1069–1073.
103. Browning, D.J. Nadolol in the treatment of central serous retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1993, 116, 770–771.
104. Chrapek, O.; Jirkova, B.; Kandrál, V.; Rehak, J.; Sin, M. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blocker metipranolol. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015, 159, 120–123.
105. Iijima H, Iida T, Murayama K, Imai M, Gohdo T. Plasminogen activator inhibitor 1 in central serous chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 1999; 127(4):477–8

106. Caccavale, A.; Romanazzi, F.; Imparato, M.; Negri, A.; Morano, A.; Ferentini, F. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2010, 4, 899–903.
107. Ratanasukon, M.; Bhurayanontachai, P.; Jirarattanasopa, P. High-dose antioxidants for central serous chorioretinopathy; the randomized placebo-controlled study. *BMC Ophthalmol.* 2012, 12, 20.
108. Mazzolani, F.; Togni, S. Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: A 12-month follow-up study. *Clin. Ophthalmol.* 2013, 7, 939–945.

CHAPTER 8

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon
(Okan Er)**

Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Okan Er¹

¹Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
okan.er@usak.edu.tr

1. Giriş

Pulmoner hipertansiyon günümüzde sinsi seyreden, tanı konulması nispeten zor ve tedavisi pahalı klinik bir durumdur. Birçok alt grupta farklı hastalıkların sebep olabileceği bir tablodur.

2015 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) Pulmoner Hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzunda; pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflamasını beş başlık altında yapmıştır. İkinci grubu “Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon” (SKH-PHT) olarak belirlenmiştir.

SKH-PHT, patofizyolojisi ve tedavisi ile pulmoner hipertansiyona yol açan sebeplerin en bilineni ve klinik pratikte sık görülenlerindendir. Sol kalp yapılarının hastalıklarına, sol ventrikül kasılma ve gevşeme işlevlerinde bozulma ve / veya mitral ve aort kapak hastalıklarına bağlı olarak oluşur. Tanı sıklıkla ekokardiyografi ile konur. Bazı vakalarda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) kesin tanı sağlar. Tedavi sebebe yönelik olmalıdır.

2. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı

Pulmoner hipertansiyon (PH) istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) 25mmHg ve üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Güvenilir bir veri sunmadığından egzersiz pulmoner hipertansiyonu tanıda önemli değildir. Prekapiller PHT’da, pulmoner arter kapiller uç basıncı (PKUB) 15 mmHg’ ya eşit veya küçük ve pulmoner vasküler direncin 3 Wood ünitesi üzeridir. Postkapiller PHT’de; ortalama PAB ≥ 25 mmHg ve PKUB >15 mmHg olarak görülür. Daha önceleri kullanılan egzersiz halinde sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen PAB >30 mmHg olması veya doppler ekokardiyografi ile sistolik PAB >40 mmHg olmasının günümüzde tanı değeri yoktur.

3. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflandırması

Pulmoner Hipertansiyon, kapsamlı klinik sınıflamaya göre 5 ana grupta incelenmektedir (Tablo1) ve ikinci grubunu da “SKH-PHT ”oluşturmaktadır.

Tablo 1: Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması

PAH KLİNİK SINIFLAMASI	
1	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
2	Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
3	Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
4	Kronik tromboembolik PH ve diğer pulmoner arter tıkanmaları
5	Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

SKH-PHT; sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu, diyastolik işlev bozukluğu, kapak hastalıkları, doğumsal veya edinsel sol kalp çıkış yolu tıkanmaları ve pulmoner ven darlığı olarak 5 alt başlıkta incelenebilir.

Sol atriyal miksoma, restriktif kardiyomiyopati ve restriktif perikardit nadir sebepler arasındadır.

Kalp yetersizliği ve dilate kardiyomiyopati (KMP) en sık PH sebepleri arasındadır. 108 dilate KMP hastasında yapılan bir çalışmada, %26 sının ekokardiyografi ile ölçülen sistolik PAB > 40 mmhg'nin üzerinde ve daha yüksek mortalite ve hastaneye yatış ile ilişkili bulunmuştur (1).

Kronik pulmoner venöz konjesyon, rekürren geçici hipoksemi ve uyku-solunum bozuklukları gibi çok sayıda durum KMP ile ilişkili PH yol açabilir.

İzole ağır mitral yetersizliği olan 41 hastada yapılan bir çalışmada, PH'un önemli mitral yetersizliğine bağlı olduğu gösterilmiştir. Mitral yetersizliği olanların %76'sında PH izlenmiştir (2).

4. Pulmoner Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Pulmoner venöz sistem, pulmoner dolaşım üzerinden sağ ventrikül ard yükünün en önemli belirleyicisidir. Sol kalp yapılarında oluşan basınç (postkapiller pasif PH) pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, intersitisiyel ödem, alveolar kanama ve lenf damarlarında genişleme ile pulmoner artere iletir. Pulmoner arterde medial hipertrofi ve intimal fibrozis gelişebilir. Bu durum pulmoner arterde basınç yükselmesi ile sonuçlanır. SKH-PHT'da, SKK ile ölçülen ortalama PAB dan ortalama PKUB çıkarılmasıyla elde edilen transpulmoner basınç gradienti (TBG) ile pulmoner ven direnci normal sınırlar içerisinde ise postkapiller pasif PH dan bahsedilir. Ancak TBG > 12 mmhg'nin üzerinde ise reaktif PH dan bahsedilir.

Kronik kalp yetersizliğinde işlevsel bozulma arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli sol ventrikül (SV) işlev bozukluğu olanların %60'ında, izole SV diyastolik işlev bozukluğu olanların %70'i PAH ile başvurabilir (3). Sol taraf kapak hastalıklarında, defektin ve semptomların şiddeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli mitral kapak hastalarının büyük bir çoğunluğunda, aort kapak hastalığı olanların ise %65'inde PH saptanabilir

(4,5,6). Sağ kalp yetersizliği veya aşırı diüretik kullanımı durumlarında PAB olduğundan düşük ölçülebilir. Bu durumlarda transpulmoner basınç gradiyenti ve pulmoner ven direnci ölçümü önem kazanır.

5. Pulmoner Hipertansiyonun Kliniği

Çoğu PH hastasında olduğu gibi SKH-PHT'lu hastalar da egzersize yanıt olarak kardiyak debiyi yeterince artıramadıkları için efor dispnesi, uyuşukluk ve yorgunluk semptomları gözlenir. PH ilerler ve sağ kalp yetersizliği ile sonuçlanırsa belirtilere efor anginası, eforla bayılma ve periferik ödem eklenir. Angina, sağ ventrikül (SğV) subendokardiyal hipofüzyonun sebep olduğu artmış SğV duvar stresi ve miyokardiyal oksijen ihtiyacına bağlıdır. Ana pulmoner arter çapının 40 mm'nin üzerine çıkan hastalarda sol ana koronere direk bası ile de anginal şikayetler oluşabildiği bildirilmiştir.

Pasif hepatik konjesyon, iştahsızlık ve sağ üst kadranda ağrıya yol açabilir. PH'na bağlı daha nadir semptomlar öksürük, hemoptizi ve genişlemiş ana pulmoner arterin sol rekürren larengal sinir basısı sonucu oluşan ses kısıklığıdır.

Fiziki muayenede sıklıkla ilk bulgu ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin şiddetinde artıştır. SğV fonksiyonlarının korunduğu PH'lu hastalarda ikinci kalp sesinin aortik ve pulmoner komponentleri arası yaklaşır veya tek olarak duyulur. Sağ dal bloğu veya SğV yetersizliği geliştiğinde tekrar arası açılarak çift duyulur. Sistolik ejeksiyon üfürümü veya daha ağır vakalarda diyastolik pulmoner yetersizlik üfürümleri duyulabilir. Bilindiği üzere sağ kalp kaynaklı üfürüm ve gallop ritimleri inspirasyonla güçlenir.

SğV hipertrofisi, juguler venöz akımda belirgin A dalgalarına sebep olur. Sağ kalp kaynaklı S4 duyulabilir. SğV yetersizlik, sistemik venöz hipertansiyonla sonuçlanır. Yükselmiş juguler venöz basınç, SğV kaynaklı S3 ve triküspit yetersizlik üfürümü duyulabilir. Sağ kalp yetersizliği bulguları olan hepatomegali, pulsatil karaciğer, periferik ödem, asit ve plevral efüzyon gelişebilir.

6. Pulmoner Hipertansiyonun Tanısı

SKH-PHT'dan şüphelenildiğinde, PH için ekokardiyografi yapılmalıdır. Sol kalp hastalığına bağlı eko bulguları var ise Pulmoner Hipertansiyon Sınıflamasına göre "Grup 2 Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon" tanısı rahatlıkla konur (Şekil 1).

7. Pulmoner Hipertansiyonun Laboratuvarı

7.1. Göğüs Radyogramı

Ana pulmoner arterde genişleme ile birlikte periferik damarlarda silikleşme izlenebilir. Lateral grafide SğV genişlemeye bağlı retrosternal boşlukta daralma veya sağ atriyal genişlemeye bağlı sağ kalp sınırının belirginleşmesi izlenebilir.

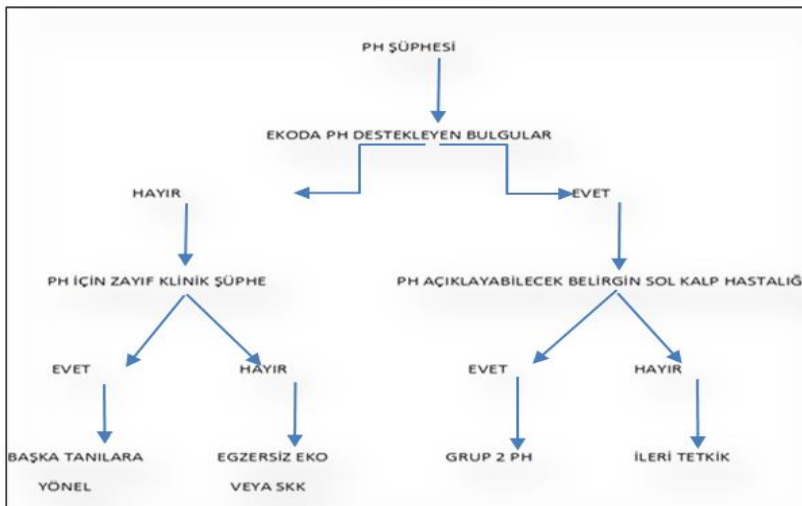
7.2. Elektrokardiyografi

EKG'de sağ aks sapması, SğV hipertrofisi ve yüklenme bulguları (V1'de R/S >1, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, sağ atriyal genişlemeye bağlı p pulmonale izlenebilir. EKG değişikliklerinin spesifitesi yüksek sensitivitesi düşüktür. Hastalığın şiddeti ve prognozunu belirlemez.

7.3. Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografide triküspit yetersizlik jet akımı üzerinden sistolik PAB ölçülür. Ekoda geniş sol atriyum, atriyal fibrilasyon, mitral kapak ve pulmoner venöz akış ölçümlerinde değişiklikler, doku dopplerde mitral anuler doku sinyallerindeki değişiklikler, sol ventrikül hipertrofisine ikincil diyastolik işlev bozuklukluğu bulguları izlenebilir. SğV boyutu, duvar kalınlığı ve fonksiyonlarına ilaveten sağ atriyumla, perikardiyal sıvı varlığıyla ve hatta intrakardiyak şantlarla ilgili değerli bilgiler verebilir. SKHB-PH nun ileri dönemlerinde SğV basınç yüklenmesi sonucu sistol sırasında interventriküler septumun paradoksal hareketi, SğV hipertrofisi gelişebilir.

Şekil 1: Pulmoner Hipertansiyon Tanısında Ekokardiyografinin Yeri



7.4. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Destekleyici eko bulguları olan hastalarda SKHB-PH tanısını doğrulamak için SKK yapılması ESC 2009 PH tanı ve tedavi kılavuzunda sınıf IIb kanıt düzeyi C olarak bildirilmiştir. Pasif ve reaktif PH ayırıcı tanısı yapılmak isteniyorsa SKK yapıp pulmoner kapiller uç basıncı ya da sol ventrikül diyastol sonu basınçlarını ölçmek gerekebilir. Diüretik tedavisi alanlarda bu basınçlar normal sınırlarda olabilir. Transpulmoner basınç farkının 12 mmHg üzerinde olması reaktif PH, ≤ 12 mmHg pasif PH lehinedir. Plazma BNP değerlerinin, efor ya da sıvı yükleme testiyle hemodinamik değerlendirme yapmanın yararı belirsizdir. SKHB-PH da farmakolojik testlerin, kalp transplantasyonu yapılacaklar dışında yararı gösterilmemiştir.

8. Pulmoner Hipertansiyonun Tedavisi

Özgül bir tedavisi yoktur. Nedene yönelik veya semptomatik tedavi edilmelidir. Ancak sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunda etkili bir ilaç grubu halen gösterilememiştir. Bu nedenle şişmanlık, diabet ve uyku apnesinin tedavisi önem kazanmaktadır. Epoprostenol ve bosentan ile yapılan çalışmalarda klasik ilaç tedavisine göre daha kötü sonuçlar izlenmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (8,9,10). Küçük boyutlu bir çalışma SKH-PHT'da sildenafilin faydalı olabileceği yönünde sonuçlanmıştır (11). PH cerrahi işlemler için bir risk faktörüdür. Mitral kapak hastalığı nedeniyle başarılı operasyon geçirenlerin çoğunda aylar içerisinde PH da kalıcı düşüşler beklenmektedir (12,13).

Referanslar

- 1.Amramson, SV, Burke JF, Kelly, JJ Jr,et al.Pulmoner hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy.Ann Intern Med. 1992;116:888
- 2.Alexopoulos D, Lazzam C, Borricco S, et al. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1989;14:319.
- 3.Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. J am Coll Cardiol 2001; 37:183-188.

4. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-S56.
5. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233-241.
6. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.
7. Diagnostic evaluation of pulmonary Hypertension. UpToDate 2010.
8. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiade M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
9. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12-20.
10. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 85:195-197.
11. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-1562.
12. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.

13. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac S.*

CHAPTER 9

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**An up to date about the Dental Fluorosis and Measurement
Indexes (Alperen Değirmenci, İkbāl Esra Pehlivan)**

An up to date about the Dental Fluorosis and Measurement Indexes

Alperen Değirmenci¹, İkbâl Esra Pehlivan²

¹Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Dentistry Department of Restorative Dentistry, adegirmenci@yyu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Dentistry Department of Restorative Dentistry, iesracak@gmail.com

1. Introduction

In individuals with a high incidence of tooth decay, it has been documented with the current evidence that fluoride has a preventive effect on tooth decay by increasing remineralization and inhibiting demineralization (1, 2).

Fluoride is the only compound that has been recognized by US Food and Drug Administration (FDA) for prevention of tooth decay. Still, not all products containing fluoride have been FDA-recognized for caries protection. Currently, fluoride for caries prevention is primarily found in fluoridated drinking water, toothpaste, and mouthwashes. In the United States, approximately 75% of a person's fluoride intake is provided by consuming water and processed beverages (3).

In recent years, it has been reported that the prevalence and incidence of tooth decay have decreased in developed countries due to the awareness of the society regarding the prevention methods of tooth decay and the widespread use of fluoride, whereas prevalence of dental fluorosis has raised (4-6). Dental fluorosis is a structural defect of the enamel that occurs due to excessive fluoride intake during the tooth's development period. The severity of dental fluorosis depends on the amount of fluoride exposure, the duration time at the teeth and bone development period, the individual's weight and eating habits, and clinically it can develop in several ways from fine white lines observed along the tooth surfaces to brownish discolorations and pits on the enamel surface (6, 7). The high concentration of fluoride in natural drinking water and sources, extensive use of foods and beverages such as fluorinated baby food, fluoride toothpaste, fluoride tablets, and fluoride application methods to drinking water pose a risk for dental fluorosis. Epidemiological research on fluoride in our country is minimal. Also, when studies assessing relationship between dental fluorosis and dental

caries in children are considered, it is observed that there are a limited number of studies in our country (8, 9).

2. Dental Fluorosis Indexes

Various epidemiological indexes have been developed and employed for describing the clinical situation of the dental fluorosis. A great number of researchers have discussed each indice extensively. Two different sets of indexes have been proposed to measure the dental fluorosis. Based on this information, these can be categorized into specific fluorosis indexes and descriptive indexes:

a) Specific Fluorosis Indexes: Indexes in this category precisely measure the fluoride induced enamel differentiation and report them based on the extent and severity of fluoride-induced changes. Dean Index, Thylstrup and Fejerskov (TF) Index and, TSIF Dental Surface Fluorosis Index could be included in these examples (10).

b) Descriptive Indexes: The indexes in this category include all enamel changes that are not only associated with dental fluorosis. These indexes record enamel defects based on the descriptive criteria without informing about the source of the defects. Enamel Developmental Defects Index (DDE) and Al-Alousi et al. the classifications (11) could be included in these examples.

The DI and TSFI indexes were based on fluorosis's clinical features, while the TF index was classified by evaluating the clinical findings and histopathology of the defect together.

2.1 DEAN Index

Dean developed a system that evaluates the presence and severity of dental fluorosis in 7 categories in 1934 (12). This original classification was modified over time, merged with 'moderate' and 'severe' categories, and the number of types was reduced from 7 to 6.

In this classification, by examining whether there is staining on the teeth in general, the categorization is done based on the most affected two teeth. If two separate teeth are affected, the less affected one is taken as a basis (12).

Table 3. DEAN Index

0- Normal: Normal translucent enamel surface. It is plain, shiny, and creamy white in color.
0.5- Suspect: There are slight deviations from normal enamel translucency. Images ranging from tiny white spots to small white spots on the surface
1- Very Light: Small, opaque stained areas covering the tooth surface (less than 25% of the tooth)
2- Light: Large opaque areas in less than 50% of the tooth area
3- Medium: Almost the entire surface of the tooth is affected and eroded
4- Severe: All surfaces of tooth are affected and tooth's anatomical form has deteriorated. Individual or combined hypoplasias on the surface are generally brown in appearance.

2.2 CFI Index

Dean developed the 'Community Fluorosis Index' in 1942. In this index, each individual is given a value between 0-4 after the evaluation is done according to the Dean index. Then, the CFI value of a particular region is determined by taking the average of these values. The results are estimated as follows.

Table 4. Community Fluorosis Index (CFI index)

0.0-0.4 Not relevant for public health
0.4-0.6 Border
0.6-1.0 Mild public health problem
1.0-2.0 Moderate public health problem
2.0-3.0 Significant public health problem
3.0-4.0 Very significant public health problem (13)

Dean's original and modified indexes have been the most used in all fluorosis studies until today. However, this index has several controversial aspects:

1) Since only the two most affected teeth are examined in the Dean index, it does not measure other teeth' structural defects.

2) It does not provide information on the localization of the tooth or the affected tooth surfaces.

3) The classification of suspects is challenging to define and open to interpretation. It is also not very reliable since it may contain enamel opacities not bound to F.

4) Its severe classification includes all enamel surface losses regardless of its degree; in this case, it is impossible to distinguish between 5-9 values according to the TF index with the Dean index.

5) Dean did not realize that the entire tooth surface was affected in mild forms, so he made the "very light" and "medium" evaluation according to the amount of tooth surface involved.

6) The statistical method used in CFI calculation is not very reliable. For instance, assuming all individuals in the community have suspected fluorosis, the CFI would be 0.5. According to Dean, this value concludes that fluorosis is a borderline health problem for that society. However, this result is not a suitable definition for a community with suspected fluorosis in all individuals.

7) Dean used tooth staining as diagnostic criteria. However, since the coloring on enamel that develops after application may change depending on the individual's nutrition and oral hygiene habits, it should not be considered in fluorosis classification (14-16).

Many researchers have developed the Dean index with the changes they have made. Yet, the Dean index is still used due to its practicality.

2.3 Tooth Surface Fluorosis Index (TSIF)

Another index is the Dental Surface Fluorosis Index (TSIF) developed by Horowitz et al. At the National Tooth Decay Research Institute in the USA. TSIF index primarily aims to measure the public health impact in a population or the aesthetic concern of fluorosis. In this index, completely erupted teeth were used. Each tooth was given two values, labial and lingual, in the anterior region, three values, buccal, lingual, and occlusal, in the posterior region. The teeth were not dried with air during the evaluation since they are generally covered with saliva, and it would be more accurate to

evaluate them in their natural environment. The ‘suspect’ value is not used in this index. If several fluorosis forms occurred on one tooth surface, the higher was evaluated (10).

Table 5. TSIF Index

0.	No enamel fluorosis
1.	Fluorosis is present in chalky white spots covering less than 1/3 of the tooth. (Fluorosis involving only the cutting edge in the anterior region and the tubercle peaks in the posterior region)
2.	Paperwhite opaque image affected at least 1/3 and at most 2/3 of the teeth.
3.	Paperwhite opaque image is present in at least 2/3 of the teeth.
4.	Coloring of the enamel is observed with any level of fluorosis. (Ranging from light brown to dark brown)
5.	Small pits in enamel colored in comparison to the surrounding enamel. Solid enamel
6.	Enamel has both coloration and pits.
7.	Wide pits cause loss of enamel and deterioration of the anatomical shape of the tooth. There is generally brown coloration.

2.4 Thylstrup-Fejerskov Classification (TF Index)

TF index was invented for improving, changing, and extending the usage of Dean's index. The index's purpose is recording the histological changes in dental fluorosis. Enamel changes which are observed on single tooth surfaces are categorized from 0 average to 9 which means severe condition. Biggest difference with the Dean's Index is TF scores are applied to three surfaces of the tooth (buccal, lingual, and occlusal). Teeth are examined to emphasize the appearance of fluorotic change after cleaning and drying to increase sensitivity at low diagnostic thresholds (17).

Enamel losses can be severe, leaving only an opaque enamel band on the cervical of the tooth. The remaining tooth structure shows dark brown colorings after the eruption, depending on environmental conditions (such as dietary habits). The degree of discoloration due to post-application factors is not used in classification.

Table 6. TF Index

0.	Enamel has normal translucency and cream white color.
1.	On the entire surface of the enamel, there are thin white lines following the perikymatas. The opaque white snow-covered image at the cusp crests and incisal edges in some cases.
2.	Opaque white lines broader and more pronounced. The combination of several lines creates blurry opaque areas on the surface. Changes are followed without tooth drying The diffuse snow-covered image at the cusp tops and incisal edges.
3.	Irregular opaque areas cover the entire tooth surface. Cervical enamel is more homogeneously opaque. The brown coloration is observed in varying degrees on the incisal edge of the upper incisors.
4.	Chalky appearance on the entire tooth surface. During probing, the enamel will shatter and break.
5.	Common pits with varying diameters on the opaque tooth surface, usually smaller than 2 mm.
6.	The pits are joined to form horizontal bands. Vertical height loss of less than 2 mm as a result of the loss of the cusp crests or enamel on the incisal edges
7.	In completely opaque enamel, defects cover half of the surface.
8.	Loss of enamel covers more than half of the surface.
9.	Due to the loss of enamel covering most of the tooth, its anatomical shape has deteriorated.

Although the TF index is the most sensitive and gives the closest results among the indices developed so far, it is complicated and detailed to apply. Perhaps, for this reason, the Dean index is still used today. However, studies have discovered that the TF index margin is much less than the Dean index. In studies where two indices were used together, and the results were compared, especially in the middle and low fluorosis regions, a higher prevalence of fluorosis was discovered with the TF index. It is explained by the successful diagnosis of mild cases of fluorosis of the TF index. Apart from these basic indexes used in fluorosis classification, some indexes do not consider etiology but are only classified according to clinical appearance. It was first classified as enamel defects, hypoplasia, opacity, or coloration in 1961. This classification forms the basis of other categories. Indices that do not include this type of etiology in the classification can be used in studies where all enamel changes in the population are measured. However, if only dental fluorosis studies are to be conducted in the community, it is necessary to use indices specifically made for fluorosis (12, 14, 15, 18).

2.5 Enamel Developmental Disorder Index (DDE)

The DDE Index was developed by the Federation Dentaire Internationale (FDI) Working group tried to develop an international classification system for recognizing developmental enamel disorders. Based on that the original index was analyzed critically and time-consuming. It was later modified to overcome the index's weaknesses and categorized into three types of disorders: limited, hypoplastic, and diffuse. Number of studies agree that opacity's standard category probably includes mostly the fluoride related opacities and it can be considered a close approximation of the dental fluorosis (19-21).

2.6 Fluorosis risk index

The index was developed for determination of the relationship between age and specific exposure to fluoride and the risk of developing dental fluorosis. This index's scoring system which is based on different enamel surface regions, divided into four zones: occlusal or incisal edge, incisal third, middle third, and cervical third. Based on their time of formation and mineralization this index divides enamel surfaces into two subgroups according to: the classification I zones are 10 surface zones that begin to form in the first year of life; classification II regions are 48 regions that start to form between the third and sixth year of life. Unassigned enamel surface regions are categorized as suspicious. In total, approximately 112 regions are scored using this index. Each zone is scored as negative for fluorosis (score 0), questionable (score 1), positive for mild to moderate fluorosis (score 2), or positive for severe fluorosis (score 3). The rationale for this classification was that different fluoride exposures could have other effects on the experience of fluorosis in surface regions that are mineralized at various times throughout an individual's life (22).

3. References

1. Jacobsen P, Young D. The use of topical fluoride to prevent or reverse dental caries. *Special Care in Dentistry*. 2003;23(5):177-9.
2. Anggraini R, Darwita RR, Adiatman M. the effectiveness of silver diamine fluoride and propolis fluoride in arresting caries on primary teeth: a study on kindergarten students in West Jakarta, Indonesia. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2017;10:668-72.
3. Kohn WG, Maas WR, Malvitz DM, Presson SM, Shaddix KK. Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. 2001.

4. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2002;13(2):155-70.
5. Whelton H, Crowley E, O'Mullane D, Donaldson M, Kelleher V, Cronin M. Dental caries and enamel fluorosis among the fluoridated and non-fluoridated populations in the Republic of Ireland in 2002. *Community dental health*. 2004;21(1):37-44.
6. Alvarez JA, Rezende K, Marocho SMS, Alves FB, Celiberti P, Ciamponi AL. Dental fluorosis: exposure, prevention and management. *J Clin Exp Dent*. 2009;1(1):14-8.
7. Ferreira EF, Vargas AMD, Castilho LS, Velásquez LNM, Fantinel LM, Abreu MHN. Factors associated to endemic dental fluorosis in Brazilian rural communities. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(8):3115-28.
8. Çelik EU, Çelik DB, Önal UDS, Örmeci DA, Ulutaş DH. Isparta İlindeki 11-12 Yaşındaki Çocukların Diş Çürüğü Ve Florozis Prevalansinin Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2010;2010(3):170-5.
9. Ermis RB, Koray F, Akdeniz BG. Dental caries and fluorosis in low- and high-fluoride areas in Turkey. *Quintessence international*. 2003;34(5).
10. Horowitz HS. A new method for assessing the prevalence of dental fluorosis: the Tooth Surface Index of Fluorosis: National Institute of Dental Research; 1984.
11. Al-Alousi W, Jackson D, Crompton G, Jenkins O. Enamel mottling in a fluoride and in a non-fluoride community. A study. *Brit Dent J*. 1975;138(1):9-15.
12. Dean HT. Classification of mottled enamel diagnosis. *Journal of the American Dental Association*. 1934;21(8):1421-6.
13. Dean HT. Epidemiological studies in the United States. Dental caries and fluorine. 1946:5-31.
14. Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone LM. Fluoride in dentistry: Munksgaard; 1988.
15. Horowitz HS. Indexes for measuring dental fluorosis. *Journal of Public Health Dentistry*. 1986;46(4):179-83.
16. Fejerskov O, Manji F, Baelum V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. *Journal of dental research*. 1990;69(2_suppl):692-700.

17. Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ. Clinical and structural features and possible pathogenic mechanisms of dental fluorosis. *European Journal of Oral Sciences*. 1977;85(7):510-34.
18. Mabelya L, Van't Hof M, König K, van Palenstein Helderman W. Comparison of two indices of dental fluorosis in low, moderate and high fluorosis Tanzanian populations. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1994;22(6):415-20.
19. Ellwood R, O'mullane D, Clarkson J, Driscoll W. A comparison of information recorded using the Thylstrup Fejerskov index, Tooth Surface Index of Fluorosis and Developmental Defects of Enamel index. *International dental journal*. 1994;44(6):628-36.
20. Mohamed AR, Thomson WM, Mackay TD. An epidemiological comparison of Dean's index and the Developmental Defects of Enamel (DDE) index. *Journal of public health dentistry*. 2010;70(4):344-7.
21. Wong HM, McGrath C, King NM. Diffuse opacities in 12-year-old Hong Kong children—four cross-sectional surveys. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2014;42(1):61-9.
22. Pendrys DG. The fluorosis risk index: a method for investigating risk factors. *Journal of public health dentistry*. 1990;50(5):291-8.

CHAPTER 10

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Mechanical Properties of Recent Bulk-fill Resin Composites
(Alperen Değirmenci, Maha Salameh)**

Mechanical Properties of Recent Bulk-fill resin Composites

Alperen Değirmenci¹, Maha Salameh²

¹*Van Yuzuncu Yil University Faculty of Dentistry Department of Restorative Dentistry, adegirmenci@yyu.edu.tr*

²*Van Yuzuncu Yil University Faculty of Dentistry Department of Restorative Dentistry, dr.mahasalameh@gmail.com*

1. Introduction

The world is advancing quite quickly. Everyone is looking for the most beautiful, fastest, and most up-to-date solutions. Dentistry always tries to provide the easiest and simplest for the patient. However, studies are still ongoing. Researches and studies are carried out to reduce the time spent in the dental unit, to have a more aesthetic appearance, and to replace traditional amalgam fillings (1).

Today, new generation composites have begun to be used. These are called bulk-fill resin composites (BFRC). Composed of monomers and additives, BFRCs are the most widely used fillers (2). It has specific properties and is, therefore, a more useful material than conventional composites. It can be applied as a single layer approximately 4 or 5 mm thickness based on the change in an organic matrix and filling content (3, 4).

These materials are preferred over conventional composites as they have more significant advantages. These advantages comprise increasing the aesthetic appearance, a more conservative cavity preparation, bonding to dental tissues with an adhesive system and light device, using fewer layers, reducing the time spent in the dental unit, using a single layer 4-5 mm thick with the layering system (5, 6), providing adequate marginal adaptation, reducing polymerization shrinkage (7, 8) and being easy to use (9, 10).

The requirement for a certain distance to be cured with the light device (11), the unpolymerized resin cavity walls increasing the C factor when more than one wall is contacted (12), resulting in marginal gap formation due to its higher viscosity, (13), low fracture toughness and low wear resistance (14) are among its disadvantages.

Bulk fill resin composites can be applied in anterior and posterior restorations, as a base material, fissure sealant, post-core cases, splinting, inlays, onlays, veneers, and traditional composites.

It is not used in patients with difficult isolation, poor oral hygiene, and subgingival caries, parafunctional habits such as bruxism, and cases with high caries index (12).

2. Mechanical Properties of Bulk-Fill Composites

Mechanical properties are defined by physical science that deals with the motion, deformation, or stresses that forces cause on materials (15). Mechanical properties include irradiation depth, polymerization shrinkage, marginal gap formation, physicommechanical properties, micro-hardness, and creep deformation.

2.1 Irradiation depth

The irradiation depth is described as transforming the composite from the resin matrix glass to an elastic state and then from an elastic to a liquid form (16). The true irradiation depth, which increases with the shadow and translucency in the material, can be achieved with darker shades and more opacity than lighter shades that are resin with more translucency. When the materials are darker and have more microfilms, irradiation will not be as effective as in lighter materials (17).

The amount of filler should be reduced to increase the irradiation depth's effectiveness, the filler particle size should be increased (18) and photoinitiators should be applied. Camphorquinone, the most widely used photoabsorbent material with maximum sensitivity to visible blue light in the range of 468 nm to 474 nm, may induce yellowing effects in the composite and adversely affect patient satisfaction. The amine group was removed from Lucirin (monoacylphosphine oxide), an open photoinitiator that can absorb wavelengths close to 390 nm, to increase polymerization kinetics and reduce yellowing effects on teeth. Therefore, color stability increases over time (11, 17). Reducing the amount of filler, increasing the size of filler, reduce the amount of spreading at the resin-filler interface and increases absorbed light which is required to activate the photoinitiator.

The activated photoinitiator's amount depends on the photoinitiator concentration, the number of photons which the material is exposed to and wavelength of photon (19).

The polymerization in resin composite (RBCs) is initiated by a light curing unit (LCU). This technology is based on photoreactive systems. With the help of this system, absorb light radiation from LCUs at the suitable

wavelength. Later, photoinitiator absorbs photons in the RBCs from LCU and monomers of molecular structure are activated, then they turn into polymers made up of monomers (19).

The type and size of the fillers, the thickness and tone of and restorative material, efficiency of the light transmission, exposure time, the distance of light source, restorative material and light-intensity are factors affecting polymerization (19).

Most of the filling resin materials available on the market are fully light-cured, but some are both light and self-cured (20). Bulk fill resin composite has a curing depth of at least 4 - 5 mm for a single layer and offers a higher curing depth than conventional resin composites (21). Loss of strength, inadequate sealing the restoration, post-treatment sensitivity and may be a restoration failure are due to cured or partially cured bulk-fill composite resins remaining under the base or between the layers. The remaining uncured resins on the base result in post-treatment sensitivity, caries, marginal leakage and deterioration of the mechanical adhesion of the restoration (22). A study discovered that increasing the distance between the light device tip and the bulk-fill composite restoration surface decreased the light intensity by 10% per 1 mm (11), and the initial density could be reduced to 6% while curing 2 mm bulk-fill composite (23). Conversely, conventional composites have about a 30% reduction in light intensity at a distance between 0 and 1 mm (24).

In another type of composite, chemical initiators are applied that activate polymerization reactions by mixing the two pastes. The advantage of this chemical curing process is the insufficient photopolymerization in deeper layers is avoided (25). Dual cure-cured composites consist of light device components that provide rapid and initial curing of the upper layers of the composite, stabilize the restorations, and a slower chemical curing reaction of the bulk-fill's deeper layers composite that receive insufficient light irradiation (26).

The key to measuring the efficiency of polymerization which could be described as the degree of conversion (DC). It measures the percentage (%) change of the carbon-carbon's double bond in the monomer to the carbon-carbon's single bond present in the polymer throughout the polymerization process. Although DC values range from 52-75%, most of the materials are in the range of 55-60% (27, 28).

The high DC percentage increases the mechanical properties, chemical stability, abrasion resistance, and restoration's longevity (29, 30). One study revealed that composites with the same DC values could have

various polymerization levels of shrinkage stress (31). The radiation emitted by LCUs and the exposure time play an essential role in polymerization quality (31, 32).

2.2 Polymerization shrinkage

It is defined as the gap created between the cavity wall and the restoration due to the shrinkage of the restoration material in the cavity throughout the polymerization process. Polymerization shrinkage of composite resins occurs when monomer molecules are transformed into a polymer structure by replacing van der Waals cavities with covalent bonds that cause a reduction in restoration volume (33).

Micro-computed tomography (μ CT) was used to evaluate and visualize polymerization shrinkage (34, 35). μ CT is a small-scale 3D x-ray imaging that increases resolution, does not need sample preparation, staining, or thin slicing. It represents 3D microscopy, where the very fine-scale internal structure of objects is imaged without destruction.

μ CT X-rays are generated from an X-ray source which is transmitted through the sample then recorded as a 2D projection image by the X-ray detector. The sample is then rotated one degree each in the rotation stage in this way the X-ray projection image is obtained. All the process is imaged up to 180 degrees or 360 degrees. The taken series of X-ray images are then calculated as cross-sectionally by reconstruction calculation process.

Bulk fill composite has a lower polymerization shrinkage than fluid and conventional composites (36). The application of bulk-fill composite resins, which can be 4 - 5 mm in a single layer, through a layering system has been proposed as a standard technique for achieving an optimal conversion degree via reducing the polymerization shrinkage stress. The stratification technique's disadvantages include gap formation, contamination, failure of bonding between layers, patient dissatisfaction due to being time-consuming (20 s- 40 s) for each layer, and postoperative tooth hypersensitivity (37, 38).

During the restoration, bonding defects, thermal, functional, and mechanical stresses occur at the interface. Shrinkage stress can affect marginal integrity so that cause marginal leakage, cavity formation, tubercle deviation, tooth cracks, decreased mechanical properties, reduced bond strength between resin and dentin, secondary caries, and post-treatment hypersensitivity (33, 39).

The magnitude of this shrinkage stress depends on the curing time, the high intensity of the curing light, the matrix composition, the filler content, and the photoinitiator concentration in composite resins (33, 39).

Polymerization shrinkage causes the connections between the composite and the tooth to break, enamel cracks, and secondary caries (40). Changes in stress relievers and filler content also aid in controlling polymerization shrinkage. Polymerization shrinkage plays a crucial role for stress development at the cavity edges (41).

Factors such as cariogenic biofilms that cause treatment failure are patient factors that create gaps and volumetric polymerization shrinkage, disrupting the restoration's marginalization (42).

The stratification technique decreases the configuration-factor (C-factor) (43). The configuration factor (C-factor) is the bonded surface ratio to non-bonded surfaces, affecting shrinkage size and stress of shrinkage (44). A higher C-factor and larger-sized gaps cause increased polymerization shrinkage of the restoration (44, 45).

The amount of polymerization shrinkage depends on the material composition and volume (46). Increasing cavity depth from 2 mm to 4 mm increases polymerization shrinkage and volumetric relaxation for all materials (47). The polymerization shrinkage is decreased by the conversion of Bis-GMA (bisphenol A-glycidyl methacrylate) to monomers such as silorane. Filtek™ Silorane Low Shrinkage Posterior Restorative is designed to reduce other monomers' shrinkage and polymerization stress. Filtek Siloran Low Shrink Posterior Restorative, which is biocompatible, hydrophobic, and low shrinkage, is obtained by combining two chemicals, siloxane and oxirane block, to provide the silorane base. This modification resulted in a low-shrinkage bulk-fill resin composite with better colour stability over time than dimethacrylate resin composite, while also having low mechanical properties (48). As a result of the reduction of Bis-GMA, a lower viscosity monomer is formed. In this way, it can be used with large layers (41).

2.3 Marginal gap formation

The definition of gap is when a crack or hole occurs in an object or between two objects. Polymerization occurs due to increased shrinkage, and as a result, there is a gap between the restoration and the cavity wall, causing some difficulties such as secondary caries (15). Optical coherence tomography (OCT) is utilized to detect the restoration gap (42).

OCT is a technique that enables tissue sections to be examined non-contact and non-invasively. In the OCT technique, a swept-source laser with wavelength varying with time is practiced most frequently.

Dental OCT technique was employed for detecting morphological changes in dental hard and soft tissues both qualitative and quantitative. Due to its excellent resolution, it can also be used in the early diagnosis of dental diseases such as caries and oral cancer. OCT enables real-time imaging of tissues with avoiding possible complications using biopsies, histological procedures or X-rays (49).

The OCT image regenerates based on the coherent light beam's reflection from the structure (50). The light of the device has various refractive indexes. When passing through the two materials, the distribution of light is reflected, and if there is a gap at the interface that means there is air or water, the difference in refractive indices can be detected (50).

Bulk fill material shows a gap formation similar to most conventional resin composites. X-tra base and Venus Bulk Fill, which are low viscosity bulk-fill composites, create larger gaps (42).

Gap formation may be caused by increased contracture stress at the interface between the restoration and the tooth (42). It may also be the result of the polymerization rate of the material (51) and polymerization shrinkage (52).

Contracture stress arises due to polymerization shrinkage of the composite bonded to cavity walls or other layers. The resin composite's shrinkage stress can cause the tubercle to displace and create a gap at the interface between the tooth and the restoration. Contracture stress is affected by the content, combination, elastic modulus, and viscosity of the resin composite, and thus compensates for shrinkage that occurs during polymerization (51, 52).

A gap formation can be affected by matrix composition, size, configuration factor (C-factor), and the polymerization reaction's kinetics (53, 54). This stress can affect the bonding between the tooth and the restoration. It may lead to clinical problems such as postoperative sensitivity due to the formation of inter-interface spaces and the movement of fluids in the dentinal tubules (55). Also, polymerization shrinkage may cause cracks in the restoration and fracture of the restoration (56).

If the resin composite's curing depth is limited, less shrinkage stress may occur around the cavity walls and marginal periphery, thus hiding an improved marginal adaptation due to insufficient polymerization (42).

Due to abrasion and mechanical properties, it is recommended to place an additional layer of hybrid resin composite over the occlusal surface of most fluid bulk-fill composites (57). Despite its high shrinkage tendency, the double-cured bulk-fill composite had no internal cavity formation and showed uniform polymerization throughout the depth (57). High viscosity bulk-fill composite results in more marginal gap formation (13). One study found that a high polymerization rate can cause increased marginal gap width for conventional composite and bulk fill-based composites (58).

2.4 Physico-mechanical properties

Physical property is a property that can be seen and measured without a chemical reaction of matter. Physical properties can change the arrangement of their molecules, not the structure of their molecules (59). In other words, physical properties contain a physical change, but not a chemical change. Physical properties include appearance, texture, color, melting point, elasticity, radiation, corrosion, and boiling point (60).

The physical properties exhibited by the application of forces on a substance are its mechanical properties. Physico-mechanical properties are a combination of both of these properties.

The application of heat is used to increase the physico-mechanical properties of the composite. Heat aids the final degree of conversion (DC), reduces polymerization shrinkage stress, acts as a homogenizer, and improves monomers' mobility (61). When the resins are heated to their glass transition temperature and then subjected to a slow cooling process, more time is required for the polymer chains to settle in an orderly and more compact manner, and the material hardens.

The glass transition temperature (T_g) is defined as the temperature at which the molecular structure exhibits macromolecular mobility from 140 °C to 370 °C or above. The degrees vary widely between 140 °C and 370 °C, depending on the curing process and moisture content (62).

In the mouth, resins must have low thermal conductivity to prevent damage to pulp tissues. Thermal expansion prevents loss of adhesion, gap formation, marginal leakage, and secondary caries formation (63).

2.5 Microhardness

Microhardness testing is a method of determining the hardness or penetration resistance of very small or thin material and is used to evaluate the performance of dental bulk-fill resin composites (13). There are two types of microhardness tests, the Knoop hardness test and the Vickers hardness test (64).

Vickers or Knoop Diamond indenter is pressed onto the material during the microhardness test with a light load of up to 1000 grams. As a result of applying the load with a drill, the material's surface takes the shape of the recess, or permanent deformation occurs (64).

Surface hardness is one of the most important mechanical properties of composites. The composite restoration should have sufficient surface hardness, especially in the posterior areas with the highest pressure. The hardness of bulk-fill resin composites can be defined as resistant to permanent indentation or penetration on the restoration surface. It makes polishing processes easier and resists the formation of scratches on the restoration surface (65).

The clinical properties of the resin-based composite material, low physical and mechanical properties can be affected by an anatomical shape, colour stability, gloss and hydrolytic degradation (66). Amount of water absorbed by bulk-fill resin composites could depend on the filler composition also the hydrophilicity of polymeric matrix (67). Micro-gap formed due to water absorption and solubility of remaining monomers and ions may reduce the composite's strength (68).

Curing degree (DC) is the microhardness ratio of bulk-fill resin composites from bottom to top surface at different irradiation times. If the bottom to top microhardness of dental bulk-fill resin composites is greater than 80%, the DC of their restorations is acceptable. Microhardness (DC) value is generally lower on the lower surface than on the top of the restoration (13, 69). Some studies have reported that it dramatically reduces the sub-surface's microhardness by reducing the irradiation time from 30 seconds to 10 seconds, especially for the restoration at 4mm depth (70).

Posterior bulk-fill resin composite micro-hardness decreases by increasing the depth. Compared to the traditional composite with large and irregular particles, Aura bulk-fill resins (a type of bulk-fill composites) have small particles with some spherical and some irregular shapes. Filtek traditional bulk-fill composite (spherical particles 2.5-4 μm thick) has more regularity than Aura composites (71).

2.6 Creep deformation

It is a time-dependent deformation under a specifically applied load. Generally, it occurs at high temperatures (thermal creep), but can also occur at room temperature in specific materials (e.g., lead or glassy). Creep deformation and return to its original shape depend on the material composition and storage environment (72).

Classical creep Curve measures 'creep velocity', which is the deformation rate and defined by the line's slope on a Stress / Time graph curve (73).

Three stages:

- ❖ Primary creep: It usually starts at a slower rate over time.
- ❖ Secondary creep: Occurs at a relatively uniform rate.
- ❖ Tertiary creep: Typically, it has an increased creep velocity that can result in fracturing or rupturing of the material (73).

Creep deformation will affect the life-time of the restoration via affecting the mechanical stress resistance. Oral fluids and water could increase the creep deformation in the resin composite via separating the filler(74).

Bulk-fill resin composites exhibit an appropriate creep tension and recovery with same properties as conventional composites. Water is known as composite's chemical degradation agent, which leads hydrolysis and swelling of material based on impurity of filler particles (75) and moisture absorbed from saliva lead to stress, the plasticizing effect on the structure, separation of the filler from the matrix, and ultimately more creep formation. Also, the increase in creep deformation of composites in ethanol is due to some hydrophilic monomers (76).

The increased load of fillers can restrict molecular mobility and their interaction with resin, leading to increased creep resistance (77). The decrease in creep stress is due to reduced free volume and the increase in resin hardness due to the chains' movement restriction (78).

Some studies have revealed that bulk-fill resin composite has an acceptable creep deformation and recovery range compared to traditional resin composite (74). Fluid bulk-fill resin composite showed higher efficiency at irradiation depth than standard bulk-fill composite. Still, standard bulk-fill composite showed higher creep resistance than flowable bulk-fill resin composites (79).

3. References

1. Pallesen U, van Dijken JW. A randomized controlled 30 years follow up of three conventional resin composites in Class II restorations. *Dent Mater.* 2015;31(10):1232-44.
2. Söderholm KJ, Zigan M, Ragan M, Fischlschweiger W, Bergman M. Hydrolytic degradation of dental composites. *J Dent Res.* 1984;63(10):1248-54.
3. El-Damanhoury H, Platt J. Polymerization shrinkage stress kinetics and related properties of bulk-fill resin composites. *Oper Dent.* 2014;39(4):374-82.
4. Van Ende A, De Munck J, Lise DP, Van Meerbeek B. Bulk-Fill Composites: A Review of the Current Literature. *J Adhes Dent.* 2017;19(2):95-109.
5. Vinagre A, Ramos J, Alves S, Messias A, Alberto N, Nogueira R. Cuspal Displacement Induced by Bulk Fill Resin Composite Polymerization: Biomechanical Evaluation Using Fiber Bragg Grating Sensors. *Int J Biomater.* 2016;2016:7134283.
6. F F, Ar D, Z H. The Effect of Bulk Depth and Irradiation Time on the Surface Hardness and Degree of Cure of Bulk-Fill Composites. *J Dent Biomater.* 2016;3(3):284-91.
7. Campos EA, Ardu S, Lefever D, Jassé FF, Bortolotto T, Krejci I. Marginal adaptation of class II cavities restored with bulk-fill composites. *J Dent.* 2014;42(5):575-81.
8. Sampaio CS, Chiu KJ, Farrokhmanesh E, Janal M, Puppini-Rontani RM, Giannini M, et al. Microcomputed Tomography Evaluation of Polymerization Shrinkage of Class I Flowable Resin Composite Restorations. *Oper Dent.* 2017;42(1):E16-e23.
9. Hickel R, Manhart J. Longevity of restorations in posterior teeth and reasons for failure. *J Adhes Dent.* 2001;3(1):45-64.
10. Demarco FF, Corrêa MB, Cenci MS, Moraes RR, Opdam NJ. Longevity of posterior composite restorations: not only a matter of materials. *Dent Mater.* 2012;28(1):87-101.
11. Rueggeberg FA, Caughman WF, Curtis JW, Jr., Davis HC. Factors affecting cure at depths within light-activated resin composites. *Am J Dent.* 1993;6(2):91-5.

12. Feilzer AJ, De Gee AJ, Davidson CL. Setting stress in composite resin in relation to configuration of the restoration. *J Dent Res*. 1987;66(11):1636-9.
13. Agarwal RS, Hiremath H, Agarwal J, Garg A. Evaluation of cervical marginal and internal adaptation using newer bulk fill composites: An in vitro study. *J Conserv Dent*. 2015;18(1):56-61.
14. Engelhardt F, Hahnel S, Preis V, Rosentritt M. Comparison of flowable bulk-fill and flowable resin-based composites: an in vitro analysis. *Clin Oral Investig*. 2016;20(8):2123-30.
15. Roberson T, Heymann HO, Swift Jr EJ. *Sturdevant's art and science of operative dentistry*: Elsevier Health Sciences; 2006.
16. Arikawa H, Fujii K, Kanie T, Inoue K. Light transmittance characteristics of light-cured composite resins. *Dental Materials*. 1998;14(6):405-11.
17. Ilie N. Impact of light transmittance mode on polymerisation kinetics in bulk-fill resin-based composites. *Journal of dentistry*. 2017;63:51-9.
18. Ilie N, Bucuta S, Draenert M. Bulk-fill resin-based composites: an in vitro assessment of their mechanical performance. *Operative dentistry*. 2013;38(6):618-25.
19. Santini A, Gallegos IT, Felix CM. Photoinitiators in dentistry: a review. *Primary dental journal*. 2013;2(4):30-3.
20. Park J, Chang J, Ferracane J, Lee IB. How should composite be layered to reduce shrinkage stress: incremental or bulk filling? *Dental materials*. 2008;24(11):1501-5.
21. Rizzante FAP, Duque JA, Duarte MAH, Mondelli RFL, Mendonca G, Ishikiriyama SK. Polymerization shrinkage, microhardness and depth of cure of bulk fill resin composites. *Dental materials journal*. 2019;38(3):403-10.
22. Chesterman J, Jowett A, Gallacher A, Nixon P. Bulk-fill resin-based composite restorative materials: a review. *British Dental Journal*. 2017;222(5):337-44.
23. Prati C, Chersoni S, Montebugnoli L, Montanari G. Effect of air, dentin and resin-based composite thickness on light intensity reduction. *American journal of dentistry*. 1999;12(5):231-4.

24. Segal P, Lugassy D, Mijiritsky E, Dekel M, Ben-Amar A, Ormianer Z, et al. The effect of the light intensity and light distances of led and qth curing devices on the hardness of two light-cured nano-resin composites. *Materials Sciences and Applications*. 2015;6(11):1071.
25. Wang R, Liu H, Wang Y. Different depth-related polymerization kinetics of dual-cure, bulk-fill composites. *Dental Materials*. 2019;35(8):1095-103.
26. Vandewalker JP, Casey JA, Lincoln TA, Vandewalle KS. Properties of dual-cure, bulk-fill composite resin restorative materials. *General dentistry*. 2016;64(2):68.
27. Ruyter IE, Svendsen SA. Remaining methacrylate groups in composite restorative materials. *Acta odontologica scandinavica*. 1978;36(2):75-82.
28. ASMUSSEN E. Factors affecting the quantity of remaining double bonds in restorative resin polymers. *European Journal of Oral Sciences*. 1982;90(6):490-6.
29. Schneider LFJ, Pfeifer CS, Consani S, Prahl SA, Ferracane JL. Influence of photoinitiator type on the rate of polymerization, degree of conversion, hardness and yellowing of dental resin composites. *Dental materials*. 2008;24(9):1169-77.
30. Silva EMd, Almeida GS, Poskus LT, Guimarães JGA. Relationship between the degree of conversion, solubility and salivary sorption of a hybrid and a nanofilled resin composite. *Journal of Applied Oral Science*. 2008;16(2):161-6.
31. Leprince JG, Palin WM, Vanacker J, Sabbagh J, Devaux J, Leloup G. Physico-mechanical characteristics of commercially available bulk-fill composites. *Journal of dentistry*. 2014;42(8):993-1000.
32. Halvorson RH, Erickson RL, Davidson CL. Energy dependent polymerization of resin-based composite. *Dental Materials*. 2002;18(6):463-9.
33. Al Sunbul H, Silikas N, Watts DC. Polymerization shrinkage kinetics and shrinkage-stress in dental resin-composites. *Dent Mater*. 2016;32(8):998-1006.
34. Chiang YC, Rösch P, Dabanoglu A, Lin CP, Hickel R, Kunzelmann KH. Polymerization composite shrinkage evaluation with 3D deformation analysis from microCT images. *Dent Mater*. 2010;26(3):223-31.

35. Sampaio CS, Atria PJ, Rueggeberg FA, Yamaguchi S, Giannini M, Coelho PG, et al. Effect of blue and violet light on polymerization shrinkage vectors of a CQ/TPO-containing composite. *Dent Mater.* 2017;33(7):796-804.
36. Garcia D, Yaman P, Dennison J, Neiva G. Polymerization shrinkage and depth of cure of bulk fill flowable composite resins. *Operative dentistry.* 2014;39(4):441-8.
37. Finan L, Palin WM, Moskwa N, McGinley EL, Fleming GJ. The influence of irradiation potential on the degree of conversion and mechanical properties of two bulk-fill flowable RBC base materials. *Dental Materials.* 2013;29(8):906-12.
38. Rosatto C, Bicalho A, Veríssimo C, Bragança G, Rodrigues M, Tantbirojn D, et al. Mechanical properties, shrinkage stress, cuspal strain and fracture resistance of molars restored with bulk-fill composites and incremental filling technique. *Journal of dentistry.* 2015;43(12):1519-28.
39. Goracci C, Cadenaro M, Fontanive L, Giangrosso G, Juloski J, Vichi A, et al. Polymerization efficiency and flexural strength of low-stress restorative composites. *Dental materials.* 2014;30(6):688-94.
40. Krejci I, Planinic M, Stavridakis M, Bouillaguet S. Resin composite shrinkage and marginal adaptation with different pulse-delay light curing protocols. *European journal of oral sciences.* 2005;113(6):531-6.
41. Czasch P, Ilie N. In vitro comparison of mechanical properties and degree of cure of bulk fill composites. *Clinical oral investigations.* 2013;17(1):227-35.
42. Benetti AR, Havndrup-Pedersen C, Honoré D, Pedersen MK, Pallesen U. Bulk-fill resin composites: polymerization contraction, depth of cure, and gap formation. *Operative dentistry.* 2015;40(2):190-200.
43. Sagsoz O, Ilday NO, Karatas O, Cayabatmaz M, Parlak H, Olmez MH, et al. The bond strength of highly filled flowable composites placed in two different configuration factors. *Journal of Conservative Dentistry: JCD.* 2016;19(1):21.
44. Silikas N, Eliades G, Watts D. Light intensity effects on resin-composite degree of conversion and shrinkage strain. *Dental Materials.* 2000;16(4):292-6.
45. Yoshikawa T, Sadr A, Tagami J. Effects of C-factor on bond strength to floor and wall dentin. *Dental materials journal.* 2016;35(6):918-22.

46. Kim HJ, Park SH. Measurement of the internal adaptation of resin composites using micro-CT and its correlation with polymerization shrinkage. *Oper Dent*. 2014;39(2):E57-70.
47. Ersen KA, Gürbüz Ö, Özcan M. Evaluation of polymerization shrinkage of bulk-fill resin composites using microcomputed tomography. *Clin Oral Investig*. 2020;24(5):1687-93.
48. Furuse AY, Gordon K, Rodrigues FP, Silikas N, Watts DC. Colour-stability and gloss-retention of silorane and dimethacrylate composites with accelerated aging. *J Dent*. 2008;36(11):945-52.
49. Machoy M, Seeliger J, Szyszka-Sommerfeld L, Koprowski R, Gedrange T, Woźniak K. The Use of Optical Coherence Tomography in Dental Diagnostics: A State-of-the-Art Review. *J Healthc Eng*. 2017;2017:7560645.
50. Han SH, Sadr A, Tagami J, Park SH. Non-destructive evaluation of an internal adaptation of resin composite restoration with swept-source optical coherence tomography and micro-CT. *Dent Mater*. 2016;32(1):e1-7.
51. Boaro LC, Gonçalves F, Guimarães TC, Ferracane JL, Versluis A, Braga RR. Polymerization stress, shrinkage and elastic modulus of current low-shrinkage restorative composites. *Dent Mater*. 2010;26(12):1144-50.
52. Davidson CL, Feilzer AJ. Polymerization shrinkage and polymerization shrinkage stress in polymer-based restoratives. *J Dent*. 1997;25(6):435-40.
53. Lim BS, Ferracane JL, Sakaguchi RL, Condon JR. Reduction of polymerization contraction stress for dental composites by two-step light-activation. *Dent Mater*. 2002;18(6):436-44.
54. Braga RR, Ferracane JL. Contraction stress related to degree of conversion and reaction kinetics. *J Dent Res*. 2002;81(2):114-8.
55. Opdam NJ, Roeters FJ, Feilzer AJ, Verdonchot EH. Marginal integrity and postoperative sensitivity in Class 2 resin composite restorations in vivo. *J Dent*. 1998;26(7):555-62.
56. Soares CJ, Faria ESAL, Rodrigues MP, Vilela ABF, Pfeifer CS, Tantbirojn D, et al. Polymerization shrinkage stress of composite resins and resin cements - What do we need to know? *Braz Oral Res*. 2017;31(suppl 1):e62.

57. Alqudaihi FS, Cook NB, Diefenderfer KE, Bottino MC, Platt JA. Comparison of Internal Adaptation of Bulk-fill and Increment-fill Resin Composite Materials. *Oper Dent*. 2019;44(1):E32-e44.
58. Itoh K, Yanagawa T, Wakumoto S. Effect of composition and curing type of composite on adaptation to dentin cavity wall. *Dent Mater J*. 1986;5(2):260-6.
59. Helmenstine. Physical Property Definition in Chemistry 2019 [Available from: <https://www.thoughtco.com/definition-of-physical-property-605911>.
60. Viklund. 2012 [Available from: <http://chemistry.elmhurst.edu>].
61. Ferracane JL, Condon JR. Post-cure heat treatments for composites: properties and fractography. *Dent Mater*. 1992;8(5):290-5.
62. Rudin A, Choi P. The elements of polymer science and engineering: Academic press; 2012.
63. Nascimento AS, Rodrigues JFB, Torres RHN, Santos KO, Fook MVL, Albuquerque MSd, et al. Physicomechanical and thermal analysis of bulk-fill and conventional composites. *Brazilian oral research*. 2019;33.
64. Wismer R. How to Deal with the Difficulties of Microhardness Testing. *Quality*. 2016;55(5):33.
65. Bucuta S, Ilie N. Light transmittance and micro-mechanical properties of bulk fill vs. conventional resin based composites. *Clinical oral investigations*. 2014;18(8):1991-2000.
66. Biazuz J, Zardo P, Rodrigues-Junior SA. Water sorption, solubility and surface roughness of resin surface sealants. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2015;14(1):27-30.
67. Berger SB, Palialol ARM, Cavalli V, Giannini M. Characterization of water sorption, solubility and filler particles of light-cured composite resins. *Brazilian dental journal*. 2009;20(4):314-8.
68. Schmitt VL, Naufel FS, Nahsan FPS, Baseggio W, Camilotti V, Mendonça MJ, et al. Sorption and solubility assessment of a resin composite in different liquids. *Odontologia Clínico-Científica (Online)*. 2011;10(3):265-9.
69. Flury S, Hayoz S, Peutzfeldt A, Hüsler J, Lussi A. Depth of cure of resin composites: is the ISO 4049 method suitable for bulk fill materials? *Dental materials*. 2012;28(5):521-8.

70. Tarle Z, Attin T, Marovic D, Andermatt L, Ristic M, Tauböck TT. Influence of irradiation time on subsurface degree of conversion and microhardness of high-viscosity bulk-fill resin composites. *Clinical Oral Investigations*. 2015;19(4):831-40.
71. Melo RA, Bispo AdSL, Barbosa GA, Galvão MR, de Assunção IV, Souza ROdA, et al. Morphochemical characterization, microhardness, water sorption, and solubility of regular viscosity bulk fill and traditional composite resins. *Microscopy research and technique*. 2019;82(9):1500-6.
72. Marghalani HY, Watts DC. Viscoelastic stability of resin-composites aged in food-simulating solvents. *Dental Materials*. 2013;29(9):963-70.
73. Reed-Hill RE, Abbaschian R, Abbaschian R. *Physical metallurgy principles*: Van Nostrand New York; 1973.
74. El-Safty S, Silikas N, Akhtar R, Watts D. Nanoindentation creep versus bulk compressive creep of dental resin-composites. *Dental Materials*. 2012;28(11):1171-82.
75. Chen T, Brauer G. Solvent effects on bonding organo-silane to silica surfaces. *Journal of Dental Research*. 1982;61(12):1439-43.
76. Sideridou I, Tserki V, Papanastasiou G. Study of water sorption, solubility and modulus of elasticity of light-cured dimethacrylate-based dental resins. *Biomaterials*. 2003;24(4):655-65.
77. Halvorson RH, Erickson RL, Davidson CL. The effect of filler and silane content on conversion of resin-based composite. *Dental Materials*. 2003;19(4):327-33.
78. Fouad H, Elleithy R, Alothman OY. Thermo-mechanical, wear and fracture behavior of high-density polyethylene/hydroxyapatite nano composite for biomedical applications: effect of accelerated ageing. *Journal of Materials Science & Technology*. 2013;29(6):573-81.
79. Al-Ahdal K, Silikas N, Watts DC. Development of viscoelastic stability of resin-composites incorporating novel matrices. *Dental Materials*. 2015;31(12):1561-6.

CHAPTER 11

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Denizli Yöresindeki Koyunlarda Bovine Herpes Virus Tip 1
Enfeksiyonu Epidemiyolojisinin Araştırılması (Ömer Barış
İnce, Ahmet Sait)**

Denizli Yöresindeki Koyunlarda Bovine Herpes Virus Tip 1 Enfeksiyonu Epidemiyolojisinin Araştırılması

Ömer Barış İnce¹, Ahmet Sait²

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

²Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü Viral Teşhis Laboratuvarı
Batı Mah. Erol Kaya Cad. No: 1 Pendik 34890 İstanbul
E-mail: Ahmet.sait@tarimorman.gov.tr

Özet

Dünyadaki ruminantları etkileyen önemli sağlık problemlerinin başında solunum sistemi hastalıkları gelmektedir. Bovine Herpes Virus-1 (BoHV-1) enfeksiyonu hayvancılık sektörü açısından dünyada ekonomik kayıplara yol açabilmektedir. BoHV-1, sığırlarda enfeksiyon oluşturmakla birlikte küçük ruminant türlerini de etkilemektedir. BoHV-1, Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) ve Infectious Pustular Vulvovaginitis, Infectious Pustular Balanoposthitis (IPV-IBP) olmak üzere solunum yolu ve genital sistemde hastalık tablosuna neden olan yüksek morbiditeye sahip akut veya latent seyirli enfeksiyona sebep olan viral ajanlardan biridir. Bu çalışmada, Türkiye'nin Denizli yöresindeki 10 adet koyun işletmesindeki hayvanlardan rastgele örneklem yoluyla 242 adet kan örneği alındı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri, virus suşu olarak BoHV-1 Colorado suşu kullanılarak Virus Nötralizasyon Testi ile araştırıldı. Test için Madin Darby Bovine Kidney (MDBK) hücre kültürü kullanıldı. Test sonucuna göre, koyunların %3.31'inde (8 /242) BoHV-1'e karşı antikor tespit edildi. Koyunların yaş grupları açısından (6-24 ay, 24-48 ay, 48 ay <) seropozitiflik oranları arasında anlamlı bir fark bulundu (χ^2 :7.38; p :0.02). Sonuç olarak, Denizli yöresindeki hayvancılık işletmelerindeki koyunlarda BoHV-1 enfeksiyonu düşük düzeyde tespit edildi. Söz konusu enfeksiyonun yayılmasını önlemek için geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaların yapılması ülke hayvancılığına sağlayacağı katkılar önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: BoHV-1, Koyun, Virus nötralizasyon, Seroprevalans, Denizli

1. Giriş

Bovine Herpes Virus-1 (BoHV-1), Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) ve Infectious Pustular Vulvovaginitis, Infectious Pustular Balanoposthitis (IPV-IBP) olmak üzere solunum yolu ve genital sistemde hastalık tablosu ile karakterize, fertilité, nörolojik ve solunum problemleri, süt veriminde azalma gibi sığır yetiştiriciliğinde önemli kayıplara neden olan viral bir patojendir (Muykens ve ark., 2007; Raaperi ve ark., 2010). BoHV-1, Herpesviridae ailesinin Varicellovirus genusunda yer almakta, çift iplikli DNA'ya sahip genomu bulunmaktadır (ICTV 2020). Etken, pH, sıcaklık değerlerine bağlı inaktif olmakla birlikte çevresel koşullara direnç gösterebilmektedir (Biswas ve ark. 2013). Genel çerçevede bir hastalığı önlemek ve özellikle eradike etmek için, etken konakçıları dikkate alınmalıdır. Koyun ve keçilerin sığırlarda BoHV-1'in potansiyel konakçıları olduğuna inanılmakta ve sığır, koyun ve keçiler arasında virusun bulaşma olasılığı vardır (Hage ve ark., 1997; Biswas ve ark., 2013; Gür ve ark., 2019). Buna göre, sığırlarda hastalığın kontrolü ve eradikasyon programları hazırlanırken koyunların virusun epidemiyolojisindeki rolü veteriner otoriteleri tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu nedenle, farklı bölgelerdeki koyunlarda BoHV-1'in olası enfeksiyon seroprevalansı hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Dünyanın çoğu ülkesinde BoHV-1 enfeksiyonu epidemiyolojisi çoğunlukla serolojik testlere dayalı olarak bildirilmiştir. Sığır, keçi ve koyun serumunda BoHV-1'e karşı antikorların varlığını belirlemek için virus nötralizasyon, ELISA ve immüno floresan gibi farklı serolojik testler kullanılır (Constable ve ark., 2017). Virus Nötralizasyon testi, diğer serolojik yöntemlerin değerlendirildiği standart bir testtir. Bu testin BoHV-1 tespiti için duyarlılığı ve özgüllüğü %90 üzerindedir (Bitsch, 1978; OIE, 2019).

Enfeksiyonun doğası ve subklinik belirtileri nedeniyle, BoHV-1 şu anda dünya çapında yaygındır. Enfekte hayvan varlığı ve enfeksiyonun seyri sırasında virusun diğer hayvanlara bulaşması, persiste hayvan varlığı ve stres sonrası hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkması, enfeksiyonun biyolojik ürünler yoluyla bulaşma olasılığı gibi faktörler ve sürü yönetimi sistemleri dünya çapında değişik enfeksiyon oranlarına yol açmıştır (Tekes ve ark., 1999). Küçükbaş ruminantlarda BoHV-1 antikorlarının farklı oranlardaki yaygınlığının; farklı çevre faktörlerine, hayvanların hareketlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir (Yeşilbağ ve Bilge Dağalp, 2006).

Çoğu Avrupa ülkelerinde (örneğin, Danimarka, Finlandiya, Almanya, İsviçre ve Norveç) hastalığı kontrol ve eradike etmek için birçok önlem alınmıştır (Petrini ve ark., 2019; OIE, 2019). Dünya çapında BoHV-1 enfeksiyonu sığırlarda %48-54 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Pharande ve ark., 2004). Koyunlarda ise bu oran %1-10.8 arasında değişmektedir (Rusanova ve ark., 2009). Türkiye'de yapılan sığır seroprevalans

çalışmalarında %20-73 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (Tan ve ark., 2006, Avcı ve Yavru, 2013). Türkiye’de BoHV-1 enfeksiyonuna ilişkin yapılan çalışmalarda koyunlarda oranın %1.74-2.44; keçilerde ise %0.7-5.52 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Ataseven ve ark., 2010; Çağlav 2014).

Türler arasında enfeksiyon aktarımının mümkün olduğu göz önüne alındığında sığırlarda BoHV-1 enfeksiyonu kontrol ve eradikasyon programlarının hazırlanması ve başarıyla uygulanabilmesi için bu durumun dikkatlice değerlendirilmesinde yarar olacaktır. Bu nedenle, çalışmada Denizli ilindeki hayvancılık işletmelerindeki koyunlarda BoHV-1 enfeksiyonunun seroepidemiolojisi araştırılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Serum Örnekleri: Türkiye’nin İç Ege bölgesinde yer alan Denizli yöresinde gerçekleştirilen bu çalışma kapsamında araştırılan koyunlar BoHV-1 enfeksiyonuna karşı aşılanmamıştır. Bölgedeki 10 adet hayvancılık işletmesindeki sağlıklı görünen 242 adet koyunun vena jugularisinden kan numunesi alındı. Örnekler, 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Kan serumları, 56 °C’de 30 dakika süreyle inaktive edildikten sonra test edilinceye kadar -20 °C’de derin dondurucuda saklandı.

Virus ve Hücre Kültürü: Çalışmada virus spesifik antikorların tespiti için BoHV-1 virusunun referans suşu olan Colorado Suşu kullanıldı. BoHV-1’in üretilmesi, enfeksiyözite gücünün hesaplanması, SN₅₀ değerinin hesaplanması, Virus Nötralizasyon testi için Madin Darby Bovine Kidney (MDBK) hücre kültürü kullanıldı. Hücre kültürlerinin üretilmesinde %10 oranında Fötal Dana Serum katılarak Eagle’s Minimal Essential Medium (EMEM) ve virusun üretilmesi, virusun enfeksiyözite gücünün hesaplanması, VNT ve SN₅₀ değerinin hesaplanması için ise Dulbecco’s Modified Minimal Essential Medium (DMEM) kullanıldı.

Virus Nötralizasyon ve Serum Nötralizasyon₅₀ (SN₅₀) Testi: Serumlar, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü Teşhis Testleri ve Aşılar Kılavuzu (OIE, 2019) kılavuzlarına göre BoHV-1 antikorlarının varlığı için virüs nötralizasyon testi ile test edildi. Bu amaçla, Frey ve Liess (1971)’ in bildirdikleri yöntem kullanıldı. Hücre kültüründe üretilen BoHV-1 Colorado suşunun enfeksiyözite gücü Doku Kültürü Enfektif Doz (DKID₅₀/0.1ml) olarak mikrotitrasyon yöntemi ile Kaerber (1964) metoduna göre hesaplanarak tespit edildi. Çalışmada toplanan 242 adet kan örneklerinden elde edilen serumlarda BoHV-1 için nötralizasyondan sorumlu spesifik antikorların varlığı amacıyla önceden bildirilen prosedür izlenerek test edildi (Frey and Liess 1971). Antikor titresinin belirlenmesi amacıyla, BoHV-1 için 1:2 titreden başlamak üzere 1:2, 1:4, 1:8,...1:256 oranlarında serum sulandırılmaları hazırlandı. Numuneler vasat 1:2 oranında sulandırıldıktan sonra 96 gözlü mikropleytin ikişer gözüne 50 µl konuldu. Enfeksiyözite gücü

100 DKID₅₀ olacak şekilde sulandırılarak eşit oranda (50µl serum + 50µl virus) konuldu. Etüvde (%5 CO₂, 37°C) 1 saat inkubasyona bırakıldıktan sonra tüm gözlemlere MDBK hücre süspansiyonu (300.000h/ml) ilave edildi ve etüve kaldırıldı. Bir gün sonra mikroskopta değerlendirilen örneklerde sitopatojenitenin görülüp görülmemesine göre değerlendirildi. Seropozitif olduğu tespit edilen kan serumları, antikor titrelerinin belirlenmesi için SN₅₀ testine tabi tutuldular.

İstatistiksel Değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizi Statistical package for social sciences (SPSS) paket programı kullanılarak yapıldı. Yaş ve cinsiyet analizinde Ki-Kare testleri kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

3. Bulgular

Bu araştırmada yapılan test sonucuna göre, BoHV-1 DKID₅₀/0.01ml değeri ise 105.25 olarak bulundu. BoHV-1 spesifik antikor varlığı belirlenen kan serumlarının antikor titrelerinin yoğunluk 1:2 ile 1:16 aralığında değişen titrelerde antikor taşıdığı belirlendi.

Çalışmada 242 adet koyun kan serum örneğine uygulanan serum nötralizasyon testi sonucunda; 8 adedinde (%3.31) BoHV-1'e karşı spesifik antikor varlığı tespit edildi. BoHV-1 enfeksiyonu için en düşük ve en yüksek değerler sırası ile %3.84 (III. Nolu işletme) ve %13.04 (VI.Nolu işletme) tespit edildi. Tablo 1'de koyunlarda enfeksiyona karşı antikor pozitif hayvan sayıları ve yaygınlık oranları detaylı gösterildi. Seropozitif bulunan toplam 242 serum örneğinin %12.50'inde 1:2, %50'sinde 1:4, %25'i 1:8, %12.50'inde 1:16 olarak SN₅₀ değerleri belirlendi (Şekil 1).

Hayvanların yaş grupları açısından (6-24 ay, 24-48 ay, 48 ay <) seropozitiflik oranları değerlendirildiğinde 06-24 aylık koyunların %10'u (1/10), 24-48 aylık koyunların %2.29'u (5/218) ve 48 aylıktan büyük koyunların %14.28'i (2/14) antikor pozitif olarak saptandı. Yaş grupları açısından (6-24 ay, 24-48 ay, 48 ay <) seropozitiflik oranları arasında anlamlı bir fark bulundu (χ^2 :7.38; p:0.02) (Tablo 2).

Tablo 1: Koyunlarda BoHV-1 Serolojik Test Sonuçları

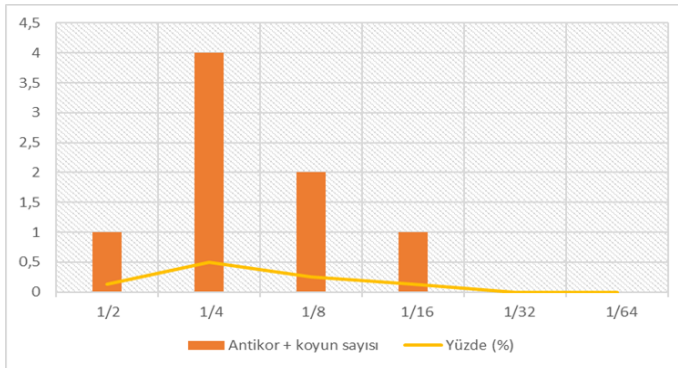
İşletme Numarası	Örneklenen hayvan sayısı	BoHV-1		%
		pozitif	negatif	
I	21	-	21	-
II	33	-	33	-
III	26	1	25	3.85
IV	27	1	26	3.70
V	17	-	17	-
VI	23	3	20	13.04
VII	18	-	18	-
VIII	22	1	21	4.55
IX	27	-	27	-
X	28	2	26	7.14
Toplam	242	8	234	3.31

Tablo 2: Farklı yaş gruplarına göre test edilen koyunların BoHV-1'e karşı antikor dağılımları

Ay	Koyun		
	HS*	pozitif	%
06-24 aylık	10	1	10
24-48 aylık	218	5	2.29
>48 aylık	14	2	14.28
Toplam	242	8	3.31

*HS: Test edilen hayvan sayısı

$\chi^2: 7.38; p: 0.02 < 0.05$



Şekil 1: Seropozitif hayvanların BoHV-1 antikor titre değerleri

4. Tartışma

Hayvan sağlığı sektöründe hastalıklardan arı işletmelerin oluşturulması ve yüksek verimli hayvanların yetiştirilmesi önem arz etmektedir. Hayvancılık işletmelerinin bölgedeki muhtemel hastalıkları bilmesi, hayvanlarının dönemsel sağlık taramalarından geçirilmesi işletmelerin sürdürülebilirliği açısından önemlidir. Genel çerçevede herhangi bir enfeksiyona karşı aşılama olmayan hayvanlara ait toplanan kan örneklerinde bu enfeksiyona karşı spesifik antikorların tespit edilmesi ilgili enfeksiyonun daha önceden geçirildiğini ve bu hayvanların epidemiyolojik yönden önemli oldukları düşünülmektedir (Barnard, 1997). Bu amaca uygun kontrol ve eradikasyon programlarının oluşturulması ve uygulanması yetkili otoritelerce göz önünde bulundurulmalıdır. Kontrol ve eradikasyon programları oluşturulurken patojen etkenin tespisi ve epidemiyolojik yaygınlığının araştırılması gerekmektedir.

Dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye’de ruminant türlerinde BoHV-1 enfeksiyonunu seroprevalansına ilişkin araştırmalar yapılmıştır (Rusenova ve Bochev, 2009). Küçük ruminantlarda BoHV-1’e karşı antikor seroprevalansı, farklı ülkelerde çalışmalarda %0- 27.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (Mahmoud ve Ahmed, 2009). Türkiye’de nötralizasyon testi ile BoHV-1 enfeksiyonu prevalansı %9.56 (Yavru ve ark. 1999), %2.44 (Yeşilbağ ve Dağalp, 2006) % 1.7 (Albayrak ve ark., 2007), % 1.4 (Cabalar ve Özgünlük, 2014) ve % 2.3 (Yılmaz ve Coşkun, 2016), keçilerde % 20.9 ve koyunlarda % 0.1 tespit etmişlerdir (Gür vd., 2019). Bu araştırma sonuçları, Türkiye’deki diğer araştırma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Bu çalışmada yaş ve enfeksiyon arasında ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı. Görünüşe göre, herpesvirüslerin latent formu ile ilgili olarak, enfeksiyonların çoğu yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve yaş arttıkça ve stres faktörlerini takiben virüs aktive olmaktadır. Bu bulgu, Raoofi ve ark. (2004) ve Adeli ve ark. (2017) sırasıyla koyun ve sığırlarda yaş ve enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdikleri çalışma ile uyum arz eder.

Türkiye’de koyunlarda BoHV-1 enfeksiyonu yaygınlığı sığırlara kıyasla düşük düzeydedir. Bu durum küçük ruminantlar ile sığırlar arasında virüs geçişlerinin mümkün olabilmesi ve aile tipi küçük hayvancılık işletmelerinde ruminant türlerinin birlikte yetiştirilmesi veya aynı merada otlatılması gibi sebepler ile koyun ve keçilerin sığır popülasyonu için bir enfeksiyon kaynağı olabileceğinden eradikasyon programında bu faktörlerin dikkate alınması önem arz eder.

Dünyanın değişik ülkelerinde BoHV-1 enfeksiyonu üzerine yapılan araştırmalarda Kanada’da, serum nötralizasyonu ile enfeksiyon yaygınlığı koyunlarda Elazhary ve ark. (1984) %10.8 ve Lamontagne ve ark. (1985) koyun ve keçilerde sıfır olduğunu bildirmiştir. Taylor ve ark. (1977) Nijerya’da %2.9 ve Goyal ve ark. (1988) Minnesota’da %0.5 seropozitiflik

bildirmişlerdir. Jetteur ve ark. (1990) ve Celedón ve ark. (2001) ayrıca Zaire ve Şili'de koyunlarda prevalansı sırasıyla %8 ve %2.5 olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Bulgaristan'da BoHV-1 yaygınlığı koyun ve keçilerde sırasıyla %2.4 ve % 3.4'tür (Rusenova ve Bochev, 2009). Bu çalışmada elde edilen seropozitiflik oranı, diğer ülkelerde bildirilen verilerle uyumlu görülmektedir.

Çalışmada 242 adet koyun kan serum örneğine uygulanan serum nötralizasyon testi sonucunda; %3.31 BoHV-1'e karşı spesifik antikor varlığı tespit edildi. Bu çalışmanın sonuçlarından da anlaşılabacağı üzere, BoHV-1 enfeksiyonunun diğer ülkelerde ve hatta bir ülkenin farklı bölgeleri arasında yaygınlığında farklılıklar olabilmektedir. Enfeksiyonun yaygınlığındaki değişik oranlar, farklı iklim ve çevre koşullarına, yönetim sistemlerine, koyun yetiştirme sistemlerine, koyunların sığır ve diğer çiftlik hayvanlarıyla eşzamanlı olarak karışık tür gruplarında tutulmasına ve ayrıca sığırlarda enfeksiyon oranına bağlanmaktadır. Ayrıca örnekleme yöntemi ve antikorları tespit etmek için kullanılan test türü gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Virüs nötralizasyon testi, BoHV-1'e karşı serum antikorlarının tespiti için çok yüksek hassasiyet ve özgüllükle kullanılan ve çoğunlukla diğer yöntemleri ölçmek ve değerlendirmek için bir test olarak kullanılan standart bir testtir (Bitsch, 1978; OIE, 2019; Barujeni ve ark., 2020).

Seroepidemiyolojik çalışmalarda sonuçların örneklenen hayvanların sayısı, yaşı, çalışma zamanı, hayvanların bakım ve beslenme koşulları gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Koyun, keçi ve büyükbaş hayvanların kalabalık ve yetersiz beslenme ve yetiştiriciliği yapılması, hayvan sahiplerinin koruyucu hekimlik konusunda bilgi yetersizliği gibi virüs direncinin artmasına neden olan faktörler hastalığın prevalansının artmasına sebep olabilir. Bu sonuçlar ve daha önceki araştırmaların sonuçları, BoHV-1 enfeksiyonunun ekonomik etkisini azaltmak için kontrol önlemlerinin alınması gerektirmektedir.

5. Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma BoHV-1 enfeksiyonunun koyunlarda yaygın olarak tespit edilmese de var olduğunu göstermektedir. Ancak, virusun türler arası bulaşma potansiyeli olduğundan koyunların sığır popülasyonu için olası bir enfeksiyon kaynağı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Söz konusu enfeksiyonun epidemiyolojik yayılım potansiyelinin daha iyi anlaşılması için geniş çaplı çalışmaların yapılmasında fayda görülmektedir. Bu nedenle sığırlarda kontrol ve eradikasyon programları uygulanacağı zaman koyunlarda BoHV-1 enfeksiyonu kontrolü düşünülmesi önem arz etmektedir.

Teşekkür

Çalışmada işletme bazlı veriler rutin veteriner hekimliği bağlamında toplanmıştır ve hayvan sahipleri kan örneklemesine etik kurullar çerçevesinde rıza göstermişlerdir.

Referanslar

- Adeli E, Borujeni MP, Hajikolaei MRH, Shapouri SA. 2017. Bovine herpesvirus-1 in Khouzestan province in Iran: seroprevalence and risk factors Iran. J. Rumin. Health Res., 2, 63-72.
- Albayrak H, Yazici Z, Okur-Gumusova S. 2007. Seroprevalence to bovine herpesvirus type 1 in sheep in Turkey Vet. Arhiv., 77, 257-263.
- Ataseven VS, Başaran Z, Yılmaz V, Dağalp SB. 2010. Van Bölgesi Keçilerinde Parainfluenza Virus - 3 (PIV-3) ve Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) Enfeksiyonlarının Seroprevalansı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 21(1), 7-9.
- Avcı O, Yavru S. 2013. Investigation of Bovine Herpesvirus-1, Bovine Viral Diarrhea Virus and Bovine Herpesvirus-4 in a dairy herd with naturally infected in Konya Eurasian Journal of Veterinary Science, 29, 082-086.
- Barnard BJH. 1997. Antibodies against some viruses of domestic animals in southern African wild animals. Onderstepoort J Vet Res, 64, 95-110.
- Biswas S, Bandyopadhyay S, Dimri U, Patra PH. 2013. Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) – a re-emerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis, and prophylaxis Vet. Q., 33, 68-81.
- Bitsch V. 1978. The P 37/24 modification of the infectious bovine rhinotracheitis virus-serum neutralization test Acta Vet. Scand., 19, 497-505.
- Borujeni MP, Hajikolaei MRH, Seifi MR, Shapouri A, Roshani F. 2020. The role of sheep in the epidemiology of Bovine alphaherpesvirus 1 (BoHV-1) Prev Vet Med, 174, 104818 Accessible from <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104818> Accessible date 10.10.2020
- Cabalar M, Özgünlük İ. 2014. Prevalence of bovine herpesvirus-1 antibodies in sheep flocks in van province of Turkey Harran Üniv. Vet. Fak. Derg., 3, 89-92.

- Celedón MO, Sandoval A, Droguett J, Calfio R, Ascencio L, Pizarro-lucero J, Carlos NO. 2001. Survey for antibodies to pestivirus and herpesvirus in sheep, goats, alpacas (*Lama pacos*), llamas (*Lama glama*), guanacos (*Lama guanicoe*) and vicuña (*Vicugna Vicugna*) from Chile Arch. Med. Vet., 33, 165-172.
- Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Granberg W. 2017. Veterinary Medicine (11th ed.), W.B. Saunders Copmpany, London, UK pp. 952-961.
- Çağlav VÖ. 2014. Aydın ve İzmir illerindeki koyun ve keçilerde Bovine Herpesvirus-1 (BoHV-1) enfeksiyonunun serolojik olarak araştırılması Yüksek lisans tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aydın.
- Elazhary M, Slim A, Dea S. 1984. Prevalence of antibodies to bovine respiratory syncytial virus, bovine viral diarrhea, bovine herpes virus-1, and bovine parainfluenza-3 virus in sheep and goats in Quebec. American Journal of Veterinary Research, 45, 1660-1662.
- Goyal SM, Khan MA, McPherson SW, Robinson RA, Boylan WJ. 1988. Prevalence of antibodies to seven viruses in a flock of ewes in Minnesota. Am J Vet Res, 49(4), 464-467.
- Gür S, Erol N, Yapici O, Kale M, Tan MT, Turan T, Çakmak MA, Tosun C, Yilmaz S, Acar A, Özenli I, Gür C. 2019. The role of goats as reservoir hosts for bovine herpesvirus 1 under field conditions Trop. Anim. Health Prod., 51, 753-758.
- Frey HR, Liess B, 1971. Vermehrungskinetik und Verwendbarkeit einer zytopathogenen VD-MD Virusstammes für diagnostische Untersuchungen mit der Mikrotiter-methode. Zbl Vet Med B, 18, 61-71.
- Hage JJ, Vellema P, Schukken YH, Barkema HW, Rijsewijk FAM, van Oirschot JT, Wentink GH. 1997. Sheep do have a major role in bovine herpesvirus 1 transmission Vet. Microbiol., 57, 41-54.
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) 2020. Accessible from: <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>, Accessible date: 10.11.2020.
- Jetteur P, Thirty E, Pastoret PP. 1990. Serological survey concerning the IBR, CHV2, BVD, PI3, BRS and rinderpest viruses in small ruminants in Zaire Rev. Elev. Méd. Vét. Pays. Trop., 43, 435-437.
- Kaerber G, 1964. In diagnostic procedures for virus and rickettsial disease. Pub Health Ass, (New York) 3, 48-50.

- Lamontagne L, Descoteaux JP, Roy R.1985. Epizootiological survey of parainfluenza-3, reovirus-3, respiratory syncytial and infectious bovine rhinotracheitis viral antibodies in sheep and goat flocks in Quebec Can. J. Comp. Med. Vet. Sci., 49, 424-428
- Mahmoud MA, Ahmed SA. 2009. Prevalence of bovine herpesvirus-1 in sheep and goats in Egypt Glob. Vet., 3, 472-479.
- Muylkens B, Thiry J, Kirten P, 2007. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. Vet Res, 38, 181-209.
- OIE (World Organisation for Animal Health): Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2019. Accessible from: <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-manual/access-online>
Accessible date: 09.08.2019
- Petrini S, Iscaro C, Righi C. 2019. Antibody responses to bovine alphaherpesvirus 1 (BoHV-1) in passively immunized calves Viruses., 11, 23, 10.3390/v11010023.
- Pharande RR, Deshmukh VV, Gujar MB. 2004. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis in Marathwada region of Maharashtra state. Indian Journal of Comparative Microbiology, Immunology and Infectious Disease. 25, 115-116.
- Raaperi K, Nurmoja I, Orro T. 2010. Seroepidemiology of bovine herpesvirus 1 (BHV1) infection among Estonian dairy herds and risk factors for the spread within herds. Prev Vet Med, 96,74-81.
- Raoofi A, Hemmatzadeh F, Momtaz H, Aghili S. 2004. Serological study of sheep for infection with IBR virus in Chaharmahal-Bakhtiari province J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran., 59,157-160.
- Rusenova N, Bochev I. 2009. Comparison of the seroprevalence against some respiratory viruses in mixed sheep-goat herds in two regions of Bulgaria. Trakia J of Sci, 7(4), 58-62.
- Tan MT, Yıldırım Y, Erol N, Güngör AB. 2006. The seroprevalence of Bovine Herpes Virus 1 (BHV-1) and Bovine Leukemia Virus (BLV) in Selected Dairy Cattle Herds in Aydın Province, Turkey. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. 30, 353-357.
- Taylor WP, Okeke ANC, Shidali NN. 1977. Prevalence of bovine viral diarrhea and infectious bovine rhinotracheitis antibodies in Nigerian sheep and goats. Trop Anim Health Prod, 9, 171-175.
- Tekes L, Markos B, Kecskemeti S, Meheshalvi J, Mate Z, Kudron E.1999. Prevalence of bovine herpesvirus 1(BHV-1) infection in Hungarian cattle herds Acta Vet. Hung., 47, 303-309.

- Yavru S, Öztürk F, Gürhan İ, Şimşek A, Ünver G, Duman R, Yapkiç O. 1999. Koyunlarda solunum yolu viruslarının serolojik olarak araştırılması. *Hayvancılık Araş Derg*, 9, 53-60.
- Yeşilbağ K, Bilge-Dağalp S. 2006. Koyunlarda bovine herpesvirus -1 enfeksiyonunun seroprevalansı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 53, 141-143.
- Yılmaz V, Coskun N. 2016. Investigation of bovine herpes virus type 1 infection in sheep in the Kars province of Turkey *Harran Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 5, 40-43.
- Yılmaz V, Coşkun N, 2016. Investigation of Bovine Herpes Virus Type 1 Infection in Sheep in the Kars Province of Turkey. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5(1), 40–43.

CHAPTER 12

Scientific Developments for Health and Life Sciences

COVID-19'a ait Radyolojik Bulgular (Onural Öztürk)

COVID-19'a ait Radyolojik Bulgular

Onural Öztürk¹

1: İzmit Seka Devlet Hastanesi

1. Giriş

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde, yeni bir Koronavirüs tipine ait pnömoni vakaları görülmeye başlandı. Hızla yayılan yeni tip Koronavirüs hastalığı, hızlı bir şekilde önce tüm Çin'e ardından Uzak Doğu ve tüm Dünya'ya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü, bu yeni hastalığa 11 Şubat 2020 tarihinde resmi olarak COVID-19 (Coronavirus Disease-19) adını verdi (1). Etken Koronavirüs tipi Virüs Taksonimisi Uluslararası Komitesi tarafından SARS-COV-2 (Severe acute respiratory distress syndrome- Coronavirus -2) olarak isimlendirildi (2).

Yirmi birinci yüzyılda daha önce iki kez Koronavirüs etkenli salgın yaşanmıştır. Bunlar, 2000'li yılların başında uzak doğuda görülen SARS-COV salgını ve 2010'lu yılların başında görülen MERS-COV (Middle East Respiratory Distress Syndrome-Coronavirus) salgınlarıdır. Her iki salgın da pandemi düzeyine ulaşmamış ve COVID-19 kadar hasta sayısı ve can kaybına sayısına neden olmamıştır. Bu salgınlarda etken olarak gösterilen her üç koronavirüs tipi de betacoronaviridea ailesinde yer almaktadır (3). Bu sebeple klinik tablolar kısmen benzeşmektedir.

SARS-COV-2 virüsü zoonotik, pozitif sarmallı RNA virüsüdür. Enfeksiyona ait bulgular temel bulgular arasında ateş, öksürük ve değişen derecelerde solunum sıkıntısı yer alır (3). Hastalığa ait klinik bulgular değişik şiddette görülmektedir. Görülebilen diğer bulgular bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare gibi nonspesifik bulgulardır. Koku duyusunda kayıp sıkça görülen kısmen spesifik bir bulgudur. Tat duyusunda kayıp da oldukça sıktır. (4,5) Kimi zaman hastalık asemptomatik seyrederken kimi zaman da respiratuar distres sendromu ve ölüm görülebilmektedir. Diyabet, aterosklerotik vasküler hastalık, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar ve akciğeri ilgilendiren kronik hastalıklar gibi komorbidite özellikleri gösteren hastalarda, enfeksiyon şiddetli seyretmekte ve sıklıkla yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

COVID-19 tanısı koymak için altın standard yöntem polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR). Ancak testin yanlış negatiflik oranının yüksek olması, örneği alan kişinin tecrübesi nedeniyle alternatif tanı araçlarına sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (6). Bilgisayarlı tomografi (BT) bu alternatif tanı araçları arasında ilk sırada yer almaktadır. Bazı çalışmalarda BT'nin duyarlılığı ilk çalışılan PCR'a göre yüksek rapor edilmiştir (7,8). Ancak

pnömoniye ilerleme oranı değişken derecelerde olduğu için toplam duyarlılığın PCR'a göre düşük olduğu bilinmektedir. Direkt grafi akciğer görüntüleme yöntemleri arasında çoğu zaman ilk sırada gelmektedir. COVID-19 tanısında da hastaların çoğunluğuna uygulanan ilk görüntüleme yöntemi direkt grafidir. Yazımızda COVID-19 akciğer bulgularına ait BT başta olmak üzere radyolojik modalitelerin bulguları özetlenecektir.

2. Görüntüleme

a. Direkt Grafi:

Direkt grafi sensitivitesi, COVID-19 için yüksek değildir. Bunun başlıca sebebi, hastalığın erken evrelerinde görülen buzlu cam dansitelerinin genellikle BT ile tespit edilebilir düzeyde iken, radyografinin kontrast çözünürlüğünün bu ayrımı yapmak için yeterli olmamasıdır (9). Ancak, lezyonların yaygınlığı ve lezyon dansitesinin artışı direkt grafide lezyonun tespit edilmesi oranını arttıran faktörlerdir.

Wong ve arkadaşları (9) COVID-19'da radyografik bulguların sıklığını değerlendirdikleri çalışmalarında, 61 hastanın %69'unda başvuru radyografilerinde patoloji saptandığını göstermişlerdir. Radyografi sonrası 48 saat içerisinde BT tetkikine giden hastalarda ise, radyografilerinde patoloji izlenen 24 hastanın BT'lerinde de patoloji görüldüğü, radyografilerinde patoloji saptanmayan 4 hastanın 3'ünde BT bulgusu da izlenmediği, 1 hastada ise radyografi bulgusu izlenmezken BT bulgusu görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Radyografide izlenen temel bulgular BT'ye benzer şekilde, yamalı, diffüz, asimetrik opasite artışlarıdır. Lezyonlar alt zonlarda ağırlık gösterme eğilimindedir (9,10,11). Hastalığın ilerleyen zamanlarında opasite artışlarının dansitesi ve yaygınlığı artabilir. Progrese hastalarda radyografinin patoloji saptama sensitivitesi artmaktadır.



Resim 1: PCR testi ile COVID-19 tanısı alan hastaya ait nodüler dansite artışları.

b. BT:

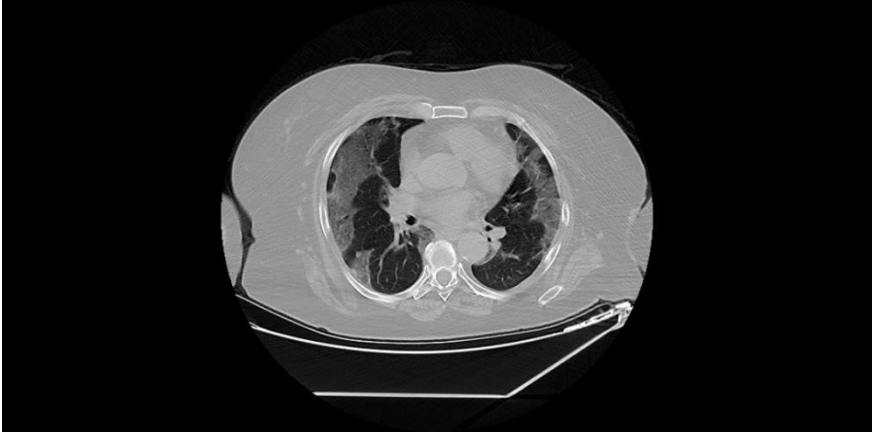
COVID-19 tanısında, en yüksek sensitiviteye ve en yüksek ayırım gücüne sahip olduğu için BT en iyi görüntüleme yöntemidir. Yüksek doz iyonizan radyasyon içermesi sebebiyle pediatrik hastalarda ve özellikle erişkin hastalarda tekrarlanan tetkiklerde doz ayarlaması yapılmalıdır. Çalışmalarda sıklıkla kullanılan BT protokolü 1-1,5 mm kesit kalınlığında boşluksuz ve standard 120 kV güç ile alınan görüntülerdir. Pediatrik popülasyonda mA değerleri erişkin popülasyona göre düşük tutularak yüksek radyasyon maruziyeti azaltılabilir. Görüntüler tercihen kontrastsız elde edilmelidir. Bu sayede buzlu cam dansitesi değerlendirmesi daha isabetli yapılabilir. Başka sebeplerle kontrast madde uygulanması gerekiyorsa, kontrast öncesi görüntülerin alınması gereklidir. (10)

Tipik BT bulgularını özetleyen pek çok çalışma mevcuttur. Günlük pratikte hastalığın sıklıkla erken evrede tanınması nedeniyle buzlu cam dansiteleri en sık görülen lezyonlardır. Lezyonlar tipik olarak bilateral, periferik, subplevral, alt lob ağırlıklı, sıklıkla asimetrik ve yamalı görünümündedir (11,12,13,14). Buzlu cam dansitelerine septal kalınlaşmalar zaman zaman eşlik edebilir. Bu iki antitenin birlikte görülmesi “Arnavut kaldırımı görünümünü” oluşturur (14). Lezyonların yaşının ilerlemesi ve akut evreden subakut evreye geçiş ile birlikte, hastalıkta gerileme olmadığı takdirde lezyonlar konsolidasyon formasyonuna ilerleyebilir. Konsolidasyon ile birlikte traksiyon bronşiektazileri sıklıkla görülebilir (15). Konsolidasyonların içerisinde hava bronkogramları izlenebilir.

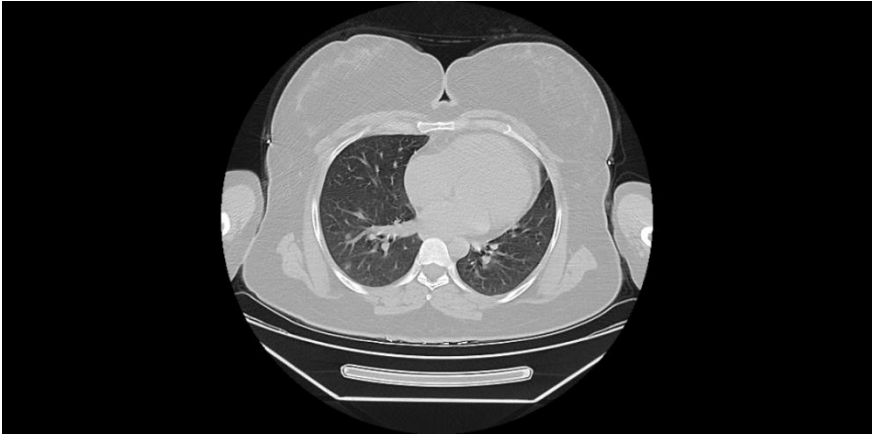
Atipik BT bulguları sıklıkla COVID-19 tanısından uzaklaştırır. Pnömotoraks, mediastinal lenfadenopatiler, kavitasyonlar, plevral efüzyon

nadir görülür (10). Diğer viral pnömonilerin aksine COVID-19'da tomurcuklanan ağaç görünümü izlenmez. Tormucuklanan ağaç görüntüsü veya çok sayıda milimetrik nodül COVID-19 vakalarına viral veya atipik bakteriyel pnömoniler eklendiğinde görülebilir (16).

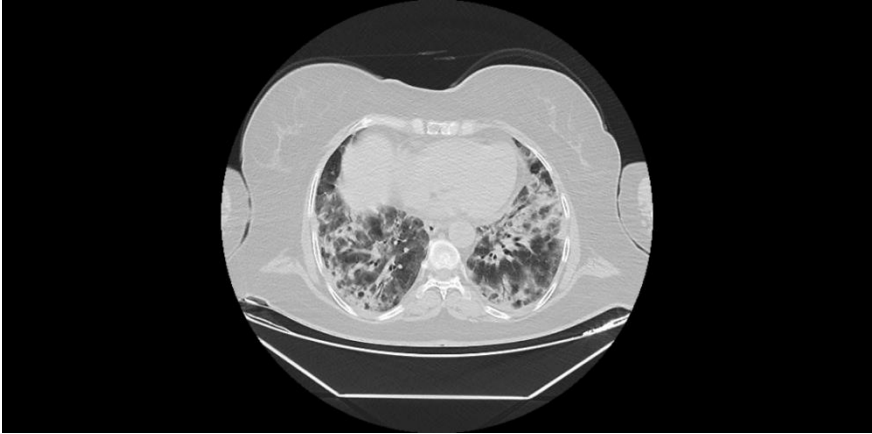
Pan ve arkadaşları (17) çalışmalarında, zamana bağlı COVID-19 bulgularını dört evrede incelemişlerdir. Buna göre, birinci evre başlangıç semptomlarından 0-4 gün sonrasını ifade etmektedir. Ana lezyon tipi buzlu cam dansitesidir. Lezyonlar alt loblardadır. Unilateral veya bilateral olabilir. Konsolidasyon bu evrede daha nadirdir; ancak yine de görülebilir. İkinci evre başlangıç semptomlarından 5-8 gün sonrasını ifade etmektedir. Hastalık hızla her iki akciğerdeki diğer loblara yayılır. Bu evrede çoğunlukla buzlu cam dansitesinde lezyonlar görülmektedir. Ancak konsolidasyon görülme sıklığı birinci evreye göre artmıştır. Zaman zaman septal kalınlaşmanın da görülmesiyle birlikte Arnavut kaldırımı görüntüsü de tespit edilebilir. Üçüncü evre başlangıç semptomlarından 9-13 gün sonrasını ifade eder. Bu evrede akciğer alanlarının büyük kısmı tutulmuştur. Konsolidasyon daha sık görülür. Buzlu cam dansiteleri ve Arnavut kaldırımı görüntüsü de görülebilir. Dördüncü evre semptomların başlangıcından 14 gün ve sonrasını ifade eder. Enfeksiyon kontrol altına alınmıştır. Konsolidasyonlar absorbe edilmeye başlar. Konsolidasyonların absorbsiyonuna bağlı olarak geniş buzlu cam dansitesi alanları görülebilir. İyileşmeye bağlı olarak bu evrede septal kalınlaşmalar ve Arnavut kaldırımı görüntüsü izlenmez. Konsolidasyonların yoğun olduğu alanlarda iyileşmeye bağlı fibrotik çizgilenmeler ve plevral kalınlaşmalar görülebilmektedir. Bunlar uzun dönem morbiditeyi etkiler.



Resim 2: Yer yer yamalı özellikte periferik buzlu cam dansitelerinin görüldüğü PCR testi ile COVID-19 tanısı almış hasta.



Resim 3: Sağ alt lobda 2 adet yüksek dansiteli nodüler lezyonları görülen PCR testi ile COVID-19 tanısı almış hasta.



Resim 4: Her iki akciğerde yaygın konsolidasyonlar ile seyreden PCR testi ile COVID-19 almış hasta. Yer yer traksiyon bronşiektazileri dikkat çekmektedir.



Resim 5: Resim 3'teki hastanın 2 haftalık tedavi sonrası, alt zonlardaki konsolidasyonlarının absorbe olması sonucu görülen yaygın buzlu cam dansiteleri.

Nisan 2020'de Hollanda Radyoloji Birliği tarafından akciğer BT'de görülen bulguları COVID-19 tanısı için değerlendiren bir sınıflandırma yayınlanmıştır (18). CO-RADS olarak kısaltılan bu sınıflandırma bulguları ve tanıyı standardize etmek amacını taşımaktadır. Sınıflandırmaya göre bulgular 0-6 arasında kategorize edilmektedir. Sıfır tetkikin değerlendirme için uygun olmadığını ifade etmektedir. Altı ise tanısı PCR ile kesinleştirilmiş COVID-19'u ifade etmektedir. Aradaki diğer kategoriler sayıca arttıkça artan olasılığı göstermektedir (18).

c. Ultrasonografi (USG):

USG'nin akciğer parankimini değerlendirmede rolü zayıftır. Ancak plevral sıvı, pnömotoraks ve periferik konsolidasyonları USG ile değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Uygulaması kolay ve maliyeti düşük olduğu için, kritik hastalarda konsolidasyonlar tekrarlayan USG incelemeleyle değerlendirilebilir (19).

d. PET-BT:

PET-BT, COVID-19 tanısında tercih edilen bir tetkik değildir. Ancak COVID-19 tanısı bilinmeden rastlantısal olarak çekimi yapılan hastalarda buzlu cam dansitesi alanlarında florideoksi glukoz tutulumunda artış rapor edilmiştir (20).

3.Sonuç

COVID-19 insandan insana ileri derecede bulaş gösteren bir havayolu hastalığıdır. Yüksek bulaş oranı sebebiyle halk sağlığını ilgilendiren global bir problem haline gelmiştir. İleri yaygınlıkta pnömoni ile başvuran hastalarda fatalite ve kalıcı morbidite oranları yüksektir. Bu sebeplerle tanının erken konulması destek tedavi olanağı sağladığı gibi kalıcı fibrotik değişikliklerin azaltılması açısından da önem arz etmektedir. Akciğer grafisi çoğu zaman ilk inceleme yöntemi olsa da BT tanıya yardımcı en önemli görüntüleme tetkikidir. BT bulguları başta olmak üzere, radyolojik bulguların iyi bilinmesi ve doğru değerlendirme sürecin hızlı yönetilmesi için oldukça önemlidir.

Referanslar

1. Li K, Fang Y, Li W ve ark. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol* 2020;30:4407–4416 <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401–402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, ve ark. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
4. Mariño-Sánchez F, Santamaría-Gadea A, de los Santos G, Alobid I, Mullol J. Psychophysical olfactory testing in COVID-19: is smell function really impaired in nearly all patients? *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2020;10(8):951–952. <https://doi.org/10.1002/alr.22639>
5. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK ve ark. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020;75(5):574–581.
6. Wikramaratna PS, Paton RS, Ghafari, M, Lourenço J. Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *MedRxiv*. 2020;04.05:20053355. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20053355>
7. Long C, Xu H, Shen Q ve ark. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>

8. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C ve ark. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;Aug;296(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101510; PMCID: PMC7233399.
9. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT ve ark. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72–E78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
10. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A ve ark. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*. 2020;75(5):323–325. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003>
11. Manna S, Wruble J, Maron SZ ve ark. COVID-19: A Multimodality Review of Radiologic Techniques, Clinical Utility, and Imaging Features. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(3):e200210. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200210>
12. Ming-Yen N, YP LE, Jin Y, Fangfang Y, Xia L, Hongxia W. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):1–8.
13. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1287–1294. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>
14. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87–93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
15. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study. *Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072–1077. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
16. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: An update-radiology scientific expert panel. *Radiology*. 2020;296(2):E113–E114. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>

17. Pan F, Ye T, Sun P ve ark. Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery. *Radiology*. 2020;295(3):715–721. doi: 10.1148/radiol.2020200370
18. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T ve ark. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. (2020);(2):E97–E104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
19. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849–850. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>
20. Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2020;47(7):1634–1635. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1>

CHAPTER 13

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Management of Tracheal and Main Bronchial Injuries
(Özgür İşgörücü)**

Management of Tracheal and Main Bronchial Injuries

Özgür İsgörücü¹

¹*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul
E-mail:ozgurisgorucu@hotmail.com*

Introduction

Tracheobronchial injuries refer to injuries involving the trachea and bronchial structures starting from the cricoid cartilage to the branch of the bronchus (1,2). Tracheobronchial injuries are rare but life threatening (3-6). Mortality is approximately 30% and approximately half of these deaths occur in the early period (7). It is a heterogeneous injury group in terms of the type of trauma, the anatomical damage site and the severity of respiratory complications (8). Acute and late complications can be prevented with early diagnosis and appropriate treatment methods.

History

Ambroise Paré, a young surgeon in the French army in the mid-1500s, performed primary suture repair on two penetrating tracheal injuries he encountered, and this is the first known attempt. Unfortunately, these patients did not survive. Blunt traumatic bronchial rupture was first described by Webb in 1848 on a pedestrian crushed by a horse carriage. Left main bronchus rupture was detected in autopsy of this injury. Successful repair of bronchial injury was carried out in 1947 by Kinsella and Johnsrud (9) for bronchial damage that developed after blunt trauma. Late repair in a traumatic stenosis was first reported by Griffith in 1949 (10). For stenosis in the left main bronchus, sleeve resection removed the stenosis, anastomosis was applied to the primary end, and distal pulmonary function was preserved.

Ethiology and Incidence

Most tracheobronchial injuries result from blunt or penetrating trauma. However, iatrogenic injuries and less common causes such as suffocation, burns or caustic injury may occasionally cause airway traumatic pathologies. Most of the tracheobronchial injuries due to blunt trauma occur as a result of traffic accidents. However, it can also occur as a result of falling from height,

jamming or severe impact. Most penetrating traumas are caused by stab wounds or gunshot wounds. Tracheal damage due to blade injuries is almost entirely of cervical origin due to the deep location of the intrathoracic trachea. Gunshot injuries are the more common cause of airway injury and can affect any part of the cervical or intrathoracic airways. However, cervical injuries are more common and account for 80% of all penetrating tracheal injuries (11,12). This high rate may be partially related to the more distal part injuries of the trachea, associated with fatal injuries of the heart and great vessels, never reaching hospitals for evaluation and management of such patients. About 60% of tracheal injuries in blunt trauma are in the mediastinal trachea. 90% of the main bronchus injuries occur with blunt and 10% with penetrating injuries (11). Tracheobronchial injuries are seen three times more frequently in men than in women (7). In iatrogenic injuries, women are at higher risk (85% of cases) because the diameter of the trachea is smaller. The main cause of iatrogenic tracheobronchial injury is intubation (13). Tracheobronchial injury rate is 0.005% for single lumen intubations and 0.05-0.19% for double lumen tube intubations (6,13,14). However, as most of the minor injuries cannot be identified, the true frequency cannot be revealed exactly. As a matter of fact, the reporting of tracheobronchial tears in 18% of autopsies performed after emergency intubations is an indicator of this (15). Difficult or urgent intubation, repeated intubation attempts by inexperienced anesthesiologists on the same patient, failure to use the guide wire duly, excessive inflation of the cuff, changing the position of the tube without lowering the cuff, using an excessively large intubation tube, obesity, patients over 50 years old and female gender, are the most prominent predisposing factors of type injuries (1,16). Other reasons such as percutaneous dilatation, tracheostomy applications and bronchoscopic interventions that have increased in recent years have been reported (6,13). It is difficult to find the true incidence of tracheal and bronchial ruptures. Many of the patients die before reaching health centers due to other serious injuries or some tracheobronchial injuries can only be diagnosed due to complications occurring in the late period (17). It is thought that 0.5% of all patients with multiple trauma are tracheobronchial injuries. (3,12). Bertelsen and Howitz (18) found the rate of tracheobronchial injury to be 2.8% in their autopsy series of 1178 patients who died due to blunt thoracic trauma. More than 80% of these patients died at the time of the incident due to airway-related injuries, others died within two hours after reaching the hospital. In penetrating neck injuries, the incidence of cervical tracheal injury is between 3% and 6%. 80% of tracheobronchial injuries caused by blunt trauma develop around the carina (1,2,12). Almost 90% of bronchial injuries are seen in the main bronchi (1). More than 75% of those with blunt tracheobronchial injuries die before reaching emergency centers (18). For penetrating trauma, a clear autopsy finding has not yet been reported, and the

mortality rate in patients operated for penetrating injuries is between 6% and 18% (3).

Diagnosis

The first step in diagnosing tracheobronchial injury is to bear in mind and suspect that there may be injury to the main airways. Otherwise, it will be difficult to diagnose. Being late will increase morbidity and mortality in this type of injury, which requires early diagnosis and rapid treatment. Patients often have hemoptysis. Detection of subcutaneous emphysema in the neck, hoarseness, inspiratory stridor, dysphonia or aphonia, and a neck or chest injury with air entry and exit on physical examination should suggest tracheobronchial injury (11). In patients with pneumomediastinum, a crunching sound synchronized with the heart crest can be heard during auscultation of the anterior chest (Hamman's sign). Radiologically, findings such as mediastinal emphysema, fracture of the upper ribs, abrupt cessation of bronchial continuity and total atelectasis should raise suspicion. The radiological finding, called "Fallen lung" or "Dropped lung sign" is a specific finding; the lung is in a lower position than the hilus. This finding is rare and is seen only in complete separations. Despite many findings, diagnosing a tracheobronchial injury can be extremely difficult at times. The first diagnostic procedure after anamnesis and physical examination is bidirectional chest radiography and cervical radiographs. However, while 10% of the cases do not give any radiological findings in the acute period, existing radiological findings are missed in 30% (2). Within the first 48 hours, diagnosis can be made in only half of the tracheobronchial injuries (1). In 25-50% of the patients, diagnosis can be made between one day and one year (19). Computed tomography is superior to direct radiography in detecting tracheobronchial injury findings. It has high accuracy in detecting tracheobronchial injuries and is optimally correlated with bronchoscopic findings. If injury is suspected, bronchoscopy is essential. Definitive diagnosis is made by bronchoscopy in tracheobronchial injuries. Bronchoscopy should be performed as soon as the patient is stable. Whether rigid or flexible bronchoscopy will be performed should be determined according to the patient's condition. Rigid bronchoscopy requires general anesthesia, but it has the advantage of maintaining ventilation. Flexible bronchoscopy, on the other hand, has the advantages of being applied through the intubation tube in patients with respiratory distress and intubation, as well as in patients with head or cervical trauma. It should be kept in mind that false negativity is 20-40% in bronchoscopy (20). When bronchoscopy is performed at the earliest period of trauma, rupture may be overlooked due to secretions and bleeding. Even if bronchoscopy is negative, If doubt persists, the patient should have repeated bronchoscopies.

Treatment Methods

Trachea and bronchial rupture repairs are associated with high morbidity and mortality in patients with multiple trauma (19). When tracheobronchial injury is detected, the first thing to do before investigating accompanying pathologies is to secure the patient's airway. Airway and adequate oxygenation should be provided to the patient. It can be seen as a rupture, partial or complete laceration or perforation. Depending on the type and location of tracheobronchial injury, selective intubation with a single lumen or double lumen intubation tube is often life-saving. After the general condition improves a little, depending on the location and size of the tracheobronchial injury, it is best to treat the patient on a schedule. It should not be forgotten that patients can tolerate even complete bronchial ruptures. There are three methods of treatment: Conservative, surgical or endotracheal (bronchoscopic) methods.

Non-operative treatment criteria are still controversial. Early surgical repair, as a traditional approach, has been the cornerstone of tracheobronchial injury management. However, over the years, it has been revealed that some selected patients are successful with conservative methods. Some authors say that conservative approach should be considered in the absence of respiratory or hemodynamic instability, esophageal injury, mediastinitis or progressive pneumomediastinum, while other authors say; They argue that the size and depth of the injury are important criteria, and if there is a full-thickness injury or a long laceration, surgical intervention should be performed (21). Conservative therapy refers to intubation for five to seven days, using various ventilation modes according to the patient's clinical condition, with an appropriate endotracheal tube (large diameter, low pressure, high volume cuff), with the end of the intubation tube at the distal part of the tear. In tracheobronchial injuries, the main consensus criteria for conservative treatment are: The patient's breathing is not impaired, the tear is superficial, there is no tissue loss, the subcutaneous or mediastinal emphysema does not increase, there is no accompanying esophageal injury, the air leak is finish with tube drainage and the lung to be fully expanded (14,22). One of the criteria to remain conservative is that the injury is less than 1/3 of the trachea circumference or especially the lesions in the membranous part are smaller than 4 cm (19). However, there are some reports in recent years that have further expanded the criteria of non-operative treatment management (16). For example, while it was reported in previous reports that large defects were an indication for surgical repair, some recent series have reported successful conservative treatment even in lesions larger than 7.5 cm (21). Tracheostomy is a good conservative method in terms of decreasing intratracheal pressure, allowing easy removal of secretions and providing convenience in cases where mechanical ventilator

support is required. However, it should be kept in mind that in some conservative patients, granulation and stricture may develop (11).

Surgical treatment

The length of the trachea in adults is 11.8 (10-13) cm on average from the infracricoid level to the carina and consists of 18-22 cartilage rings. The length of the two rings corresponds to approximately 1 cm. Tracheobronchial injury is a type of injury in which the surgeon and anesthesiologist must work in a very good cooperation. Surgical treatment should be primary repair or end-to-end anastomosis and supporting anastomosis line with living tissues. In these types of injuries, lung resection should be the last option to be considered. Surgical approach varies according to the location and type of injury. The decision for surgery should be made as soon as possible and a patient-specific surgical approach plan should be created. However, secondary repair is required in 17% -27% of the patients due to delays in diagnosis (23). In cases with late diagnosis, regardless of the duration of the delay, if there is no distal suppuration, reconstruction should be attempted. In complete bronchial ruptures, complete occlusion and sterile atelectasis develop and remain in a state suitable for repair for years. When this condition is detected, resection of the stenotic segment and end-to-end anastomosis repair can be performed. Because repairs made even after a year, more than 90% success is achieved (1). In these patients, there is no loss of pulmonary functions. It is difficult to reach the entire trachea with a single incision, due to its location in both the cervical and mediastinum and its close proximity with important vascular structures. The most appropriate approach in cervical tracheal injuries is a collar incision (3,8). This incision can be extended upwards or downwards in a T-shape, if necessary. The cervical approach with a T-shaped upward incision allows a good view of the upper two-thirds of the trachea and transcervical repair. In addition, partial sternotomy with the T incision extending towards the sternum and the subsequent separation of the manubrium towards the second intercostal space provides a better surgical exposure to the innominate artery and vein. Median sternotomy makes more sense when exposure to a hemithorax or mediastinum is mandatory with tracheobronchial injury. Bilateral thoracosternotomy (Clamshell incision) provides good exposure to the mediastinum and both hemithorax. However, it provides no advantage for airway repair. Therefore, its use depends on the severity of other injuries such as the heart or great vessels associated with it. Anterolateral or posterolateral thoracotomy through the right 4th or 5th intercostal space provides appropriate exposure to mid and distal 1/3 tracheal lesions, ruptures and tears in the right main bronchus, carina and proximal part of the left main bronchus. Essentially, right posterolateral thoracotomy provides the

best exposure to tracheobronchial injuries. Right thoracotomy provides a more suitable field of view even in left main bronchus injuries. Also, this approach is away from the heart or aortic arch. While providing the advantage of working, it also provides access to the thoracic esophagus, vena cava superior, right atrium and azygos vein. For distal left main bronchus injuries with a distance of more than three cm from the hull, the posterolateral incision made through the left 5th intercostal space provides the most appropriate exposure. This thoracotomy also allows access to the distal part of the aortic arch, descending thoracic aorta and proximal left subclavian artery. In transverse separations, after debridement and correction of the lasered ends, an end-to-end anastomosis technique is applied. In tracheal resections and reconstructions, a maximum of 4.5cm (seven rings) resection can be performed. Absorbable as suture material monofilament nylon (polypropylene) or polyglactin (vicryl) can be used. There are many publications on the success of materials such as polydaxanone. 3/0 or 4/0 suture materials should be preferred. It is recommended to place the sutures one by one, in a full layer, to be placed 4-5mm from the anastomosis line, and to exclude the knots. First, posterior sutures (membranous part), then other sutures (cartilage part) should be placed. However, there are also those who use continuous suture technique (1).

Sutures can be passed between or through cartilage rings. Facing the airway mucosa is essential. Silk, linen and polyester braided nonabsorbable sutures are not preferred because they increase the granulation texture. It is beneficial to support the anastomotic line with a tissue such as a pleural flap, intercostal muscle, pericardium, diaphragm, strep muscles or omentum. It is possible to use an autologous pericardial patch or a bovine pericardial patch for defects in the cartilage part of the trachea, if needed (16,24). It is recommended to apply fibrin tissue glue on the suture line after the continuous suture method is applied using 4/0 polypropylene and the defect is closed with a patch (16). In injuries that have undergone tracheal repair or resection, suturing the jaw to the chest and keeping the head flexed will keep the tension of the suture line low. It is ideal to extubate the patient early after surgery. Bronchoscopy should be performed 24 hours after the operation, on the 3rd and 4th days for clearing secretions and clots, and to control the anastomosis line or primary repair site (7). Opening a tracheostomy is not a routine practice in patients undergoing surgery. It can lead to complications such as wound infection, mediastinitis, pneumonia, laryngotracheal stenosis or postoperative dysphonia. If a tracheostomy is to be opened, it should be opened with a separate incision from the surgical incision line and 2-3 rings below the anastomosis line (1). Advanced granulation and stricture may develop in patients who are diagnosed late or who develop granulation tissue in the anastomosis line after primary repair. Considering surgical intervention in these patients, the purpose is; There should be resection of the

narrowed airway segment and an end-to-end anastomosis. Dissection should be done patiently and carefully, as there will be severe scar and adhesion around the trachea. Especially in order to avoid recurrent laryngeal nerve damage, it should be worked as close to the trachea as possible, and the nerve should not be left in scar tissue and dissected (11). In patients scheduled for surgery in the late period, another important issue is the presence of an infection in the lung due to the loss of function of the airway after the injury. If chronic sepsis or fibrosis is added, pneumonectomy indication arises to eliminate the septic source (11).

Bronchoscopic therapy

Intraluminal repair using rigid bronchoscopy followed by jet ventilation is a new and promising treatment approach (8). Especially during endotracheal intubation, this method is used for small lacerations in the posterior wall of the trachea, and endotracheal repair can be performed under visual control with a specially developed optical needle holder. The procedure can be performed in less than 45 minutes and does not cause any operative complications or mediastinitis. In some patients, after primary repair of the ruptured area, stenosis may develop at the anastomotic site. Stenosis can lead to life-threatening situations. Tracheal strictures that occur after tracheal resection and reconstruction are almost always caused by excessive tension of the anastomotic line. This situation is associated with the removal of segments longer than they should be. Apart from this, another stenosis is the non-absorbable sutures used for primary repair and the resulting hypertrophic granulation tissue. In bronchoscopic treatment of tracheal stenosis, both rigid and fiberoptic bronchoscopic applications should be performed easily by switching from one to another. The main advantages of the rigid bronchoscope are the possibility of ventilation, the ability to work in a wide opening with easy and powerful aspiration (25). Endoscopic dilatation [bronchoscopic dilatation, laser, cryotherapy, electrocautery, and stent implantation] can be performed in patients with anastomotic stenosis (23). In stenoses involving a short tracheal segment, dilatation and local mitomycin-C application should be the main approach after two incisions made at 11 and 1 o'clock. This process can be repeated three times. Bronchoscopic control should be done on the 15th day of the patient who has undergone bronchoscopic treatment. Then, bronchoscopic control should be done monthly for three months and then every three months thereafter. If stenosis develops again during this period and the patient is not suitable for surgery, a stent can be placed according to the location of the stenosis. In patients with inoperable complex stenosis, the stent can be left in place unless complications develop. Stent obstruction due to migration and inability to release secretions are stent complications that may be

encountered. Especially in stents applied at a high tracheal level, migration is observed at a rate of 30% (25). The stent should be removed after 6 months-1 year, and segmental resection should be considered if the stenosis recurs during the follow-up, in cases that become operable in the later period even if they are not operable during the first bronchoscopic treatment due to comorbidities.

Resources

1. Eren TŞ, Meteroğlu F. Trakeobronşiyal sistem travmaları. Bedirhan MA (ed). Trakea. İstanbul: G. M. Matbaacılık; 2012: 73-90.
2. Özdülger A. Trakeobronşiyal Yaralanmalar. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1: 45-54.
3. Karmy-Jones R, Wood DE. Traumatic injury to the trachea and bronchus. Thorac Surg Clin 2007; 17: 35-46.
4. Altınok T, Can A. Management of tracheobronchial injuries. Eurasian J Med 2014; 46: 209-15.
5. Ülkü R, Eren MN, Balcı A, Eren Ş, Onat S, Yavuz C. Trakeobronşiyal yaralanmalar. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2003; 9: 281-4.
6. Aydemir B, İmamoğlu OU, Ustaalioğlu R, Okay T, Doğusoy I. Trakeobronşiyal yaralanmalar. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2011; 17: 41-5.
7. Genç O, Balkanlı K. Trakeobronşiyal yaralanmalar. Yüksel M, Çetin G (ed). Toraks Travmaları. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2003, pp 105-20.
8. Welter S. Repair of tracheobronchial injuries. Thorac Surg Clin 2014; 24: 41-50.
9. Kinsella TJ, Johnsrud LW. Traumatic rupture of the bronchus. J Thorac Cardiovasc Surg 1947; 16: 571-83.
10. Griffith JL. Fracture of the bronchus. Thorax 1949; 4: 105-9.
11. Grillo HC. Tracheal and bronchial trauma. In: Grillo HC ed. Surgery of the trachea and bronchi. London B.C. Hamilton Inc, 2004, pp 271-90.
12. Wood DE, Karmy-Jones R. Tracheobronchial trauma. In: Pearson FG, Patterson GA, Cooper JD, et al (eds). Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery. Third Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008, pp 1760-7.

13. Ceylan KC, Kaya SO, Samancilar O, Usluer O, Gursoy S, Ucvet A. Intraoperative management of tracheobronchial rupture after double-lumen tube intubation. *Surg Today* 2013; 43: 757-62.
14. Schneider T, Storz K, Dienemann H, Hoffmann H. Management of iatrogenic tracheobronchial injuries: a retrospective analysis of 29 cases. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1960-4.
15. Scaglione M, Romano S, Pinto A, Sparano A, Scialpi M, Rotondo A. Acute tracheobronchial injuries: Impact of imaging on diagnosis and management implications. *Eur J Radiol* 2006; 59: 336-43.
16. Carter JJ, Evans D, Shah P, Ura M. Iatrogenic tracheal rupture: bovine pericardial patch repair without flap reinforcement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 502-3.
17. Dertsiz L, Arıcı G, Arslan G, Demircan A. Acute tracheobronchial injuries: early and late term outcomes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007; 13: 128-34.
18. Bertelsen S, Howitz P. Injuries of the trachea and bronchi. *Thorax* 1972; 27: 188-94.
19. Şahin E, Nadir A, Karadayı Ş, Çelik B, Manduz Ş, Akkaş Y et al. Diagnostic and therapeutic approaches in tracheobronchial rupture: analysis of 23 patients. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 18: 34-8.
20. Kaptanoğlu M, Nadir A, Erbaş E, Gönügür U, Seyfikli Z, Doğan K ve ark. Trakeobronşiyal yaralanmalar: 15 olguluk bir serinin değerlendirilmesi. *Türk Toraks Dergisi* 2001; 2: 54-9.
21. Conti M, Pougeoise M, Wurtz A, Porte H, Fourrier F, Ramon P et al. Management of postintubation tracheobronchial ruptures. *Chest* 2006; 130: 412-8.
22. Hood MR. Injury to the trachea and major bronchi. In: Hood MR, Arthur BD, Culliford AT, eds. *Thoracic trauma*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989, pp 245-66.
23. Kara H, Bayir A, Ak A, Tufekci N, Degirmenci S, Akinci M. Tracheal rupture developing after blunt thoracic trauma. *Case Reports in Clinical Medicine* 2013; 2: 502-4.
24. Schultz SC, Hammon JW, Turner CS, McGuirt WF, Nelson JM. Surgical management and follow-up of a complex tracheobronchial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 834- 6.

25. Dalar L. Benign ve malign trakea darlıklarında girişimsel bronkoskopik yöntemler. Bedirhan MA (ed). Trakea. İstanbul: G. M. Matbaacılık; 2012, pp 129-157.

CHAPTER 14

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Empyema and Parapneumonic Effusion (Özgür İşgörücü)

Empyema and Parapneumonic Effusion

Özgür İşgörücü¹

¹*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul
E-mail:ozgurisgorucu@hotmail.com*

Introduction

There is 0.1-0.3 ml/kg of fluid between the visceral and parietal pleura that provides lubrication during respiratory movement (1). This fluid is created by the parietal pleural capillaries and drained again by the lymphatics of the parietal pleura. Increased fluid formation or malabsorption causes pleural fluid. Parapneumonic effusion is the most common cause of exudate fluids. Parapneumonic effusions are often caused by bacterial and viral pneumonia, and with the complication of these effusions, pus accumulates in the pleural space and empyema occurs. In bacterial pneumonia, it causes parapneumonic pleural effusion in 40-50%, complicated parapneumonic effusion in 10-15%, and empyema in 5%. The most common microorganisms that cause empyema are *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* (2). Parapneumonic effusions either regress or increase in amount and become a complicated fluid. Non-regressing parapneumonic effusion turns into empyema in three stages (3).

1. Exudative phase: In this phase, the amount of fluid increases due to either increased pulmonary interstitial fluid due to inflammation or increased permeability in pleural capillaries. Rich in liquid protein and non-pyogenic; glucose level is 60 mg / dl, pH > 7.2 and LDH level is less than 3 times normal serum LDH. Treatment with antibiotics is usually sufficient.

2. Fibropurulent phase: Bacteria migrate into the pleural fluid through rupture of either lymphatic, vascular or necrotic pulmonary tissue. There is a purulent appearance. Liquid glucose level <60 mg / dl, Ph <7.2 and the LDH level is more than 3 times the serum LDH level. Fibrin begins to accumulate in the fluid, which causes loculation. The location complicates the drainage of fluid and antibiotics to reach the pleural space.

3. Organization phase: It starts to develop after 1 week at the earliest. Because of the increased fibroblasts, fibrin begins to be replaced by fibrotic tissue. Called pleural crust on the pleura a membrane begins to form, envelops the lung and prevents its expansion. As the organization continues, the crust thickens and lung collapse-chest wall restriction increases and the disease becomes chronic. Continued infection in collapsed lung tissue causes permanent loss of function and bronchiectasis. If left untreated, empyema

necessitatis and bronchopleural fistula may develop. The development of pleural empyema takes 5-6 weeks, the duration of the stages is the type of microorganism, virulence and depends on host resistance.

Cough, fever, chills and pleuritic chest pain are common symptoms in parapneumonic effusion. Clinical pictures ranging from fatigue to toxic levels can be observed. An exacerbation of symptoms during the healing pneumonic process should suggest empyema. It tends to develop clinically acute and noisy in aerobic infections and insidiously in anaerobic infections. For this reason, the diagnosis of anaerobic agents can be made later (4). Toxic appearance, tachypnea and tachycardia may be detected. Dullness in percussion, decrease in respiratory sounds during auscultation, and pleural friction sound may be heard in cases where there is little fluid. The development of purulent discharge from the skin is called empyema necessitatis. Cough and malodorous sputum expectoration should suggest a bronchopleural fistula. Pleural fluid is shown with chest radiography. Minimal fluid can be demonstrated by ultrasound imaging and marking for thoracentesis can be made. Computed tomography of the chest gives an idea about the location of the fluid and parenchymal pathologies and is a guide for invasive procedures. In massive effusions, as fluid will prevent the appearance of parenchymal pathology, it is more beneficial to perform CT after drainage (5). The next step is to sample the fluid by performing thoracentesis. In fluid sampling taken by thoracentesis, separation of transudate exudate (Table 1), ADA level, cell count, pH value, gram staining, aerobic and anaerobic cultures, cytological examination and ARB investigation in fluid should be performed. The clinical and diagnostic treatment approach in parapneumonic effusions created by Light is shown in Table 2.

Table 1: Light criteria (6)

	Transuda	Eksuda
Protein (Pleural fluid / Serum)	< 0.5	> 0.5
LDH ((Pleural fluid / Serum)	< 0.6	> 0.6

Table 2: Parapneumonic pleural effusion (PPPE) classification (3)

Class 1 Simple PPPE	Little fluid (lateral decubitis <10 mm in radiography)	No need for thoracentesis. Antibiotics only
Class 2 Typical PPPE	> 10 mm on lateral decubitus radiography liquid, liquid pH> 7.2, glucose> 40mgr / dl, gram staining and culture negative	Antibiotics only
Class 3 Borderline Complicated PPPE	PH in liquid <7.2 but> 7, LDH> 1000 glucose> 40mgr / dl, gram staining and culture negative	Antibiotic +/- serial thoracentesis
Class 4 Simple Complicated PPPE	PH <7 or glucose <40mgr / dl in liquid, Gram staining and culture positive, no loculation, no pus	Antibiotic + tube thoracostomy
Class 5 Complex Complex PPPE	PH <7 or glucose <40mgr / dl in liquid, Gram staining and culture positive, there is loculation	Antibiotic + tube thoracostomy + thrombolytic (thoracoscopy if unsuccessful)
Class 6 Simple PA	Pus-free	Tube thoracostomy+decortication
Class 7 Complex PA	Pus multiloculated	Tube thoracostomy + thrombolytic (usually thoracoscopy or decortication required)

PPPE: Parapneumonic pleural effusion, PA: Pleural empyema

Parapneumonic pleural effusion and empyema treatment is based on two basic principles as in all body areas; antibiotics and drainage. The treatment is determined according to the nature and localization of the liquid. A consensus report on "medical and surgical treatment of parapneumonic effusions" was prepared by ACCP, and four prognostic groups were defined. (6)

Antibiotic therapy

Theoretically, treatment should be initiated in accordance with the antibiogram. However, in liquid culture, the agent cannot be produced in half of the patients due to the initiation of pathogen antibiotics or technical competence, or it can only be produced in a long time. Therefore, empirical antibiotic therapy should be initiated, and if the culture results, its treatment can be arranged in the light of the antibiogram (7). Antibiotic treatment alone is sufficient in uncomplicated parapneumonic pleural effusions.

Management of pleural fluid

The most critical decision in treatment is whether drainage is required. Delay of 12-24 hours in drainage causes the development of loculation in the fluid and the necessity of more invasive surgical interventions, early drainage of loculations accelerates recovery and decreases the duration of hospital stay (3). Antibiotics should be used for at least 4-6 weeks in empyema. Tube thoracostomy and microbiological samples should be taken for drainage. If the daily drainage is below 100cc and no growth occurs in control cultures, drainage can be terminated. Lung expansion should be provided after treatment (8). Pleural effusion should be investigated in patients with pneumonia. If the fluid thickness detected in the radiological examination is over 10 mm, thoracentesis should be applied. If the fluid can be drained completely, therapeutic thoracentesis is performed, if the fluid does not recur, another treatment is required other than antibiotic treatment.

there is no. If the fluid thickness is less than 10 mm, the effusion is not significant and thoracentesis is not required, radiological follow-up is performed (9).

Tube thoracostomy

The success rate in treatment with tube thoracostomy in empyema varies between 30-80%. Complications of the procedure are bleeding, iatrogenic pneumothorax, subcutaneous emphysema and pain. Failed drainage is due to tube malposition, dysfunctional, thickened visceral pleura blocking expansion, or locular fluid. Negative suction and irrigation of the pleural space with fluid can be used to increase the effectiveness of tube thoracostomy. If the daily drainage amount is less than 100 and there is no growth in serous quality and culture, drainage is terminated (6).

Fibrinolytic therapy

One of the reasons why tube thoracostomy alone is not successful in parapneumonic effusion is loculations and fibrous structures in the pleural space. Loculated parapneumonic effusion and

In cases with insufficient drainage in empyema, the use of fibrinolytic agents for the purpose of destroying and draining the fibrin tissue was defined in the 1940s (3). These agents are streptokinase, urokinase and tissue plasminogen activator (TPA). In parapneumonic effusions, the use of thrombolytic agents in the early stages is more effective (10). Streptokinase is produced by beta-hemolytic streptococci, while urokinase are proteolytic enzymes obtained from human urine. Since streptokinase is a bacterial product, it can cause an allergic reaction. Urokinase, on the other hand, has no risk of allergies but can cause viral transmission from person to person. TPA is found endogenously. It activates fibrin-bound plasminogen primarily, thus providing fibrinolysis of the thrombus, systemic activation is not observed. In clinical practice, streptokinase 250,000 IU (in 100 ml 0.9% NaCl) is administered. The thorax drain is kept clamped for 2 hours and then 24-48 hours. These agents can be applied for up to 14 days. In urokinase intrapleural administration 100.000-300.000 IU 100 ml. It is administered through the thorax tube in 0.9% NaCl. Application dose, 10-100 mg / day (average 50 mg 0.9 NaCl) is inserted directly into the tube thoracostomy and the tube thoracostomy is kept clamped for one hour. In patients with a history of bleeding diathesis, intrapleural TPA should be applied carefully. Heparin and aspirin should not be given to the patient within 24 hours in TPA application (10).

Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)

VATS can be an alternative treatment approach when loculation and fibrinous structures in the pleural space cannot be provided with tube thoracostomy and should be performed before 6 weeks of progression. Loculations are combined, debridement is performed, pleural fibrins and fibrin tissue covering the lung are removed, and an appropriate drainage is provided (11).

Thoracotomy

Decortication with thoracotomy is decided by evaluating the patient's condition clinically in the insufficiency of medical and minimally invasive surgical methods. Decortication success

depends on the appropriate patient selection. If improvement has not been achieved in the organizational phase after 6 weeks from the beginning of the treatment, surgical treatment is recommended. The aim of surgical treatment

is to evacuate pus and debris in the pleural space, to remove all fibrous tissue on the parietal and visceral pleura, and to provide lung expansion. The success rate of decortication is 87-100%, there may be postoperative mortality due to comorbidity, but mortality has not been encountered in many studies (3).

Open Drain

It is an alternative to decortication in patients who cannot tolerate decortication or whose lungs are not expanded despite decortication. With costa resection and thoracic tube placement

It is an attempt to provide open drainage from the lower border of the pleural effusion cavity. Daily washing should be done with a mild antiseptic solution. Both pleura to prevent lung collapse

leaf needs fusion. Mortality increases when open drainage is performed early before fusion develops (12).

Kaynaklar

1. Shain Y, Duffy J, Beggs D, et al. Surgical management of primary empyema of the pleural cavity: outcome of 81 patients. *Interact Cardiovasc Torac Surg* 2010;10:565-7
2. Heffner JE, Mc Donald J, Barbieri C, et al. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg*.1995;130:433-8.
3. Günlüoğlu Z, Gürses A. In: Turna A, Eroğlu A, Kayı Cangır A eds. *Göğüs Cerrahisi* 2. Baskı İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013;1519-35
4. Odell JA. Management of empyema thoracis. *J R Soc Me* 1994;87:466-70
5. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000;55:542-7
6. Koppurapu V, Meena N. A review of the management of complex para- pneumonic effusion in adults. *J Thorac Dis* 2017;9(7):2135-2141.
7. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ; Pleural diseases group, standards of care committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Torax* 2003;58 Suppl 2:ii18-28

8. Tetikkurt C. Paranömonik efüzyonlar ve ampiyem. Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 29 – 36
9. Light RW. The management of parapneumonic effusions and empyema. *Pneumon* 2002; 15: 127-132
10. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest* 2006;129:873.
11. Luh SP, Chou MC, Wang LS, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: Outcome of 234 patients. *Chest* 2005; 127: 1427-32.
12. Regnard JF, Alifano M, Puyo P, et al. Open window thoracostomy followed by intrathoracic flap transposition in the treatment of empyema complicating pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120: 270-5.

CHAPTER 15

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Acrylamide in Foods and the Role of Cancer Mechanism
(Sevtap Kamçı, Sibel Bölek)**

Acrylamide in Foods and the Role of Cancer Mechanism

Sevtap Kamçı, Sibel Bölek*

Department of Food Technology, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

**Corresponding author: Sibel Bölek, sibel.bolek@sbu.edu.tr*

Abstract

Acrylamide has $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ formula and IUPAC name is 2-propenamid. As a result of determining that acrylamide is a potential carcinogenic substance, researchers investigated acrylamide in foods. In these studies, they mentioned the formation mechanism of acrylamide in foods and the effects that may come out from their consumption. In addition, the digestion of acrylamide in the body has also been studied and these studies have been carried out on animals. Acrylamide formed in foods and the effects of consumption of foods containing acrylamide on human health should be better understood. In this review, it was investigated that what is AA, mechanism of AA, how can be carcinogenic and how can be detect and how decrease the absorption of AA.

Keywords: Acrylamide, Maillard reaction, carcinogenic, foods

Introduction

People should pay attention to the ingredients of the food they buy, as well as the processes applied to the food. Unless they pay attention, humans may unknowingly consume harmful products. The cooking of food at high temperatures and low humidity levels trigger a series of chemical reactions between food ingredients. Some of these results include improving the textural and organoleptic properties of foods. On the other hand, harmful products such as acrylamide (AA), a potentially toxic product, may also occur. These products can cause the health problems such as cancer. Most of baked and fried products have AA which announced as a cancerogen substance by International Agency for Research on Cancer (IARC). AA is a food toxin which has $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ formula and IUPAC name is 2-propenamid (Semla et al., 2017).

Since the beginning of 2000, the formation of AA in foods has been documented by many researchers (Becalski et al. 2003; Tareke et al., 2002). AA is a water-soluble organic compound and has low molecular weight. AA is known to occur in many cooked or fried carbohydrate-rich foods, including

French fries, potato chips, bread, biscuits, and coffee (Gökmen et al., 2007). It is also found in cigarette smoke. Each cigarette contains 1.1-2.3 μg of AA (Hogervorst et al., 2007). Food containing AA was reported by the European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Committee in a 2007 and 2010 study (Muttucumaru et al., 2015). In 2011, The Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) concluded that the estimated exposure to dietary AA was low as 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight/day. If an average person was accepted as 70 kg, the daily consumption of AA for adults was determined as 14-70 μg / day. This situation was determined as 70-280 μg / day in children. As a result of this inference, the effects of long-term dietary AA intake on humans were considered. AA biomarkers in blood and urine were determined to clarify any risky situations that may arise (JECFA, 2011).

In researches, AA formation in cooked foods was investigated. Risky situations causing AA formation were tried to be prevented to reduce AA levels in foods. The guideline defining strategies for reducing AA formation in food for the first time was developed by the European Food and Beverage Industry Confederation in 2005 (CIAA, 2004).

AA is present in many different foods and consumption of these foods may represent a public health problem. Each individual's exposure to AA varies with the amount of consumption (Freisling et al., 2013). There are many reasons why AA is harmful. One of them, the AA molecule contains reactive alpha and beta unsaturated structure. This structure makes AA susceptible to nucleophilic attack by Michael's addition. For this reason, AA interacts covalently with cellular nucleophiles such as reduced glutathione and sulfhydryl groups in proteins (Dybing et al., 2005). According to a study, AA was also carcinogenic substance. It formed tumors in human organs, tissues and glands. Scientists have been working for a long time with experimental animal about this topic. Wolf et al. (1986) studied the effect of AA consumption on tumor formation with rats. They added a dose of 0, 0.01, 0.1, 0.5 or 2 mg / kg / day of AA to the water of the rats to drink. As a result of the study in rats, the incidence of various tumor types was increased receiving 2.0 mg / day compared to controls. Increased cases of tumors in the mammary gland, thyroid gland-follicular epithelium, central nervous system, uterus, oral tissues, and clitoral gland were observed in females. Thyroid-follicular epithelium' incidence and scrotal mesothelium tumors' incidence increased in men. In humans, the potential relationship between AA intake and cancer was tried to be evaluated by generally using the FFQ (Food frequency questionnaire) (Hogervorst et al., 2007).

In this review, it was investigated that what is AA, mechanism of AA, how can be carcinogenic and how can be detect and how decrease the absorption of AA.

Acrylamide Formation

According to studies with the formation of AA in food, the Maillard reaction was identified as a key formation mechanism of AA (Taylor et al., 2004). Maillard reaction is known as non-enzymatic browning reaction (Dyer et al., 1991). This reaction occurs in foods during baking or frying. It is formed by the reaction of free amino acid (asparagine) and reducing sugars (the main sugars glucose and fructose) (Liu, 2018).

Zyzak et al. (2003) stated that 3-aminopropionamide (3-APA), which is a biogenic amine formed during the Maillard reaction, can be one of the main precursors of AA. They proposed a carbonyl compound that reacts with asparagine to obtain the Schiff base, which forms decarboxylates under dry conditions. In the way they describe, the formed Decarboxylated Schiff base forms AA directly to release AA via 3-APA in the next process (and then deamination to AA) or following an elimination reaction. Studies were shown that 3-APA amounts are increased usually in cooked or heated foods. For example, this formation was investigated in fresh cheese, raw potatoes, green and roasted coffee beans. It was reported that 3-APA is observed in products other than green and roasted coffee beans (Granvogl and Schieberle, 2006; Pedreschi et al., 2014).

However, free asparagine was accepted as the most important precursor of AA mechanism (Yaylayan et al., 2003).

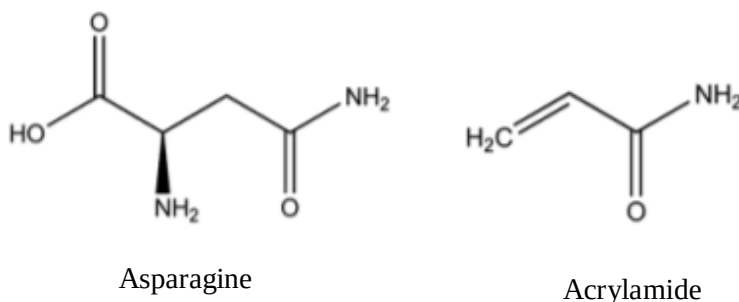


Figure 1: Asparagine and AA formulations

AA formation follows different pathways linked to the Maillard reaction. Asparagine route is the main pathway in AA formation (Eriksson, 2005).

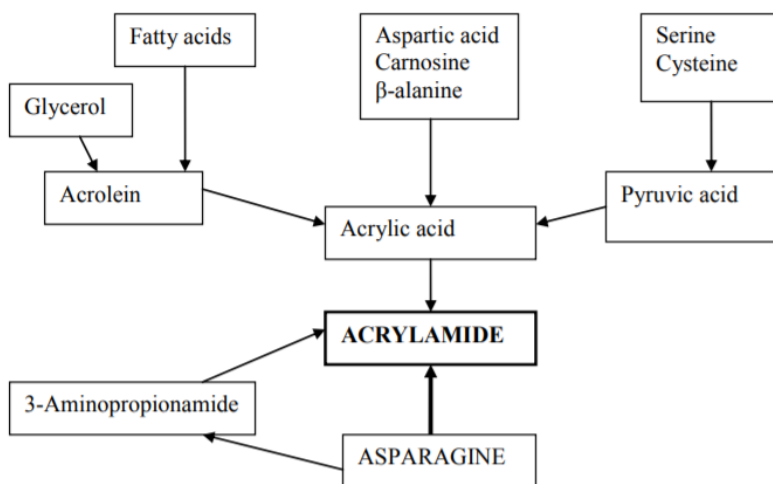


Figure 2: The main AA formations in foods (Eriksson 2005).

Additionally, 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) can react with asparagine (Asn). Then HMF and Asn form to AA (Gökmen et al., 2012).

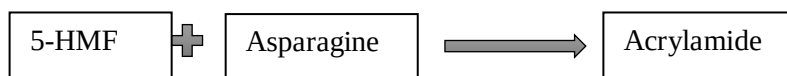


Figure 3: 5-HMF reacts with Asn

Analysis of Acrylamide

The presence of AA can be detected Gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS) (Lineback et al., 2012). Edgington and Williams (2018) developed a new method of sample preparation for analysis of AA. This invention named as ‘supported liquid extraction (SLE)’. This involved the extraction of AA from matrix components. LC/MS/MS technique was used frequently method in order to detect AA (Wang et al., 2008).

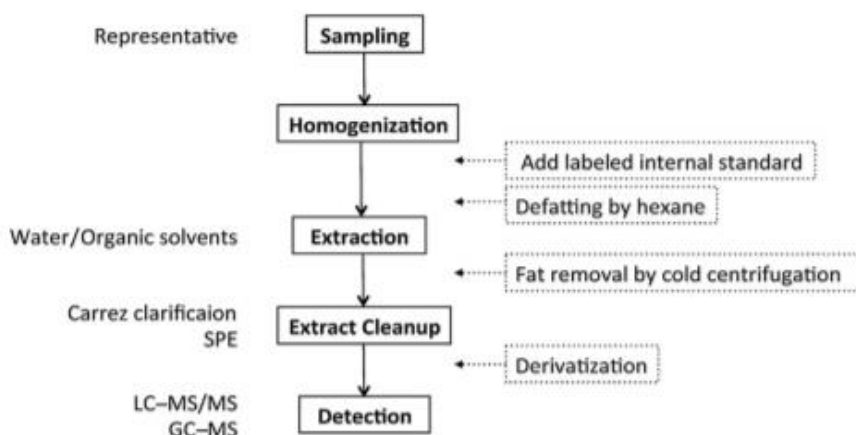


Figure 4: The main steps in the analysis of AA with possible variations (Gökmen, 2016)

For the selection of the analytical method, attention should be paid to the nature of the foodstuffs to be tested, as well as the physical and chemical properties of AA in the food.

Toxic and carcinogenic effects of acrylamide

In 2002, Tornquist and co-workers discovered AA as food-borne toxicant in starch-rich foods (Matoso et al., 2019). Then, many researches studied about AA toxicity and carcinogenicity and why these occur. AA cause cytotoxic and genotoxic effects because of oxidative imbalance. Oxidative imbalance forms free radicals. They cause oxidation of DNA bases and induce apoptosis. Apoptosis that occurs in multicellular organisms is programmed cell death. So, they damage cell organelles (Valko et al., 2004). Other examples about AA are DNA damage in the liver, bone marrow and kidneys (Dobrovolsky et al., 2016).

Oxidative stress caused by AA leads to a considerable increase in reactive oxygen species (ROS) (Pan et al., 2017). High ROS concentrations do not only alter antioxidant enzyme expression. It also promotes cell signal transduction. Phase II enzymes mediated by factor 2 associated with nuclear transcription factor E2 involved in cell signal transduction plays an important role in protecting against oxidative damage and cell death caused by AA (Zhang et al., 2011). Also oxidative stress causes the destruction of cellular macromolecules. As a result, it can lead to cell death through apoptosis. As a result of similar studies, the apoptotic effect of AA on cells was proven in the literature (Kacar et al., 2018). For protecting against AA-induced toxic effects, the response of oxidative stress plays an important role (Komoike and

Matsuoka, 2019). Studies showed that AA has an important role in oxidative stress and apoptosis of Leydig and Sertoli cells. Even low doses of AA could have this effect (Yilmaz et al., 2017). AA consumption damaged the reproductive organs and fertility (ALKarim et al., 2015).

Wang et al. (2010) studied toxic effect on reproductive of AA in male rats. They found sperm reserves decreased significantly. Their result described that harmful effect shown by AA on the growth and development of immature male rats. Moreover, the study showed that AA can delete germ and Sertoli cells and do differential variations of SGC1 in the seminiferous epithelium of treated rats. Thus, AA can interfere with normal function in the rat test. In studies on mice, the survival rate of pregnant mouse embryos exposed to AA significantly reduced. The expression levels of genes that play an important role in most placentas such as *Esx1*, *Hand1* and *Hand2* mRNA were greatly decreased in placentas. As a result of all these situations, AA prevented placental development by suppressing proliferation and inducing apoptosis in mice (Yu et al., 2019). This result revealed that AA shows toxic feature for growth and development. AA is also effects the cardiovascular system. It prevents to cardiovascular development on baby. Then cardiac malformation and disease can crop up (Huang et al., 2018).

Furthermore, many studies revealed that AA has neurotoxic effects (Motamedshariaty et al., 2014). In the case of AA intake during pregnancy, the neurotoxic effect is caused by lowering brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in the fetal brain (Erdemli et al., 2018). So, mothers should be careful about consumption for their baby. Semla et al. (2017) gave AA doses of 20 and 40 mg/kg for 24 h, 48 h and 8 days to mice. They found decreasing activity of acetylcholinesterase (AChE), in cerebrum, cerebellum and medulla oblongata. According to another study about central nervous system, AA showed the neurotoxicity on cerebral cortex or hippocampus (Zhang et al., 2020). AA, which has detrimental effects on the central nervous system, is responsible for the death of neural progenitor cells and impaired adult neurogenesis. AA impaired hippocampal neurogenesis by damaging neural progenitor cells. High concentrations of AA was observed in neural progenitor cells in caspase-3 activation and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) cleavage (Park et al., 2010).

Serum total protein and globulin amount decreased due to AA. Serum AST and ALT levels were increased due to AA damage in the liver (Jangir et al., 2015). According to research on AA altering liver glycogen content and enzyme activities, the volume density of liver sinusoids in both groups treated with AA decreased significantly due to AA exposure compared to the control group. In addition, aspartate aminotransferase (AST) activity increased and alanine aminotransferase (ALT) activity decreased. It

was found that serum activities of AST, ALT and ALP enzymes were changed in two groups in which AA was applied. Concentrations of total proteins in serum remained unchanged (Table 1) (Kovac et al., 2015).

Table 1: AA exposed animals value of Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and total protein

Parameter	Control	AA 25 mg/kg bw	AA 50 mg/kg bw
AST (U/L)	214.16 ± 22.68	274.16 ± 31.52	372.94 ± 29.29
ALT (U/L)	19.43 ± 4.03	18.59 ± 5.62	17.82 ± 4.11
ALP (U/L)	815.9 ± 45.52	869.6 ± 58.17	644.8 ± 45.96
Total protein (g/L)	57.50 ± 0.67	56.91 ± 1.23	57.73 ± 0.99

According to a recent study which determined if dietary AA intake is causing undesired health effects, AA consumption causes adverse effects on experimental animals. AA consumption in the diet increased in the number of macrophages, which are one of the main components of the immune system. In addition, as a result of the responses of the immune system, spleen damage was occurred following cyst, bleeding and inflammation and splenic enlargement (Komoike et al., 2020).

AA also shows glucose homeostasis and glucose metabolism. It impairs the physiological effect of insulin. AA can alter blood sugar and disrupt the human body's homeostasis (Yue et al., 2020). In addition, activation of AA's mitogen-activated protein kinases and 5'AMP-activated protein kinase - Acetyl-CoA carboxylase (ACC) were investigated. AA induced the expression of sterol regulatory element binding protein-1c, adipocyte fatty acid binding protein (FABP), lipoprotein lipase, and fatty acid synthase. Mice were used in this study. The result of the study is that AA triggers adipocyte differentiation and obesity. The adipogenesis access path for AA is shown in Figure 5 (Lee and Pyo, 2019).

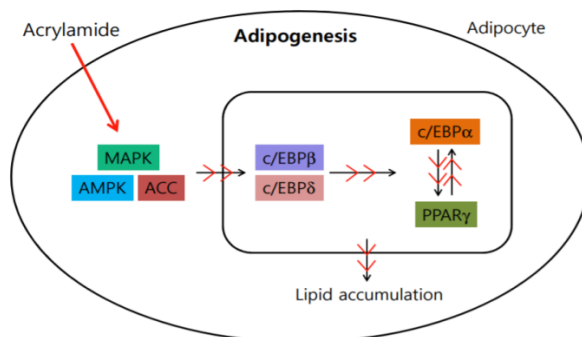


Figure 5: Adipogenesis and AA mechanism

Micronuclei formation increases when cells are exposed to AA. Micronuclei, used to identify potential genotoxic agents, are good biomarkers of genotoxic exposure in humans. They are indicators of chromosomal instability due to the higher frequency of micronuclei in tumor cells and cells with a defective DNA damage repair system or impaired cell cycle checkpoint mechanism (Genescà et al., 2010). Algarni (2018) studied the genotoxic effects of AA in mouse bone marrow cells. His study showed a statistically significant difference in the frequency of micronuclei induction in mice exposed to bone marrow compared to the control. Figure 6 shows the increase in the formation of micronuclei in cells exposed to AA with the exposure rate.

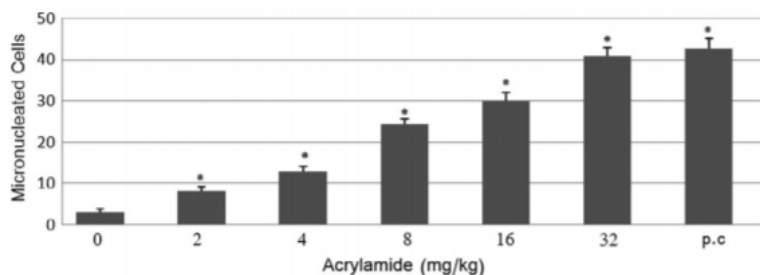


Figure 6 : Percentage of micronucleus formation in bone marrow cells induced by AA (Algarni et al., 2018)

Absorption of Acrylamide

Most of the AA taken with foods is absorbed in the human body (Fuhr et al., 2006).

Previous studies show that AA distributed to tissues (especially muscle tissue), the gastrointestinal tract, lung, skin, and bone marrow (Ikeda et al.,

1987; Kadry et al., 1999). Studies are conducted on the pathways of AA in the body. The basic metabolic pathways of AA are shown in figure 7.

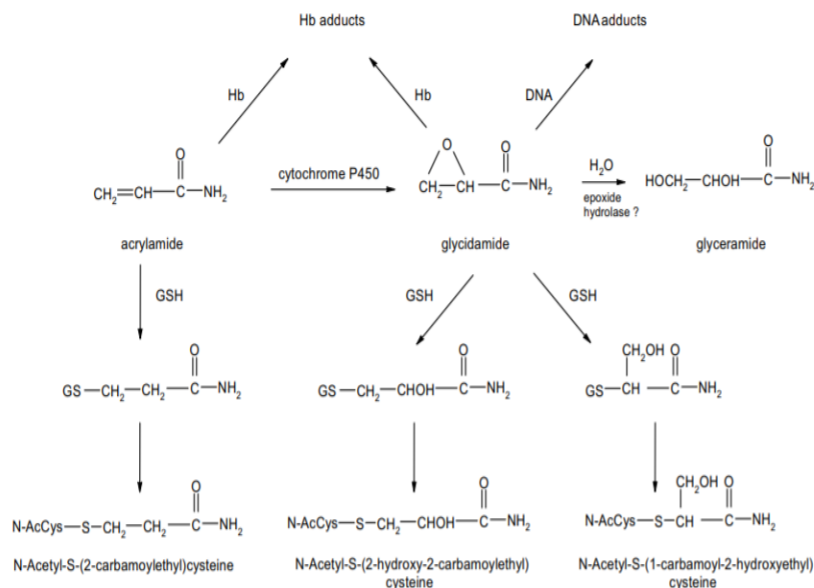


Figure 7: Major metabolic routes of AA (Dybing et al., 2005)

Glycidamide is a metabolite of AA. It binds the DNA and leads to damages. So, this is harm to genes too. This condition is the main cause of cancer formation. This is proof that AA has a detrimental effect on human health (Alturfan et al., 2012; Chico Galdo et al., 2006).

Absorption and reduction of AA

Kirman et al. (2003) developed a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model. In this model, AA was distributed in five regions in the body. These regions: arterial blood, venous blood, liver, lung, and all other tissues were collected together. Many carcinogenic and toxic effects of AA can be prevented. Initial goal is to inhibit intestinal luminal uptake to reduce the toxicity of AA or its metabolites.

Some chemical and physical methods have been proposed to reduce the amount of AA in foods. At the same time, ways to inhibit intestinal lumen uptake was also studied to reduce the toxicity of AA or its metabolites (Rivas-Jimenez et al., 2016). The microorganism can be used for this aim. For instance, Lactic acid bacteria (LAB) was used, due to their GRAS (Generally Recognized as Safe) status. So, they can be used safely (Zhang et al., 2017). In a study on the adsorption mechanism of LAB to AA, LAB

exposed and not exposed to AA was used. LAB was shown to adsorb AA. As a result of increasing cell wall roughness, AA adsorption capacity of bacteria strains also increased (Shen et al., 2019).

Garlic (*Allium sativum*) has a preservative effect for AA. In rats exposed to AA, the level of cholesterol, triglyceride, and total lipid increased in the brain and liver, while the level of phospholipids decreased. Oxidative stress and inflammation in brain and liver tissues were significantly reduced in AA and garlic powder administration (Ghareeb et al., 2010).

Kandemir et al. (2020) studied morin for against AA-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Maclura tinctoria*, *Maclura pomifera* and from leaves of *Psidium guajava* have morin flavonoid. They researched morin in the rat liver as against AA-induced oxidative stress, inflammatory, apoptotic and autophagic responses and kidney tissues. This study reported to partially ameliorate the liver and kidney toxicity induced by AA. In another market for vitamin E, Al-Serwi and Ghoneim researched vitamin E against AA toxicity. According to the results of this study, abnormally wavy course and splitting of muscle fibers were observed in animals exposed to AA. They observed the formation of giant cells and the clustering of mitochondria of different sizes and shapes. Co-administration of vitamin E with AA reduced many of these abnormalities (Al-Serwi and Ghoneim, 2015). Also raspberry reduced inhibited AA-induced intracellular ROS generation, mitochondrial membrane potential collapse and glutathione depletion (Chen et al., 2016).

Conclusion

AA causes toxic effects and carcinogenic risk. The main reason for this is the oxidative stress caused by AA. Oxidative stress causes damage to the DNA that allows the cell to function and maintain its activities. Although these conditions are long-acting, they cannot be ignored due to the amount of AA in foods and the variety of foods containing AA. Reducing or stopping the consumption of AA is most effective. On the other hand, antioxidative foods can help prevent the negative effects of the AA.

References

- Algarni, A. A., 2018. Genotoxic effects of acrylamide in mouse bone marrow cells, Caryologia, International Journal of Cytology, Cytosystematics and Cytogenetics. <http://doi.org/10.1080/00087114.2018.1450801>

- Al-Serwi, R. H., and Ghoneim, F. M., 2015. "The impact of vitamin E against acrylamide induced toxicity on skeletal muscles of adult male albino rat tongue: Light and electron microscopic study". *Journal of Microscopy and Ultrastructure* 3(3): 137–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmau.2015.03.001>.
- AlKarim, S., ElAssouli, S., Ali, S., Ayuob, N. and ElAssouli, Z., 2015. "Effects of low dose acrylamide on the rat reproductive organs structure, fertility and gene integrity". *Asian Pacific Journal of Reproduction* 4(3): 179–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjr.2015.05.001>.
- Alturfan, A., Tozan-Beceran, Şehirli, A. Ö., Demiralp, E., Şener, G. and Omurtag, G. Z., 2012. "Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats". *Molecular Biology Reports* 39(4): 4589–96.
- Becalski, A., Benjamin P.Y. L., Lewis, D. and Seaman, S. W., 2003. "Acrylamide in foods: Occurrence, sources, and modeling". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(3): 802–8. Doi: 10.1021/jf020889y
- Chen, W., Su, H., Xu, Y., Bao, T. and Zheng, X., 2016. "Protective effect of wild raspberry (*Rubus hirsutus* Thunb.) extract against acrylamide-induced oxidative damage is potentiated after simulated gastrointestinal digestion". *Food Chemistry* 196: 943–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.024>.
- CIAA Technical Report. 2004. "CIAA Technical Report. Acrylamide status report December 2004". Read (December).
- Galdo, V. C., Massart, C., Jin, L., Vanvooren, V., Caillet-Fauquet, P., Andry, G., Lothaire, P., Dequanter, D., Friedman, M. and Sande, V. J., 2006. "Acrylamide, an in vivo thyroid carcinogenic agent, induces DNA damage in rat thyroid cell lines and primary cultures". *Molecular and Cellular Endocrinology* 257–258: 6–14. Doi: 10.1016/j.mce.2006.06.003
- Dobrovolsky, V. N., Pacheco-Martinez, M. M., MacDaniel, P., Pearce, M. G. and Ding, W., 2016. "In vivo genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate". *Food and Chemical Toxicology* 87: 120–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.006>.

- Dybing, E., Farmer, P. B., Andersen, M., Fennell, T. R., Lalljie S. P. D., Müller, D. J. G., Olin, S., Petersen, B. J., Schlatter, J., Scholz, G., Scimeca, J. A., Slimani, N., Törnqvist, M., Tuijelaars, S. and Verger, P., 2005. "Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food". *Food and Chemical Toxicology* 43(3): 365–410.
- Dyer, D. G., Blackledge, J. A., Thorpe, S. R. and Baynes, J. W., 1991. "Formation of pentosidine during nonenzymatic browning of proteins by glucose: Identification of glucose and other carbohydrates as possible precursors of pentosidine in vivo". *Journal of Biological Chemistry* 266(18): 11654–60.
- Eriksson, S., 2005. *Acrylamide in food products: Identification, formation and analytical methodology*, Institutionen för miljö kemi Stockholms universitet.
- Freisling, H., Lujan-Barroso, L., González, C. A., Slimani, N., Obón-Santacana, M., Ferrari, P., Freisling, H., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Racine, A., Katzke, V., Kühn, T., Tjønneland, A., Olsen, A., Quirós, J. R., Sánchez-Cantalejo, E., Amiano, P., Navarro, C., Barricarte, A., Khaw, K. T., Wareham, N., Travis, R. C., Trichopoulou, A., Bamia, C., Benetou, V., Saieva, C., Grioni, S., Tumino, R., Vineis, P., Mattiello, A., Bueno-De-Mesquita, H. B., Siersema, P. D., Numans, M. E., Peeters, P. H., Ericson, U., Wirfält, E., Sund, M., Johansson, M., Weiderpass, E., Skeie, G., Riboli, E. and Boeing, H., 2013. "Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region". *European Journal of Nutrition* 52(4): 1369–80. Doi: 10.1007/s00394-012-0446-x
- Fuhr, U., Boettcher, M. I., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., Jetter, A., Lazar, A., Taubert, D., Tomalik-Scharte, D., Pournara, P., Jakob, V., Harlfinger, S., Klaassen, T., Berkessel, A., Angerer, J., Sörgel, F. and Schömig, E., 2006. "Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity". *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 15(2): 266–71. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0647

- Ghareeb, D. A., Khalil, A. A., Elbassoumy, A. M. Hussien, H. M. and Abo-Sraiaa, M., 2010. "Ameliorated effects of garlic (*Allium sativum*) on biomarkers of subchronic acrylamide hepatotoxicity and brain toxicity in rats". *Toxicological and Environmental Chemistry* 92(7): 1357–72.
- Genescà, A., Terradas, M., Martín, M. and Tusell, L., Genetic activities in micronuclei: Is the DNA entrapped in micronuclei lost for the cell?, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. Doi: 10.1016/j.mrrev.2010.03.004
- Gökmen, V., 2016. *Acrylamide in Food: Analysis, Content and Potential Health Effects, Analysis of Acrylamide in Foods with Special Emphasis on Sample Preparation and Gas Chromatography-Mass Spectrometry Detection*. Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802832-2.00023-1>.
- Gökmen, V., Açar, Ö. Ç., Köksel, H. and ve Acar, J., 2007. "Effects of dough formula and baking conditions on acrylamide and hydroxymethylfurfural formation in cookies". *Food Chemistry* 104(3): 1136–42.
- Gökmen, V., Kocadağlı, T., Göncüoğlu, N., and ve Mogol, B. A., 2012. "Model studies on the role of 5-hydroxymethyl-2-furfural in acrylamide formation from asparagine". *Food Chemistry* 132(1): 168–74.
- Granvogl, M. and ve Schieberle, P., 2006. "Thermally generated 3-aminopropionamide as a transient intermediate in the formation of acrylamide". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54(16): 5933–38.
- Hogervorst, J. G., Schouten, L. J., Konings, E. J., Goldbohm, R. A., Brandt, V. D. and Van den Brandt, P. A., 2007. "A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer". *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 16(11): 2304–13.
- Ikeda, G. J., Miller, E., Sapienza, P. P., Michel, T. C. and Inskeep, P. B., 1987. "Comparative tissue distribution and excretion of [1-¹⁴C]acrylamide in beagle dogs and miniature pigs". *Food and Chemical Toxicology* 25(11): 871–75.
- JECFA. 2011. "Evaluation of certain contaminants in food." WHO technical report series (959).

- Kacar, S., Vejselova, D., Kutlu, H. M. and Sahinturk, V., 2018. "Acrylamide-derived cytotoxic, anti-proliferative, and apoptotic effects on A549 cells". *Human and Experimental Toxicology* 37(5): 468–74.
- Kadry, A. M., Friedman, M. A. and Abdel-Rahman, M. S., 1999. "Pharmacokinetics of acrylamide after oral administration in male rats". *Environmental Toxicology and Pharmacology* 7(2): 127–33.
- Kandemir, F. M., Yıldırım, S., Kucukler, S., Caglayan, C., Darendelioglu, E. and Dortbudak, M. B., 2020. "Protective effects of morin against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: A multi-biomarker approach". *Food and Chemical Toxicology* 138(February): 1–11.
- Kirman, C. R. , Gargas, M. L. Deskin, R., Tonner-Navarro, L. and Andersen, M. E., 2003. "A physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite, glycidamide, in the rat". *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A* 66(3): 253–74.
- Kovac, R., Rajkovic, V., Koledin, I. and Matavulji, M., 2015. Acrylamide alters glycogen content and enzyme activities in the liver of juvenile rat, *Acta Histochemica*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2015.09.004>
- Komoike, Y., and Masato M., 2019. "In vitro and in vivo studies of oxidative stress responses against acrylamide toxicity in zebrafish". *Journal of Hazardous Materials* 365(June 2018): 430–39. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.11.023>.
- Lineback, D. R., James R. C., and Richard H. S., 2012. "Acrylamide in foods: A review of the science and future considerations". *Annual Review of Food Science and Technology* 3(1): 15–35.
- Liu, J., 2018. "Acrylamide is formed in the Maillard reaction." *Journal of the science of food and agriculture* 98(1): 448–49.
- Matoso, V., Bargi-Souza, P., Ivanski, F., Romano, M. A. and Romano, R. M., 2019. "Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept". *Food Chemistry* 283(September 2018): 422–30. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.054>.

- Muttucumaru, N., Powers, S. J., Elmore S. J., Mottram, D. S. and Halford, N. G., 2015. Effects of Water Availability on Free Amino Acids, Sugars, and Acrylamide-Forming Potential in Potato, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Doi: 10.1021/jf506031w
- Pan, X., Dandan Y., Dun W., Wu, Xu, Zhao, W. and Lu, Q., 2017. "Mitochondrion-Mediated Apoptosis Induced by Acrylamide is Regulated by a Balance Between Nrf2 Antioxidant and MAPK Signaling Pathways in PC12 Cells". *Molecular Neurobiology* 54(6): 4781–94.
- Pedreschi, F., Mariotti, M. S. and Granby, K., 2014. "Current issues in dietary acrylamide: Formation, mitigation and risk assessment". *Journal of the Science of Food and Agriculture* 94(1): 9–20.
- Rivas-Jimenez, L., Ramírez-Ortiz, K. González-Córdova, A. F. Vallejo-Cordoba, B. Garcia, H. S. and Hernandez-Mendoza, A., 2016. "Evaluation of acrylamide-removing properties of two *Lactobacillus* strains under simulated gastrointestinal conditions using a dynamic system". *Microbiological Research* 190: 19–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2016.04.016>.
- Semla, M., Goc, Z., Martiniaková, M., Omelka, R. and Formicki, G., 2017. "Acrylamide: A common food toxin related to physiological functions and health". *Physiological Research* 66(2): 205–17.
- Shen, Y., Zhao, S., Zhao, X., Sun, H., Shao, M. and Xu, H., 2019. "In vitro adsorption mechanism of acrylamide by lactic acid bacteria". *Lwt* 100: 119–25. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.10.058>.
- Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S. and Törnqvist, M. 2002. "Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50(17): 4998–5006.
- Taylor, P., Taeymans, D., Wood, J., Ashby, P., Blank, I., Studer, A., Stadler, Richard H., Gondé, P., Eijck, P., Lalljie, S., Lingnert, H., Lindblom, M., Matissek, R., Müller, D., Tallmadge, D., Brien, J. O., Thompson, S., Silvani, D., Whitmore, T., Taeymans, D. and Wood, J., 2004. "A Review of Acrylamide: An Industry Perspective on Research , Analysis , Formation , and Control A Review of Acrylamide : An Industry Perspective on Research , Analysis ". (May 2013): 37–41.

- Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J. and Telser, J., 2004. "Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence". *Molecular and Cellular Biochemistry* 266(1–2): 37–56.
- Wang, H., Lee, A. W. M., Shuang, S. and Choi, M. M.F.. 2008. "SPE/HPLC/UV studies on acrylamide in deep-fried flour-based indigenous Chinese foods". *Microchemical Journal* 89(2): 90–97.
- Williams and Edgington. 2018. "US 9 , 995 , 663 B2". 2.
- Wolf, C. H., Johnson, K. A., Gorzinski, S. J., Bodner, K. M., Campbell, R. A., Friedman, M. A. and Mast, R. W., 1986. "Chronic toxicity and oncogenicity studies of ethylene glycol in rats and mice". *Fundamental and Applied Toxicology* 7(4): 547–65.
- Yaylayan, V. A., Wnorowski, A., and Locas, C. P., 2003. "Why asparagine needs carbohydrates to generate acrylamide". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(6): 1753–57.
- Yilmaz, B. O., Yildizbayrak, N., Aydin, Y. and Erkan, M., 2017. "Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells". *Human and Experimental Toxicology* 36(12): 1225–35.
- Yue, Z., Chen, Y., Song, Y., Zhang, J., Yang, X., Wang, J., Li, L. and Sun, Z., 2020. "Effect of acrylamide on glucose homeostasis in female rats and its mechanisms". *Food and Chemical Toxicology* 135(October 2019): 110894. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110894>.
- Zhang, D., Liu, W., Li, L., Hong-Yu, Z., Hong-Yang, S., Ming-Han, M., Sheng, Z. and Mei-Li, S., 2017. "Key role of peptidoglycan on acrylamide binding by lactic acid bacteria". *Food Science and Biotechnology* 26(1): 271–77.
- Zyzak, D. V. Sanders, R. A., Stojanovic, M., Tallmadge, D. H., Eberhart, B. L., Ewald, D. K., Gruber, D. C., Morsch, T. R. Strothers, M. A., Rizzi, G. P. and Villagran, M. D., 2003. "Acrylamide formation mechanism in heated foods". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(16): 4782–87.

CHAPTER 16

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Neuropeptide Y Serum Level Assesment of Prostate Cancer
Patients (Senay Balcı, Serin Akbayır, H. Didem Çelikcan,
Murat Bozlu, Lulufer Tamer)**

Neuropeptide Y Serum Level Assesment of Prostate Cancer Patients

Senay Balcı¹, Serin Akbayır², H. Didem Çelikcan³, Murat Bozlu⁴, Lulufer Tamer⁵

¹Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, 33343 Yenisehir/MERSIN, Turkey, e-mail: sbfidanci@hotmail.com

²Kiziltepe State Hospital, Central Laboratory, Yenikent Mah. 1. Sk. No:1 47400 Kiziltepe, Mardin, Turkey, e-mail: serin.akbayir@saglik.gov.tr

³Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, 33343 Yenisehir/MERSIN, Turkey, e-mail: didemovla@yahoo.com

⁴Mersin University Hospital, Department of Urology, 33343 Yenisehir/MERSIN, Turkey, e-mail: muratbozlu@yahoo.com

⁵Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, 33343 Yenisehir/MERSIN, Turkey, e-mail: lutamer@yahoo.com

Abstract

Objectives: Prostate cancer (PCa) is one of the solid types of cancer that causes death in men, and it is known that the neuroendocrine differentiation created by neuroendocrine molecules is associated with the poor prognosis of PCa. Prostate cancer becomes invasive after decades of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Therefore, it is important to establish procedures for early diagnosis during this period. In this study, it was aimed to determine serum NPY levels in patients diagnosed with PCa and to evaluate whether there was a difference in NPY levels between patients with benign prostate disease and PCa patients.

Method: Ninety patients (n = 45 malignant; n = 45 benign) who underwent prostate biopsy were included in the study. In serum samples, NPY levels were measured using the ELISA kit. PSA levels from the same serum samples were analyzed by direct chemiluminometric method. The analysis results of the two groups were compared statistically.

Results: NPY levels were significantly decreased in the patient group compared to the control group. In addition, a statistically weak but significant negative correlation was found between NPY and T-PSA in the patient group.

Conclusions: This study shows that NPY levels are different in PCa patients. Therefore, these changes can be helpful for the diagnosis of PCa or as an indicator of poor prognosis.

Key Words: Neuropeptide Y, Prostate Cancer, PSA, Diagnosis.

1.Objectives

Leading studies in human health include the issues of early diagnosis and prevention of the disease, prevention of the development and spread of the disease by early treatment, and efforts to reduce deaths due to the disease by early diagnosis. For this purpose, a molecule is sought as a potential biomarker that can aid in the early diagnosis of prostate cancer (PCa).

Neuropeptide Y (NPY) is a well-characterized sympathetic neurotransmitter that promotes growth as well as a potential angiogenic for vascular smooth muscle, endothelial and neuronal cells. NPY is a member of the pancreatic polypeptide family peptide consisting of 36 amino acids and is widely distributed throughout the nervous system. Also it is involved in functions such as the regulation of feeding behavior, gastrointestinal motility and secretion, vasoconstriction, and inhibition of anxiety (1-3).

NPY has five receptors, named Y1-, Y2-, Y4-, Y5- and Y6-R, and performs its biological effects through these five receptors. Studies have shown that Y1-R plays a role in modulation of cancer cell proliferation, while Y2-R activation stimulates angiogenesis and regulates the proliferation of neuroendocrine tumor cells through autocrine effects (1, 4). NPY and its cognate receptors, Y1R, Y2R and Y5R, have been shown to be highly expressed in tumors derived from the autonomic nervous system, including those of sympathetic and parasympathetic neuronal origin. While NPY exerts its effect on neuronal precursors through Y1R, it stimulates proliferation in vascular smooth muscle cells via both Y1R and Y5R. Its mitogenic effect and angiogenic effect on endothelial cells were found to be mediated by Y2R and Y5R (2). In some studies, NPY has also been discovered to be a potent angiogenic factor that is effective in endothelial cell proliferation and migration, as well as stimulating capillary tube formation and revascularization in ischemic tissue (5-7). Furthermore, some other studies have focused on the mitogenic and angiogenic activity of NPY, with evidence that NPY can stimulate endothelial cell proliferation and increase tumor vascularization in some solid tumor cell types (1).

In the progression of PCa, one of these solid tumors which is the most common malignant disease among men, neuroendocrine molecules as NPY play a significant role and neuroendocrine differentiation of PCa has been associated to a worse prognosis. Evidence exists that, NPY and the related receptors may play a role in the normal prostate as well as in the progression of human PCa (8). It was shown that NPY receptors were expressed in the androgen-independent cell line and that their activation resulted in cell proliferation and suggested that NPY-related mechanisms might be relevant in certain stages of PCa, such as the progression of the disease during the

androgen-independent stage (9). In some studies, it has been shown that NPY is released from sympathetic nerves, adrenergic signals increase through sympathetic nerve fibers in chronic stress, and hence, sympathetic nerve ablation prevents prostate enlargement (10).

Based on above mentioned informations, this study was aimed to determine serum NPY levels in patient with PCa and control groups and to assess whether it could help to diagnose PCa.

2.Methods

Ninety patients who underwent prostate biopsy between June and December 2015 were included in this study. After clinical evaluation and definitive diagnosis, all participants fulfilled the study criteria. As a result of prostate biopsy, malignant patients were included as the patient group (n = 45), while benign ones such as hyperplasia, inflammation, and benign prostate tissue were determined as the control group (n = 45). These subjects were 18 years and older. He had not taken medication and had not been hospitalized for at least a year before joining. Demographic characteristics and medical history of patient and control groups were collected. Written informed consent was obtained from all participating patients.

Ninety patients' whole blood were taken into biochemistry tubes and centrifuged for serum extraction. All serum samples were stored at -80°C until the working day. NPY serum levels were analyzed by ELISA method using USCN Neuropeptide Y kit (E90879Hu 96 Tests, USCN Life Science Inc, Wuhan 430056, P.R.C.) in DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System device (Dynex Technologies, Virginia, USA) according to the manufacturer directions. Serum levels of free prostate specific antigen (fPSA) and total PSA (T-PSA) were analyzed by direct chemiluminometric sandwich immunoassay method using Advia Centaur XP hormone autoanalyser (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, NY, USA).

Analysis of the data: Normal distribution control of variables was evaluated by Shapiro wilk test. If values were compatible with normal distribution in the control and patient groups, results were analyzed with Student's t-parametric methods. However, values were not compatible with normal distribution in the control and patient groups, variables comparisons were evaluated using the nonparametric Mann Whitney U test. Nonparametric Correlation Spearman coefficient was used to evaluate the relationship of T-PSA and fPSA with NPY separately in control and patient groups. The NPY in the patient group was compatible with the normal distribution, so its relationship with age was evaluated by Pearson correlation. ROC curve analysis was performed for NPY.

3.Results

Normal distribution control of the variables were evaluated by Shapiro Wilk test. NPY was consistent with a normal distribution ($p>0,05$) while fPSA and T-PSA were not ($p<0,05$).

For tPSA and fPSA, group comparisons were evaluated using the nonparametric Mann Whitney U test. A statistically significant difference was found between control and patient groups for TPSA ($p=0.044$). For fPSA, no statistically significant difference was found between the control and patient groups ($p = 0.860$). T-PSA, and fPSA values of patients and controls are shown on Table 1.

Table 1. Data on fPSA and T-PSA serum levels in patient and control groups

A. fPSA and T-PSA serum levels in patient and control groups

		tPSA ng/mL	fPSA ng/mL
Control	Minimum	2,39	0,600
	Maximum	18,68	4,040
	Percentiles	25	4,895
		Medyan	6,660
		75	7,745
Patient	Minimum	3,13	0,580
	Maximum	59,47	22,250
	Percentiles	25	5,220
		Medyan	7,750
		75	11,335

B. Comparison of fPSA and T-PSA levels in patient and control groups

	Control	Patient	p
fPSA	1,385 ng/mL	1,47 ng/mL	0,860
T-PSA	6,66 ng/mL	7,75 ng/mL	0,044

NPY: Neuropeptide Y, fPSA: Free prostate specific antigen,
T-PSA: Total prostate specific antigen

According to the comparison results of the groups with Student's T-parametric methods; difference was found between NPY levels of patient and control groups ($p=0.047$). NPY levels were lower in patient group (Table 2).

Nonparametric Spearman Correlation coefficient was used to evaluate the relationship of NPY separately with fPSA and T-PSA, in patient and control

groups. Statistically significant and negative but a weak correlation ($r=-0.458$) was showed ($p=0.002$) between the T-PSA and NPY, in the PCa group.

Table 2. Comparison of NPY levels between patient group and control group.

	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	p
NPY pg/ml	Patient	45	3439,3122	1637,81	0,047
	Control	45	4114,9878	1542,717	

NPY: Neuropeptide Y. p:Significance level

In the patient group NPY was consistent with normal distribution, that is why NPY and age's relationship was evaluated by Pearson correlation, and statistically significant but weak negative correlation was found between them ($r=-0.447$; $p=0.002$).

4.Conclusions

In the present study, it was evaluated whether the NPY molecule contributes to the early diagnosis of PCa. NPY serum levels were found lower in PCa patients (Table 2). Overexpressed NPY receptors in neuroblastoma and breast cancer were shown in novel studies. They thought that these findings were emerged as promising targets in diagnosis and therapy of cancer (10). In a previous study, NPY's role has been approved in the earliest stages of prostate disease. Also, it has been shown that abnormal expression of NPY is associated with biochemical relapse after therapy of localized PCa. (1). In the studies of Rasiah and Ruscica, the researchers found higher levels of NPY immunostaining in high-grade prostate intraepithelial neoplasia and PCa than benign epithelium (1, 3, 8). However, on the other hand, in the Liu et al.'s study, they suggested that the decreased NPY expression level was associated with the more aggressive behavior of PCa. Their study showed that NPY mRNA expression level was higher in non-aggressive PCa cells than in aggressive ones (11). Alshalalfa et al. suggested that the low neuropeptide Y prostate cancer subtype was appeared to be aggressive with a high risk of oncoming metastasis (12). In this study, patients were not followed up. It was only followed up until the result of the prostate biopsy was given, we did not follow up the treatment and afterwards. Anyway, the aim was to evaluate whether NPY would benefit in early diagnosis. As in the work of Liu and Alshalalfa, we also found that NPY levels decreased in this study, unlike other studies. Whether this difference is due to patient group, sample or stage of the prostate cancer can only be shown in a larger study with subgroups.

Statistically weak but significant and negative correlation ($r=-0.458$) was showed ($p=0.002$) between the T-PSA and NPY, in the patient group in the present study. In a study on proteome, pro-NPY expression was found comply with poor prognosis for patients with prostate cancer. Additionally, in the same study NPY levels combined with PSA was suggested that a better way to differentiate prostate cancer patients from benign ones (10). Although we obtained different results from the study mentioned above, it is a common opinion that NPY will be useful in the diagnosis of PCa in the differentiation of malignant and benign diseases. In Ueda et al. study, the ROC curve of combination of NPY, and PSA was drawn, and it was showed 82.2% specificity and 81.5% sensitivity for PCa diagnosis (13). ROC curve of NPY was drawn in the current study, but it was not significant ($p=0.066$).

Statistically weak but significant and negative correlation ($r=-0.447$) was calculated between NPY and age ($p=0.002$). We could not find a study in the literature that mentioned the relationship between age and NPY, so we could not compare this result. Nevertheless, we think that our result is consistent with the decrease in NPY, parallel with the fact that advanced and more aggressive tumors may be more frequent with age.

In summary, it was found that NPY was decreased in serum in the PCa group compared to the control group and in the advanced age. Similar or different results were obtained with previous studies. All studies were done using cell or tissue samples, we think that the differences are due to sample differences. In accordance with the purpose of this study, new studies with larger and more subgroups are needed for NPY, which we think will provide benefit in early diagnosis of PCa with the least invasive procedure.

References

1. Rasiah, K. K., Kench, J. G., Gardiner-Garden, M., Biankin, A. V., Golovsky, D., Brenner, P. C., & et al. (2006). Aberrant neuropeptide Y and macrophage inhibitory cytokine-1 expression are early events in prostate cancer development and are associated with poor prognosis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(4), 711-716.
2. Kitlinska, J., Abe, K., Kuo, L., Pons, J., Yu, M., Li, L., & et.al. (2005). Differential effects of neuropeptide Y on the growth and vascularization of neural crest-derived tumors. *Cancer research*, 65(5), 1719-1728.
3. Ruscica, M., Dozio, E., Boghossian, S., Bovo, G., Martos Riaño, V., Motta, M., & Magni, P. (2006). Activation of the Y1 receptor by neuropeptide Y regulates the growth of prostate cancer cells. *Endocrinology*, 147(3), 1466-1473.

4. Ruscica, M., Dozio, E., Motta, M., & Magni, P. (2007). Relevance of the neuropeptide Y system in the biology of cancer progression. *Current topics in medicinal chemistry*, 7(17), 1682-1691.
5. Lee, E. W., Michalkiewicz, M., Kitlinska, J., Kalezic, I., Switalska, H., Yoo, P., & et al. (2003). Neuropeptide Y induces ischemic angiogenesis and restores function of ischemic skeletal muscles. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1853-1862.
6. Zukowska-Grojec, Z., Karwatowska-Prokopczuk, E., Rose, W., Rone, J., Movafagh, S., Ji, H., & et al. (1998). Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circulation research*, 83(2), 187-195.
7. Kitlinska, J., Lee, E. W., Movafagh, S., Pons, J., & Zukowska, Z. (2002). Neuropeptide Y-induced angiogenesis in aging. *Peptides*, 23(1), 71-77.
8. Ruscica, M., Dozio, E., Motta, M., & Magni, P. (2007). Modulatory Actions of Neuropeptide Y on Prostate Cancer Growth: Role of MAP Kinase/ERK 1/2 Activatio. In *Advances in Molecular Oncology* (pp. 96-100). Springer, Boston, MA.
9. Magni, P., & Motta, M. (2001). Expression of neuropeptide Y receptors in human prostate cancer cells. *Annals of oncology*, 12, S27-S29.
10. Cheng, Y., Tang, X. Y., Li, Y. X., Zhao, D. D., Cao, Q. H., Wu, H. X., & et al. (2019). Depression-induced neuropeptide Y secretion promotes prostate cancer growth by recruiting myeloid cells. *Clinical Cancer Research*, 25(8), 2621-2632.
11. Liu, A. J., Furusato, B., Ravindranath, L., Chen, Y. M., Srikantan, V., Mcleod, D. G., & et al. (2007). Quantitative analysis of a panel of gene expression in prostate cancer—with emphasis on NPY expression analysis. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 8(12), 853-859.
12. Alshalalfa, M., Nguyen, P. L., Beltran, H., Chen, W. S., Davicioni, E., Zhao, S. G., & et al. (2019). Transcriptomic and clinical characterization of neuropeptide Y expression in localized and metastatic prostate cancer: identification of novel prostate cancer subtype with clinical implications. *European urology oncology*, 2(4), 405-412.
13. Ueda, K., Tatsuguchi, A., Saichi, N., Toyama, A., Tamura, K., Furihata, M., & et al. (2013). Plasma low-molecular-weight proteome profiling identified neuropeptide-Y as a prostate cancer biomarker polypeptide. *Journal of proteome research*, 12(10), 4497-4506.

Declaration

This study was presented as a poster (only abstract) at the 27th National Biochemistry Congress in Antalya, on 03-06 November, 2015.

CHAPTER 17

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Novel Materials in Prosthodontics: Resin Matrix Ceramics
(Beyza Ünalın Değirmenci)**

Novel Materials in Prosthodontics: Resin Matrix Ceramics

Beyza Ünalın Değirmenci¹

¹*Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics
E-mail:beyzaunalan@hotmail.com*

1. Introduction

There has been an increasing interest in all-ceramic systems due to metal corrosion in metal-supported ceramics, allergic reactions to metal, gray reflection in restoration, and failures in porcelain-metal substructure bonding. With technological development in all-ceramic systems, there has been a critical increase in aesthetic expectations. One of the significant criteria in aesthetic success is to provide a perfect color match between natural teeth and restoration. The biggest failure in ceramic veneers is the separation of the core from the ceramics and fracture. The use of monolithic glass-ceramic systems has yielded more satisfactory results. Nowadays, there have been important developments, especially in Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing (CAD/CAM) technology, leading to better aesthetic possibilities in the field of dentistry in inlays, onlays, laminate veneers, crowns, and bridges.

One of the materials currently used by dentistry is hybrid blocks. Hybrid blocks have some chemical and mechanical advantages over porcelain blocks used in computer-aided manufacturing and design. One of the most important of these advantages is that they have elastic modulus similar to dental tissue and are repairable. Hybrid ceramics have been a solution to many disadvantages of all-ceramic systems. These new generation ceramics are preferred for the manufacturing of a wide variety of fixed prostheses (inlays, onlays, veneers, single crowns without metal support, and short anterior bridges).

With new generation ceramic-polymer hybrid restorative materials, prosthetic restorations are manufactured in a single milling step, and the polishing process can be completed with mechanical polishing procedures. Hybrid blocks are still widely used today. However, studies have concentrated on achieving more efficient laboratory and clinical results and further expanding the indication framework.

2. Development of Resin Matrix Ceramics

Recent developments on CAD/CAM blocks have been focused on particularly new polymerization modalities, different compositions, and innovative microstructures (Coldea et al., 2013). The usage areas of CAD/CAM ceramic materials used in the production of restorations have increased in recent years (Elsaka, 2014; Stawarczyk et al., 2015). These materials have certain advantages such as advanced mechanical properties, long service life, and high optical and aesthetic properties (Nagaş et al., 2016). Despite these advantages, problems are encountered in removing all-ceramic restorations for repair due to their brittle structure (Lauvahutanon et al., 2014; Nguyen et al., 2014). For these reasons, resin-based composite CAD/CAM blocks, which can be repaired in the mouth, have started to be used. With the improvements in the CAD/CAM technology, the positive properties of composite resin and ceramic materials have been combined and resin-based ceramics have been manufactured (Spitznagel et al., 2016). It has been shown that these ceramic/polymer materials are less brittle, can be processed more easily, and have a better marginal adaptation (Spitznagel et al., 2014).

CAD/CAM blocks have recently been introduced as revolutionary, industrially manufacturable, high-performance materials in the world of indirect restorations. Although ceramic-based CAD/CAM blocks are aesthetically pleasing and fracture- and abrasion-resistant, they create an abrasive effect on natural antagonist teeth (Coldea et al., 2013). Studies have shown that not all of the monomers that form the main structure of conventional composite resins are converted into polymers as a result of the polymerization reaction. This ratio was found to be 50-60% in conventional resin composites (Knobloch et al., 1999). In dental laboratories, on the other hand, this rate was around 70-80% (Bausch et al., 1981, Lovell et al., 1999). The polymerization of CAD/CAM reinforced machinable resin matrix composites is carried out under high pressure and heat (Nguyen et al., 2012, Mainjot et al., 2016). At these materials, conversion rate of monomers into polymers is higher than 90-95% (Knobloch et al., 1999). To improve physical, mechanical, chemical, and aesthetic properties, materials with ceramic properties were added to resin-based composite blocks, and new generation resin-based ceramic hybrid blocks with better physical and mechanical properties that adapt better to the dental tissue began to be produced (Coldea et al., 2013). Compared to handmade materials, CAD/CAM blocks are more homogeneous, free from imperfections, and more reliable. Unlike direct composites that need plasticity for restoration, they allow the filler volume content to be increased (Giordano, 2006). CAD/CAM hybrid materials have been compared with direct and indirect composites in terms of strengths and weaknesses, and new polymerization

modes used for CAD/CAM blocks have been shown to increase significantly the degree of conversion when compared with light-cured composites. Developed industrial processes also allow for the augmentation of the restorative material content and the realization of more homogeneous structures. Also, due to the different monomer compositions and increased degree of conversion, CAD/CAM blocks are advantageous based on monomer release and toxicity. Recently manufactured CAD/CAM blocks are not photopolymerized with high-performance industrial polymerization processes and do not contain any bisphenol A–glycidyl methacrylate (Nguyen et al., 2012). As a result, hybrid CAD/CAM blocks, like lithium disilicate reinforced- glass ceramics, can now be used on natural teeth and implant restorations.

Resin matrix ceramics are polymers containing porcelain, glass, ceramic, and glass-ceramic. Resin block materials are composites containing hybrid, nano-hybrid, and nano-filler, manufactured under higher temperature and pressure than standard parameters (Nguyen et al., 2016). These materials are polymer-infiltrated ceramic (VITA Enamic, VITA Zahnfabrik) containing resin (25% by volume) and nanoceramic (75% by volume), hybrid nanoceramic in composite resin structure filled with nanoparticles (Cerasmart, GC Dental Products) and resin nano-ceramic (Coltene, Lava Ultimate, Brilliant Crios) (Acar et al., 2016).

“Hybrid ceramic” is defined as perplexing name that neither refers to material science notions nor reflects the biomechanical properties of materials. In deed, even if the the filler size or composition is not the same, these new composite blocks are all dispersed filler materials with a UDMA-based matrix, which is high translucency polymerized (HT) (Awada and Nathanson, 2015). The fact that they are softer than ceramics facilitates the production and repair processes. In addition, they have superior physical and optical properties than indirect resin composites (Elsaka, 2014). Resin matrix hybrid ceramics include ceramic materials with organic matrix particles. Given the traditional definition of ceramics, the presence of an organic matrix would theoretically be considered a criterion in the classification of these materials by authors. However, resin-matrix ceramics are being included in the new classification because the American Dental Association (ADA) Code on Dental Procedures and Nomenclature defines the term ceramic as “fired, pressed, milled or polished materials containing predominantly inorganic refractory compounds.” Therefore, the materials presented in this class are included in this category because they are composed of refractory inorganic compounds, irrespective of the presence of a less predominant organic phase. Manufacturers suggest a wide range of indications for these ceramic like materials in prosthodontics and restorative dentistry. Despite controversies

over the classification, resin matrix ceramics are constantly being developed. Ceramics in this group have some advantages over traditional ceramics: (1) easy to mill and adjust than glass-matrix ceramics and polycrystalline ceramics, (2) having more closely simulates the elastic modulus of the dentin when comparing to traditional ceramics, (3) facilitating repair and modification with composite resin. Despite substantial variations in the compositions of resin-matrix ceramics, they are specifically formulated for CAD/CAM (Gracis et al., 2015). These new-generation hybrid blocks are still widely used; studies have been focused on increasing their clinical and laboratory success and expanding their range of indications. There are two different types of hybrid ceramics in the market: polymer-infiltrated ceramic network material and resin nano-ceramic material (Stawarczyk et al., 2015). The finishing and polishing of these restorations can be completed during a single session without using a porcelain furnace (Fasbinder and Neiva, 2016). Studies have shown the effect of finishing and polishing procedures on the color of the materials and surface roughness (Fasbinder and Neiva 2016, Özarslan et al., 2016).

3. Classification of Resin Matrix Ceramics

Depending on their inorganic components, resin matrix ceramics are examined in the following 3 categories (Gracis et al., 2015).

- 1) Resin nano-ceramics,
- 2) Glass-ceramics in a resin interpenetrating matrix,
- 3) Zirconia-silica ceramics in a resin interpenetrating matrix.

3.1. Resin nano-ceramics

They consist of highly cured resin matrix-reinforced with nano-ceramic particles approximately %80 by weight. The combination of discrete silica nanoparticles, zirconia nanoparticles, zirconia-silica nanoclusters which reduces the interstitial spacing of the fillers and enable nanoceramic content highly (Gracis et al., 2015). These fillers may be composed of polycrystalline ceramic, conventional ceramic, or both of ceramic and zirconia (Lambert et al., 2017). The elastic modulus of nanoceramic material is 10-20 Gpa, and since this value is close to the elastic modulus of dentin, it has been stated that it absorbs more stress compared to ceramics. The tensile strength is 204 MPa, which is close to that of lithium disilicate-reinforced blocks but higher than those of feldspathic, leucite, and composite blocks (Zhang et al., 2013). The degree of abrasion is around 2-10 microns per year. It is stated that nanoceramics with high shock absorption properties are more successful in on-implant restorations than ceramics. Compared to glass-ceramics, nanoceramics cause much less abrasion on the antagonist teeth (Raigrodski,

2004).

They are indicated in veneers, inlays-onlays, single crowns and short bridge construction in anterior and posterior regions (Lambert et al., 2017). Examples of this group include Lava Ultimate (3M ESPE), Cerasmart (GC), Brilliant Crios (Coltene).

3.2 Glass-Ceramics In a Resin Interpenetrating Matrix

This group ceramics typically consist of a dual-network structure:

- A) Feldspathic ceramic network
- B) Polymer network

These materials are also called double-network hybrid (Dirxen, 2013). The specific composition of the ceramic particles is SiO_3 (%58-63), Al_2O_3 (%20-23), Na_2O (%9-11), K_2O (%4- 6), B_2O_3 (%0,5-2), and Zr_2O and CaO (less than %1). The polymer network is composed of triethylene glycol dimethacrylate and urethane Dimethacrylate (Gracis et al., 2015). The ceramic network, which is contained at a high rate in its structure, is strengthened with a polymer network. Thus, the blocks show the properties of ceramic and composite materials. The polymer network (14% by weight and 25% by volume) consists of surface-modified polymethylmethacrylate (PMMA). Thanks to the polymer network structure, the problem of crack propagation is reduced compared to all-ceramics. They are used in crown restorations, especially due to their high loading capacity in the posterior region (Raigrodski, 2004). Examples of this group include Enamic (Vita Zahnfabrik), Shofu block HC (Shofu).

3.3 Zirconia-Silica Ceramics in a Resin Interpenetrating Matrix

These materials consist of different organic matrices such as zirconium silicate, silica powder, triethylene glycol dimethacrylate (TEG-DMA), urethane Dimethacrylate (UDMA), pigments, and inorganic content comprising more than % 60 by weight. Examples of this group include the MZ100 block and Paradigm MZ-100 block (3M-ESPE) (Gracis et al., 2015).

4. References

1. Acar O, Yilmaz B, Altintas SH, Chandrasekaran I, Johnston WM. Color stainability of CAD/CAM and nanocomposite resin materials. J Prosthet Dent 2016, 115(1):71-5.

2. Awada A, Nathanson D. Mechanical properties of resin-ceramic CAD/CAM restorative materials. *J Prosthet Dent* 2015, 114(4):587-93.
3. Bausch JR, Delange C, Davidson CL. The influence of temperature on some physical properties of dental composites. *Journal of Oral Rehabilitation* 1981, 8(4):309-17.
4. Coldea A, Swain MV, Thiel N. Mechanical properties of polymer-infiltrated-ceramic-network materials. *Dent Mater* 2013, 29(4):419-26.
5. Elsaka SE. Bond strength of novel CAD/CAM restorative materials to self-adhesive resin cement: the effect of surface treatments. *J Adhes Dent* 2014, 16(6):531-40.
6. Fasbinder DJ, Neiva GF. Surface Evaluation of Polishing Techniques for New Resilient CAD/CAM Restorative Materials. *J Esthet Restor Dent* 2016, 28(1):56-66.
7. Giordano R. Materials for chairside CAD/CAM-produced restorations. *J Am Dent Assoc* 2006, 137 Suppl:14s-21s.
8. Gracis S, Thompson VP, Ferencz JL, Silva NR, Bonfante EA. A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *Int J Prosthodont* 2015, 28(3):227-35.
9. Knobloch LA, Kerby RE, Seghi R, van Putten M. Two-body wear resistance and degree of conversion of laboratory-processed composite materials. *Int J Prosthodont* 1999, 12(5):432-8.
10. Lambert H, Durand JC, Jacquot B, Fages M. Dental biomaterials for chairside CAD/CAM: State of the art. *J Adv Prosthodont* 2017, 9(6):486-95.
11. Lauvahutanon S, Takahashi H, Shiozawa M, Iwasaki N, Asakawa Y, Oki M, Finger WJ, Arksornnukit M. Mechanical properties of composite resin blocks for CAD/CAM. *Dent Mater J* 2014, 33(5):705-10.
12. Lovell LG, Newman SM, Bowman CN. The effects of light intensity, temperature, and comonomer composition on the polymerization behavior of dimethacrylate dental resins. *J Dent Res* 1999, 78(8):1469-76.
13. Mainjot AK, Dupont NM, Oudkerk JC, Dewael TY, Sadoun MJ. From Artisanal to CAD-CAM Blocks: State of the Art of Indirect Composites. *J Dent Res* 2016, 95(5):487-95.

14. Nagaş IÇ, Eğılmez F, Ergün G, Vallittu P, Lassila L. The effect of different surface treatments on light transmittance of nano-hybrid and polymer-infiltrated ceramics. *Acta Odontologica Turcica* 2016, 34(3):98-103.
15. Nguyen JF, Migonney V, Ruse ND, Sadoun M. Resin composite blocks via high-pressure high-temperature polymerization. *Dent Mater* 2012, 28(5):529-34.
16. Nguyen JF, Ruse D, Phan AC, Sadoun MJ. High-temperature-pressure polymerized resin-infiltrated ceramic networks. *J Dent Res* 2014, 93(1):62-7.
17. Özarslan MM, Büyükkaplan U, Barutçigil Ç, Arslan M, Türker N, Barutçigil K. Effects of different surface finishing procedures on the change in surface roughness and color of a polymer infiltrated ceramic network material. *J Adv Prosthodont* 2016, 8(1):16-20.
18. Raigrodski AJ. Contemporary materials and technologies for all-ceramic fixed partial dentures: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 2004, 92(6):557-62.
19. Spitznagel FA, Horvath SD, Guess PC, Blatz MB. Resin bond to indirect composite and new ceramic/polymer materials: a review of the literature. *J Esthet Restor Dent* 2014, 26(6):382-93.
20. Spitznagel FA, Vuck A, Gierthmühlen PC, Blatz MB, Horvath SD. Adhesive Bonding to Hybrid Materials: An Overview of Materials and Recommendations. *Compend Contin Educ Dent* 2016, 37(9):630-7.
21. Stawarczyk B, Liebermann A, Eichberger M, Güth JF. Evaluation of mechanical and optical behavior of current esthetic dental restorative CAD/CAM composites. *J Mech Behav Biomed Mater* 2015, 55:1-11.
22. Zhang Y, Lee JJ, Srikanth R, Lawn BR. Edge chipping and flexural resistance of monolithic ceramics. *Dent Mater* 2013, 29(12):1201-8.

CHAPTER 18

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Disinfection Methods in Prosthetic Dentistry (Beyza Ünalın
Değirmenci, Ribaz Tahsin Hayas Kakai)**

Disinfection Methods in Prosthetic Dentistry

Beyza Ünalın Değirmenci¹, Ribaz Tahsin Hayas Kakai²

¹Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics
E-mail:beyzaunalan@hotmail.com

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD.
E-mail:ribazkakai88@gmail.com

1. Introduction

A porous prosthetic tissue surface with food debris is an ideal incubator for species such as *Candida albicans* (*C.albicans*) (Acosta-Torres et al., 2011). *C.albicans* is found commensally in the oral cavity of healthy individuals with a rate of 45-65% (Farah, 2010). In patients using prosthesis, *Candida* prevalence reaches 60-100% and can lead to opportunistic infections. It reduces the flow of oxygen and saliva to the tissue under the prosthesis, and as a result, a local acidic and anaerobic microenvironment is formed, leading to excessive yeast growth (Salerno et al., 2011; Zomorodian et al., 2011). It is called prosthetic stomatitis (Gendreau & Loewy, 2011)

According to the American Association of Prosthodontists' guidelines published with the care of complete dentures (Felton et al., 2011), the biofilm mass decreases with regular brushing of the prosthesis, but does not affect *Candida* spp. colonization (Panzeri et al., 2009). For patients with limited dexterity and/or a visual impairment, auxiliary chemical methods are required in cleaning prostheses.

Antiseptics, antibiotics, oxidizing agents, herbal extracts, and enzymes are applied to control plaque formation (Mandel, 1988). An ideal prosthesis disinfection procedure should be practical, economical, safe, fast and easy to apply (Pinto de Campos et al., 2009). Chemical methods are regarded as the most effective method in preventing *C.albicans* infection and prosthetic biofilm formation (Felton et al., 2011). Chlorhexidine and glutaraldehyde are antiseptic and disinfectant agents effective against gram-positive and gram-negative bacteria, viruses, fungi and mycobacteria (Fraise, 2002). Hypochlorite solutions are very effective in cleaning dentures, but they can cause damage dentures (Felton et al., 2011). Denture cleaners are generally harmless and aim to reduce the biofilm load on dentures. Still, neither chemical methods nor brushing alone are acquired as an effective antiseptic-germicidal solution in denture cleaning (Ferreira et al., 2009).

Rohrer and Bulard proposed for the first time in 1985 that prosthesis disinfection could be done effectively using microwave energy (Rohrer and Bulan, 1985). Today, in addition to the methods used in prosthesis cleaning,

microwave energy is also accepted as an inexpensive alternative for disinfection of prostheses (Campanha et al., 2007) and effectively eliminates prosthetic-based microorganisms (Silva et al., 2012). Besides, the microwave energy disinfection method is recommended as an alternative to chemical solutions since it does not cause *C.albicans* resistance, does not induce changes in the colour and odour of the dental prosthesis, does not have an expiration date, and is not allergic (Banting & Hill, 2001).

Ozone therapy with very high biocompatibility is a promising option in dentistry. Ozone used in gas or ozone therapy prevents the plaque formation and has antimicrobial, immunostimulant and analgesic activity (Pardeep et al., 2017).

2. Disinfection in Prosthetic Dentistry

2.1 Disinfection of Removable Dentures

Prostheses can be contaminated due to the contact of the materials and tools utilised in the production and repair of the prosthesis with the hands of healthcare personnel or laboratory workers. However, contamination can sometimes result from the patients. During pregnancy, the infected prosthesis may contaminate the hands of healthcare workers or laboratory personnel (Akan, 2015). These microorganisms can infect prostheses of several patients in the laboratory environment. Consequently, contamination should be prevented in any case. Thus, appropriate sterilization and disinfection procedures should be performed. The American Dental Association and the International Dental Association recommend that prostheses be left in disinfectant solutions for at least 10 hours to ensure effective sterilization and disinfection (Council on Prosthetic Services and Dental Laboratory Relations, 1985; Federation Dentaire Internationale, 1987; Akan 2015). However, the British Dental Association has declared that a 3-hour period will be sufficient (British Dental Association, 2000; Akan, 2015).

There are two types of cleaning applications with proven effectiveness for removable dentures. These are mechanical and chemical cleaning methods (Akşit et al., 1995; Akan, 2015).

2.2 Disinfection of Fixed Dentures

Disinfection of fixed dentures is done with chemical disinfectants and autoclaves (Porto et al., 2006). It is declared that various disinfection methods and solutions affect the surface properties of prostheses. Therefore, it is crucial to select the appropriate disinfection method and solution according to the properties of the material applied (Litonjua, 2012). In a study estimating the surface roughness of the ceramic after prosthesis

disinfection and sterilization, it was said that 2% glutaraldehyde or sterilization with autoclave did not cause any change on the ceramic surface (Porto et al., 2006).

Aesthetic appearance is a significant factor in prosthetic applications. Since the colour of the prosthesis is directly associated with this appearance, it must have a natural look and colour and have optical features related to natural tooth structure (Akan, 2015). Hence, it is sought that disinfection methods and solutions do not affect the optical properties of the prosthesis. In their study on this subject, Ma et al. evaluated the effects of chemical disinfectants on the surface properties and colour of fixed crown materials (Mavd, 1999; Akan, 2015). As a result of comparisons made with various chemical substances, it has been revealed that the optical properties of these materials change. However, there is no effect on the surface properties of dicor and feldspathic porcelain. However, these colour changes were not clinically significant (Ma et al., 1999; Akan, 2015).

2.3 Mechanical Methods in Denture Cleaning

Mechanical cleaning can be performed with brushing, ultrasonic devices or microwave ovens (Dikbaş et al., 2005; Akan, 2015). Although microwave ovens are a mechanical cleaning method, they have started to replace chemical cleaning methods in recent years, because microwave ovens do not need to use a particular environment, they do not have an expiration period and are effective against *C.albicans* (Dikbaş et al., 2005; Nirale et al., 2012). Brushing and ultrasonic devices clean the plaques and debris on the prosthesis. However, adequate disinfection cannot be achieved with this process. Thus, complete disinfection is aimed by adding disinfectant solutions to ultrasonic devices (Budtz-Jorgensen, 1979; Akan, 2015).

2.3.1 Brushing:

Toothbrushes can be applied for cleaning dentures. However, prosthetic brushes specifically produced for cleaning prostheses are more effective. The daily cleaning of the prosthesis is about brushing the prosthesis under tap water with soap or toothpaste (Land et al., 2003; de Souza; 2009). Studies show that the surface stains and plaques are removed by brushing the prosthesis in this way (Budtz-Jorgensen, 1979; Chamberlain et al., 1985; de Souza, 2009). Still, the ability to remove the stain is also related to the smoking state of the patients. However, it has been stated that, when brushing is performed for 20 minutes, plaques accumulated in the prosthesis can be removed (Chamberlain et al., 1985; de Souza, 2009). de Souza et al. stated that, by brushing the prosthesis, the plaques could be removed, and the aerobic and anaerobic microbial load can be reduced (de Souza; 2009).

Brondani et al. concluded that manual cleaning was still the most effective method in controlling fungal infections and denture-related stomatitis (Brondani et al., 2012). In patients with prosthetic stomatitis, the tissue under the base plaque should be brushed together with the prosthesis.

2.3.2 Usage of Ultrasonic Devices:

Ultrasonic devices alone are not effective in removing prosthetic plaques (Akan, 2015). These devices do not lessen the number of microorganisms. Therefore, disinfectant solutions should be added to ultrasonic devices. These devices effectively clean tartar that develops on prostheses (Budtz-Jorgensen, 1979; Ghalichebaf et al., 1982; Akan, 2015). The cleaning method performed with ultrasound devices does not damage the surfaces of the prostheses. The vibration effect of the device displaces microorganisms, and disinfectants destroy these microorganisms. These low-cost devices can be preferred in physically restricted, physically disabled, or paralyzed patients (Raab et al., 1991; Akan, 2015).

Scientific researches reveal that mechanical cleaning methods applied in cleaning prostheses are superior to others in specific aspects. Therefore, some methods may need to be implemented in combination or sequentially for effective disinfection (Akan, 2015).

2.4 Chemical Methods in Denture Cleaning

Alkalic peroxides, alkaline hypochlorites, and dilute acids are used for chemical cleaning of prostheses (Akşit et al., 1995; Akan, 2015). Chemical agents affect microorganisms in various ways. These effects can be listed as follows (Nikawa et al., 1999; Akan, 2015):

- Germicidal effect
- Removing stuck cells
- Bacteriolytic and candidalytic effect
- Bacterial reducing effect
- Intercellular adhesion reducing effect

Although the agents applied in chemical methods are used under the manufacturers' recommendations, they can sometimes be ineffective on microorganisms (Drake et al., 1992; Akan, 2015).

2.4.1 Chemical Cleaners Used in Disinfection of Dentures

Many studies evaluate several chemical cleaners' effectiveness for prostheses' disinfection in literature (Çetiner, 2007). Although these studies have shown the advantages of some chemical cleaners over each other, there

is still no consensus on an ideal cleaner. Chemical cleaners that are extensively used today can be listed as follows (Akan, 2015):

- 1- Alkaline peroxides
- 2- Alkaline hypochlorites
- 3- Dilute acids
- 4- Disinfectants
- 5- Enzymes
- 6- Ozone

Below, commonly applied chemical cleaners are discussed according to their properties, and disinfection efficiencies are considered due to comparative studies in the literature.

Alkaline Peroxides: These products produced in powder form or effervescent tablets contain substances such as sodium perborate or percarbonate, which have an oxygen-removing effect, and alkaline detergents such as trisodium phosphate, which reduce the surface tension. These solutions micro-mechanically clean the dirt that is lightly attached to the surface with the oxygen bubbles they remove (Budtz-Jorgensen, 1979; Peracini et al., 2016). Thus, peroxide cleaners are very effective on the newly formed plaque or stains that have not yet adhered to the surface adequately. If they are used from the beginning for cleaning a new prosthesis, they ensure the removal of mucin and food residues. Their effectiveness is limited in large-diameter plaques that adhere well to the surface (Duyck et al., 2013). Abelson (1981), who studied the cleaning effect of alkaline peroxides, discovered that these products could remove only 30% of the plaques on the tissues and the tooth surface. Adequate efficiency cannot be achieved by immersing the prostheses in alkaline peroxide for 15-30 minutes. Therefore, most prostheses should be kept in chemical solutions for at least a few hours or overnight (Augsburger and Elahi, 1982; Felton et al., 2011). The effectiveness of alkaline peroxides may decrease related to their shelf life. Therefore, attention should be paid to the shelf life of the products to be applied.

Alkaline hypochlorites: Alkaline hypochlorites, which remove dyes, dissolve the mucin layer and other organic structures. In this way, they show bactericidal and fungicidal effects. They do not melt the tartar formed (Peracini et al., 2016). However, they prevent the formation of tartar as they dissolve the organic matrix that prepares the ground for the formation of tartar. In addition to these acknowledged effects, tea stain removal effects on prostheses are discussed in some studies (Jagger et al., 2002; Felton et al., 2011). It has an extensive spectrum effect on various microorganisms, including spores. Studies have revealed that 5 minutes of contact with 25% sodium hypochlorite for 5 minutes is effective on all microorganisms, and this method has the most effective bactericidal and fungicidal effects (Rudd et al., 1984; Rassoto, 2011). Similarly, it has been proved that complete

disinfection is achieved after four minutes of contact with sodium hypochlorite at 1/10 concentration (Bell et al., 1989; Rassoto, 2011). Nevertheless, weaker concentrations require more extended contact.

In studies, with 5% sodium hypochlorite, *C. albicans* and *Streptococcus mutans* (*Str. mutans*) infections, prosthesis biofilm, and prosthetic stomatitis regressed (Barnabe et al., 2004; Gleiznys et al., 2015). Besides its bactericidal result, its whitening effect on prosthetic base materials has also been demonstrated. Thus, it should be kept in 1-2.5% solutions for 2-3 minutes (Şahmalı et al., 1988; Peracini et al., 2016). Some studies have shown that they bleach acrylic prostheses (Budtz-Jorgensen, 1979; Felton et al., 2011).

The effect of hypochlorites is excellent in removing the plaques accumulated on the prostheses. However, if used continuously, they cause corrosion and darkening in the prosthesis's metal part. Therefore, it is not recommended to be used in prostheses with metal components (Davi et al., 2012).

Studies show the positive effects of sodium hypochlorite, which has a low price, and studies address its disadvantages in various aspects. In one study, the smell and taste of sodium hypochlorite were found disturbing by patients. It has also been reported that it can damage clothes and hands (Abelson, 1981; Kastner, 1983; Felton et al., 2011).

Dilute acids: These products attack the organic phosphate part of the calculus deposits and are very effective on stubborn stains. Dilute acids can be used for stains resistant to peroxide type cleaners. Usually they are in the form of 25% solutions of hypochlorous acid (Felton et al., 2011). Besides, concentrations of 15-25% of phosphoric acid can be applied alone or in addition to hydrochloric acid cleaners (Budtz-Jorgensen, 1979; Felton et al., 2011). 5% acetic acid and benzoic acid, known as vinegar, are examples of dilute acids. Acid cleaners in solution form can be in liquid or paste form. These products, which are applied with a brush, sponge, or special tools, are preferred to dissolve excess calculus accumulation. Still, caution should be exercised due to the corrosion effect on prosthesis's metal parts (Davi et al., 2012).

Since dilute acids damage eyes, skin, and clothing, care should be taken to handle and store them (Budtz-Jorgensen, 1979.; Felton et al., 2011).

Disinfectants: Various disinfectant solutions are used for cleaning prostheses. These solutions include potassium permanganate, 2% glutaraldehyde, chlorine dioxide, and chlorhexidine gluconate. It has been reported that a 2-in-1 glutaraldehyde solution, a highly effective disinfectant on microorganisms, provides effective disinfection in 10 minutes (Kastner, 1983; Felton et al., 2011). As a result of the studies comparing the disinfectant effects of sodium hypochlorite and chlorine dioxide, it was determined that the bactericidal effect of chlorine dioxide was more

pronounced than sodium hypochlorite (Bell et al., 1989; Uludamar et al., 2011). Studies examining the effectiveness of disinfectants on *Candida albicans* have revealed chlorhexidine gluconate's effect on this issue. (Budtz-Jorgensen, 1972; de Souza et al., 2009). It has been revealed that 0.2% of chlorhexidine gluconate heals inflammatory tissues under the prosthesis and can be an effective disinfectant applied for prostheses. According to the other studies showing the disinfectant effect of chlorhexidine gluconate on prostheses, it was reported that a concentration of 4% had a bactericidal effect (Kastner, 1983; Felton et al., 2011). It was stated that bacterial plaques in prostheses left in chlorhexidine gluconate solution for a few minutes decreased significantly, and mucosal healing was observed in patients with prosthetic stomatitis (Olsen; 1975; Felton et al., 2011). Yet, it was declared that the infection recurred after treatment.

Enzymes: Enzymatic solutions used in the disinfection of prostheses involve enzymes such as papain, mutase, and amylase. Enzyme-containing cleansers act by breaking down glycoprotein, mucoprotein, and mucopolysaccharides in bacterial plaque. Organic materials in dentures can be removed with enzymes. Inorganic deposits can also be removed by adding EDTA to these solutions. Some studies have revealed the effects of enzymatic cleaners on microorganisms (Okoto, 1985; Felton et al., 2011). Nevertheless, some studies argue that there is no significant difference between an enzyme and non-enzyme cleaners in fungicidal activity (Nakamoto et al., 1991; Felton et al., 2011).

Ozone: Ozone application has also been added to mechanical and chemical disinfection methods in recent years (Akan, 2015). With very strong sterilization and deodorizing feature, Ozone provides sterilization by damaging the membrane structure and cell wall of bacteria. It has been determined that prostheses treated with ozone for ten minutes provide adequate cleaning (Murakami et al., 1996; Akan 2015). It has been stated that the gaseous form of ozone is more effective than the liquid form for the disinfection of prostheses.

2.5 Microwave use in the disinfection of dentures:

Microwave ovens are effective in cleaning prostheses (Nikawa, 1999; Akan, 2015). It has been reported that prostheses infected with *C. albicans* were disinfected within 6 minutes using a microwave oven. It was reported that the sterilization of the prostheses kept in 0.02% and 0.0125% sodium hypochlorite solution for 8 hours, practiced within the scope of the same research, was less successful than the microwave application. It was observed in the study that microwave energy did not remove non-living microorganisms from the prosthesis. Therefore, additional ultrasonic cleaning or brushing is recommended (Webb et al., 1998; Akan, 2015).

3. References

1. Abelson DC. Denture plaque and denture cleansers. *J Prosthet Dent* 1981, 45(4):376-9.
2. Acosta-Torres LS, López-Marín LM, Núñez-Anita RE, Hernández-Padrón G, Castaño VM. Biocompatible Metal-Oxide Nanoparticles: Nanotechnology Improvement of Conventional Prosthetic Acrylic Resins. *Journal of Nanomaterials* 2011, 2011:941561.
3. Akan E, Çölgeçen Ö, Meşe İT. Protetik Malzemelerin Sterilizasyonu ve Dezenfeksiyonu. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2015, 36(3):105-14.
4. Akşit K, Nakipoğlu Y, Mandalı G, Günel G, Gürler B. DİŞ PROTEZ TEMİZLİK ÜRÜNLERİNİN BAKTERİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2015, 25(1):47-53.
5. Banting DW, Hill SA. Microwave disinfection of dentures for the treatment of oral candidiasis. *Spec Care Dentist* 2001, 21(1):4-8.
6. Barnabé W, de Mendonça Neto T, Pimenta FC, Pegoraro LF, Sclararo JM. Efficacy of sodium hypochlorite and coconut soap used as disinfecting agents in the reduction of denture stomatitis, *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *J Oral Rehabil* 2004, 31(5):453-9.
7. Bell JA, Brockmann SL, Feil P, Sackuvich DA. The effectiveness of two disinfectants on denture base acrylic resin with an organic load. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 1989, 61(5):580-3.
8. Brondani MA, Samim F, Feng H. A conventional microwave oven for denture cleaning: a critical review. *Gerodontology* 2012, 29(2):e6-15.
9. Budtz-Jørgensen E, Løe H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis. *European Journal of Oral Sciences* 1972, 80(6):457-64.
10. Campanha NH, Pavarina AC, Brunetti IL, Vergani CE, Machado AL, Spolidorio DM. *Candida albicans* inactivation and cell membrane integrity damage by microwave irradiation. *Mycoses* 2007, 50(2):140-7.

11. Campos MAPd, Kochenborger Cu, Silva DFd, Teixeira E, Sadami R, Shinkai A. Effect of repeated microwave disinfection on surface roughness and baseplate adaptation of denture resins polymerized by different techniques Efeito da desinfecção repetida por microondas sobre rugosidade superficial e adaptação de bases de resinas polimerizadas por diferentes técnicas. 2009; 2009.
12. Chamberlain BB, Bernier SH, Bloem TJ, Razzoog ME. Denture plaque control and inflammation in the edentulous patient. *J Prosthet Dent* 1985, 54(1):78-81.
13. Davi LR, Felipucci DN, de Souza RF, Bezzon OL, Lovato-Silva CH, Pagnano VO, Paranhos Hde F. Effect of denture cleansers on metal ion release and surface roughness of denture base materials. *Braz Dent J* 2012, 23(4):387-93.
14. de Souza RF, de Freitas Oliveira Paranhos H, Lovato da Silva CH, Abu-Naba'a L, Fedorowicz Z, Gurgan CA. Interventions for cleaning dentures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (4):Cd007395.
15. Dikba   İ, K  ksal T. Hareketli protezlerin temizlenmesinde ve dezenfeksiyonunda kullanılan maddeler ve yöntemler. *Hacettepe Di  hek Fak Derg* 2005, 29:16-27.
16. Drake D, Wells J, Ettinger R. Efficacy of denture cleansing agents in an in vitro bacteria-yeast colonization model. *Int J Prosthodont* 1992, 5(3):214-20.
17. Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. *J Dent* 2013, 41(12):1281-9.
18. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Aust Dent J* 2010, 55 Suppl 1:48-54.
19. Felton D, Cooper L, Duqum I, Minsley G, Guckes A, Haug S, Meredith P, Solie C, Avery D, Deal Chandler N. Evidence-based guidelines for the care and maintenance of complete dentures: a publication of the American College of Prosthodontists. *J Prosthodont* 2011, 20 Suppl 1:S1-s12.
20. Ferreira MA, Pereira-Cenci T, Rodrigues de Vasconcelos LM, Rodrigues-Garcia RC, Del Bel Cury AA. Efficacy of denture cleansers on denture liners contaminated with *Candida* species. *Clin Oral Investig* 2009, 13(2):237-42.
21. Fraise AP. Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. *J Appl Microbiol* 2002, 92 Suppl:158s-62s.

22. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont* 2011, 20(4):251-60.
23. Ghalichebaf M, Graser GN, Zander HA. The efficacy of denture-cleansing agents. *J Prosthet Dent* 1982, 48(5):515-20.
24. Gleiznys A, Zdanavičienė E, Žilinskas J. *Candida albicans* importance to denture wearers. A literature review. *Stomatologija* 2015, 17(2):54-66.
25. Jagger DC, Al-Akham L, Harrison A, Rees JS. The effectiveness of seven denture cleansers on tea stain removal from PMMA acrylic resin. *Int J Prosthodont* 2002, 15(6):549-52.
26. Kastner C, Svare CW, Scandrett FR, Kerber PE, Taylor TD, Semler HE. Effects of chemical denture cleaners on the flexibility of cast clasps. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 1983, 50(4):473-9.
27. Land N, Mombelli A, Attström R. Dental plaque and calculus. İçinde: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Lindhe J, Karring T ve Lang N, 4 baskı. Copenhagen V, Denmark: Blackwell Publishing Company; 2003; 81-105.
28. Litonjua LA, Cabanilla LL, Abbott LJ. Plaque formation and marginal gingivitis associated with restorative materials. *Compend Contin Educ Dent* 2012, 33(1):e6-10.
29. Ma T, Johnson GH, Gordon GE. Effects of chemical disinfectants on surface characteristics and color of three fixed prosthodontic crown materials. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 1999, 82(5):600-7.
30. Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* 1988, 15(8):488-98.
31. Murakami H, Sakuma S, Nakamura K, Ito Y, Hattori M, Asai A, Noguchi T, Maeda H, Kameyama Y, Kimura Y, Nagao T, Kawai T, Hasegawa J. Disinfection of removable dentures using ozone. *Dent Mater J* 1996, 15(2):220-5.
32. Nakamoto K, Tamamoto M, Hamada T. Evaluation of denture cleansers with and without enzymes against *Candida albicans*. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 1991, 66(6):792-5.
33. Nikawa H, Hamada T, Yamashiro H, Kumagai H. A review of in vitro and in vivo methods to evaluate the efficacy of denture cleansers. *Int J Prosthodont* 1999, 12(2):153-9.

34. Nikawa H, Jin C, Hamada T, Makihiro S, Polyzois G. *Candida albicans* growth on thermal cycled materials for maxillofacial prostheses in vitro. *Journal of Oral Rehabilitation* 2001, 28(8):755-65.
35. Nirale RM, Thombre R, Kubasad G. Comparative evaluation of sodium hypochlorite and microwave disinfection on dimensional stability of denture bases. *J Adv Prosthodont* 2012, 4(1):24-9.
36. Panzeri H, Lara EH, Paranhos Hde F, Lovato da Silva CH, de Souza RF, de Souza Gugelmin MC, Tirapelli C, Cruz PC, de Andrade IM. In vitro and clinical evaluation of specific dentifrices for complete denture hygiene. *Gerodontology* 2009, 26(1):26-33.
37. Pardeep S, Kirtika S, Neha S, Nidhi D. Review of ozone and its role in prosthodontics. *Sch. J. Dent. Sci.* 2017, 4:226-32.
38. Peracini A, Regis RR, Souza RF, Pagnano VO, Silva CH, Paranhos HF. Alkaline Peroxides Versus Sodium Hypochlorite for Removing Denture Biofilm: a Crossover Randomized Trial. *Braz Dent J* 2016, 27(6):700-4.
39. Porto VC, Balsalobre R, Pegoraro LF, Valle AL. Surface roughness analysis of ceramic systems after disinfection and sterilization procedures. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2015, 5(16):963-6.
40. Raab FJ, Taylor CA, Bucher JA, Mann BL. Scanning electron microscopic examination of ultrasonic and effervescent methods of surface contaminant removal from complete dentures. *J Prosthet Dent* 1991, 65(2):255-8.
41. Rohrer MD, Bulard RA. Microwave sterilization. *The Journal of the American Dental Association* 1985, 110(2):194-8.
42. Rossato MB, Unfer B, May LG, Braun KO. Analysis of the effectiveness of different hygiene procedures used in dental prostheses. *Oral Health Prev Dent* 2011, 9(3):221-7.
43. Rudd RW, Senia ES, McCleskey FK, Adams ED, Jr. Sterilization of complete dentures with sodium hypochlorite. *J Prosthet Dent* 1984, 51(3):318-21.
44. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, Guida A, Petrucci M, Serpico R. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011, 16(2):e139-43.

45. Silva MM, Mima EG, Colombo AL, Sanitá PV, Jorge JH, Massucato EM, Vergani CE. Comparison of denture microwave disinfection and conventional antifungal therapy in the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012, 114(4):469-79.
46. Tamamoto M, Hamada T, Miyake Y, Suganaka H. Ability of enzymes to remove *Candida*. *J Prosthet Dent* 1985, 53(2):214-6.
47. Uludamar A, Özyeşil AG, Ozkan YK. Clinical and microbiological efficacy of three different treatment methods in the management of denture stomatitis. *Gerodontology* 2011, 28(2):104-10.
48. Webb BC, Thomas CJ, Harty DW, Willcox MD. Effectiveness of two methods of denture sterilization. *J Oral Rehabil* 1998, 25(6):416-23.
49. Zomorodian K, Haghighi NN, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, Sedaghat F, Vosoghi M. Assessment of *Candida* species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. *Med Mycol* 2011, 49(2):208-11.

CHAPTER 19

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Böbrek Transplantasyonunun Erken ve Geç Dönem Cerrahi
Komplikasyonları (Melih Can Gül)**

Böbrek Transplantasyonunun Erken ve Geç Dönem Cerrahi Komplikasyonları

Melih Can Gül¹

¹Afyonkarahisar Emirdağ Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
E-mail: melihcan6537@hotmail.com

1.Giriş

Son dönem böbrek yetmezliğinin altın standart tedavisi renal transplantasyondur. Hastaların diyaliz yöntemlerini aktif bir şekilde kullanabilmelerine karşın son zamanlarda Siklosporin , OKT3 gibi ilaçların ve cerrahi tekniklerin geliştirilmesi greft böbreğin beklenen fonksiyonel süresini uzatmıştır (1). Donör ve alıcı arasında HLA doku tiplendirmelerinin sayesinde dünya genelinde kayıt ve kordinasyon ağı daha da sistematik bir hale gelmiş ve nakil için hasta seçimi ile organ uyumunun tespiti gitgide kolaylaşmıştır (2) .

Böbrek nakli operasyonundan sonra hastaların yakından izlenmesi, gelişen komplikasyonların erken tanınip tedavi edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonların önceden öngörülebilmesi için gerekli önlemlerin alınması transplantasyonun başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir (3).

Transplantasyon sonrası greftin nonfonksiyone hale gelmesinin en önemli sebebi rejeksiyon olmakla birlikte erken dönem komplikasyonlar uzun dönem başarıyı etkileyen yegâne faktörlerdir. Kanama, hematoma, renal arter ve ven trombozu, peritransplant koleksiyon ile apseler en çok bilinen böbrek nakli sonrası erken dönem cerrahi komplikasyonlardır (4).

Geç dönem komplikasyonlar transplant cerrahisi sonrası 3 aylık periyottan sonra görülen komplikasyonlar olup sıklıkla immünsüpresyon tedavisi zemininde gelişen cerrahi dışı nedenlerden kaynaklanmaktadır. Cerrahi ile ilişkili problemlerin başlıcaları : Üretral stenoz, reflü, renal arter stenozu, lenfositel, batin içi yapıklıklar ve fıtıklar olup sıklıkla ürolojik komplikasyonlar olarak adlandırılırlar (5).

2. Erken ve Geç Dönem Cerrahi Komplikasyonlar

2.1. Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlar

2.1.1. Kanama ve Hematom

Renal transplantasyon sonrası kanamaların görülme sıklığı %2 olup çoğunlukla postop ilk 48 saat içerisinde görülür. Etyolojisinde yetersiz hemostaz , trombosit bozukluğu ve ilaç kullanımı suçlanmaktadır (6). Hilustaki arteriyol kanamalar kendini sınırlarken major kanamadan şüphelenilirse hastanın hemodinamisi yakından takip edilmeli ve gereğinde

operasyon loju hızlıca tekrardan eksplere edilmelidir. Operasyon sonrası kanama ve hematoma asemptomatik seyredebileceği gibi hemodinamik bozukluk ya da oligüri ile prezente olabilir. Büyük kanamalarda hemoglobin ve hemotokrit düşüşü ile dreni mevcut hastalarda dren vasfı ve debisi kanama ya da hematoma hakkında fikir verici olur (7). Radyolojik olarak kanamanın değerdendirilmesi açısından ilk seçenek ultrasonografi (USG) olmalıdır. Erken dönem renal perfüzyon açısından ise Doppler bakı önem arz etmektedir. Bununla birlikte kanama ya da hematoma alanının boyutu ile eşlik edem koleksiyonun değerdendirilmesi için Bilgisayarlı tomografi (BT) en iyi yoldur (8). Hastanın aralıksız sıvı tedavisi altında monitörizasyonu ile birlikte Hemoglobin değerdinin 8.0 g/dL nin altında seyretdemesi major bir kanamanın göstergesi olabilir ve cerrahi girişim haricindeki yöntemler genellikle başarısızdır. Ancak son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki anemi tablosu nedeniyle hastanın nakil öncesi hemoglobin değerdleri gözden geçirilmelidir. Cerrahi kararı verildi ise cerrahi sırasında önce greft hilusu ile karın duvarındaki kas tabakaları titizlikle eksplere edilmelidir (9).

2.1.2. Renal Arter Trombozu

Renal arter trombozu nadir görülen fakat greft böbreğın kaybıyla sonuçlanan ciddi bir komplikasyondur. Ameliyat sonrası ilk saatlerde ortaya çıkan böbrek fonksiyon bozukluğu arter trombozu olabileceğini akla getirir (10). Multifaktöriyel bu durum çoğunlukla cerrahi nedenlerle ilişkilidir. Vasküler İntimanın yırtılması , arter diseksiyonu , arterin kinking yapması ya da hilus düzeyindeki torsiyon başlıca sebepler olarak sayılabilir. Arteriyel ya da venöz tromboz greftin kollateral kanlanması olmaması nedeniyle anüri veya oligüri ile seyretden bir klinik gösterir ve vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir. Ağrısız anüri üretral bir tıkanıklık yoksa aksi ispat edilene kadar renal arter trombozu lehine değerdendirilmelidir (11). Renkli Doppler USG, nakil böbreğın kanlanmasının yeterliliğini ve rezistif indeksinin değerdendirmesine olanak sağlayan kolay ve ulaşılabilir bir yöntemdir. Akut dönemde tedavi yaklaşımlı açısından literatürde trombektomi ve buna benzer yöntemler bildirilmiş olsa da renal arter trombozu genellikle greftin cerrahi olarak çıkarılmasıyla sonuçlanmaktadır. Preop yapılacak antikoagulan profilaksi ilgili komplikasyonun oluşmasını önlemek için bir seçenek olarak kabul edilebilir (8,12).

2.1.3. Renal Ven Trombozu

Sıklıkla böbrek naklini takip eden ilk bir hafta içerisinde ve literatürde % 5 sıklıkta görülen renal ven trombozunun nihai neticeside arter trombozu ile benzer şekilde greft kaybı ile sonuçlanır. Nakil sonrası aspirin kullanımı ile büyük ölçüde önlenilmektedir (13). Yüksek iliak akım

nedeniyle arter trombozuna göre akut dönemde çok nadir görülür. Sebebinin sıklıkla teknik problemler oluşturmakta olup renal venin yanlış açılması ve anastomoz darlığı en sık sebeplerindendir. Geç başlangıçlı vakalar rekürren membranöz nefropati ya da glomerülonefrit ile ilişkilendirilmektedir (14). Greft konjesyonuna sekonder operasyon lojunda ağrı ve hassasiyet ile birlikte oligüri veya anüri klinik tabloya eşlik eder. Tanıda renkli doppler USG yine ilk seçenektir. Greft böbrekte venöz akım azalmış ya da kaybolmuştur. Erken dönemde cerrahi sonuçlar bir miktar başarılı görünse de uzun dönemde inatçı hipertansiyon ve renal trombüs zemininde greft böbrekte yetmezlik tablosu görülebilmektedir (15,16).

2.1.4. Peritransplant Koleksiyon ve Apse

Peritransplant sıvı koleksiyonları böbrek nakli yapılan hastaların yaklaşık olarak yarısında görülmektedir. Koleksiyonların kaynağı genellikle ürinomlar, hematomlar, lenfositlerdir ve bunların zemininde apse gelişebilir. Boyutları ve progresyon durumlarına göre klinik açıdan takip ve tedavisi stratejisi değişmektedir (17). Erken postoperatif dönemdeki hiler koleksiyonlar kendiliğinden regrese olmaktadır. Subakut dönemdeki boyut artışı gösteren koleksiyonlar idrar kaçağı, apse veya vasküler yaralanmanın göstergesi olabilir (18). Koleksiyonlar erken dönemde teşhis ve tedavi edilmese alıcının immünsüpresyon tedavisi altında olması nedeniyle koleksiyonun apseleştiği dönemde tanı konulması daha da güçleşebilir. Bununla birlikte bu tarz koleksiyonların kendine özgü radyolojik bulguları olmayıp kesin teşhis için girişimsel aspirasyonla birlikte laboratuvar analizi gerekmektedir (2,19).

2.2. Geç Dönem Cerrahi Komplikasyonlar

2.2.1. Üretral stenoz

Geç dönem komplikasyonların başında gelen üretral stenoz varlığında böbrek kaliksleri ve pelvik düzeyde genişlemiş bir radyolojik görüntü ile genellikle laboratuvar incelemede kreatinin düzeyi yüksek saptanır. Bu stenozlar transplantların %5'inde oluşur ve transplantasyon sonrasındaki 1 ila 10 yıl arasında ortaya çıkabilir (20). Yüksek hacimli mesaneye sekonder üreter dilatasyonu ile uygunsuz cerrahi tekniğe bağlı üretrovezikal stenoz üretral stenozun başlıca sebeplerindendir. Transüretral ya da perkütan endoskopik girişimlerin başarılı olduğuna dair literatürde birçok yayın mevcuttur. Özellikle distal stenozlarda tedavi başarı şansı daha yüksektir (21,22). Perkütan girişimlerin başarısızlığında üretro-üretoral anastomoz gibi açık cerrahi yöntemler akılda tutulmalıdır (23). Greft organ hazırlanırken üreterin etrafındaki yağlı dokunun korunması ve üreterin iyi kanlanması , anastomozun yeterli genişlikte olması ile anastomoz sırasında çift J-stent

kullanılması nakil sonrası oluşabilecek üretral stenozun önüne geçilmesi için altın standart önlemlerdir (24).

2.2.2. Reflü

Akut piyelonefrit nadiren görülen bir posttransplant komplikasyon iken reflü ise çok daha yaygın bir kronik komplikasyondur. Reflünün varlığı Üreteroneosistostomi anastomozunda kullanılan teknik ile direkt olarak ilişkili olup %30 ila %80 görülme sıklığı gibi geniş bir yelpazede kendine yer bulmaktadır (25,26). Tabloya piyelonefrit eşlik ederse reflü daha kompleks hale gelmektedir. Hastanın doğal üreterinde reflü görülüyorsa üretero-üreteral anastomoz tedavi için ilk seçenektir. Nakil cerrahisi sırasında submukozal tünelin 3-4 cm şeklinde hazırlanması ve postoperatif alt üriner sistem infeksiyonları açısından dikkatli olunması reflüyü engellemek için alınabilecek önlemlerdendir (5,27).

2.2.3. Renal Arter Stenozu

Literatürde Posttransplant Renal arter stenoz sıklığı %10'dur. Tanıda Doppler USG ve arteriografi kullanılır. Nakil sonrası arteriyel hipertansiyon ile kreatin yüksekliği varlığında invazif ve non-invazif radyolojik yöntemler stenoz tanısı konulmasında önemli bir destekleyici rol üstlenir (28). Birçok hasta medikal olarak tedavi olabilmekle birlikte stenoz %70'in üzerindeyse girişimsel işlemlere ihtiyaç duyulur (29). Lümen içi dilatasyonlar distal stenozlarda oldukça başarılıdır. Anastomoza başlamadan önce böbreğin fossaya yerleştirilmesi ile damar intimasının incelenip gerektiğinde damar duvarında düzenleme yapılması ve bununla birlikte anastomozun sıkı veya dar olmasından kaçınılması renal arter stenozunun önlenmesi için yapılabilecek önlemlerdendir (30,31).

2.2.4. Lenfösel

İliak damarlarda lenfostaza veya transplant böbreğin lenf salgılamasına ikincil olarak ortaya çıkar. Damar ya da üriner yapılara bası oluşturmadıkça tedavi gerektirmez. Gerektiğinde açık yada kapalı yöntemle epiploplastikle marsupializasyon yapılabilir (32). Önlem açısından cerrahi sırasında açık kalacağı düşünülen lenfatiklerin bağlanması ve peritonda drenaj açısından bir miktar açıklık sağlanması postop lenfösel oluşma ihtimalini azaltacaktır (33,34).

2.2.5. Batın İçi Yapışıklıklar ve Fıtıklar

Böbrek Nakli sonrası kısa ve uzun dönem takiplerde gastrointestinal problemlerle karşılaşılabilir. Batın içinde oluşabilecek yapışıklıklar ve

herniler allogreftin intraperitoneal ya da ekstraperitoneal yerleştirilmesiyle ilişkilidir (35). Peritoneal kavite ile ilişkili cerrahilerde yapıklık ihtimali artmaktadır. Peritoneal açıklıktan ince barsak herniasyonu barsaklarla birlikte transplante böbreğin kendisinde bir dizi probleme yol açabilir (36). Üreterin obturator bölgede fıtıklaşması ise idrar obstruksiyonuna neden olabilir (37).

Referanslar

1. Tomasz, W., & Piotr, S. (2003). A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Annals of transplantation*, 8(2), 47.
2. Akbar, S. A., Jafri, S. Z. H., Amendola, M. A., Madrazo, B. L., Salem, R., & Bis, K. G. (2005). Complications of renal transplantation. *Radiographics*, 25(5), 1335-1356.
3. Böbrek Transplantasyonunda Erken Ve Geç Dönem Komplikasyonlar Yrd. Doç. Dr. Dilek Ç. Antalya 2015. <http://www.ndthd.org.tr/images/bobrek-transplantasyonunda-erken-ve-gec-donem-komplikasyonlar.pdf> (Son erişim tarihi: 25 Kasım 2020).
4. Dr. Acar, T., Süleyman U. Ç. Posttransplant Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlar. Editör Prof. Dr. Aydın T. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri Ankara, Türk Nefroloji Derneği 2016:83-90.
5. Mundy AR, Podesta ML, Bewick M et al. The urological complications of 1000 renal transplants. *Br J Urol* 1981; 53: 397.
6. Hashimoto Y, Nagano S, Oshima S: Surgical complications in kidney transplantation: experience from 1200 transplants performed over 20 years at six hospitals in central Japan. *Transplant Proc* 28:1465, 1996.
7. Osman, Y., Shokeir, A., Ali-El-Dein, B., Tantawy, M., Wafa, E. W., EL-DEIN, A. B. S., & Ghoneim, M. A. (2003). Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *The Journal of urology*, 169(3), 859-862.
8. Taylor, K. J., Morse, S. S., Rigsby, C. M., Bia, M., & Schiff, M. (1987). Vascular complications in renal allografts: detection with duplex Doppler US. *Radiology*, 162(1), 31-38.
9. Jordan, M. L., Cook, G. T., & Cardella, C. J. (1982). Ten years of experience with vascular complications in renal transplantation. *The Journal of urology*, 128(4), 689-692.

10. Zilinska, Z., Chrastina, M., Trebaticky, B., Breza Jr, J., Slobodnik, L., Breza, Klepanec, A. (2010). Vascular complications after renal transplantation. *Bratisl Lek Listy*, 111(11), 586-9.
11. Mazzucchi, E., Souza, A. A., Nahas, W. C., Antonopoulos, I. M., Piovesan, A. C., & Arap, S. (2005). Surgical complications after renal transplantation in grafts with multiple arteries. *International braz j urol*, 31(2), 125-130.
12. Bennett, L. N., Voegeli, D. R., Crummy, A. B., McDermott, J. C., Jensen, S. R., & Sollinger, H. W. (1986). Urologic complications following renal transplantation: role of interventional radiologic procedures. *Radiology*, 160(2), 531-536.
13. Giustacchini, P., et al. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2002. p. 2126-2127.
14. Josephson, M. A., Spargo, B., Hollandsworth, D., & Thistlethwaite, J. R. (1994). The recurrence of recurrent membranous glomerulopathy in a renal transplant recipient: case report and literature review. *American journal of kidney diseases*, 24(5), 873-878.
15. Duckett, T., Bretan, P. N., Cochran, S. T., Rajfer, J., & Rosenthal, J. T. (1991). Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *The Journal of urology*, 146(2 Part 1), 403-406.
16. Aktas, S., et al. Analysis of vascular complications after renal transplantation. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2011. p. 557-561.
17. Pozniak MA, Dodd GD, Kelcz F. Ultrasonographic evaluation of renal transplantation. *Radiol Clin North Am*1992; 30: 1053–1066.
18. Richard III, Howard M. Perirenal transplant fluid collections. In: *Seminars in interventional radiology*. Thieme Medical Publishers, 2004. p. 235.
19. Silver T, Campbell D, Wicks J, et al. Peritransplant fluid collections. *Radiology*1981; 138: 145–151.
20. Kinnaert P, Hall M, Janssen F, Vereerstraeten P, Toussaint C, Van Geertruyden J. Ureteral stenosis after kidney transplantation: true incidence and long-term followup after surgical correction. *J Urol* 1985;133:17–20.

21. Jones JW, Hunter DW, Matas AJ. Percutaneous treatment of ureteral strictures after renal transplantation. *Transplantation* 1993;55:1193–1195.
22. Oosterhof GO, Hoitsma AJ, Debruyne FM. Antegrade percutaneous dilation of ureteral strictures after kidney transplantation. *Transpl Int* 1989;2:36–39.
23. Stroom SB, Novick AC, Steinmuller DR, Zelch MG, Risius B, Geisinger MA. Long-term efficacy of ureteral dilation for transplant ureteral stenosis. *J Urol* 1988;140:32–35.
24. Kälble, T., Lucan, M., Nicita, G., Sells, R., Revilla, F. B., & Wiesel, M. (2005). EAU guidelines on renal transplantation. *European urology*, 47(2), 156-166.
25. Mastrosimone S, Pignata G, Maresca MC, Calconi G, Rabassini A, Butini R, Fandella A, Di Falco G, Chiara G, Caldato C, et al. Clinical significance of vesicoureteral reflux after kidney. *Clin Nephrol* 1993;40:38–45.
26. Nghiem DD, Goldman MH, Mendez GP, Lee HM. Significance of vesicoureteral reflux in renal transplantation. *Urology* 1981;18:542–545.
27. Latchamsetty KC, Mital D, Jensik S, Coogan CL. Use of collagen injections for vesicoureteral reflux in transplanted kidneys. *Transplant Proc* 2003; 35: 1378.
28. Sankari, B. R., Geisinger, M., Zelch, M., Brouhard, B., Cunningham, R., & Novick, A. C. (1996). Post-transplant renal artery stenosis: impact of therapy on long-term kidney function and blood pressure control. *The Journal of urology*, 155(6), 1860-1864.
29. Dimitroulis, D., et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2009. p. 1609-1614.
30. Fervenza, F. C., Lafayette, R. A., Alfrey, E. J., & Petersen, J. (1998). Renal artery stenosis in kidney transplants. *American journal of kidney diseases*, 31(1), 142-148.
31. Fung LC, McLorie GA, Khoury AE, Churchill BM. Donor aortic cuff reduces the rate of anastomotic arterial stenosis in pediatric renal transplantation. *J Urol* 1995;154:909–913.

32. Tie ML, Rao MM, Russell C, Burapa K. Transperitoneal guide-wire or drainage catheter placement for guidance of laparoscopic marsupialization of lymphocoeles post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1038–1041.
33. Duepre HJ, Fornara P, Lewejohann JC, Hoyer J, Bruch HP, Schiedeck TH. Laparoscopic treatment of lymphoceles in patients after renal transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:375–379.
34. Ratner LE, Bender JS. A novel approach to the drainage of loculated perirenal allograft lymphoceles. Dual scope laparoscopy. *Transplantation* 1994;58:961–964.
35. Tanabek, Takahashi K, Kawaguchi H, et al. Surgical complications of pediatric kidney transplantation: a single center experience with the extraperitoneal technique. *J Urol* 1998; 160: 1212–1215.
36. Karakayali H, Emiroglu R, Sevmis S, et al. Postoperative surgical complications in renal transplant recipients: one center's experience. *Transplant Proc* 2001; 33: 2683–2684.
37. Weingarten K, D'Agostino H, Dunn J, et al. Obturator herniation of the ureter in a renal transplant recipient causing hydronephrosis: perioperative percutaneous management. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 939–941.

CHAPTER 20

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Occlusion Indicators in Prosthodontics (Murat
Eskitaşcioğlu)**

Occlusion Indicators in Prosthodontics

Murat Eskitaşcioğlu¹

¹*Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics
E-mail: drdtmurat@yahoo.com.tr*

1. Introduction

Occlusion, as a general definition, is the contact between the opposing surfaces of the teeth in the lower and upper jaws. In other words, it is the position formed by the lower row of teeth with the upper row of teeth in the state of being closed (Hobo et al., 1990).

Ideal occlusion can be defined as an occlusion that is compatible with the stomatognathic system, provides efficient mastication and good esthetics without causing abnormalities in physiological functions (Hobo et al., 1990). Hobo and Guichet reported that ideal occlusion occurs in the position of maximum intercuspation when condyles are in centric relation (Ozpinar et al., 1995).

Since the authors cannot make a decision by themselves regarding the classifications, it is up to the readers or researchers to form the classifications. An uncertainty is caused by the fact that there is not a definition regarding whether the non-working side has occlusal contact or not in the Glossary of Prosthodontic Terms (2005) when describing the occlusion types (Francová et al., 2015). In studies examining occlusion types of individuals with natural teeth, differences were observed between non-working side contacts in right or left lateral movements. Even this situation caused the formation of a separate classification (Rinchuse and Sassouni, 1982; Al-Nimri et al., 2010).

In prosthodontics, it is quite important to evaluate occlusion with occlusal indicators and finalize the treatment after this phase in terms of the success of both mobile and fixed prosthodontics and the long duration of the treatment.

2. Occlusal Indicators in Prosthodontics

Occlusal indicators are materials used for the determination and identification of occlusal contacts. The clarity of these indicators is essential

for occlusal compliance and occlusal therapy. Both qualitative and quantitative methods are used to evaluate occlusal relations (Schelb et al., 1985).

Qualitative methods;

- Occlusion waxes,
- Articulating papers,
- Metallized polyester films,
- Occlusion paints,
- Occlusion sprays,
- Flexible strip materials,
- Anterior jig,
- Woelfel Leaf Gauge.

Quantitative methods;

- Photo-occlusion method,
- and T-scan occlusion analysis method (Dawson, 1974; Halperin et al., 1982; Millstein, 1983; Hoffmann and Eismann, 1984; Reiber et al., 1989).

In the use of qualitative methods, only the localizations of the occlusal contact points can be determined, but the order and intensity of these contacts cannot be evaluated. The intensity of the contacts may be related to the darkness of the marks in contact, but this is not an exact criterion for evaluation (Saracoglu and Ozpinar, 2002). Among the quantitative methods used in the evaluation of occlusal relations, T-scan and photo-occlusion systems are distinctive in sequencing contacts and determining their intensity (Bottger and Borgstedt, 1989; Dawson, 1989).

2.1. T-Scan Occlusal Analysis Device

The stomatognathic system is an extremely complex system that consists of teeth and supporting tissues, mastication and masticatory muscles, temporomandibular joint (TMJ), ligaments and neurovascular network, and in this system, functions such as chewing, speech, swallowing, and respiration are performed (Dawson, 1989).

These elements forming the stomatognathic system are in harmony under normal conditions. Disruption of this harmony causes some problems which

are called craniomandibular disorders (McNeill, 1993; Carlsson and Magnusson, 1999). In this system, there is a certain tolerance for functional variables. When factors such as occlusal interferences exceed this tolerance, structural changes occur in tissues starting with the unit with the lowest tolerance (Okeson, 1998). Occlusal irregularity and occlusal interferences are the main factors affecting the function of the stomatognathic system (Mongini, 1984). The primary occlusal contacts that initiate pathological processes in the masticatory system are called occlusal interferences (Ash and Ramfjord, 1995; Okeson, 1998). These occlusal interferences cause stress in the stomatognathic system by leading to deviations in jaw movements and an unbalanced distribution of forces on teeth. If the tissues in the system cannot resist or adapt to these stresses, dysfunctions such as decreasing function, spasm, feeling of fatigue, bruxism, and muscle hyperactivity occur (Gerber and Steinhardt, 1990).

The entire masticatory system, accordingly the TMJ, is affected by occlusal irregularities. Depending on the size of this effect, TMJ disorders (TMD) may occur (Ciancaglini et al., 2003; Dodic et al., 2009; Marklund and Wanman, 2010). Occlusion is introduced as one of the main factors in the multifactorial etiology of TMD (McNamara et al., 1995). Occlusal contact pattern has a significant effect on masticatory muscle activity (Miralles et al., 1988; Manns et al., 1989). As a result of malocclusion caused by disturbance of physiological occlusion, spasm in masticatory muscles, reflective head, neck and shoulder pains, tooth fracture, luxation and migration as well as tooth wear, and periodontal tissue destruction may occur besides pain, which is the most common symptom (Mongini, 1984). It was reported that slightly high contacts between teeth may trigger masticatory muscle pain in some individuals (Ingervall and Carlsson, 1982; Rugh et al., 1984; Sheikholeslam et al., 1993). Masticatory system disorders are as complex as the system itself. Although there are numerous treatment options, it cannot certainly be stated that they are always applicable to every patient. Effective treatment starts with knowing the dysfunction and its etiology well (Okeson, 1998). While some researchers recommend irreversible occlusal adjustments for the treatment or prevention of TMD (Dodic et al., 2009), some researchers do not recommend them (Koh and Robinson, 2003; Rinchuse and McMin, 2006; Michelotti and Iodice, 2010). There are also studies indicating that the elimination of occlusal interferences does not significantly change TMD symptoms (Goodman et al., 1976; Forssell et al., 1986; Tsolka et al., 1992). Although occlusion was previously believed to be a major factor in the development of TMD, this belief has not been so popular recently. In order to diagnose these disorders, the anatomy of the region should be known well (Okeson, 1998; Bumann and Lotzman, 2002).

Occlusal indicators (articulating paper, occlusion waxes, foil, and silk strips) used in the diagnosis of occlusal irregularities are materials that present qualitative values. On the other hand, the T-scan device presents quantitative values, and in some studies conducted by using the T-scan device, a significant relation was observed between TMD and occlusion (Wang and Yin, 2012). Only contact areas are observed with occlusal indicators among qualitative methods. However, in addition to the contact areas, the magnitude of these contacts can also be observed with the T-scan device. While occlusal indicators are affected by oral fluids, T-scan is not affected, and it is not easily deformed (Eskitascioglu and Tugan, 2015).

T-scan III is a quite useful device with its improved software and device itself as well as its thinned and stabilized sensor. T-scan I was developed in 1987 and T-scan II was developed in 1998. T-scan III, which is currently in use, was introduced to the market by Tekscan company (Tekscan Inc, South Boston, USA) in 2006 with a USB plug-in recorder and a new computer program (Windows T-scan III Occlusal Analysis System). T-scan is a clinical appliance that shows real-time occlusal contacts and the pressure level at the time of the contact. This diagnostic device, which is compatible with Microsoft Windows (Microsoft Corp. USA), requires a computer with a standard Intel processor (minimum Pentium 4) and a minimum of one-gigabyte ram (Eskitascioglu and Tugan, 2015).

Device:

- Foil/sensor (100 microns thick and there are approximately 1300 sensor points that can detect even the smallest force);
- Bite fork (with small and large options);
- It consists of a handle and software.

A record of the patient whose occlusal analysis will be performed is created; following the personal identity information, the existing restorations and missing teeth are entered into the system, the mesiodistal width of central teeth is entered in the relevant field in the software, and the other teeth widths are automatically assigned by the software. Then a new scan area is opened, and after the patient is positioned, the notch on the bite fork is placed between the two maxillary central incisors. After the sensor is adjusted by instructing the patient to make opening and closing movements in a few centric relation positions, the patient's measurement is performed in a comfortable position (Figure 2). The recording is started by pressing the record button just before the measurement is performed. While the measurement is being performed, the patient is instructed to close his/her jaw in the centric relation position and then asked to clench his/her teeth so that

maximum intercuspation is created. If necessary, the patient is instructed to perform lateral and protrusive movements during this recording, and then the record is completed. The same patient can be recorded 10-15 times with the same sensor as long as it is not deformed. The new recording screen can be opened through the software or from the button on the handle (Eskitascioglu and Tugan, 2015).

The software automatically projects the Force/Time curve and 2D and 3D graphics of the recording on the screen. Force value in percentages and right/left arch occlusal force balance distribution over the maximum value in any time period from the first contact moment to the end of the recording can be seen in the Force/Time curve. The force is displayed with the black line on the Force/Time curve, and the force relation of the right and left arch in percentages is displayed with green (left arch) and red (right arch) lines. In the example of 'Figure 3', the relation between the right-left arch (red-green line) can be observed almost in the same way despite the change in the amount of force in the occlusal recording of the patient. The buttons seen at the lower left of the visual belong to the player of the occlusal recording taken in the form of a video.

Localizations of force in the jaw are displayed with columns of different sizes and colors in the 3D graphic according to the amount of force. These values corresponding to the magnitude of the amount of force in percentages are displayed in the graphic with the length of the columns and the colors varying from dark blue to pink.

The distribution of the occlusal force is displayed in color and numerical values in percentages in the 2D graphic. In addition, the right/left arch force distribution in percentages and the path followed by the center of the force applied by the individual are presented in this graphic (Eskitascioglu and Tugan, 2015).

The T-scan system is considered an essential tool for clinicians by means of occlusal evaluation and data analysis in the time mode (Maness et al., 1987; Olivieri et al., 1998). T-scan has brought along many advantages through these data. The T-scan device records the occlusal change from the first contact to the last contact. Accordingly, occlusal interferences and primary contacts can be observed. Chronic occlusal contacts that can cause periodontal or tooth losses especially in the long term can be detected. It can be used in the removal or control of primary contacts in implant-supported restoration following the implant applications (Eskitascioglu and Tugan, 2015).

The distribution of the occlusal force of the patient is shown in percentages. Real-time time/force curve is presented at the bottom, 3D graphic on the top right, and 2D graphic on the top left.

Occlusal adjustment is of great importance following prosthetic rehabilitation. Intraoral force balances should be reviewed after the treatment is completed in the articulator (Calıkkocaoglu, 2010). At this point, the loss or failure of the tooth, implant, or restoration will be avoided by preventing occlusal interferences. Not only the interferences in the vertical direction, but also protrusive and lateral interferences can be observed through the T-scan, and it can be used to adjust the bilateral balance in order to balance the force that will be transmitted to the TMJ.

T-scan is a system that allows the measurement of occlusal contact data. When the patient bites the sensor correctly, it enables the occlusion to turn into data on the screen. Parameters such as occlusion time, the exact contact time of teeth, and their occlusal forces are determined in this system. It was reported that this system has great potential as a clinical tool in the diagnosis and treatment of occlusion irregularities due to its accuracy in determining tooth contacts. The only factor required here is the patient biting the sensor strongly (Garcia Cartagena et al., 1997).

3. References

1. Hobo S, Ichida E, Garcia L (1990). *Osseointegration and Occlusal Rehabilitation*, Quintessence Publishing Company, Tokyo.
2. Özpınar B, Toksavul S, Ulusoy M, Özer H (1995). Doğal dişli genç bireylerde karşılıklı çene ilişkileri ile oklüzyon türleri arasındaki ilginin araştırılması, *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 16, 1, 18-22.
3. Francová K, Eber M, Zapletalová J (2015). Functional occlusal patterns during lateral excursions in young adults, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 113, 6, 571-577.
4. Rinchuse D, Sassouni V (1982). An evaluation of eccentric occlusal contacts in orthodontically treated subjects, *American Journal Of Orthodontics*, 82, 3, 251-256.
5. Al-Nimri K, Bataineh A, Abo-Farha S (2010). Functional occlusal patterns and their relationship to static occlusion, *The Angle Orthodontist*, 80, 1, 65-71.

6. Schelb E, Kaiser D, Brukl C (1985). Thickness and marking characteristics of occlusal registration strips, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 54, 1, 122-126.
7. Dawson PE (1974). *Evaluation, Diagnosis and Treatment of Occlusal Problems*, Mosby, St. Louis.
8. Halperin GC, Halperin AR, Norling BK (1982). Thickness, strength, and plastic deformation of occlusal registration strips, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 48, 5, 575-578.
9. Millstein PL (1983). An evaluation of occlusal contact marking indicators: a descriptive, qualitative method, *Quintessence International, Dental Digest*, 14, 8, 813- 836.
10. Hoffmann F, Eismann D (1984). Overall surface area of occlusal contacts in static occlusion in dental models, *Zahn, Mund und Kieferheilkunde mit Zentralblatt*, 72, 8, 795-802.
11. Reiber T, Fuhr K, Hartmann H, Leicher D (1989). Recording pattern of occlusal indicators. I. Influence of indicator thickness, pressure, and surface morphology, *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 44, 2, 90-93.
12. Saraçoğlu A, Özpınar B (2002). In vivo and in vitro evaluation of occlusal indicator sensitivity, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 88, 5, 522-526.
13. Bottger H, Borgstedt T (1989). Computer-supported analysis of occlusion using T-Scan system; First report, *ZWR*, 98, 7, 584-585.
14. Dawson PE (1989). *Evaluation, Diagnosis and Treatment of Occlusal Problems*, 2nd Ed. Mosby, St. Louis.
15. McNeill C (1993). *Temporomandibular Disorders: Guidelines for Classification, Assessment and Management*, 1st Ed. Quintessence Pub. Company, Chicago.
16. Carlsson G, Magnusson T (1999). *Management of Temporomandibular Disorders in the General Practise*. Quintessence Publishing Company, Chicago.
17. Okeson J (1998). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*, 4th Ed. Mosby-Year Book, St. Louis.
18. Mongini F (1984). *The Stomatognathic System: Function, Dysfunction and Rehabilitation*, Quintessence Publishing Company, Chicago.

19. Ash MM, Ramfjord S (1995). Occlusion, 4th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
20. Gerber A, Steinhardt G (1990). Dental Occlusion and The Temporomandibular Joint. Quintessence Pub. Company, Chicago.
21. Ciancaglini R, Gherlone E, Radaelli G (2003). Unilateral temporomandibular disorder and asymmetry of occlusal contacts, *Journal of Prosthetic Dentistry*, 89, 2, 180-185.
22. Marklund S, Wanman A (2010). Risk factors associated with incidence and persistence of signs and symptoms of temporomandibular disorders, *Acta Odontologica Scandinavica*, 68, 5, 289-299.
23. McNamara J, Seligman D, Okeson J (1995). Occlusion, orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review, *Journal of Orofacial Pain*, 9, 1, 73-90.
24. Miralles R, Manns A, Pasini C (1988). Influence of different centric functions on electromyographic activity of elevator muscles, *Cranio*, 6, 1, 26-33.
25. Manns A, Miralles R, Valdivia J, Bull R (1989). Influence of variation in anteroposterior occlusal contacts on electromyographic activity, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 61, 5, 617-623.
26. Ingervall B, Carlsson G (1982). Masticatory muscle activity before and after elimination of balancing side occlusal interference, *Journal of Oral Rehabilitation*, 9, 3, 183-192.
27. Rugh J, Barghi N, Drago C (1984). Experimental occlusal discrepancies and nocturnal bruxism, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 51, 4, 548-553.
28. Sheikholeslam A, Holmgren K, Riise C (1993). Therapeutic effects of the plane occlusal splint on signs and symptoms of craniomandibular disorders in patients with nocturnal bruxism, *Journal of Oral Rehabilitation*, 20, 5, 473-482.
29. Dodic S, Sinobad V, Obradovic-Djuricic K, Medic V (2009). The role of occlusal factor in the etiology of temporomandibular dysfunction, *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 137, 11-12, 613-618.
30. Koh H, Robinson P (2003). Occlusal Adjustment for Treating and Preventing Temporomandibular Joint Disorders. *Cochrane Database System Review*. Londra.

31. Goodman P, Greene C, Laskin D (1976). Response of patients with myofascial pain- dysfunction syndrome to mock equilibration, Journal of the American Dental Association, 92, 4, 755-758.
32. Wang C, Yin X (2012). Occlusal risk factors associated with temporomandibular disorders in young adults with normal occlusions, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 114, 4, 419-423.
33. Eskitaşçıoğlu M, Tugan U (2015). dijital diş hekimliği ve oklüzyon analizi: T-scan III, Türkiye Klinikleri Journal Prosthodontics-Special Topics, 1, 1, 77-82.
34. Olivieri F, Kang K, Hirayama H, Maness W (1998). New method for analyzing complete denture occlusion using the center of force concept: a clinical report, The Journal of Prosthetic Dentistry, 80, 5, 519-523.
35. Çalıklıkoçaoğlu S (2010). Dişsiz Hastaların Protetik Tedavisi, 5. Baskı. Quintessence Yayıncılık, İstanbul.
36. Garcia Cartagena A, Gonzalez Sequeros O, Garrido Garcia V (1997). Analysis of two methods for occlusal contact registration with the T-Scan system, Journal of Oral Rehabilitation, 24, 6, 426-432.

CHAPTER 21

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Oküler İskemik Sendrom (Tuğba Kurumoğlu İncekalan)

Oküler İskemik Sendrom

Tuğba Kurumoğlu İncekalan

*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
tugbakurumoglu@hotmail.com*

Giriş

Oküler iskemik sendrom (OİS), kronik oküler hipoperfüzyon nedeniyle gözün ön ve arka segmentinde iskeminin meydana geldiği bir hastalıktır. Genellikle şiddetli karotis arter tıkaçıcı hastalığı ile ilişkilidir.

OİS’li hastaların %90’nından fazlasında önceden ipsilateral karotis stenozu vardır (1,2). Karotis arterlerdeki değişikliğin dolayısıyla OİS’nin ana nedeni aterosklerozdur (2). OİS ayrıca karotis arter anevrizması, karotis arterlerde daralmaya neden olan travma veya enflamasyon, dev hücreli arterit, fibrovasküler displazi, Takayasu arteriti, aortik ark sendromu, Behçet hastalığı, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının komplikasyonu olarak veya nazofarengeal karsinomlar sonrası uygulanan radyoterapi gibi göze ve orbitaya kan akışını azaltan diğer durumlardan da kaynaklanabilir (3,4,5,6,7).

Karotis arter tıkanıklığına bağlı gelişen oftalmik komplikasyonların çoğu retina damarlarının enboli ile tıkanmasının bir sonucu olmakla birlikte gözün kronik ve ilerleyici hipoperfüzyonu global oküler iskemiye yol açabilir (8).

Tarihçe

1963’te Hedges, sol internal karotis arterin (ICA) tamamen tıkanıldığı 48 yaşındaki bir erkekte retinada sosis benzeri genişleme gösteren damar değişikliklerini ve leke tarzı periferik retinal hemorajileri tanımladı(9). Bu bulguları karotis arter yetmezliğinin neden olduğu retina hipoksisine bağladı. 1965’te Knox, tıkaçıcı brankiosefalik vasküler hastalığın sonucunda ön segment enflamasyonu ile başvuran beş hasta bildirdi. Bunun genel iskemik duruma oküler enflamatuar bir yanıt olduğunu düşündü ve bu duruma iskemik oküler enflamasyon adını verdi (10). Young (11) ve Diener (12), karotis arter oklüzif hastalığına bağlı iskemik değişikliklerin sadece gözün arka segmentiyle kısıtlı değil aynı zamanda ön segmentinde de mevcut olduğunu tanımlamak için sırasıyla iskemik okülopati ve iskemik oftalmopati terimlerini kullandılar. Ayrıca Kearns ve Hollenhorst tek taraflı ICA stenozu olan hastaların %5’ inde orta periferik retinada nokta leke (dot-blot) tarzındaki hemorajileri, yüzeysel alev şeklindeki sinir lifi kanamaları, venöz genişleme ve mikroanevrizmalar gibi retinal venöz sistemde meydana gelen değişiklikleri tanımladılar (13). Bu duruma venöz staz retinopatisi adını verdiler. Hepsinde etkilenen tarafta santral retinal arter basıncının düşük olması, retinal venöz değişikliklerin azalmış arteriel perfüzyondan ve sonrasında gelişen retinal hipoksiden kaynaklandığını düşündürdü (13). Benzer tabloyu yaratan iskemik olmayan santral retinal ven tıkanıklığı vakalarıyla karışıklığı önlemek için Dr. Gary C Brown ve Dr.Larry Magargal tarafından OİS terimi kullanılmaya başlandı (14).

Epidemiyoloji ve Patogenez

Oküler iskemik sendrom ortalama 65 yaşında ortaya çıkar. 50 yaşından önce nadir görülür. Hastalığın sıklığı ırkla ilişkili gibi görünmemektedir. Erkeklerde aterosklerotik hastalığın daha yüksek insidansı ile paralel olarak kadınlardan iki kat daha sık görülür (2,14). Olguların %20'si bilateraldir (4). OİS nispeten nadir görülür. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte her yıl yaklaşık milyonda 7.5 kişiye OİS tanısı konulmaktadır (15). Değişken sunumlarından dolayı tanı koymak zor olabilir. OİS , retina ven tıkanıklıkları ve diyabetik retinopati gibi diğer oküler vasküler hastalıklar ile karışıp yanlış tanı alabileceğinden veya bunlar tarafından maskelenebileceğinden bu oranın aslında daha yüksek olduğu düşünülmektedir (1,16,17).

Karotis vasküler sistemin ateroskleroza OİS' nin ana nedenidir (2). Aterosklerotik plaklar genellikle karotis bifurkasyon bölgesinde veya İCA' nın proksimalinde bulunur. Nadiren intrakraniyal karotis arter stenozu da OİS' ye neden olabilir. Nadiren tıkanma yeri oftalmik arter (OA) (18,19) veya bilateral ECA' lardadır (20). Semptomatik karotis arter tıkanıklığı olan hastaların %29 kadarı, genellikle asemptomatik olan retinal vasküler değişiklikler gösterir. Bunların %1.5'i her yıl semptomatik OİS'ye ilerler (21). OİS'li hastalarda aynı taraftaki ortak veya iç karotis arterlerde %90 veya daha fazla bir darlık vardır (2). Oküler iskemik sendrom, özellikle iç ve dış karotis arter sistemleri arasında veya iki İKA arasında kollateral dolaşımın zayıf olduğu hastalarda gelişir. OİS'li olguların %50'sinde etkilenen tarafta, %10'nunda ise bilateral karotis arterlerin tam oklüzyonu vardır (22). İyi gelişmiş kollateral dolaşıma sahip olanlarda İCA tamamen tıkanmış olsa bile OİS gelişmeyebilir. Kollateral bağlantıları zayıf olanlarda ise %50'den daha az bir darlık bile OİS gelişmesi için yeterli olabilir (16). OİS hastalarında yetersiz kollateral vasküler yollar aynı zamanda serebral enfarktüs oluşumu ve kötü nörolojik prognoz oluşmasıyla sonuçlanabilir (23). Tıkanıklık tek taraflı %50'den daha az bir darlıktan; karşı taraf karotis arteriyel sistemde de ortak karotis arter (CCA) veya bir İCA'nın tam tıkanmasına kadar değişiklik gösterebilir (24,25,26,27). Karotis arter incelemesi normal olup klinik olarak OİS'den şüphelenildiğinde ipsilateral oftalmik arterin tek başına oklüzyonu düşünülebilir (1).

OİS gelişen hastalarda, retrobulber damarlarda azalmış kan akışı ve oftalmik arterde (OA) kan akışının tersine döndüğü gösterilmiştir (28,29). Bu durumlarda, OA, gözden daha düşük dirençli intrakraniyal devreye kan akışını yönlendiren çalma arteri gibi davranır (28,30). Bu durum retrobulber kan akışında daha fazla azalmaya, hipoperfüzyona ve ardından oküler dokularda iskemiyeye yol açar (28,30).

OİS patogenezinde genel olarak stenoz derecesi, kollaterallerin varlığı, tıkalı damarları telafi eden anastomotik kanallardaki varyasyonların yanı sıra karotis arter hastalığının kronikliği, bilateralliği ve oküler kan teminini daha da bozan ilişkili sistemik vasküler hastalıklar rol oynar (16,23).

Klinik

1-Görsel kayıp

Karotis aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı olanların %30-40' ında ortaya çıkan en yaygın oküler semptom ipsilateral geçici görme kaybıdır (9,31). Geçici monooküler görme kaybı.karotis yetmezliğinin ayırt edici bir özelliğidir (32). OİS' li hastaların yaklaşık %10-%15' inde geçici görme kaybı öyküsü mevcuttur (2,16). Buna en sık santral retinal arter (CRA) veya dallarının geçici embolizasyonu nadiren de vazospazm neden olur (33). Bu durumlarda birkaç saniye ile birkaç dakika süren görsel alan boyunca koyu veya siyah bir gölge yayılır. Daha nadir olarak şiddetli karotis arter hastalığında gelişen koroidal hipoperfüzyon geçici görme kaybına neden olabilir. Koroidin hipoperfüzyonundan kaynaklanan görme kaybı genellikle birkaç dakika ile saatler arasında sürer ve pozitif görsel fenomenlerle ilişkilendirilebilir (34,35). Retina metabolik taleblerini arttıran veya perfüzyon basıncını düşüren durumlar zaten sınırda olan oküler dolaşımı yetersiz hale getirerek geçici görme kaybını hızlandırabilir. Bu durum parlak ışığa maruz kaldıktan sonra (36, 37,38,39,40) postüral değişiklik sonrası (41) ve yemek yedikten sonra (42,43,44) bildirilmiş. Bununla birlikte geçici görme kaybı olan hastaların çoğunda OİS olmadığı unutulmamalıdır.

Görme keskinliğinde azalma OİS'li hastalarda hastaneye başvuru sırasında gözlenen en yaygın semptomdur ve vakaların %90' nında görülür (22). Genellikle kronik veya akut retinal iskemik veya sekonder glokoma bağlı optik sinir hasarı ile ilişkilidir. OİS' li hastalarda ışık hissi kaybı genellikle başlangıçta görülmez. Sıklıkla ilerleyen dönemlerde gelişen neovasküler glokoma bir sonucu olarak görülür (4). CRA'nın embolizasyonunun eşlik ettiği hastalarda ise ani görme kaybı gelişir (4). Brown ve arkadaşlarının 43 OİS'li hastayla yaptığı retrospektif çalışmada etkilenen gözlerin %91' inde görme keskinliğinde (VA) azalma buldu (2). Hastaların %35' inde VA 20/20 ile 20/40 arasında, %35' inde parmak sayma ve daha kötü düzeydeydi. Gözlerin %67' sinde görme kaybı haftalar ile aylar içinde kademeli olarak, %12' sinde günler içinde diğer %12' sinde ise saniyeler veya dakikalar içinde veya uyandığında ani görme kaybı gerçekleşti. Mizener ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 39 OİS' li olguda ilk başvurudaki görme kaybı gözlerin %41' inde aniden , %28' inde kademeli olurken, %21' inde görme kaybı saptanmamış. Vakaların %15' inin başlangıç VA' sı 20/40 ve daha iyi , %65'inin VA' sı 20/400 veya daha azdı. Başvuru sırasındaki görme alanları da normalden (%23), merkezi skotoma (%27), nazal defektlere (%23), sentroçekal defektlere(%5) ve sadece merkezi veya temporal bir adanın varlığına kadar çeşitlilik göstermekteydi (33).

2-Ağrı

OİS'li olguların %40 kadarında ağrı görülebilir (2). Ağrısı olanların %94' ünde iris neovaskülarizasyonu olmasına rağmen sadece %70' inin göziçi basıncı (GİB) 25 mm Hg' den büyüktü. Ağrı artmış göz içi basıncının sonucu olabileceği gibi göz küresi ve/ veya duramaterin iskemisi kaynaklı olabilir. İskemik ağrı saatler veya günler içerisinde kademeli olarak başlar ve etkilenen gözde orbita çevresi, yüzün üst kısmı ve temporal bölgede sürekli

bir ağrı olarak tanımlanır. Hasta dik olduğunda kötüleşir, uzandığında ağrıyı hafifler (3). Bu ağrı oküler anjina olarak tanımlanır.

Kearns ve arkadaşları ipsilateral karotis tıkanıklığı olan 60 hastanın 3'ünde (%5) çoğu kronik olan iskemik ağrı bildirdi (14). Mizener ve arkadaşları etkilenen gözlerin %13'ünde orbital/ oküler ağrı bildirdi (16). İskemik ağrı sekonder glokomdan kaynaklanan ağrı ile karıştırılabilir ancak OİS' li gözlerde ağrı hafif bir GİB yükselmesi ile açıklanamaz. Aynı hastada hem artmış GİB hem de iskemi kaynaklı ağrı birlikte olabilir. Yaşlı hastalarda dev hücreli arterit dışlanmalıdır.

3-Ön Segment Belirtileri

Ön segment iskemisi, karotis arter hastalığının tek belirtisi olabilir (45). Ön segment muayenesinde dilate konjonktival ve episkleral damarlar gözlenebilir (8,46,47,48,49,50,51). Episkleral enjeksiyon ICA tıkanıklığı varlığında dış karotid arterden (ECA) kollateral kan akışının bir işareti olabilir (48,51). Büllöz keratopati ve desme kırışıklıklarına yol açabilen kornea ödemi görülebilir. Çok nadir olarak korneada likefaksiyon nekrozu gelişebilir (3,51). Skleral erime ipsilateral ICA' nın subtotal tıkanmasına sekonder OİS' li bir hastada tanımlanmıştır (52). İris atrofisi (53,54) ve neovaskülarizasyonu da kronik ön segment iskemisinin belirtileridir (47,55). Pupil iskemisi sonucunda middilate fix bir pupil görülebilir veya ışık reaksiyonu zayıftır ve önemli derecede retina iskemisini yansıtan rölatif bir afferent pupil defekti görülebilir (56,57). Neovaskülarizasyon pupiller sınırda olabilir veya iridokorneal açıda baskın olup periferik ön sineşi ve açı kapanmasına yol açabilir (16,34,51,58). Şiddetli iris neovaskülarizasyonu olan gözlerde hifema ve üveal ektropiyon görülebilir (15,53). Diyabetik veya santral retinal venöz tıkanıklık öyküsü olmayan gözlerde iris neovaskülarizasyonu görüldüğünde OİS' den şüphelenilmelidir. İris neovaskülarizasyonu, GİB' de artışa ve neovasküler glokoma neden olur (47,59,60). Bazı hastalarda açığı kapatan fibrovasküler bir dokuya rağmen silier cismin iskemisi ve azalmış aköz üretimi nedeniyle GİB normal hatta hipotonik olabilir (55,56,57,61). Bu durum oküler kan akışının cerrahi olarak yeniden kurulmasını takiben bazen gözlenen GİB yükselmesinin sebebi olabilir. (56,57) OİS' li 43 hastadan oluşan bir seride hastaların üçte ikisinde iris neovaskülarizasyonu vardı sadece üçte birinin GİB' i 22 mmHg' nin üzerinde idi (2).

OİS' li hastaların yaklaşık %20' sinde hafif bir irit görülebilir (34,51,57). Flare genellikle hücresel reaksiyondan daha belirgindir ve sıklıkla iris neovaskülarizasyonu ile ilişkilidir (16,51,55). Keratik presipitatlar nadiren gözlenebilir. Ön segmentteki enflamatuvar durum arka sineşi ile sonuçlanabilir. OİS' nin son aşamalarında lens opasiteleri hatta olgun katarakt oluşumu gözlenebilir (2,16,47,54).

4-Arka Segment İşaretleri

Karatis tıkanıklığının arka segment belirtileri ön segment bulgularından daha siktir (62). Retina arterlerindeki değışikler genellikle asemptomatiktir ve semptomatik karotis arter tıkanıklığı olan hastaların %29'unda mevcuttur. Her yıl %1.5' u semptomatik OİS' ye ilerler (21). Retinal arterler genellikle daralır ve retina venleri genellikle düzensiz olarak genişler ancak kıvrımlı değildir (55,2,47,48,51,57,58). OİS' li bazı gözlerde hem retina arterleri hem de venleri daralmış olabilir. Venöz dilatasyona şiddetli proliferatif olmayan veya proliferatif diyabetik retinopatili gözlerde görülen kadar yaygın olmayan boncuklanma eşlik edebilir. Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olan gözlerde retinal venler hem genişlemiş hem de kıvrımlıdır. Etkilenen gözlerin yaklaşık %80'inde retinal hemorajiler görülür. Hemorajiler çoğunlukla orta periferde yerleşir ancak arka kutupta da olabilir (47). Çoğunlukla az sayıdadır ve neredeyse hiçbir zaman birleşmezler. Çoğunlukla derin retina tabakalarındadır, ara sıra sinir lifi tabakasında gözlenebilir. Bu nedenle nokta leke tarzı hemorajiler (dot-blot) alev şeklindeki hemorajilerden daha yaygındır (2). Nadiren beyaz merkezli olabilirler (63). Hemorajiler muhtemelen kılcal mikroanevrizmaların yırtılmasından veya iskemik hasara bağlı küçük retinal damarlardan sızıntı nedeniyle olmaktadır.

Mikroanevrizmalar OİS' de özellikle floresein anjiyografide sıklıkla görülmektedir. Diyabetik makülopatili gözlerde olduğu gibi maküler olabilirler ancak çoğunlukla orta periferdeki ana vasküler arkaların dışında yer alırlar (55,2).

Diffüz maküler kapiller telenjektazi bilateral CCA tıkanıklığındaki birincil retina bulgusu olarak bildirilmiştir (64). Mikroanevrizmalarla birlikte maküler kapiller telenjektaziler perifoveal sızıntı, azalmış VA ve maküler ödemle sonuçlanabilirler (64,65). Brown %90 ve üzerinde ipsilateral karotis stenozunun neden olduğu OİS'li 51 gözün 7'sinde (%14) floresein angiografi ile saptanan ödem olduğunu bildirdi (65). OİS' de geniş avasküler retina alanlarının proksimalinde arteriovenöz anastomozlar meydana gelebilir (15,66). Gözlerin yaklaşık %12' sinde çoğunlukla maküla olmak üzere retina iskemisinin bir belirtisi olarak kiraz kırmızısı bir nokta (Cherry-red spot) görülür. Kiraz kırmızısı görünümü CRA' nın embolik oklüzyonunun bir sonucu ya da daha sık olarak neovasküler glokomlu gözlerde GİB arttığında ve CRA' daki perfüzyon basıncını aştığında gözlenir (2). Santral retinal arterin küçük dalları kendiliğinden veya kolesterol embolileri nedeniyle tıkanabilir. Diğer arka segment bulguları spontan veya globun hafif digital palpasyonu ile indüklenen lokal iskemi alanlarını yansıtan ham-pamuk lekeleri (%6) (Cotton-wool spotları), ve spontan retinal arteriyel pulsasyonlardır (2,47,48,51,57). Periferik retinada koroidal iskemiyeye bağlanan kama şeklinde koryo-retinal atrofi alanları gözlenebilir (53,67).

Etkilenen gözlerin %2-18' inde anterior iskemik optik nöropati ortaya çıkabilir (2,48). Bazı durumlarda retrobulber kan akışındaki kronik azalma normal tansiyonlu glokoma ve ilerleyen dönemde optik atrofiye neden olabilir (68,69).

Optik diskte daha sık olmak üzere retinada da yeni damar oluşumları meydana gelebilir (47,51,55). Yeni damarlar kanayabilir ve vitreus hemorajisine neden olabilir. Nadiren de şiddetli fibrovasküler proliferasyonla

sonuçlanabilir (55). OİS'nin diğer belirtileri arasında posterior iskemik optik nöropati, koroidal neovasküler membran, retinanın sinir lifi tabakasında optik aksonlarda ödem yer alır (3,4,47).

4-Orbital Enfarktüs Sendromu

OİS' de iske mi nadiren tüm intraoküler ve intraorbital yapıların iskemisi ile sonuçlanır ve orbital enfarktüs sendromuna neden olur. Orbital enfarktüs sendromu orbital ağrı, intraoküler enflamasyon ve hipotoni, oftalmopleji, pitozis ve korneal hipoestezi ile seyreder. Tüm orbitanın iskemisi eksternal karotis arter (ECA), kontralateral karotis sistemi ve diğer servikal arterlerden yeterli kollateral desteğin olmadığı durumlarda gelişir. Literatürde ipsilateral İCA ve CCA oklüzyonu ile ilişkili iki orbital enfarktüs sendromu vakası bildirilmiş ve geri dönüşü olmayan körlükle sonuçlanmıştır (70,71).

Muayene

OİS olduğundan şüphelenilen bir hastayı incelerken yarı k lamba ön segment muayenesi sırasında konjonktival episkleral damar genişlemesi, korneal ödem, ön kamarada flare ve iris neovaskülarizasyonuna dikkat edilmelidir. İriste neovaskülarizasyon gözlenmediğinde pupil dilate edilmeden gonyoskopi ile aç k neovaskülarizasyonu değerlendirilmelidir. Aç k kapalı olsa bile GİB normal aralıkta olabilir. Her zaman dilate fundus muayenesi yapılmalı düzensiz genişlemiş retina venleri, daralmış arterioller ve spontan arteriyel pulsasyon varlığı araştırılmalıdır. Orta ve perifer retina yeni damarlar, nokta ve leke tarzı hemorajiler ve emboli varlığı açısından incelenmelidir.

Ayırıcı Tanı

OİS ile en çok karışan klinik durumlar diyabetik retinopati (DRP) ve santral retinal ven oklüzyonlarıdır (SRVT) (47,72). OİS' yi DRP ve SRVT' den ayıran önemli özellik düşük retinal arter basıncıdır. Kapak üzerindeki hafif dijital basınç, OİS' li gözlerde retinal arteriyel pulsasyonları indükler. Diyabetik retinopati OİS ile beraber bulunabilir (73,74). Tek taraflı retinopatisi veya belirgin derecede retinopati asimetrisi olan olan diyabetik hastaların olası karotis tıkaçıcı hastalığı açısından incelenmesi gerekir (75,76). Bu tür hastaların yaklaşık %20' sinde hemodinamik açıdan önemli karotis arter stenozu vardır.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir grup hiperviskozite sendromlarıdır (77,78). Bu tür hastalarda optik diskte ödem, retinal mikroanevrizmalar ve mikrohemorajiler, cotton-wool spotlar, retinal venlerde genişleme, retinal venöz tıkanıklıklar gözlenebilir (78,79). Tanı için tam kan sayımı, serum protein elektroforezi ve immünoelektroforez bakılmalıdır.

50 yaşın üzerinde yeni başlayan tüm üveitlerin ayırıcı tanısında OİS akla getirilmelidir (47,10).

Sistemik İlişkili Durumlar

OİS' li hastalar genellikle ateroskleroz ile ilişkili sistemik vasküler hastalıklara sahiptir. Sivalingman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 52 hastanın %48' inde iskemik kalp hastalığı öyküsü, %27' sinde serebrovasküler olay öyküsü, %19' unda periferik vasküler hastalık öyküsü mevcuttu. %73' ünde sistemik arteriyel hipertansiyon, %56' sında diyabet mevcuttu (80). Hem sistemik arteriyel hipertansiyon prevalansı (%26) hem de diyabet prevalansı (%6.4) OİS' li hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ortalama inme oranı OİS' li hastalarda yılda %4 iken kontrol grubunda yılda %0.49' du ve OİS' li hastalarda nörolojik prognoz daha kötüydü.

OİS daha nadir olarak dev hücreli arterit (GCA) (81), Aortik ark sendromu (AAS) (82) ve Takayasu arteriti olan hastalarda ortaya çıkabilir (83). Karotis arter diseksiyonu (84), hiperhomosisteinemi (85), karotis oklüzyonuna neden olan boyun radyoterapisi (86), distroid orbitopati (87), moya-moya hastalığı, nörofibromatozis (88), skleroderma (89) ilişkili bireysel OİS vakaları bildirilmiştir.

Tanı

1-Floresin anjiyografi: OİS tanısının konulmasına yardımcı olabilir (55,2,48). Normalde koroid boyanın koroidal arterlerde ilk görülmesinden sonra 5 saniye içinde tamamen dolar. OİS' li gözlerin %60' ında yama şeklinde veya gecikmiş koroid dolumu gözlenir (2). Bu süre bazı durumlarda bir dakikadan uzun sürer. Uzamış koroid dolum süresi duyarlı olmamakla birlikte OİS'nin en spesifik anjiyografik belirtisidir. OİS' li gözlerin yaklaşık %95' inde uzamış retinal arteriovenöz süre oldukça hassas bir anjiyografik bulgudur (2). OİS' li gözlerde ayrıca arteriyel, erken ve geç venöz dolaşım süreleri de uzamıştır (90). Ama uzamış retinal dolaşım süresi santral retinal arter oklüzyonlu (CRAO) ve CRVO'lu gözlerde de görülebildiği için uzamış koroid dolum süresi kadar spesifik değildir. OİS'li gözlerin %85' inde gözlenen diğer sık anjiyografik bulgu hem ana damarlar hem de dalları olmak üzere retinal damarların boyanmasıdır. Hastaların %10' nunda kronik iskemiye bağlı iç kan retina bariyerinin yıkılmasıyla birlikte endotel hücre hasarı damar duvarlarının da boyanmasına neden olabilir. Yaygın sızıntı varlığında bu görüntü enflamatuvar durumlarda görülen frosted branch angiitis'i (donmuş dal anjiti) taklit edebilir. Floresin anjiyografinin geç fazında gözlerin yaklaşık %15' inde maküler ödem görülür (65). Mikroanevrizmalardan ve telenjektazilerden kaynaklanan sızıntı ve küçük damarların vasküler endotelindeki iskemik hasara bağlı geçirgenlik artışı retina kalınlığının artmasına ve boya birikimine neden olur. İntraretinal sıvı birikimi genellikle hafiften orta dereceye kadardır, kistoid değildir. Sıklıkla damarlardan sızıntının sonucu olarak optik disk hiperfloresansı ile beraberdir. Bazı gözlerde mid-perifer retinada kapiller nonperfüzyon alanları gözlenebilir (2,57).

2-İndosiyanın yeşili anjiyografi(ICG): ICG ile koroidal vasküler anormallikler daha iyi gözlenir (91). Kol-koroid dolaşım süresi (boyanın enjeksiyonundan boyanın ilk görünümüne kadar geçen süre) ve koroid dolum süresi uzar. Arka kutup ve mid periferde koriokapillerlerin vasküler dolum

defekti gösteren tıkanıklık alanları koroidal hipoperfüzyona neden olur. Koroidin watershed zonelerinin yavaş dolması başka bir karakteristik bulgudur. Koroid dolumunun artriye fazı sırasında , optik disk ve maküla arasında yer alan arka watershed zonu normal gözlere göre daha uzun süre devam eder ve hipoflöresan olarak gözlenir. Periferik watershed bölgelerinde koryokapillarisin gecikmiş dolumu veya tıkanması da gözlenebilir.

3-Elektroretinografi (ERG): ERG B dalgası müller ve/veya bipolar hücrelerin aktivitesini ve iç retina tabakasının aktivitesini yansıtır (92,93). İç retina iskemisinin olduğu CRAO’da b dalga amplitüdü azalmıştır (94). Hem retina hem koroid dolaşımının tehlikeye girdiği OİS’de gelişen iç ve dış retinal iske mi hem a hem b dalgalarının amplitüdünün azalmasına neden olur (2). Floresein anjiyografisi normal olsa bile karotis arter stenozu olan gözlerde b dalgasının salınım potansiyelinin amplitüdünde azalma olduğu gösterilmiştir (95). Karotis arter rekonstrüktif cerrahisi oküler kan akışını artırarak ERG’de a ve b dalgalarının amplitüdlərini artırabilir (96).

4-Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP): VEP OİS’ de oftalmolojik değişikliklerin olmadığı veya minimal olduğu bir aşamada görsel disfonksiyona neden olabilir ve hastalığın tanısında fayda sağlayabilir (97). OİS’ de etkilenen gözler fotostres (yoğun ışık uyarımı) yanıt gecikmesinde bir artış ve genlikte azalma gösteren geçici VEP değişikliklerine neden olurlar. Fotostres sonrası VEP’ in taban durumuna geri dönmesi için geçmesi gereken süre normal kişilerde 68-78 sn’dir (98). Şiddetli karotis arter darlığı olan kişilerde fotostres düzelme zamanı uzar ve endarterektomi ve ekstrakranial-intrakranial arteriyel baypas cerrahisi sonrasında iyileşir (99,100).

5-Oftalmodinamometri: OİS tanısı için 1970’lerde kullanılmaya başlandı. Ölçümler kademeli olarak globa bası yapıp GİB’bi arttırılarak ve optik disk üzerindeki arterler pulsasyon vermeye başlayana kadar yapıldı. Optik disk üzerinde arter pulsasyonu üretmek için gereken basınç OA diyastolik basıncını yansıtırken, pulsasyonların kesilmesine neden olan basınç OA sistolik basıncını yansıtır (101,102,103,104). OİS’ de CRA perfüzyon basıncı düşüktür ve pulsasyonların ortaya çıkması için gereken basınç azalır. Diyastolik basınç sistolik basınca göre daha güvenlidir (103).Diyastolik basınç OİS’ de azalır (105) ve karotis arter cerrahisinden sonra iyileşebilir ya da normale dönebilir (14). Yeni dinamometreler üzerinde bir basınç sensörü montaj desteği bulunan geleneksel Goldmann kontakt lensinden oluşur (105).

6-Oküler Pletismografi: Hemodinamik olarak önemli derecedeki karotis arter stenozlarını %90 doğrulukta tespit eder (106,107,108). Göz küresinin hacmindeki değişimleri veya oküler titreşimleri kaydederek indirekt OA basıncını ölçer. Bunlar kısmen GİB ‘ye bağlı olan oküler perfüzyon basıncına bağlıdır. Sistolik oftalmik basıncın üzerine çıkan GİB yükselmeleri oküler nabızların tamamen yok olmasına neden olur. GİB azaldıkça oküler titreşimler görülmeye başlar. Maksimum oküler pulsasyonlar GİB oftalmik diyastolik basınca yaklaştığında veya biraz daha düşük olduğunda kaydedilir (109). Karotis arter oklüzif hastalığında oküler perfüzyon basıncı aynı taraf gözde daha düşüktür. Güncel karotis görüntüleme yöntemlerinden sonra oftalmodinamometri ve Oküler pletismogafi yöntemleri terkedilmiştir.

7-Karotis Dobler Ultrason (CDI): En sık kullanılan karotis görüntüleme yöntemidir. Oklüzyonu saptamak için %96 duyarlılığa ve % 100 özgüllüğe sahiptir.Damarların hem anotomik görüntüsünü hem de akış hızı bilgisini sağlar (110). Yüksek dereceli semptomatik karotis arter stenozunun tespiti için geleneksel intra-arteriyel dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA) ile karşılaştırıldığında %98 duyarlılığa ve %84 özgüllüğe sahiptir (111).

8-Retrobulber Renkli Dobler Ultrason: OİS geliştirme riski taşıyan hastaların belirlenmesinde, tanı ve takibinde, OİS' li hastaların pre ve postoperatif değerlendirilmesinde önemli bulgular sağlamaktadır (112,113,114). Hemodinamik olarak anlamlı bir darlığın distalinde OA, CRA ve arka siliyer akış hızları ve pulsatilite indeksleri azalır (23,115). Ters OA akış paterni mükemmel bir pozitif prediktif değere sahip ve ipsilateral yüksek dereceli İCA stenozu veya tıkanıklığının oldukça spesifik bir göstergesidir. Bazı araştırmacılar OA'daki akışın tersine çevrilmesinin oküler dolaşımdan düşük basınçlı intrakraniyal devreye bir çalma fenomeni ürettiğini bu durumun retrobulber kan akışında azalmaya neden olarak OİS gelişmesine neden olabileceğini düşünmektedirler (28,116,117,90).

9-Minimal İnvaziv Yöntemler (Manyetik Rezonans Anjiyografi(MRA) ve Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi(BTA): Günümüzde DUS' tan sonra ikinci basamak araştırma aracı olarak kullanılmakta olan MRA ve BTA giderek DSA'nın yerini almıştır. Karotis MRA konvansiyonel DSA' ya kıyasla %95 duyarlılık ve %90 özgüllüğe sahiptir (118). Tam tıkanıklıkların tespiti için, MRA %98 Duyarlılık ve %100 özgüllük sağlamıştır. MRA %70-99 oranındaki stenoz tespitinde DUS ile kıyaslandığında daha iyi ayırd edici güce sahiptir. Oklüzyonun tespitinde hem DUS hem de MRA çok başarılıdır (118). MRA'nın sınırlamaları arasında klostrofobi, pacemakerlar, metalik stentler, implante edilebilir defibrilatörler ve obezite yer alır. CTA'nın tanısallığı üzerine sistematik bir derlemede DSA'ya göre %70-99 oranındaki karotis stenozunun saptanması için %85 duyarlılık ve %93 özgüllüğe sahiptir.(119) Kontrast (gadolinium) ile güçlendirilmiş MRA %70-99 oranındaki semptomatik karotis arter stenozu için DUS, MRA ve BTA'dan daha duyarlıdır(111). MRA, CTA ve DUS' un birlikte kullanılması yüksek dereceli semptomatik karotis arter darlıkları için tanısallığı artırır ve karotis endarterektomisi (CEA) için hasta seçiminde invaziv karotid arteriyografi ihtiyacını en aza indirir. Tek başına DUS sonuçları belirsiz ve yetersizdir (112,113,114,118,119).

10-Karotis Arteriografi: Geleneksel intraarteriyel dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA) uzun süredir serebrovasküler sistemi görüntülemede altın standart olarak kabul edilmiş ve çok merkezli çalışmalarda karotis stenozunu değerlendirmek ve ameliyat için seçilen hastaları değerlendirmek için kullanılan tekniktir(121,122). Ancak yüksek maliyeti hem serebral enfarktüs ve sistemik komplikasyon riski nedeniyle tarama ve takip için uygun değildir.

Özetle DUS karotis stenozundan şüphelenilen hastaların birinci basamak araştırması için seçilmelidir.Cerrahi olarak önemli darlık belirlenirse ve şüpheli durumlarda kontrastlı MRA veya CTA ile ek görüntüleme yapılmalıdır. Her ikisinin de sonuçları uyuyorsa karotis arteriyografi yapılmayabilir. Sonuçlar çelişkili veya şüpheli ise konvansiyonel DSA' ya başvurulmalıdır.

Medikal Tedavi

OİS' de oküler tedavi ön segment enflamasyonunun, ön segment iskemisinin, artmış GİB ve neovasküler glokomun kontrolüne yöneliktir (47,123). Topikal tedavide anterior segment enflamasyonunu baskılamak için steroidler, spontan hifema olasılığını azaltmak ve kan aköz bariyerini stabilize etmek ve iris hareketini sınırlamak için uzun etkili sikloplejik ajanlar kullanılır. Artmış GİB için topikal ve/veya oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte topikal beta adrenerjik blokerler veya alfa adrenerjik agonistler kullanılabilir. Prostaglandinlerden oküler enflamasyonu arttırmamak adına mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Pilokarpın ve diğer antikolinerjik ajanlardan enflamasyonu arttırabileceği ve miyozise neden olabileceği için kaçınılmalıdır. Neovasküler glokom geliştiğinde GİB kontrolü genellikle tıbbi tedaviye dirençlidir ve sıklıkla cerrahiye veya sikloablasyona ihtiyaç duyulur. Antimetabolitlerle trabekülektomi, aköz şant implantları veya diyet lazer siklofotokoagülasyon tercih edilen tedavi seçenekleridir (124). Periferik retina ablasyonunu takiben iris ve açılı neovaskülerizasyonunda gerileme olan görmesi iyi olan veya görme potansiyeli olan hastalarda antimetabolitlerle trabekülektomi sıklıkla tercih edilen cerrahi yaklaşımdır ancak başarısızlık oranı yüksektir. Başarısız trabekülektomi vakalarında veya aktif ön segment neovaskülerizasyonu olan olgularda aköz şant implantları alternatif tedavi yöntemidir. Görmesi düşük olan veya görmede artış potansiyeli olmadığını düşündüğümüz ağır hastalarda sikloablasyon invaziv cerrahiye tercih edilir. Ağrı devam ederse retrobulber alkol veya klorpromazin enjeksiyonu rahatlatma sağlayabilir. Görmeyen gözde bunlar ağrıyı hafifletmezse enükleasyon ya da evisserasyon düşünülebilir (124).

Panretinal fotokoagülasyon (PRP), neovaskülerizasyonu olan hastalarda etkili olabilir ve neovasküler glokom gelişimini önleyebilir (125,126,127). Fundus medya opasiteleri veya zayıf pupiller dilatasyon nedeniyle görülüyorsa ve yeterli PRP yapılamıyorsa orta periferik ve periferik retinada 360 derece transkonjonktival kriyoterapi ve transskleral diyet lazer retinopeksi dahil olmak üzere diğer yöntemler düşünülebilir (56,128,26,124). Panretinal fotokoagülasyon sadece hastaların %36'sında neovaskülerizasyonun gerilemesine neden olur (129). Retina iskemisi olan bölgelere yeterli PRP uygulansa bile arka segment neovaskülerizasyonu gelişebilir ve kötüleşebilir (130). Bu durum retinal iskemisi olmaksızın tek başına üveal iskemisinin neovaskülerizasyonu indüklemek için yeterli olabileceğini düşündürmektedir (131). Retinal iskemisinin kapiller nonperfüzyona bağlı olduğunun kanıtı yoksa PRP için gerekçe yoktur (123). Bu tür üveal iskemisi vakalarında ağrı ve daha fazla görme alanı daralması gibi PRP'nin olumsuz etkilerinden kaçınılmalıdır.

OİS' yi komplike eden iris neovaskülerizasyonu ve maküler ödem tedavisinde intravitreal anti-VEGF(vasküler endotelial growth faktör) ve triamsinolon kullanılmıştır. Maküler ödem görme kaybını daha da arttırabilir.

OİS' de yüksek vasküler ölüm oranı göz önüne alındığında ilişkili sistemik hastalıkları tedavi etmek önemlidir. Terapötik seçenekler arasında antiplatelet ajanlar,hipertansiyon,diyabetes mellitus,dislipidemi veya koroner arter hastalığının tedavisi ve sigarayı bırakma ve kilo verme yer alır (132).

OİS' ye neden olan altta yatan bir hastalık olduğu saptanırsa tedavi edilmelidir.

Cerrahi Tedavi

1-Karotis Endarterektomi (CEA)

1990' ların başından itibaren büyük randomize klinik deneyler hem semptomatik (133,134,121,135) hem de asemptomatik (136,137) karotis arter stenozunda inmeyi önlemek için tek başına aspirin kullanımına kıyasla CEA ve aspirin tedavisinin üstünlüğünü göstermiştir (138,132). Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği perioperatif inme veya ölüm riski %6'dan azsa %50-%99 oranındaki semptomatik darlıklar için CEA'yi önermektedir (138,132). Asemptomatik hastalarda perioperatif inme veya ölüm riski %3'ten az ise %60-99 oranındaki darlıklar için CEA önerilir.

Costa ve arkadaşları CDI kullanarak şiddetli okluzif karotis arter hastalığı hastanın retrobulber dolaşımı üzerindeki CEA'nın etkilerini prospektif olarak analiz etti (139). CEA' yi takiben ipsilateral retrobulber kan akımında iyileşme ve klinik oftalmoskopik bulgularının düzeldiğini bulmuşlardır. Kawagushi ve arkadaşlarının da benzer sonuçları vardı (140). Bulgular CEA'nın kronik oküler iskemisinin ilerlemesini tersine çevirmede, önlemede veya oküler kan akışını arttırmada etkili olduğunu düşündürmektedir (141,142,112,113,143,114,96) . CEA serebral enfarktları önlemede de faydalıdır.

İris neovaskülarizasyonu olan gözler gibi daha yüksek derecede oküler iske mi bulguları gösteren gözlerde iskemini tersine dönmesi ve görsel iyileşme olası değildir. CEA neovasküler glokom gelişmeden önce erken dönemde yapılırsa oküler iske mi tedavisinde daha başarılı olur (144,145). OİS' li 18 hastada ve ortalama 21 aylık bir takip süresinden sonra CEA' yı takiben hastaların %94.4' ünde görme keskinliği artmış veya stabilize olmuş ve fundoskopik iskemik bulgular iyileşmiş veya %93.3'ünde düzelmiştir (145).

2-Karotis Arter Stentleme (KAS)

Endovasküler tedaviler periferel ve koroner arter hastalıkları için oturmuş bir terapötik bir modalite olmasına rağmen CEA' ya karşın KAS kullanımını desteklemek için kanıtlar yetersizdir (146). KAS' ın OİS' li hastalarda etkisi için yapılan çalışmalar yeterli örneklem büyüklüğü ve takip sürelerinden yoksundur. KAS daha çok CEA sonrası komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmıştır (147,148). Bu prosedürün OA akımı ister retro ister anterograd olsun akışı iyileştirdiğini OİS ile ilişkili semptom ve bulguları iyileştirdiğini, oküler iskemisinin başlama veya ilerlemesini önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (149,150,151). KAS' ın rolünü daha iyi aydınlatmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

3-Ekstrakranial- İntrakranial (EC-IC) Arteriyel By-pass Cerrahisi:

EC-IC bypass cerrahisi orta serebral arterin bir dalı ile yüzeyel temporal arterin cerrahi anastomozudur. İCA veya CCA tam tıkalı olduğunda veya İCA stenoza erişilemez olduğunda (c2 vertebra ve üzerinde) düşünülebilir (152). Amaç serebral kan akımını artırarak serebral iskemiyi önlemektir. Bu prosedürden en çok fayda görebilecek hastalar maksimum tıbbi tedaviye dirençli inatçı iskemik semptomları olan ve yetersiz kollateral dolaşım nedeniyle riskli serebrovasküler ve metabolik rezerv kapasitesi olan hastalardır. Bu durumlarda sonuçlar hem anatomik hem fonksiyonel açıdan tatmin edici görünmektedir (153,154,155,156,). Ancak daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prognoz:

Karotis arter hastalığı, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Genel olarak OİS' li hastalarda görsel prognoz zayıftır ve NVG' li hastaların %90 ve daha fazlasında yasal körlük görülecektir. Görsel prognozu başvuru anındaki düşük görme keskinliği ve iris neovaskülarizasyonu varlığı kötü etkilemektedir. Mizener ve arkadaşları başlangıç görmesi 20/80 olan hastaların bu düzeydeki görmeyi koruma olasılığının daha yüksek olduğunu ve başlangıç görmesi 20/400 ve altında olan hastaların ise stabil kalma veya kötüleşme eğiliminde olduğunu gösterdi. Başlangıçta görmesi 20/400'ün altında olan hiçbir gözde ortalama 1 yıllık takip süresinden sonra parmak saymadan daha iyi bir görme görülmedi (16).

OİS' li hastalar genellikle komorbiditelere sahiptir. Hastaların %73' ünde hipertansiyon, %56' sında Diyabetes Mellitus bulunur (158). OİS' li hastalarda başlangıçtan sonraki 5 yıl içinde ölüm oranı ölüm oranı %40 kadar yüksektir (157). Miyokard enfarktüsü OİS' li hastaların yaklaşık %4'ünde görülür (157). Başlıca ölüm nedenleri miyokard enfarktüsü 2. Sık neden ise serebral enfarktlerdir (4). Bu nedenle tanının konulması sadece göz prognoz açısından değil, aynı zamanda hastanın hayatta kalması açısından da önemlidir. OİS'den şüphelenildiğinde tüm vücudu incelemek gerekir (16). Göz doktorlarının erken tanı ve hastaların sistemik değerlendirilmesinin koordine edilmesinde önemli bir rolü vardır. OİS yönetimi göz doktoru, kardiyolog, nörolog, damar cerrahı, beyin cerrahı, girişimsel nöroradyolog bazen romatolog tarafından multidisipliner olarak yapılmalıdır.

Referanslar

- 1- Magargal LE, Sanborn GE, Zimmerman A. Venous stasis retinopathy associated with embolic obstruction of the central retinal artery. J Clin Neuroophthalmol 1982;2:113-8.

- 2- Brown GC, Magargal LE: The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol*, 1988; 11(4): 239–51
- 3- Mendrinos E, Machinie TG, Pournaras CJ: Ocular Ischemic Syndrome. *Surv Ophthalmol*, 2010; 55(1): 2–34
- 4- Sharma S, Brown GC: Ocular Ischemic Syndrome. Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP et al (ed.). Elsevier, 2006; 1491–502
- 5- Peter J, David S, Danda D et al: Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study, *Retina*, 2011; 31(6): 1170–78
- 6- Tang Y, Luo D, Peng W et al: Ocular ischemic syndrome secondary to carotid artery occlusion as a late complication of radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma, *J Neuroophthalmol*, 2010; 30(4): 315–20
- 7- Huang ZL, Lin KH, Lee YC et al: Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome, *Ophthalmologica*, 2010; 224(2): 86–89
- 8- Blake J, Kelly G. Ocular aspects of internal carotid stenosis. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1975;95(1):194--201
- 9- Hedges TR Jr. Ophthalmoscopic findings in internal carotid artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1963;55:1007- 12
- 10- Knox DL. Ischemic ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 1965;60(6):995--1002
- 11-Young LH, Appen RE. Ischemic oculopathy. A manifestation of carotid artery disease. *Arch Neurol*. 1981;38(6). 358--6.
- 12- Diener HC, Ruprecht KW. Ocular key symptoms of extracranial cerebrovascular disease. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1981;230(2):129--39
- 13- Kearns TP, Hollenhorst RW. Venous stasis retinopathy of occlusive disease of the carotid artery. *Mayo Clin Proc*. 1963;38:304--12
- 14- Kearns TP. The ocular aspects of carotid bypass surgery. *Tr Am Ophth Soc*. 1978;76:247--65
- 15- GD, Mueller HR. Chronic ocular ischaemia. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(10):716--23
- 16- Mizener JB , Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 1997;104:859-64.

- 17- Lyons-Wait VA, Anderson SF, Townsend JC, De Land P. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optom Vis Sci* 2002;79:353-62.
- 18- Bullock JD, Falter RT, Downing JE, Snyder HE. Ischemic ophthalmia secondary to an ophthalmic artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1972;74(3):486--93
- 19- Madsen PH. Venous--stasis retinopathy in insufficiency of the ophthalmic artery. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1966; 44(6):940--7
- 20- Alizai AM, Trobe JD, Thompson BG, et al. Ocular ischemic syndrome after occlusion of both external carotid arteries. *J Neuro-ophthalmol*. 2005;25(4):268--72
- 21- Klijn CJ, Kappelle LJ, van Schooneveld MJ, et al. Venous stasis retinopathy in symptomatic carotid artery occlusion: prevalence, cause, and outcome. *Stroke*. 2002;33(3):695-- 701
- 22- Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome: a systematic review. *Med Sci Monit* 2012;18:RA138-44.
- 23- Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, et al. Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1997;104(12):1994-- 2002
- 24- Foncea Beti N, Mateo I, Diaz La Calle V, et al. The ocular ischemic syndrome. *ClinNeurol Neurosurg*. 2003;106(1):60--2
- 25- McCrary JA 3rd. Venous stasis retinopathy of stenotic or occlusive carotid origin. *J Clin Neuro-ophthalmol*. 1989; 9(3):195--9
- 26- Ros MA, Magargal LE, Hedges TR Jr, Simeone FA. Ocular ischemic syndrome: long-term ocular complications. *Ann Ophthalmol*. 1987;19(7):270--2
- 27- Shigematsu K, Kawamura J, Suenaga T, Hashimoto S. [A case of ischemic oculopathy due to bilateral occlusion of the internal carotid artery]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1986; 26(10):1062--7
- 28- Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, et al. Collateral blood supply through the ophthalmic artery: a steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology*. 1998; 105(4):689--93 55
- 29- Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, et al. The effects of carotid endarterectomy on the retrobulbar circulation of patients with severe occlusive carotid artery disease. An investigation by color Doppler imaging. *Ophthalmology*. 1999; 106(2):306--10 56. Countee RW

- 30- Galle G, Lang GK, Ruprecht KW, Lang GE. [Importance of the orbital collateral circulation for the origin of ischemic ophthalmopathy in stenotic diseases of the internal carotid artery]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1983;51(8):261--9
- 31- Gordon N. Ocular manifestations of internal carotid artery occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1959;43(5):257--67
- 32- Hoyt WF. Some neuro-ophthalmological considerations in cerebral vascular insufficiency; carotid and vertebral artery insufficiency. *AMA Arch Ophthalmol.* 1959;62(2):260--72
- 33- Winterkorn JM, Teman AJ. Recurrent attacks of amaurosis fugax treated with calcium channel blocker. *Ann Neurol.* 1991;30(3):423--5
- 34- Jacobs NA, Ridgway AE. Syndrome of ischaemic ocular inflammation: six cases and a review. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(9):681--7
- 35- Urushitani M, Inoue H, Udaka F, Kameyama M. [Monocular photopsia preceding with neovascular glaucoma due to internal carotid artery occlusion; a case report]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1996;36(3):481--4
- 36- Donnan GA, Sharbrough FW, Whisnant JP. Carotid occlusive disease. Effect of bright light on visual evoked response. *Arch Neurol.* 1982;39(11):687--9
- 37- Furlan AJ, Whisnant JP, Kearns TP. Unilateral visual loss in bright light. An unusual symptom of carotid artery occlusive disease. *Arch Neurol.* 1979;36(11):675--6
- 38- Kaiboriboon K, Piriawat P, Selhorst JB. Light-induced amaurosis fugax. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):674--6
- 39- Roberts DK, Sears JM. Light-induced amaurosis associated with carotid occlusive disease. *Optom Vis Sci.* 1992;69(11): 889--97
- 40- Wiebers DO, Swanson JW, Cascino TL, Whisnant JP. Bilateral loss of vision in bright light. *Stroke.* 1989;20(4): 554--8
- 41- Hollenhorst RW, Kublin JG, Millikan CH. Ophthalmodynamometry in the diagnosis of intracerebral orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc.* 1963;38:532--47
- 42- Levin LA, Mootha VV. Postprandial transient visual loss. A symptom of critical carotid stenosis. *Ophthalmology.* 1997; 104(3):397--401

- 43- Nehmad L, Madonna RJ. Postprandial transient visual loss. *J Am Optom Assoc.* 1999;70(5):295--9
- 44- Pantin CF, Young RA. Postprandial blindness. *Br Med J.* 1980;281(6256):1686
- 45- Lopez Sanchez E, Frances Munoz E, Mondejar Garcia JJ, et al. [Anterior pole ischemia and carotid stenosis]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75(6):421--4
- 46- Michelson PE, Knox DL, Green WR. Ischemic ocular inflammation. A clinicopathologic case report. *Arch Ophthalmol.* 1971;86(3):274--80
- 47- Chen CS, Miller NR. Ocular ischemic syndrome: review of clinical presentations, etiology, investigation, and management. *Compr Ophthalmol Update.* 2007;8(1):17--28
- 48- M,de Laey JJ. The ocular ischemic syndrome. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1989;231:1-13
- 49- Dugan JD Jr, Green WR. Ophthalmologic manifestations of carotid occlusive disease. *Eye.* 1991;5(Pt 2):226--38
- 50- Mills RP. Anterior segment ischemia secondary to carotid occlusive disease. *J Clin Neuro-ophthalmol.* 1989;9(3): 200--4
- 51- Kerty E, Eide N. Chronic ocular ischaemia. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1989;67(4):386--92
- 52- Schotveld JH, Beerthuis JJ, Zaal MJ. Scleral melting in a patient with carotid artery obstruction. *Cornea.* 2006; 25(1):101--3
- 53- Kahn M, Green WR, Knox DL, Miller NR. Ocular features of carotid occlusive disease. *Retina.* 1986;6(4):239--52
- 54- Knox DL. Ocular aspects of cervical vascular disease. *Surv Ophthalmol.* 1969;13(5):245--62
- 55- Brown GC, Brown MM, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome and neovascularization. *Trans PA Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1986;38(1):302--6
- 56- R. Neovascular glaucoma and ocular ischemic syndrome. *J Glaucoma.* 2000;9(5):409--12
- 57- Morales J, Corona J, Langford JD, et al. Bilateral decreased vision and cotton-wool spots in a 42-year-old man. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(3):257--62

- 58- Karacostas D, Terzidou C, Voutas S, et al. Isolated ocular ischemic syndrome with no cerebral involvement in common carotid artery occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(1):97--101
- 59- Hrochova J, Novak J. [Neovascular glaucoma with ocular ischemic syndrome]. *Cesk Slov Oftalmol.* 1995;51(2):100--5
- 60- Pecold-Stepniewska H, Karolczak-Kulesza M, Wasilewicz R, et al. [Glaucoma and ocular ischemic syndrome----case report]. *Klin Oczna.* 2004;106(1--2 Suppl):258--60
- 61- Furino C, Guerriero S, Boscia F, et al. In vivo evidence of hypotrophic ciliary body in ocular ischemic syndrome by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38(6):505--7
- 62- Mills RP. Anterior segment ischemia secondary to carotid occlusive disease. *J Clin Neuro-ophthalmol.* 1989;9(3): 200--4
- 63- Ho TY, Lin PK, Huang CH. White-centered retinal hemorrhage in ocular ischemic syndrome resolved after carotid artery stenting. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(5): 270--272
- 64- Donnan GA, Sharbrough FW, Whisnant JP. Carotid occlusive disease. Effect of bright light on visual evoked response. *Arch Neurol.* 1982;39(11):687--9
- 65- Brown GC. Macular edema in association with severe carotid artery obstruction. *Am J Ophthalmol.* 1986;102(4): 442--8
- 66- Bolling JP, Buettner H. Acquired retinal arteriovenous communications in occlusive disease of the carotid artery. *Ophthalmology.* 1990;97(9):1148--52
- 67- Flaxel C, Gregor Z, Broadway D. An uncommon presentation of the ocular ischaemia syndrome. *Eye.* 1998; 12(Pt 1):154--6
- 68- Hashimoto M, Ohtsuka K, Ohtsuka H, Nakagawa T. Normal-tension glaucoma with reversed ophthalmic artery flow. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(5):670--2
- 69- Berkow JW, Flower RW, Orth DH, Kelley JS: *Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa*, Wrocław, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2004; 66--67
- 70- Bogousslavsky J, Pedrazzi PL, Borruat FX, Regli F. Isolated complete orbital infarction: a common carotid artery occlusion syndrome. *Eur Neurol.* 1991;31(2):72--6

- 71- Vergez A. [A rare ocular syndrome in spontaneous carotid artery thrombosis (thrombosis of ophthalmic artery).]. *Ann Ocul (Paris)*. 1959;192(5):376--84
- 72- Kearns TP. Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*. 1983;90(5):475--80
- 73- Bigou MA, Bettembourg O, Hebert T, Cochener B. [Unilateral ocular ischemic syndrome in a diabetic patient.]. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29(1):e2
- 74- Inoue M, Azumi A, Kajiura-Tsukahara Y, Yamamoto M. Ocular ischemic syndrome in diabetic patients. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(1):31--5
- 75- Duker JS, Brown GC, Bosley TM, et al. Asymmetric proliferative diabetic retinopathy and carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1990;97(7):869--74
- 76- Valone JA Jr, McMeel JW, Franks EP. Unilateral proliferative diabetic retinopathy. I. Initial findings. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(8):1357--61
- 77- Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment of ischemic ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13(6):575--6
- 78- Orellana J, Friedman AH. Ocular manifestations of multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia and benign monoclonal gammopathy. *Surv Ophthalmol*. 1981;26(3):157--69
- 79- Carr RE, Henkind P. Retinal findings associated with serum hyperviscosity. *Am J Ophthalmol*. 1963;56:23--31
- 80- Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE, Menduke H. The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol*. 1989;13(3):187--91
- 81- Hamed LM, Guy JR, Moster ML, Bosley T. Giant cell arteritis in the ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(6):702--5
- 82- Hedges TR. The Aortic arch syndromes. *Arch Ophthalmol*. 1964;71:28--34
- 83- Chun YS, Park SJ, Park IK, et al. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*. 2001;21(2): 132--40
- 84- Duker JS, Belmont JB. Ocular ischemic syndrome secondary to carotid artery dissection. *Am J Ophthalmol*. 1988; 106(6):750--2

- 85- Imrie FR, Hammer HM, Jay JL. Bilateral ocular ischaemic syndrome in association with hyperhomocysteinaemia. *Eye*. 2002;16(4):497--500
- 86- Liegl O. [Doublesided occlusion of the great vessels of the neck after Xray treatment in childhood (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1975;167(5):704--14
- 87- Shortt AJ, Fulcher T, Conroy D. Ocular ischaemic syndrome in thyroid eye disease, confirmed using magnetic resonance angiography. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1302--3
- 88- Barrall JL, Summers CG. Ocular ischemic syndrome in a child with moyamoya disease and neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol*. 1996;40(6):500--4
- 89- Konuk O, Ozdek S, Onal B, et al. Ocular ischemic syndrome presenting as central retinal artery occlusion in scleroderma. *Retina*. 2006;26(1):102--4
- 90- Kerty E, Eide N, Horven I. Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia. II. Clinical findings. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73(1):72--6
- 91- Utsugi N, Takahashi K, Kishi S. Choroidal vascular occlusion in internal carotid artery obstruction. *Retina*. 2004;24(6):915--9
- 92- Carr RE, Siegel IM. Electrophysiologic aspects of several retinal diseases. *Am J Ophthalmol*. 1964;58:95--107
- 93- Henkes HE. Electroretinography in circulatory disturbances of the retina. II. The electroretinogram in cases of occlusion of the central retinal artery or of its branches. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954;51(1):42--53
- 94- Brown GC, Magargal LE, Simeone FA, et al. Arterial obstruction and ocular neovascularization. *Ophthalmology*. 1982;89(2):139--46
- 95- Coleman K, Fitzgerald D, Eustace P, Bouchier-Hayes D. Electroretinography, retinal ischaemia and carotid artery disease. *Eur J Vasc Surg*. 1990;4(6):569--73
- 96- Story JL, Held KS, Harrison JM, et al. The ocular ischemic syndrome in carotid artery occlusive disease: ophthalmic color Doppler flow velocity and electroretinographic changes following carotid artery reconstruction. *Surg. Neurol*. 1995;44(6):534--5

- 97- Franchi A, Magni R, Lodigiani L, Cordella M. VEP pattern after photostress: an index of macular function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(4):291--4
- 98- Parisi V. Electrophysiological evaluation of the macular cone adaptation: VEP after photostress. A review. *Doc Ophthalmol*. 2001;102(3):251--62
- 99- Banchini E, Franchi A, Magni R, et al. Carotid occlusive disease: an electrophysiological macular investigation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1987;28(5):524--7
- 100- Franchi A, Groppi E, Taratufolo G, Villani LG. Improvement of VEP photostress recovery test in patients with stenosis of the carotid artery and thrombosis of the internal contralateral carotid, after endarterectomy. *Int Angiol*. 1990;9(1):25--8
- 101- de Laet. [The practice of ophthalmodynamometry.]. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1961;127:1--134
- 102- Krieglstein GK, da Silva FA. [Comparative measurements of the ophthalmic arterial pressure using the Mikuni dynamometer and the Stepanik-arteriotonograph (author's ocular ischemic syndrome 31 transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1979;212(2):77--9
- 103- Sisler HA. A review of ophthalmodynamometry. *Am J Ophthalmol*. 1960;50:419--24
- 104- Yablonski ME. A new fundus lens ophthalmodynamometer. *Am J Ophthalmol*. 1978;86(5):644--7
- 105-Jonas JB, Niessen A. Ophthalmodynamometric diagnosis of unilateral ischemic ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(6):911--2
- 106-Baker JD, Barker WF, Machleder HI. Ocular pneumoplethysmography in the evaluation of carotid stenosis. *Circulation*. 1980;62(2 Pt 2):I1--3
- 107- Ertl-Wagner B, Bruning R, Hoffmann RT, et al. [Diagnostic evaluation of carotid artery stenoses with multislice CT angiography. Review of the literature and results of a pilot study]. *Radiologe*. 2004;44(10):960--6
- 108-Riles TS, Eikelboom BC, Pauliukas P, et al. Ocular pneumoplethysmography (OPG-Gee) in noninvasive evaluation of carotid artery stenosis. *Angiology*. 1983;34(11): 724--30

- 109- Gee W. Ocular pneumoplethysmography. *Surv Ophthalmol.* 1985;29(4):276--92
- 110- Taylor DC, Strandness DE Jr. Carotid artery duplex scanning. *J Clin Ultrasound.* 1987;15(9):635--44
- 111- Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, et al. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9521):1503--12
- 112- Cohn EJ Jr, Sandager GP, Benjamin ME, et al. Assessment of ocular perfusion after carotid endarterectomy with color-flow duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1999;29(4):665--71
- 113- Geroulakos G, Botchway LT, Pai V, et al. Effect of carotid endarterectomy on the ocular circulation and on ocular symptoms unrelated to emboli. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11(3):359--63
- 114- Mawn LA, Hedges TR 3rd, Rand W, Heggerick PA. Orbital color Doppler imaging in carotid occlusive disease. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):492--6
- 115- Hu HH, Sheng WY, Yen MY, et al. Color Doppler imaging of orbital arteries for detection of carotid occlusive disease. *Stroke.* 1993;24(8):1196--203
- 116- Ho AC, Lieb WE, Flaharty PM, et al. Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology.* 1992;99(9):1453--62
- 117- Huckman MS, Haas J. Reversed flow through the ophthalmic artery as a cause of rubeosis iridis. *Am J Ophthalmol.* 1972;74(6):1094--9
- 118- Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(5):1324--32
- 119- Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke.* 2004; 35(10):2306--12
- 120- Turnipseed WD, Kennell TW, Turski PA, et al. Magnetic resonance angiography and duplex imaging: noninvasive tests for selecting symptomatic carotid endarterectomy candidates. *Surgery.* 1993;114(4):643--8

- 121- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70--99%) or with mild (0--29%) carotid stenosis. *Lancet*. 1991;337(8752):1235--43
- 122- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445--53
- 123- Malhotra R, Gregory-Evans K. Management of ocular ischaemic syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1428--31
- 124- Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidencebased recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10): 1767--76
- 125- Carter JE. Panretinal photocoagulation for progressive ocular neovascularization secondary to occlusion of the common carotid artery. *Ann Ophthalmol*. 1984;16(6): 572--576
- 126- Chen KJ, Chen SN, Kao LY, et al. Ocular ischemic syndrome. *Chang Gung Med J*. 2001;24(8):483--91
- 127- Johnston ME, Gonder JR, Canny CL. Successful treatment of the ocular ischemic syndrome with panretinal photocoagulation and cerebrovascular surgery. *Can J Ophthalmol*. 1988;23(3):114-9
- 128- Kiser WD, Gonder J, Magargal LE, et al. Recovery of vision following treatment of the ocular ischemic syndrome. *Ann Ophthalmol*. 1983;15(4):305--10
- 129- Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol*. 1991;15(1):15--20
- 130- Turut P, Malthieu D. [Failure of laser photocoagulation in ischemic retinopathy associated with carotid occlusion]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1986;86(11):1297--9
- 131- Hayreh SS, Baines JA. Occlusion of the vortex veins. An experimental study. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(4):217--38
- 132- Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 1997;104:859-64.

- 133-Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998; 339(20):1415—25
- 134-European Carotid Surgery Trial. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 351 (9113):1379—87
- 135- Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289—94
- 136- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273(18):1421—8
- 137- Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 328 (4):221—7
- 138- . Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy---an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65(6): 794—801
- 139- Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, et al. The effects of carotid endarterectomy on the retrobulbar circulation of patients with severe occlusive carotid artery disease. An investigation by color Doppler imaging. *Ophthalmology*. 1999; 106(2):306—10
- 140- Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T, Nishikawa N. Effect of carotid endarterectomy on chronic ocular ischemic syndrome due to internal carotid artery stenosis. *Neurosurgery*. 2001;48(2):328—32
- 141- Claridge KG, James CB. Ocular pulse measurements to assess pulsatile blood flow in carotid artery disease. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(4):321—3
- 142-Clouse WD, Hagino RT, Chiou A, et al. Extracranial cerebrovascular revascularization for chronic ocular ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2002;16(1):1—5

- 143- Ishikawa K, Kimura I, Shinoda K, et al. In situ confirmation of retinal blood flow improvement after carotid endarterectomy in a patient with ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):295—7
- 144- Hauch TL, Busuttill RW, Yoshizumi MO. A report of iris neovascularization: an indication for carotid endarterectomy. *Surgery.* 1984;95(3):358—62
- 145- Rubin JR, McIntyre KM, Lukens MC, et al. Carotid endarterectomy for chronic retinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171(6):497—501
- 146- Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4). CD000515.
- 147- Chaer RA, Makaroun MS. Evolution of carotid stenting: indications. *Semin Vasc Surg.* 2008;21 (2):59—63
- 148- Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2006;44(3):661—72
- 149- Kawaguchi S, Sakaki T, Iwahashi H, et al. Effect of carotid artery stenting on ocular circulation and chronic ocular ischemic syndrome. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(5--6):402—8
- 150- Ho TY, Lin PK, Huang CH. White-centered retinal hemorrhage in ocular ischemic syndrome resolved after carotid artery stenting. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(5):270—272
- 151- Nussbaumer-Ochsner Y, Eberli FR, Baumgartner RW, et al. Sirolimus-eluting stenting of the external carotid artery for the treatment of ocular ischemia. *J Endovasc Ther.* 2006; 13(5):672—5
- 152- Sundt TM Jr, Siekert RG, Piepgras DG, et al. Bypass surgery for vascular disease of the carotid system. *Mayo Clin Proc.* 1976;51(11):677--92
- 153- Adams HP Jr, Powers WJ, Grubb RL Jr, et al. Preview of a new trial of extracranial-to-intracranial arterial anastomosis: the carotid occlusion surgery study. *NeuroSurg. Clin North Am.* 2001;12(3):613-24
- 154- Mendelowitsch A, Taussky P, Rem JA, Gratzl O. Clinical outcome of standard extracranial--intracranial bypass surgery in patients with symptomatic atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. *Acta Neurochir (Wien).* 2004; 146(2):95—101

- 155- Neff KW, Horn P, Dinter D, et al. Extracranial—intracranial arterial bypass surgery improves total brain blood supply in selected symptomatic patients with unilateral internal carotid artery occlusion and insufficient collateralization. *Neuroradiology*. 2004; 46(9):730—7
- 156- Nussbaum ES, Erickson DL. Extracranial—intracranial bypass for ischemic cerebrovascular disease refractory to maximal medical therapy. *Neurosurgery*. 2000;46(1):37—42
- 157- Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE: The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol*, 1991; 15(1): 15–20

CHAPTER 22

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Dejeneratif Lomber Spinal Dar Kanal (Faruk Tonga)

Dejeneratif Lomber Spinal Dar Kanal

Faruk Tonga¹

¹Amasya Üni.Tıp Fak. Nöroşirürji B.D.
faruk.tonga@amasya.edu.tr

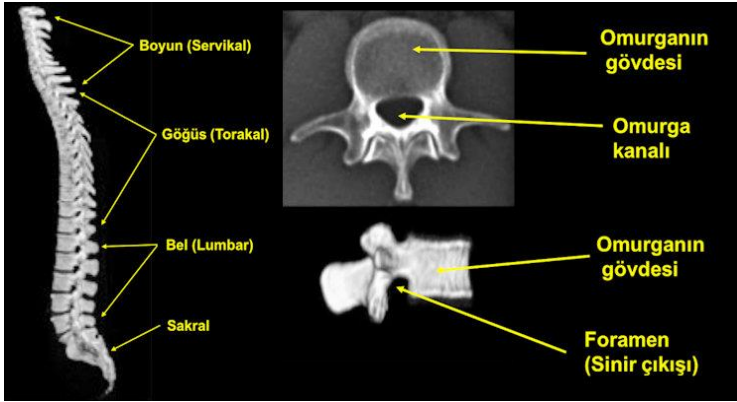
1. Giriş

Omurilik ve omurilikten çıkan sinirlerin etrafındaki kemikler ve yumuşak dokular tarafından basıya uğraması sonucu Lomber Spinal Dar Kanal (LSDK) oluşur. LSDK; darlığın anatomik yerine göre santral ve lateral darlık, etyolojisine göre ise doğumsal ve edinsel olarak sınıflandırılır. Dejeneratif değişimler, edinsel LSDK'nın en sık nedenlerindendir. Bilhassa ileri yaşlarda görülmesi, gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada yaşlı nüfusun giderek artması dejeneratif lomber spinal dar kanal hastalığını 21.yy'da tanı ve tedavi seçenekleri açısından önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Bu nedenle spinal cerrahların ve fizik tedavi hekimlerinin ilgi odağı olmuştur.

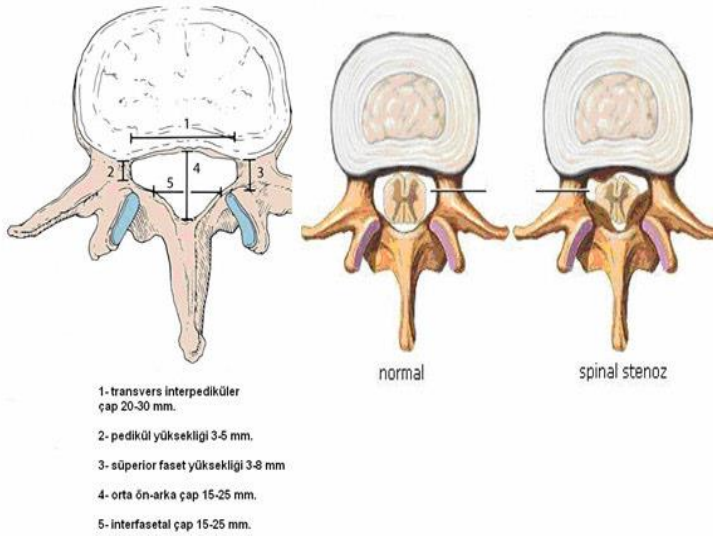
2. Genel Bilgiler

2.1. Anatomi

Lomber bölgede 5 adet hareketli vertebra vardır. Tüm vertebral kolon dikkate alındığında vücut ağırlığının büyük bir kısmını lomber vertebral kolon taşır. Bu nedenle lomber vertebralar torakal ve servikal vertebralara göre daha büyüktür. Lomber vertebralar lateralde faset eklemlerle, vertebra gövdeleri arasında ise intervertebral disklerle birbirlerine bağlanır. Vertebraların ortasında vertebral kanal (spinal kanal) bulunur. Lomber vertebral kanal; omuriliğin son kısmı, qauda equina lifleri ve nöral foramenlerden çıkacak olan sinir köklerini çepe çevre sarar. Bu kanal anatomik olarak santral ve nöral olarak iki bölümdür. Santral kanal; yanlarda pediküller, önde intervertebral disk ve vertebra gövdelerinin arka kısmı, arkada ise artiküler çıkıntı, laminalar, spinöz prosesin tabanı ve ligamentum flavumla sınırlıdır. Nöral kanal ise önünde intervertebral disk ve vertebra gövdesi, medialinde süperior fasetin üst köşesi, arkada faset eklem tarafından oluşturulur. Nöral kanalın lateral reses, foraminal ve extra foraminal kısımları vardır (Resim 1).⁽¹⁾ Santral spinal kanalın ön-arka uzunluğu ortalama 15-25mm, lateral nöral kanal (lateral reses) ise ortalama 4-5mm'dir (Resim 2).⁽²⁾

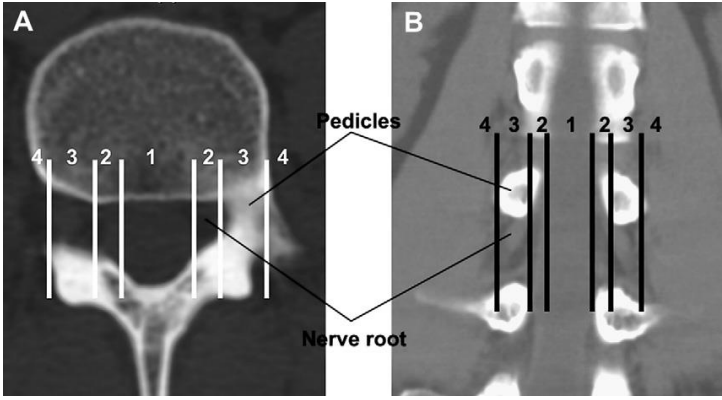


Resim 1 : Vertebral ve nöral kanal.

Resim 2 : Vertebral kanal ölçümleri, normal ve dar kanal.⁽³⁾

2.2. Etiyoloji ve Fizyopatoloji

Dejeneratif LSDK; anatomik olarak santral kanalda, nöral kanalda veya her ikisinde de olabilir (Resim 3).



Resim 3 : BT (Bilgisayarlı Tomografi)'de (axial ve koronal) spinal kanal bölgeleri⁽⁵⁾ 1) santral kanal 2) lateral reses 3) nöral foramen 4) extraforaminal bölge

Santral kanalın ön-arka uzunluğunun 10-15mm arasında olması kısmi/göreceli darlık, 10mm'nin altında olması ise mutlak darlık olarak kabul edilir. Lateral nöral kanal da ise 2mm'nin altı ciddi darlıktır. Santral kanal darlığı; protrüzyon olsun veya olmasın intervertebral disk yüksekliğinde azalmaya sekonder faset eklemlerde ve ligamentum flavumlarda gelişen kalsifikasyon sonucu oluşur. Ligamentum flavum kalsifikasyonunun esas nedeni; yıllar içerisinde kümülatif olarak arka kısmına binen yükün oluşturduğu fibrozisdir. Endotel hücrelerinden salgılanan TGF- β (transforming growth faktör) fibrozisin başlamasından sorumlu tutulmaktadır.⁽⁴⁾ Aynı patolojiler (spondilolistezis olsun veya olmasın) nöral kanal (lateral reses/foraminal darlık) darlığına da sebep olurlar. Bu dejeneratif değişiklikler yıllar içerisinde gelişen bir süreçtir. Yavaş ilerleyen bu değişikliklere rağmen dejeneratif LSDK'da süreklilik arzeden dinamik bir durum vardır. Santral kanal lomber ekstansiyonda daralır, flexion ve aksial yüklenme sırasında ise genişler. Aynı mekanizma ile nöral foramen ekstansiyonda ortalama %15 azalır, flexionda ise %12 artar.⁽⁵⁾

Dejeneratif LSDK'nın patogenezinin spondilolistezis, skolyoz, intervertebral disk patolojileri, faset eklem ve ligamentum flavum hipertrofisi sorumludur.

2.3. Semptomlar ve Klinik Bulgular

Dejeneratif LSDK'da semptomlar ve klinik bulgular darlığın seviyesine ve derecesine göre değişkendir. Yine de bel ve/veya bacak ağrıları, bacaklarda uyuşma (nörojenik klaudikasyon), derin tendon reflexlerde azalma, motor defisit, idrar ve gaita disfonksiyonları ayrı ayrı veya değişik kombinasyonlarda görülebilen bulgulardır.

Dejeneratif LSDK, genellikle 50'li yaşlardan önce görülmeyen ancak 65 yaşından sonra omurganın yaşlanması ile orantılı olarak insidansı artan efor ve aktiviteyi kısıtlayan önemli bir sağlık sorunudur. Çoğunlukla L3-4 ve L4-5 seviyelerinde görülür.

Hastaların en sık şikayeti hareketle artan istirahatte iken azalan kronik bel ağrısıdır. Yaklaşık %90'ında beraberinde tek veya iki taraflı belirgin bir sinir trasesine uymayan bacak ağrıları vardır. Ancak nöral kanal darlığında radiküler bacak ağrıları görülebilir.

Santral kanal darlığında en spesifik bulgu nörojenik klaudikasyodur. Nörojenik klaudikasyo; kalça, kasıklar ve uyluk ön yüzünü kapsayan ayrıca bacağın arka kısmından ayaklara kadar yayılan ağrı semptomlarını içerir. Ağrıya ek olarak bacaklarda yorgunluk, ağırlık, motor ve duyu kaybı da görülebilir. Hastaların bir kısmında bacaklarda gece krampları ve nörojenik mesane gelişebilir. Nörojenik klaudikasyo ayakta durmak veya yürümekle ortaya çıkar. Lomber flexionla hem santral hem de nöral kanal genişlediği için hastalar genellikle bel kısmından öne eğilerek bacaklarındaki ağrı ve uyuşma şikayetlerinden kısmen rahatlama sağlar. Hastalar sırtüstü yatıp bacaklarını uzatınca belirtiler ortaya çıkabilir ve genelde yan taraflarına dizler flexionda yatarlar. Ancak dejenerasyon ve spinal kanal darlığı progresif devam ettiği için tipik olarak hastaların zamanla yürüme mesafeleri kısalmış ve lomber flexion pozisyonunda dinlenme süreleri artar. Benzer bulgular vasküler patolojilerde ortaya çıkan vasküler klaudikasyoda da görülebilir. Ancak lomber vertebraların flexion/extansiyonundan etkilenmemesi, periferik nabız azalması veya yokluğu, ciltte renk değişikliği, ısı farkı, bacaklarda tüylenmede azalma vb. ek bulgularla ayırıcı tanısı yapılabilir.⁽⁶⁾

Dejeneratif LSDK'da fizik muayenede lomber bölgede flexion hareketine oranla extansiyonda kısıtlılık tespit edilebilir. Sıklıkla uyluk arkası kaslarda gerginlik vardır. Hastaların nörolojik muayeneleri genellikle normaldir ve bulgu varsa da hafif sensori-motor değişiklikler şeklindedir. Efor veya egzersizle bu bulgularda artış olabilir. Hastaların yarısından fazlasında patella ve aşıl refleksinde azalma veya arefleksi vardır.⁽⁷⁾

Dejeneratif LSDK'da radiküler semptomlarda görülebilir. Nöral kanal darlığında nörojenik klaudikasyo beklenen bir bulgu değildir. Darlığın olduğu nöral kanalda sıkışan sinir kökü trasesine uyan alt ekstremité bölgesinde tek veya çift taraflı bacak ağrıları nöral kanal darlığı için tipiktir.

Santral kanal darlığına bağlı şikayetler daha uzun yani kronik, nöral kanal darlığına bağlı şikayetler ise daha kısa sürelerde gelişme eğilimindedir. Ayrıca santral kanal darlığı olan hastalar daha yaşlı hastalardır.

Ayırıcı tanıda vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, metabolik rahatsızlıklar gözönünde bulundurulmalıdır. Vasküler klaudikasyo nörojenik olanından iyi ayırt edilmelidir. Diğer hastalıklarda görülen periferik nöropati ve polinöropati de duyu ve motor defisitlerle karıştırılabilir.⁽⁸⁾

Radyolojik olarak tespit edilmiş LSDK'ı olan hastaların yaklaşık %20'si asemptomatiktir. Klinik olarak ister semptomatik isterse asemptomatik olsun dejeneratif LSDK, ilerleyici bir hastalıktır.⁽⁹⁾

2.4. Tanı

Dejeneratif LSDK'nın radyolojik olarak görüntülenmesi çok spesifiktir. Tanı için direk ve/ya dinamik grafiler, myelografi, BT ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılır.

Myelografi teknik olarak, lomber ponksiyon iğnesi aracılığı ile subaraknoid mesafeye radyopak madde verilmesi ve sonrasında direk grafilerin çekildiği bir teşhis yöntemidir. Ön-arka grafide tekal kesede komplet ya da inkomplet blok, yan grafide ise kum saati görünümü LSDK için tipiktir. İnvazif bir yöntem olması ve BT ve MRG'nin çok yaygınlaşması nedeniyle myelografi günümüzde artık hiçbir klinikte yapılmamaktadır.⁽²⁾

Lomber vertebra ların direk ve/veya dinamik grafilerle görüntülenmesi dejeneratif LSDK tanısı için tek başına yeterli değildir. Anatomik yapıların bazı değişikliklerini göstermesi açısından önemlidir. Doğumsal vertebra anomalileri, vertebra cisminin ve intervertebral disk seviyelerinin yükseklikleri, dejeneratif değişimler (faset hipertrofileri, vertebral osteofit oluşumları vb), spondilolistezis ve skolyoz direk grafilerle tespit edilebilir.

BT; kemik yapıyı çok iyi göstermesi, santral ve nöral kanalın ölçümüne olanak sağlaması, kalsifiye olmuş disk patolojilerini ve ligamentum flavumu ve faset eklem hipertrofisini net olarak ortaya koyabilme özelliklerinden dolayı dejeneratif LSDK'da vazgeçilmez tanı yöntemidir. Özellikle aksial kesitlerin detaylı incelenmesi önemlidir. BT'nin ciddi oranda radyasyon içermesi ve yumuşak dokuları (intervertebral disk patolojileri, quada equina lifleri ve sinir kökleri) görüntüleme de ki zaafiyeti dezavantajıdır. BT'nin bu dezavantajını tamamlayan tanı yöntemi MRG' dir.

MRG; spinal patolojilerin ortaya konmasında tartışılmayacak dercede en üstün görüntüleme yöntemidir. Dejeneratif LSDK'ya neden olan tüm anormallikleri ve derecelerini çok detaylı gösterir. Santral ve nöral kanalın darlığının seviyesi ve ciddiyeti ile hastanın klinik bulgularının kıyaslanmasına olanak verir. Sagittal, koronal ve axial olmak üzere üç farklı planda alınan görüntülerle ligament kalsifikasyonu, faset eklem hipertrofileri ve disk patolojilerine rahatlıkla tanı konulabilir (Resim 4). MRG'nin kemik dokuyu tam gösterememesi ve vücudunda MRG ile uyumlu olmayan metal (titanium olmayan) materyal olanların MRG cihazına girememesi dezavantajıdır.⁽²⁾

Ayrıcı tanıda; vasküler hastalıklar, spinal tümörler, geniş tabanlı lomber disk hernileri, lomber bölgeden daha yukarıdaki dar kanal patolojileri, nöropatiler vs. göz önünde bulundurulmalıdır.



Resim 4 : Sagittal ve axial MRG kesitlerinde spinal dar kanal görüntüsü.⁽⁹⁾

2.5. Tedavi

Dejeneratif LSDK'nın progresif ilerleyici olmasına karşılık klinik bulgular aynı oranda artış göstermeyebilir. Bu da tedavi seçeneklerinde kompleks bir durum oluşturur. Hiç bir tedavi almayan hastalarda bile bazen kötüye gidiş gözlenmeyebilir. Yine de radyolojik ve klinik olarak tespit edilmiş dejeneratif LSDK'lı hastalarda tedavi; medikal ve cerrahi tedavi olarak iki kısımdır. Ciddi nörolojik defisiti olmayan tüm hastalarda medikal tedavi uygulanmalı ve yakın klinik takip yapılmalıdır. Başlangıçta motor defisitli ve idrar/gaita disfonksiyonu olan hastalar ve medikal tedaviden fayda görmeyen hastalara cerrahi tedavi uygulanmalıdır.⁽⁶⁾

Medikal tedavi seçenekleri; analjezikler, non-steroid antienflamatuarlar, kas gevşeticiler, fizik tedavi ve epidural steroid enjeksiyonudur.⁽¹⁰⁾

Cerrahi tedavide amaç darlık nedeniyle bası altında olan kauda equina lifleri ve nöral kanaldaki sinir köklerini dekomrese etmek ve lomber stabiliteyi bozmamaktır. Çok çeşitli cerrahi teknikler uygulanmaktadır. Radyolojik bulgularla beraber hastanın klinik bulgularının kusursuz değerlendirilmesi ve bunun sonucunda en uygun cerrahi tekniği seçmek esastır. Genel olarak cerrahi tedavi; füzyonlu ve füzyonsuz olarak iki kısımdır. Santral ve nöral kanal darlığının bir arada olduğu vakalarda total laminektomiye ilaveten faset eklemler de total alınmışsa aynı seviyedeki vertebralar metal enstrümanlarla füzyon yapılmalıdır. Tek taraflı laminektomi ve kısmi fasetektomi ile dekomresyon sağlandı ise füzyona gerek olmayabilir.^(2,6)

3. Sonuç

Dejeneratif LSDK; çoğunlukla yaşlı hastalarda lomber bölgedeki yumuşak dokulardan başlayıp sürekli ilerleyerek devam eden değişikliklerin neden olduğu karmaşık bir klinik sendromdur. Tanı konulması kolay gibi görünmekle birlikte hastaların muayeneleri çok detaylıca yapılmalı ve radyolojik korelasyon mutlak surette sağlanmalıdır. Özellikle hastaların ileri yaş grubunda olması nedeniyle ayırıcı tanıda periferik nöropati, polinöropati ve vasküler hastalıklar vb. göz ardı edilmemelidir. Medikal tedavi seçenekleri klinik bulguları hafif olan hastalarda uygulanmalıdır. Ciddi nörolojik defisitleri olan hastalarda cerrahi tedavi ile santral ve nöral kanal dekompresyonu edilmelidir.

4. Referanslar

1. Kalkan A. *Dejeneratif Lomber Stenozlu Hastalarda ve Fiks Kadavralarda Redundant Sinir Kökleri*. Tıp'ta Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul 1988.
2. Koç Ö. N. *İnsitabilitesi Olmayan Dejeneratif Lomber Stenoz Olgularında Tek Taraftan Yaklaşımla Bilateral Mikrodekompresyonun Klinik Sonuçları*. Tıp'ta Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2005.
3. Yararoğlu N. *Lomber Spinal Stenozda Fizik Tedavinin Etkinliği*. Tıp'ta Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya 2008.
4. Sairyo K, Biyani A, Goel V, et al. *Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic, and biologic assessments*. Spine 2005; 30(23):2649–56.
5. Jenis LG, An HS. Spine update. *Lumbar foraminal stenosis*. Spine 2000;25(3):389–94.
6. Genevay S, Steven J. Atlas. *Lomber Spinal Stenosis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2010; 24:253–265.
7. Kuru Ö, Özkayhan H, Bilgici A. *Lomber Spinal Stenoz*. O.M.Ü. Tıp Dergisi 1994;11(4):315-321.
8. Ertekin C, Seçil Y. *Lomber Spinal Dar Kanal ve İntermittan Nörolojik Klodikasyon*. Turk Norol Derg 2010;16:59-71.
9. Seçen A.E, Yiğitkanlı K. *Lomber Dar Kanal; Patofizyoloji ve Doğal Seyir*. Türk Nöroşir Derg 2018;28(2):216-220.

10. Ay S, Evcik D. *Spinal Stenoz ve Fizik Tedavi Yaklaşımları. Türk Omurga Cerrahisi Dergisi* 2007;18(2):57-66.

CHAPTER 23

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Yaşlılarda Üriner İnkontinans; Sebepleri ve Güncel Tedavi
Yöntemleri (Galip Can Uyar)**

Yaşlılarda Üriner İnkontinans; Sebepleri ve Güncel Tedavi Yöntemleri

Galip Can Uyar¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Kliniği, Ankara, g.can_uyar@hotmail.com
orcid id : 0000-0002-0698-777X

1.Giriş

Yaşlanma, insan hayatı boyunca karşılaşacağı normal fizyolojik bir süreçtir.Yaşlanma süresince vücudun fonksiyon ve işlevlerinde fizyolojik sürece bağlı olmak üzere değişiklikler olmaktadır.Bu değişiklikler insan sağlığının her alanında süregelir.

Yaşlı hasta; genel olarak 65 yaş ve üzeri hastalar için kullanılır.ABD'de 65 yaş ve üzeri hastalar "yaşlı" olarak tanımlandırılırken, Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 'ne göre beklenen yaşam süresi ülke ve kıtaya göre farklılık gösterdiğinden ötürü; 60 yaş ve üzerini "yaşlı" olarak sınıflandırmaktadır.(1)

2. İşeme Fizyolojisi

İşeme fizyolojisi kompleks bir mekanizmadan meydana gelmektedir.Parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sistemi ve somatik sinir sistemi liflerinin tam bir mekanizma şeklinde çalışması ile mümkün olmaktadır.Otonom bir fonksiyon olmak ile birlikte korteks,beyin sapı gibi üst merkez kontrol mekanizmalarında etkisi altındadır.Bu merkezlerin ve sinir liflerinin tam bir koordinasyon halinde çalışması ile kontinans mekanizması işlevsel faaliyet görür.Mesane kontrolü, dolması ve boşaltımı olayı sempatik sinir liflerinin ve parasempatik sinir liflerinin etkisi altındadır.Mesane dolarken sempatik lifler aktif haldedir ve mesaneyi gevşetirken,mesane boyunun kasılmasına yol açarlar.(alfa ve beta adrenerjik reseptörler)Mesane dolduğunda mekano-reseptörler devreye girer ve dolum bilgisi ile işeme olayının başlatılmasını üst merkezlere iletirler.Bu dönemde sempatik tonus azalır ve parasempatik hakimiyet ortaya çıkar.Parasempatik hakimiyeti ile mesane kasılmaları başlar.Somatik, sakral ve pudendal sinir liflerinin işlevsel faaliyeti ile pelviste bulunan taban kasları ve üretral eksternal sfinkteri kontrol ederek kontinansı sağlarlar.(14,15)

Mesane kapasitesi yaklaşık olarak 300-500 ml'dir.İlk sıkışma ve işeme hissi yaklaşık mesane kapasitesi 150-300 ml'ye ulaştığında gözlenir.Ayrıca kontinans sağlanması için fizyolojik ve sinirsel hareketler ile birlikte bilişsel, fonksiyonel tuvalet yetenekleri(mobilite), fiziksel hareket yeteneği, tuvalet

alışkanlığı, hijyen gibi faktörlerde rol oynar.(14,15)Bu faktörlerin bozulması üriner inkontinans gelişimini kolaylaştırır.Yaşlıda alt üriner sistemin yapı ve fonksiyonunun bozulması üriner inkontinans riskini artırır.Ayrıca günlük yapılan idrar miktarındaki artış, psiko-sosyal ve mental durumların hepsi birlikte üriner inkontinans gelişiminde etkili faktörlerdendir.

3.Yaşlanma ile Genitoüriner Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler

Yaşlanma ile diğer tüm sistemlerde olduğu gibi; üriner sistem fizyolojisinde de değişiklikler olmaktadır.Bu fizyolojik değişikliklere anatomik ve histolojik değişiklikler de eşlik etmektedir. Bu değişiklikler:

- Tüm arterlerde ve renal arterlerde aterom plakları oluşur ve renal kan akımında azalma olur.Bunun sonucunda da glomerüller filtrasyon hızı her 10 yılda 10 ml/dk azalarak 80 yaşında %50 oranında azalması beklenir.Kan akımı azalmasına bağlı olarak 70 yaş üzerindeki kişilerin yaklaşık %26'sında kronik renal yetersizlik(hastalık) ortaya çıkabilir.(2,3)
- Renal konsantrasyon mekanizmasındaki bozulma sonucu daha yoğun miktarda daha dilüe idrar çıkışı gözlenir.(2,3)
- Günlük sıvı alımında ortalama %19-27 oranında azalma gözlenirken, aynı zamanda günlük vazopressin(ADH) salınımı azalır.Bunun sonucunda gece idrar çıkışında artış olur ve noktüri gelişir.(2,3)
- ADH ve ANP(atrilyal natridiüretik peptid) diürenal ritminde değişiklikler izlenir.(2,3)
- Üretral basınç azalma eğilimindedir.(2,3)
- Kadınlarda menopoza ve menopoza sonrasında görülen azalmış östrojen düzeyi ile birlikte; vajinal atrofiye sebep olması, üretra çevresindeki destek dokularda azalma meydana gelmesi ve pelvis bölgesi taban kaslarında zayıflamaya yol açması beklenir.(4)
- Erkeklerde Benign Prostat Hipertrofisi(BPH) sıklığı yaş ile birlikte artış gösterir.(5)
- İşeme kontrolü kaybı ve işemeyi engelleme yeteneğinde azalma görülmesi beklenir.(6,7)
- Detrusor kasların kasılmasında ve total mesane kapasitesinde azalma görülür.(6,7)
- Detrusor kasların aşırı aktivitesi yaşla birlikte artış gösterir.(6,7)
- İşeme sonrası(postmiksiyonel) rezidü(PVR) miktarı artar.(6,7)
- Nörojenik mekanizma bozuklukları, reseptör aktivasyonu ve nörotransmitter etkileşiminde değişiklikler izlenir.(8)

Yaşlanma ile ortaya çıkan genitoüriner sistem anatomi ve fizyolojisi ile ilgili tüm bu değişiklikler üriner inkontinans gelişimini de kolaylaştırmaktadır.

4. Yaşlılarda Üriner İnkontinans

4.1.Tanım ve Sıklığı

Üriner inkontinans(UI), görülme sıklığı yaşlanma ile birlikte artmaktadır.Üriner inkontinans geriatrik değerlendirme açısından yalnız bir semptom değil, aynı zamanda önemli ve tedavi edilmesi gereken "geriatrik sendrom"lardan birisidir.Yaşlılar sıklıkla şikayet olarak idrar kaçırdıklarını söylemezler ve bu hastalar için büyük bir sosyal problem olarak hayatlarında yer edinir.Muayene eden hekimler de rutin poliklinik izlemlerinde üriner inkontinans üzerinde fazla durmazlar veya ihmal edebilirler.Bu nedenle sık görülen bu durum atlanabilir. Sebepleri belirlendikten sonra davranış terapilerine kombine medikal veya cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilecek bir hastalık, insan hayatında büyük bir sorun olarak yer edinir.Üriner inkontinansın tanı ve tedavisi bu yüzden önemlidir.

Değişik tanımları olmakla birlikte Uluslararası Kontinans Derneğinin [International Continence Society (ICS)] belirlediği tanım en fazla kabul gören tanımlamadır.ICS 2002 yılında yaptığı tanımlamaya göre "miktarı ne olursa olsun her türlü istemsiz idrar kaçırma durumu" üriner inkontinans olarak tanımlanmıştır.(9)

Burgio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,üriner inkontinans prevalansı değerlendirilmiştir.Yapılan çalışmada, 15-64 yaş arası kadınlarda üriner inkontinans prevalansı yaklaşık %1-5, toplum içinde yaşayan 60 yaş ve üzeri kişiler için yaklaşık prevalans %10-15, hastaneye yatan 65 yaş üzeri kişiler için yaklaşık prevalans %25-30, evden çıkamayan 65 yaş üzeri kişiler için yaklaşık prevalans %50, bakımevinde kalan 65 yaş üzeri kişiler için yaklaşık prevalans %50 olarak bulunmuştur.(11)

Yapılan klinik gözlem ve çalışmalarda kadınlarda 80 yaşına kadar erkeklerden 1,3-2 kat daha sık görüldüğü, 80 yaşından sonra her iki cinsiyette benzer oranlarda görüldüğü izlenmiştir.(10)

İdrar kaçırma sadece bir semptom olarak tanımlanmamalıdır; aynı zamanda "Geriatrik Sendrom'un bir komponentidir.Ayrıca idrar kaçırma şikayeti yaşlanmanın doğal bir süreci olarak da değerlendirilmemelidir. Genitoüriner sistem fizyopatolojisinde meydana gelen değişiklikler ile birlikte; komorbiditeler, psikososyal değişiklikler, fonksiyonel ve bilişsel değişikliklerinden de etkilenen multifaktoriyel bir süreçtir.Ciddi düzeyde fiziksel ve psikososyal morbiditeye sebep olmaktadır.İnkontinans yaşlı

bireyde düşme riskinde artışa, hijyenin bozulmasına, cilt problemlerine, bası yaralarına, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına, sosyal izolasyona ve depresyona, kendine güven ve saygı yitimine, bakımevi ve huzurevine yerleştirilme riskinde ciddi artışa neden olabilmektedir.Yaşlı bireylerin yaşam kalitesini ciddi düzeyde azaltmaktadır.

4.2. Üriner İnkontinansın Genitoüriner Sistem Dışı Nedenleri

Üriner inkontinansa yol açabilen genitoüriner sistem dışı risk faktörleri de bulunmaktadır.Üriner inkontinans sebepleri geçici ve kalıcı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.Hospitalize edilmiş hastaların yaklaşık 1/3 ünde, ayaktan başvuran hastaların ise yaklaşık yarısında üriner inkontinans geçici sebeplere bağlanır.Bu yüzden hastada üriner inkontinans saptandığında öncelikle geçici inkontinans sebepleri araştırılmalıdır.En sık görülen geçici inkontinans sebepleri **"DIAPPERS"** baş harflari akrostişi ile akılda kalabilir.(Tablo-1)(12).Geçici inkontinans sebepleri tanı koyulup tedavi edilmezse kalıcı inkontinansa dönüşebilir.

TABLO-1 : Geçici Üriner İnkontinans Sebepleri(DIAPPERS) (12)
Delirium(Deliryum)
Infection(İnfeksiyonlar)
Atrophic vaginitis/urethritis(Atrofik vajinit/üretit)
Pharmaceuticals(İlaçlar:diüretik,antikolinerjik etkisi olan ilaçlar vb..)
Physchologic Disorders(Psikolojik problemler, özellikle depresyon)
Excessive urine output(idrar çıkışında artış, hiperglisemi vb.)
Restricted mobility(Mobilitede kısıtlılık)
Stool impaction(Fekal impakt)

Geçici inkontinans sebeplerinden olan, üriner inkontinansı kolaylaştıran ilaçlar tabloda verilmiştir.(Tablo-2)(13)

TABLO-2: Üriner inkontinans riskinde artışa sebep olan ilaçlar ve etkileri (13)

İlaçlar	Kontinansa etkisi
Ace enzimini bloke eden ilaçlar(Ace inh.)	Yan etki olarak öksürük gözlenebilir ve bu yan etki inkontinans oluşum riskini arttırır.Sfinkter fonksiyonlarında bozulma yapabilir, bu etkisi ile sıkışma inkontinans gelişmesini kolaylaştırır.
Antimuskarinikler	Boşaltım mekanizmasında bozulma ile birlikte retansiyon artışı, kognitif fonksiyon bozulması, sedasyon, kabızlık, fekal tıkaç oluşumuna sebep olabilir.
Antipsikotikler	Antimuskarinik etkiler gözlenebilir.Rijidite yapabilir.Hareket kısıtlılığına yol açabilir.Bu sebeplerin hepsi üriner inkontinans riskinde artışa yol açabilir.
Kalsiyum Kanal Blokerleri	Mesane kasılmasında bozulmaya yol açabilir.Retansiyona sebep olabilir. Dihidropridin grubu ajanlar gece idrar çıkımında artışa sebep olabilir ve bunun sonucunda pedal ödem yapabilirler
Kolinesteraz İnhibitörleri	Antimuskarinik etkileşimle üriner inkontinansa sebep olabilir.
Östrojen	Miks ve stres inkontinansı özellikle kadınlarda kötüleştirir.
Gabaerjik ajanlar (gabapentin,pregabalin)	Gece idrar çıkışı isteğine veya gece idrar çıkımı artışına yol açabilir.Buna sekonder pedal ödem yapabilirler
Loop diüretikler	Sık tuvalete gitme isteği(poliüri) yapabilir.Ani gelen sıkışma hissi ve idrar çıkım sıklığında artışa sebep olabilir.
Narkotik analjezikler	Üriner retansiyon, fekal tıkaç, sedasyon ve deliryuma sebep olabilir.
NSAİİ	Gece idrar çıkışı isteğine veya gece idrar çıkımında artışa yol açabilir.Bunun sonucunda pedal ödem yapabilirler.
Sedatif hipnotikler	Sedasyon, deliryum, immobilitateye sebep olabilir.
Trisiklik antidepresanlar	Antimuskarinik etkilere ve sedasyona sebep olabilir.
Thiazolidinedion	Gece idrar çıkışı isteğine veya gece idrar çıkımında artışa yol açabilir.Bunun sonucunda pedal ödem yapabilirler.
Alfa adrenerjik blokerler	Stres inkontinans riskinde artışa yol açabilir.
Alfa adrenerjik agonistler	Erkeklerde çıkım obstrüksiyonu yapar.

Üriner İnkontinansa sebep olabilen komorbiditeler ve ilişkili mekanizmaları Tablo-3'te verilmiştir.(13)

TABLO-3: İnkontinans riskini arttıran ek komorbid hastalıklar(13)	
<u>Kardiyovasküler Hastalıklar</u>	
Vasküler Hastalıklar	Tıkanıklık sonucunda miyopati veya nöropatinin tetiklediği mesane kas kasılmasında(detrüsör hipoaktivite) azalma yapabilir.Arefleksiye sebep olabilir.
Kalp Yetersizliği	Nokturnal poliüri sebep olabilir.
<u>Gastrointestinal Hastalıklar</u>	Kabızlık sebebi ile retansiyon yapabilirler ve taşma tipi UI riskini arttırır. Fekal tıkaç ve kabızlık riski artışı ile üriner inkontinans sıklığı artar.
<u>Metabolik Hastalıklar</u>	
Diyabetes Mellitus	Diyabet komplikasyonu olan nöropatiye sekonder detrusor kasların hipoaktivitesi meydana gelebilir.Osmotik diürezis oluşur. Hiperglisemi ve hipogliseminin sebebiyet verebileceği bilişsel-mental bozulmalar olabilir. Kabızlık ile artan retansiyon olabilir.Taşma tipi UI riski artar.
Hiperkalsemi	Diürezis ve mental durum değişikliği gözlenebilir.
Vitamin B12 eksikliği	Mesane algısında bozulma olabilir. B12 eksikliği periferik nöropati yapabilir ve sonucunda görülebilen detrusör hipoaktivitesi oluşabilir.
Obezite	İntraabdominal basınç artışı gelişebilir.Bu artış UI geliştirmeyi kolaylaştırır. Ayrıca hareket kısıtlılığı da UI gelişme riskini arttırır.
<u>Kas ve iskelet sistemi Hastalıkları</u>	Mobilitede bozulma meydana gelebilir.(osteoartrit ve romatoid artritte görülen servikal miyelopatiden ötürü detrusor hiperaktivitesi gözlenebilir.)
<u>Nörolojik Hastalıklar</u>	
Serebrovasküler hastalıklar ve demans	Bozulmuş fonksiyon ve kognisyon görülebilir. Üst motor nöron hasarı oluşur.Bunun sonucunda detrusor aşırı aktivitesi gelişebilir.
Deliryum	Bozulmuş fonksiyon ve kognisyon gözlenebilir.
Normal basınçlı hidrosefali	Frontal inhibitör merkezlerin inhibisyonu olabilir.Mental durum bozukluğu ve fonksiyonel durumda azalma-bozulma gözlenebilir.

Parkinson hastalığı	Pons işeme merkezine gelen inhibitör impulsların kaybı meydana gelir. Bozulmuş fonksiyon ve kognisyon gözlenebilir. Kabızlığın sebep olduğu retansiyon oluşur. Bunun sonucunda taşma tipi UI meydana gelebilir.
Spinal kord yaralanması	Detrusor arefleksi veya sfinkter dissinerji gözlenebilir.
Periferik venöz yetersizlik	Nokturnal poliüri (gece idrar çıkışı artışı) meydana gelebilir.
<u>Pulmoner Hastalıklar</u>	Kronik öksürük oluşumu; stres inkontinansını kötüleştirir
<u>Psikiyatrik Hastalıklar</u>	
Affekt ve anksiyete bozuklukları	Azalmış motivasyon gözlenebilir.
Alkolizm	Mental durumda bozulma ve fonksiyon bozukluğu, diürez miktar ve hızında artış ve akut zehirlenmelerde retansiyon gözlenebilir.
Psikoz	Motivasyon ve istekte azalma gözlenebilir. Fonksiyonel ve mental durumda bozulma gözlenebilir.

Geçici inkontinans nedenleri araştırılıp dışlandıktan sonra inkontinans hala devam ediyorsa kalıcı inkontinans nedenleri için araştırma yapmamız gerekir. Kalıcı inkontinans nedenlerini 5 başlık altında toplayabiliriz. ICS'nin klasik sınıflamasında UI tipleri aşağıdadır:

- 1-Sıkışma tipi inkontinans (Urge inkontinans)
- 2-Stres inkontinans
- 3-Mix tip inkontinans
- 4-Taşma (overflow) tipi inkontinans
- 5-Fonksiyonel inkontinans

İnkontinans tipini belirlemek tanı ve tedavi açısından oldukça değerlidir.

1-Sıkışma tipi (Urge) inkontinans: En sık görülen kalıcı inkontinans tipidir. Özellikle yaşlılarda %60-70 oranında görülebilir. Aniden gelen sıkışma hissi sonucunda idrar tutamamak ve bazen çok bazen de az miktarda idrar kaçırma ile karakterizedir. En sık görülme sebebi mesane kasları (detrüsör) aktivite artışıdır. Detrüsör aşırı aktivitesi veya aşırı mesane duyarlılığı sebebiyle ani ve güçlü kasılma sonucunda idrar kaçırma durumu gözlenir. Urodinamik incelemede dolma fazı sırasında geliştiği görülen kontrolsüz aktivite artışı gözlenir. (16,17) Genellikle sık idrara çıkma ($\geq 8/24$ saat) ve gece 2 veya 2'den fazla idrara çıkma (noktüri) vardır.

Detrusör aşırı aktivitesi yaşa bağlı olarak ortaya çıkabilmekle birlikte nedeni tam olarak bilinmemektedir. Teorilere göre mesane ve pelvik organ iskemisi, serbest radikaller salınması, oksidatif stres, oksidatif strese bağlı organ hasarı, santral ve periferik sistem nöronal kontrolde bozulmalar, hücresel düzeyde bozukluklar gibi durumlar suçlanmaktadır. Erkeklerde prostat büyümesine bağlı değişikliklere sekonder şikâyetlerde sıklıkla eşlik edebilir. Mesaneyi etkileyen taş, tümör, enfeksiyon, yabancı madde varlığı ile birlikte fibrozis oluşumu da Urge inkontinans etyolojisinde yer alabilir. Koma, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multipl skleroz, spinal kord hastalıkları gibi santral/periferik sinir sistemi ve kognitif değişikliklerin gözlemlendiği durumlarda da sıklıkla ortaya çıkabilmektedir.(4,18,19,20)

Kırılgan yaşlı hastalar ve bakımevlerinde kalan hastalarda üriner inkontinans sıklığı daha fazla gözükmemektedir. Detrusör kaslarında kasılma aktivitesi artışı ile mesane dolum ve kontraksiyonlarında bozulma birlikteliği bu durumun en sık sebeplerindendir. Mesane bu fizyopatolojik sorun ile birlikte tam olarak boşalamaz ve daha çok sıkışma(urge) tipi inkontinans görülebilir. Bu tabloda mesane çıkış yolu obstrüksiyonu yoktur ve mesane çıkış yolunda tıkanıklık olmadan PVR(post voiding rezidüel hacim) artışı gözlenir.Sıkışma tipi inkontinansda kullanılan antimuskarinik ilaçlarda idrar retansiyonunu daha çok artırıp PVR artışına ve mesane globuna yol açabilir.Bu yüzden kırılgan yaşlılarda ilaç kullanımı ve üriner inkontinans açısından daha çok dikkatli olmalıyız.(21,22)

2-Stres tip inkontinans: Kadınlarda en sık görülen UI tipidir.fiziksel aktivite esnasında sık görülür.Öksürme, aksırma,esneme,eğilme,gülme,merdiven çıkma gibi karın içi basıncın arttıran nedenlerin olduğu durumlarda izlenir.Üretral kapanma basıncının mesane basıncından daha az olduğu durumlarda izlenir.Önceki pelvik cerrahi,birden çok kez olan vajinal doğumlar gibi cerrahi yöntemler ile ilişkilidir. Azalmış östrojen düzeyi de stres inkontinans tablosunu yapabilir.En sık nedenleri pelvik taban kaslarında zayıflama ve bu zayıflamaya eşlik eden üretranın hiper mobilitesidir.Ayrıca yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere obezite, inkontinans şiddetini başta intraabdominal basınç artışı sebebiyle arttırabilir.Erkeklerde çok sık görülmez ancak özellikle radikal prostat cerrahisi sonrası veya radyasyon tedavisi sonrası görülebilir.(4,18,19,20)

3-Mix tip inkontinans: Genellikle sıkışma ve stres inkontinansın birlikte görüldüğü bir tablo olup diğer inkontinans tiplerinin kombinasyonu şeklinde de görülebilir.(4,18,19,20)

4-Taşma(overflow) tipi inkontinans:%7-11 sıklıkla yaşlı bireylerde izlenebilir.Çıkış yolu obstrüksiyonları ve azalmış detrusör kontraksiyonu en sık iki nedendir.Bu tipte rezidü idrar birikimi artar ve buna bağlı olarak

mesane kapasitesi artar, böylece artan mesane içi basınç üretra basıncını geçince inkontinans meydana gelir. Kadınlarda nadir olarak görülür. Daha çok detrusör aktivitesinde azalma (hipoaktivite) ya bağlı olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla idrar yaparken duraklama, damlama, kesik kesik idrar yapma, zayıf ve azalmış üriner akım ile karakterizedir. Hastalarda bir günde idrara çıkış miktarında artış ve gece en az 2 kez idrara çıkma (noktüri) şikayeti izlenebilir. Diğer inkontinans türleri ile benzer semptom ve bulgu göstermesi sebebiyle tanısı zordur ve diğer inkontinans tiplerini de taklit edebilir. (4,18,19,20)

Prostat büyümesi, mesane çıkışı ve üretral darlıklar, sistosel gibi anatomik engeller, hipoaktif detrusor (diabetes mellitus ve spinal kord hasarı), nörojenik faktörler (multipl skleroz ve diğer supraspinal lezyonlar) detrusor sfinkter uyumsuzluğuna yol açarak taşma tipi inkontinansa neden olur. Nörojenik hadiselerde perine duyusu azalır, sakral refleksler ve anal sfinkter tonusu hasar görür. Antikolinerjik ilaçlar, narkotikler ve alfa adrenerjik agonistler de taşma inkontinansına yol açabilirler. (4,18,19,20)

5-Fonksiyonel tip inkontinans: Beraberinde deliryum ve demansın sıklıkla eşlik ettiği; bilişsel, davranışsal, motor fonksiyonlarda bozulma sonrasında tuvalete gitme isteği azalması veya kaybolması ile süregelen ve yaşlılarda daha çok görülen bir durumdur. Bu hastalarda depresyon sıklıkla izlenir. Ayrıca hastaların tuvalete ulaşmasına engelleyen fiziksel etmenlerde fonksiyonel tip inkontinansa neden olur. Tuvalete uzak odalarda barınma, hasta hareket etmek istese dahi hastanın hareketini kısıtlayan hastalıklar (örneğin ciddi eklem dejenerasyonu yapan hastalıklar), psikolojik hastalıklar (depresyon, psikoz gibi) sıklıkla etyolojide rol alan diğer sebeplerdendir. (4,18,19)

Diğer inkontinans tiplerine eşlik etmesi atlanmaması gereken bir durumdur. Daha çok bakımevlerinde kalan yaşlı hastalar veya yatılı kalınan durumlarda (örneğin hastane) görülme sıklığı artmıştır. (4,18,19)

4.3. Değerlendirme

Geriatrik hastalarda değerlendirme genç hastalardan farklı, bütüncül bir yaklaşım ile ele alınmalıdır ve inkontinans durumunun "geriatrik sendromlar"dan birisi olduğu unutulmamalıdır. Üriner sistem ile birlikte diğer sistemlerde değerlendirilmelidir. Değerlendirme esnasında enfeksiyon, taş, mesane kanseri, benign veya malign prostat hastalıkları, nörolojik problemler, psiko-sosyal durum gibi tüm durumlarda ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve incelenmelidir. (18,23,24)

Ayrıntılı bir öykü alınması tüm hastalıklar için ilk adımdır. Üriner inkontinans neden ve sıklığını belirlemek için öncelikler diğer hastalıklarda olduğu gibi ayrıntılı bir öykü almamız gerekir. Ek komorbid hastalıklar sorgulanmalı; sigara, alkol ve geçirilmiş cerrahi hastalıklar da öykümüzün bir parçası olmalıdır. Hastanın özgeçmiş ve soy geçmişi de sorgulanmalıdır. Hastaya ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalı, sadece üriner sistem muayenesi değil tüm sistemler gözden geçirilmelidir. Laboratuvar değerleri için öncelikle KCFT, BFT, elektrolit değerleri, CBC, TİT mutlaka istenmelidir. PVR tayini hastalardan istenmelidir. En az 3 gün sürecek mesane günlüğü tutulması her hastada yapılmalıdır. Bu şekilde inkontinans tipi ve etyolojisi değerlendirilebilir.(25,26)

Yaşlılar genelde idrar kaçırmayı şikâyeti ile kliniklere başvurmaz. Bunu normal bir durum olarak görürler ve yaşlılığa bağlarlar. Ancak başka bir sebep veya bu şikâyet ile başvuran hastaların çok basit sorular ile üriner inkontinans için sorgulamak gerekir."Hiç istemsiz olarak idrar kaçırdınız mı?" sorusu inkontinans varlığının tespiti için genellikle yeterlidir. Bu soruya "evet" yanıtı aldıktan sonra ilk olarak aklımıza gelmesi gereken geçici nedenlerin incelenip sorgulanması gerekir.(DIAPPERS). Bu sebepler ekarte edildikten sonra ve hala şikâyetler devam ediyorsa kalıcı inkontinans için ileri değerlendirme yapmamız gerekir. Ayrıca üriner inkontinansın sosyal yaşama etkisi ve üriner inkontinansı önlemeye yönelik alınan tedbirler hastanın kendisinden ve hasta yakınlarından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. (4,18,19)

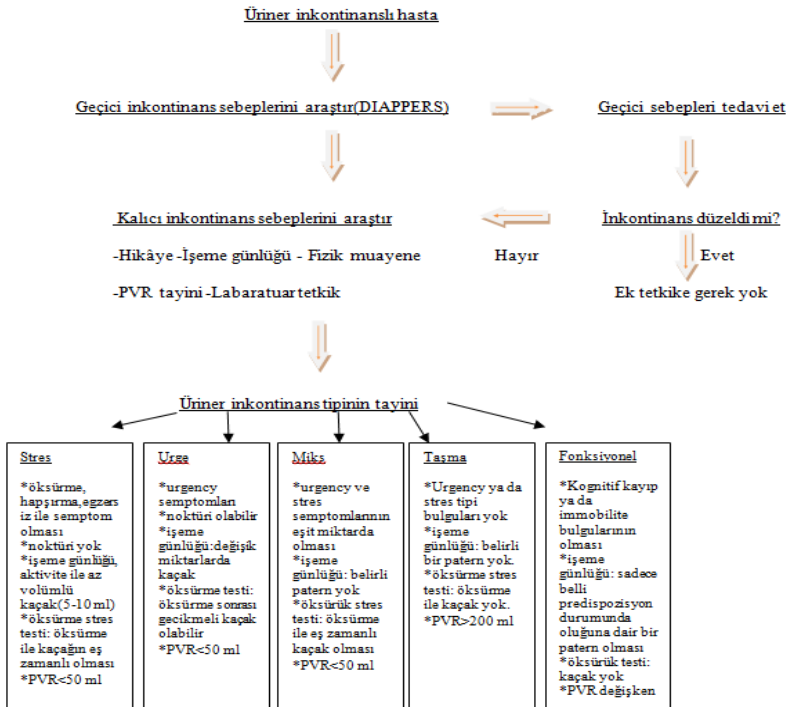
Öykü alırken kullanılan, yapılan çalışmalar ile %75 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu kanıtlanmış olan Üç soru testinin [3 IQ (3 Incontinence Questions)] inkontinans tiplerini ayırmada kullanabiliriz. Bu testte hastaya 3 soru sorulur. İlk olarak hastaya "son 3 ay içerisinde az miktarlarda bile olsa hiç idrar kaçırdınız mı?" sorusu yöneltilir. Eğer bu soruya olumlu yanıt varsa öksürme, hapsirme, ağırlık kaldırma, eğilip kalkma veya egzersiz ile ilişkisi sorulur. Üçüncü soru olarak sıkışma hissi ile birlikte tuvalete yetişip yetişemediği sorgulanır. İnkontinans ağırlıklı olarak fiziksel aktivite veya zorlanma ile ilişkili ise stres inkontinans düşünülür. Sıkışma hissi ile birlikte tuvalete yetişememe varsa urge inkontinans, her ikisi de birlikte görülüyorsa miks üriner inkontinans düşünülmelidir. Fiziksel aktivite ile ilişkisi yok ve hiçbir zaman sıkışma hissi tarif edilmiyorsa öncelikli olarak diğer üriner inkontinans türleri düşünülmelidir (taşma veya nörojenik kaynaklı üriner inkontinans).(27)

Yeni başlangıçlı veya kötüleşen, motor ve duysal semptomların varlığında mutlaka kognitif-bilişsel fonksiyonlar (sıklıkla MMSE ve geriatrik depresyon testi ile), fonksiyonel durum (günlük temel yaşam aktiviteleri, yürüme, denge

durumu), ayrıntılı nörolojik değerlendirme ve gerekirse ek tetkikler yapılması önerilmektedir.(28)

PVR tayini yapılması inkontinans hastaları için önerilmektedir.PVR miktarı belirlenmesi ultrasonografi ya da kateterizasyon ile yapılabilir.Mesane işeme sonrası idrar birikimi yaşlanma ile artma beklenir ancak 100-150 mL'den fazla olması beklenmez.Kadınlarda belirgin artmış PVR ile hidronefroz riski düşüktür, fakat erkeklerde hidronefroz için rezidü miktarının sınır değeri ile ilgili kesin bir görüş olmamakla birlikte ≥ 200 mL tespit edilmesi durumunda ileri değerlendirme yapılması önerilir.(13)

Üriner inkontinans'a eşlik eden; persistan hematüri, proteinüri ,suprapubik ağrı ve hassasiyet, pelvik prolapsus, kitle ,pelvik cerrahi veya inkontinans, tekrarlayan üriner infeksiyonlar(yılda 2 den fazla), pelvik bölgeye radyoterapi(son 6 ayda), yüksek PVR(>200ml), tedavilere yanıtızsızlık, cerrahi müdahale düşünülen durumlar varlığında sistoskopi, ultrasonografi, kateterizasyon ve ürodinami gibi yöntemler ile ileri inceleme önerilmektedir.(18,19,29)



Şekil-1: Üriner inkontinans olan hastaya yaklaşım algoritması (PVR: işeme sonrası rezidü miktarı)(30)

4.4.Tedavi

Tedavi, hastanın kliniği, inkontinans tipi, mental, fiziksel ve kognitif fonksiyonları değerlendirilerek, geçici ve kalıcı sebepler göz önüne alınarak bireysel düzenlenmelidir.Öncelikle geri döndürülebilir sebepler araştırılmalı ve varsa bu sebepler tedavi edilmelidir.Eğer kalıcı inkontinans düşünülüyorsa yaşam tarzı değişikliği ve davranış tedavileri her türlü tedavinin değişmez başlangıç tedavisidir.Ayrıca medikal ve cerrahi tedaviler hasta bazlı değerlendirilerek verilmelidir.Gece idrar kaçırma şikayeti olarak tarif edilen noktürnal inkontinansla öncelikle akşam saatlerinde fazla sıvı alımının azaltılması hedeflenir.Eğer hasta idrar söktürücü ilaç (diüretikler; furosemid,tiazid türevi gibi) kullanımı varsa gece geç saatlerde değil gün içi daha erken saatlerde alması şeklinde tedavi düzenlenmesi yapılır.İnkontinans şikayetlerinin hepsinde öncelikle uygun çevresel değişiklik ve davranış terapisi tedavileri ile inkontinans şiddetinde azalma beklenir.Çıkış yolu obstrüksiyonu ile birlikte detrüör aşırı aktivasyonu yaşlı erkeklerde en sık izlenen alt üriner sistem bulgusudur.Genellikle prostat büyümesine bağlı olarak ortaya çıkar.Sadece detrüör aşırı aktivasyonunun ortadan kaldırılması durumun daha da kötüleşmesine sebebiyet verir.Obstrüksiyonun ortadan kaldırılması 6-12 ay içerisinde detrüör fonksiyonlarında iyileşmeye yol açar.(18)

Obez kadınlarda kilo kontrolü sağlanması inkontinans sıklığını azaltır.(31)Sigara ve alkol kullanımının bırakılması, kahve ve kafein tüketiminin sınırlandırılması yaşam tarzı değişikliği için önerilmektedir.Kabızlık problemi olan hastalarda inkontinans şikayeti sık olduğu için lifli gıda tüketilmesi, dehidratasyonu ve hipotansiyonu önlemek için yeterli sıvı alınması,düzenli ve dengeli beslenme önerilmektedir.(32)

1-Urge(sıkışma) tipi üriner inkontinans/aşırı aktif mesane(AAM)

tedavisi:Birinci basamak tedavi davranış tedavileridir.Yaşlı hastalar tedaviye istekli, mental durumları yeterli ve tedaviye uyum sağladıkları zaman davranış tedavisine yanıtlar iyidir.Bu tedaviler kişisel/grup tedavisi şeklinde düzenlenebilir.Davranışsal tedavide zamanlı işeme programı önerilir (örn. 2 saatte bir sıkışmadan istemli olarak tuvalete gitmenin sağlanması).Uyanık kalınan sürelerde belirli zamanlarda tuvalete gitme eğitimi ve sıkışma hissi geldiğinde bu hissi hissederek baskılamayı sağlayan gevşeme yöntemleri eğitimi hastaya verilir.Hastaya sıkışma hissi geldiğinde ayakta kalarak beklemeye devam etmesi veya oturması söylenir.Ardından sıkışmayı azaltmaya veya geçirmeye konsantre olması hedeflenir.Sıkışma hissi baskılandıktan sonra yavaşça tuvalete giderek idrar yapması istenir. Böyle devam ederek 2 gün süreyle idrar kaçırma olmazsa giderek tuvalete gitme zamanlarının arası arttırılarak 3-4 saatte bir idrar kaçırmadan tuvalete gitme sağlanıncaya kadar bu program ve periyot sürdürülür.Bu mesane eğitiminden

kısa sürede sonuçtan ziyade yaklaşık 3-6 ay sürebilecek bir eğitim ve sonuç görme periyodu olarak değerlendirilmesi gerekir.Hasta ve hasta yakınlarına bu durum anlatılmalı,hastanın kendine oluşabileceği güvensizliği ortadan kaldırılmalıdır.Hasta yakınları da bu konuda bilgilendirilerek hastanın kendine güveni ve istekliliğini arttırmak için destekte bulunulması söylenmelidir.Davranışsal tedavi terapileri doğru uygulama ve hasta bazlı çalışma ile yüksek başarı oranı elde edilebilir.Hastalar için daha az maliyetli ve en uygun tedavi yöntemlerinden birisidir.(33)

Pelvik kas egzersizleri ve davranış eğitimi birlikte uygulanabilir.Bu şekilde %30 tam kontinans, %40 iyileşme sağlanır.(34)Davranış eğitimleri ile ilaç tedavileri kombine edildiğinde hastanın tedaviye uyum ve yanıt alma oranı çok yüksektir.(35)

Biyofeedback veya tibial sinir stimilasyonu alternatif tedavi seçenekleridir.Ana tedavilere ek olarak eklenebilir.Başarıyı arttırmada katkısı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.Mesane eğitiminin tek başına %43 oranında iyileşme sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir.(4,18,35)

İlaç tedavisi olarak davranış tedavilerine ek olarak ilk tavsiye edilen ilaç grubu antimuskarinik ilaçlardır.Antimuskarinik ilaçlar mesanenin dolma kapasitesini arttırma yönünde etki gösterir.Detrüsör aktivitesini azaltmaya yönelik etki eder.Bu ilaçlar mesane dolması boyunca asetilkolin salınımını bloke eder.M1 reseptörleri santral yolda etki gösterir.Bu sebep ile bu ilaçlar kognitif fonksiyonlara da etki ettiğine dair çalışmalar mevcuttur ancak halen tartışmalı bir konu olarak görülmektedir.Alt üriner sisteminde ise en çok M2 ve M3 reseptörleri bulunur ve asıl etkilerini buradan gösterirler.Farklı antimuskarinik ilaçlar mevcuttur.Farklı antimuskarinik ilaçların etkileri ve yararlanımları arasında anlamlı farklar yoktur.O yüzden ilaç seçiminde çeşitli faktörlere bakılarak güvenli ve maliyet en uygun ilaç seçimi hedeflenir.Ayrıca ilacın tolere edilebilme düzeyi, yan etkileri, inkontinansa eşlik eden diğer komorbid hastalıklar, ilaç etkileşimleri, hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyon değerleri gibi faktörlerde ilaç seçiminde belirleyici olmalıdır(38).Oksibutinin,transdermal oksibutinin, darifenasin, solifenasin, tolterodin,trospiyum kullanılan antimuskarinik ilaçlardır.Oral tedavi alamayan veya tolere edemeyen hastalarda transdermal oksibutinin önerilebilir.Özellikle 65 yaş üstü hastalarda tedaviye mümkün olduğu en düşük doz ile başlanması önerilmektedir.Bu ilaçların etkinlik süresi ortalama 4-6 haftada ortaya çıkmaktadır ve etkinlik kontrolü için en az 4 hafta takip edilmelidir.4 hafta tedavi alan hastanın maksimum ilaç dozuna çıkılmış olduğu halde yeterli etkinlik görülemiyorsa ve semptom kontrolü sağlanamıyorsa başka bir antimuskarinik ilaç ile değiştirilmesi önerilebilir.Uzun süreli kullanımlarda yan etki açısından dikkatli olunmalıdır.En sık görülen yan etkiler kabızlık, ağızda kuruma şikayeti, nabız

hızında artma(taşikardi),görmede bozukluk,sersemlik,kognitif fonksiyonlarda bozukluk gibi yan etkiler görülebilir.Bu konuda hastalar ve hasta yakınları uyarılmalı,dikkatli olmaları söylenmelidir.Yan etki olarak görülen ağız kuruluğu sıvı alımını arttırabilir.Sıvı alımı artışı inkontinansı arttırıcı etki yapabilir.Kabızlık inkontinans riskini arttırabilir.Çalışmalarda gösterildiği üzere uzun süreli antimuskarinik ilaç kullanımı dış çürüklerini arttırabilir.Dış hekimi periyodik kontrolü önerilmelidir.(4,13,18,19,36)

Antimuskarinik ilaçlar çalışmalarda gösterildiği üzere üriner retansiyon,dar açılı glokom ve gastrik boşalmanın bozulduğu durumlarda kontraendi kedir.(37)

Kullanılan diğer bir ilaç Beta-3 agonist grubu Mirabegrondur. "Mirabegron", antimuskarinik ilaçları kullanamayan,uyum sağlayamayan, kontraendike olan veya antimuskarinik ilaçlara rağmen şikayetleri süren hastalarda tercih edilecek bir ilaçtır.Etkisi mesane üzerinedir.Mesanenin idrar ile dolması sırasında gevşemesini sağlayarak etki gösterir.Tedavi de başlangıç dozu 25 mg/gündür.4 hafta sonra etkinlik değerlendirmesi yapılır ve gerekirse 50 mg/gün e kadar çıkılabilir.Ayrıca etkisinin yaşla ilişkisi yapılan çalışmalarda saptanmamıştır.Yapılan bir çalışmada urge inkontinans şikayeti olan 65 ve 75 yaş üzeri kişilerde 25 mg ve 50 mg mirabegron tedavileri verilmiş ve urge inkontinans tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.Yan etki profili olarak ağız kuruluğu,baş ağrısı,kol ve bacaklarda ağrı ve hipertansiyon yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.Hipertansiyon yan etkisi nedeniyle ilaç kullanımı sırasında kan basıncı takibi önerilmektedir.(4,19,20,24,39,40)

Desmopresin noktürisi olan yaşlı hastalarda kullanılmaktadır.Ancak urge inkontinans tedavisindeki etkinliği tartışmalıdır ve hiponatremi riski vardır(35).

Detrüsör kontraksiyonlarını kolinerjik reseptörlere bağlanarak inhibe eden botulinum toksini urge inkontinans tedavisindeki etkisi üzerine yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.75 yaş üzerinde 21 hastada yapılan bir çalışmada botulinum toksini enjeksiyonu sonrasında hastaların %76 sında %50 den fazla iyileşme meydana gelmiştir.Komplikasyon olarak ise sadece 2 hastada idrar yolu enfeksiyonu bildirilmiştir.Ancak daha detaylı çalışmalara ihtiyacı vardır.(41)

Farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak sakral veya tibial nöromodülasyon,elektrik stimülasyonu kullanılabilir.(4,19,35)

Urge inkontinans tedavisinde yukarıda anlatılan tedavilere ilaveten yeni tedavi yaklaşımları da denenmektedir. Prostaglandin reseptör EP1, TRPV kanal blokerleri ve leptin, araştırması süren yeni tedavi molekülleridir. Adenozin A2 reseptörleri de Parkinson hastalığına eşlik eden inkontinans vakalarında etkinliği araştırılmaya devam eden yeni ajanlardır. Ancak bu moleküllerde detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır. (42)

2-Stres tipi üriner inkontinans: Pelvik taban kasları için yapılan egzersiz programları ve mesane eğitimi davranış terapileri öncelikle planlanması gereken tedavi olarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Pelvik taban kasları egzersizler ile geliştirilebilir ve bu egzersizler ile inkontinansa karşı güçlü hale getirilebilir. Kasların güçlülüğü için minimum ortalama 3-4 aylık sürede düzenli ve planlı çalışmalar yapılmalıdır. Tedavi etkinliğine göre bu süre arttırılabilir. Günde üç kez 8-12 defa 6-8 saniye süreyle pelvik kasların yavaş ama maksimum kasılması ve 4-5 saniye gevşeme periyotlarını kapsar. Haftada 3-4 kez tekrarlanır. Bu tedavinin tek başına etkinliği yapılan çalışmalarda %10-25 arasında değerlendirilmiştir. Davranış terapisine ek olarak intravajinal direnç araçları (koniler), elektriksel uyurım, biyofeedback tedavileri de başlangıç davranış terapisi tedavileri ile kombine edilebilir. Ancak tamamen etkili bir ajan henüz oraya konulamamıştır. Yapılan çalışmalarda serotonin ve norepinefrin reseptör uptake inhibitörü olan "Duloksetin" etkinliği ve güvenilirliği ortaya konulmuş bir ajandır. Avrupa stres inkontinans tedavisinde onay almıştır. Halsizlik, ağız kuruluğu, bulantı ve konstipasyon istenmeyen yan etkilerindendir. Ancak tüm tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında başarı oranları cerrahi tedaviye göre düşüktür. (19,35,43)

Stres üriner inkontinans tedavisinde en etkili tedavi yöntemi olarak cerrahi tedaviler öne çıkmaktadır. Mid-üretal slingler/TVT etkin cerrahi tedavi yöntemlerindendir. Karbon/silikon bazlı partiküller veya otolog yağ dokusu içeren bulking ajan enjeksiyonu %50-80 oranında iyileşme sağladığı yapılan randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. (4,34) Cerrahi planlarken temel hedef, yaşlı hastaların yaşam kalitesini yükseltmek ve en az invaziv işlemin seçilerek tedavi yapılmasıdır.

Kadınlarda yapılan düzenli fiziksel aktivite, haftada en az 3 gün ve ortalama 30-45 dakikalık normal tempoda yürüyüş ve egzersizler hem yaşam kalitesini artırır hem de inkontinansa karşı pelvik taban kaslarında güçlenme ve gelişim sağlar.

3-Taşma(overflow) tipi üriner inkontinans: Medikal yöntemler ve cerrahi yöntemler ile mesanenin tamamen boşaltılması tedavideki ana amaçtır. Taşma tipi inkontinans genellikle anestezi veya cerrahiye bağlı olarak ve yeni ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkabilir. Böyle hastalarda sonda ile üretal drenaj yapılması mesane fonsiyonlarını tamamen geri döndürme şansına sahiptir.

Mesane çıkış yolu obstrüksiyonu taşma tipi inkontinans sebeplerinden birisidir.Obstrüksiyon için alfa blokerler tedavide kullanılmaktadır.Alfa blokerlerin en önemli yan etkisi ise ortostatik hipotansiyondur ancak selektif alfa blokörler de bu etki daha az gözlenebilir.Ayrıca antikolinerjik ajanlar da alfa blokör tedavisine ilave edilebilir.Antimuskarinik ajanların tedaviye ekleneceği olgularda hastanın kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve normal olması , PVR(post-voidig rezidüel hacim) miktarının da 150 ml den fazla olmaması önerilmektedir.

5-alfa redüktaz inhibitörleri BPH tedavisinde ve dolayısı ile BPH'ne bağlı tıkanıklıklarda etkilidir.Ancak klinik etkinliği geç dönemde ortaya çıkar.

Betanekol gibi kolinerjik ajanlar da tedavide kullanılmıştır ama uzun dönem etkinlikleri bilinmemektedir.

Davranış tedavisi olarak ikili işeme eğitimi,Credee ve Valsalva manevraları ile idrar yapmanın sağlanması tedavide etkilidir.Ayrıca temiz aralıklı kateterizasyon veya daimi kateterizasyon da tedavide etkinliği olan yöntemlerdir.(4,18,19,20)

4-Fonksiyonel tip üriner inkontinans:Tuvalet eğitimi,yaşam tarzı düzenlenmesi,yeterli sıvı alımı ile idrar çıkışı düzenlenmesi,inkontinans tablosuna eşlik eden başka semptom veya faktörler varsa onların düzeltilmesi,hastanın mobilizasyonunun düzenlenip optimal şekilde iyileştirilmesi tedavide etkin yöntemlerdendir.(4,18,19)

5.Sonuç

Üriner inkontinans yaşlılarda sık görülmektedir.Her yaşta olabilen bir hastalık olan üriner inkontinans mutlaka tedavi edilmelidir.Çünkü yaşlılık ile olan fizyolojik bir durum değil,patolojik durum olarak ele alınmalıdır.

Yaşlı hastalarda özellikle tedaviye başlamadan önce geçici inkontinans sebepleri ele alınmalıdır.Geçici inkontinans sebepleri dışlandıktan sonra hastanın kognitif fonksiyonları değerlendirilmelidir.Tedavi alacak hastanın tedaviye gösterebileceği uyum da gözden geçirilmelidir.Temel tedavi olarak davranış terapileri,işeme eğitimi,mesane eğitimi,yaşam tarzı değişiklikleri ile başlanmalı, ardından medikal veya cerrahi tedavi seçenekleri tedavi protokollerine göre belirlenmelidir.

6.Referanslar

1-JG Ouslander Aging and the Lower Urinary Tract, The American journal of the medical sciences, Oct 1997 Vol 314/ 4

- 2-Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, Weisbord SD, Fried LF, Good CB, Fine MJ, Stone RA, Pugh MJ, Rossi MI, Handler SM. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(2):335-40.
- 3-Sands JM. Urinary concentration and dilution in the aging kidney. *Semin Nephrol* 2009; 29(6): 579-86.
- 4- Griebing TL Aging and Geriatric urology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA (Eds) *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Elsevier, USA 2016, pp 2083-2102.
- 5-Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474-479.
- 6-Dubeau CE. The aging lower tract. *J Urol* 2006;175 (3 Pt 2): S11-5.
- 7-Loweekar SK, Cristofaro V, Radisavljevic ZM, Yalla SV, Sullivan MP. Loss of bladder smooth muscle caveolae in the aging bladder. *Neurourol Urodyn* 2012; 31 (4): 586-92.
- 8-Fry CH, Bayliss M, Young JS, Hussain M. Influence of age and bladder dysfunction on the contractile properties of isolated human detrusor smooth muscle. *BJU Int* 2011; 108 (2 Pt 2) : E91-6.
- 9- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function:Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urody* 2002; 21: 167-78.
- 10- Theodore M. Johnson II; Joseph G. Ouslander. Urinary incontinence. New York: Informa Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 2009. p. 717-730.
- 11- Burgio K, Matthews KA, Engel BT. Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle-aged women. *J Urol* 1991;146: 1255-9.
- 12-Varlı M, Doğan AS, Atlı T. Urinary incontinence and treatment in the elderly. *Akad Geriatri* 2009; 1: 45-48.
- 13-Catherine E. DuBeau. Urinary incontinence. New York: Informa Geriatric Review Syllabus. 2010. p. 231-242.
- 14-Thirugnanasothy S. Managing urinary incontinence in older people. *BMJ* 2010; 341: c3835.

- 15- Emrullah H, Sevil D. Mesane Anatomisi ve Nörofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2013;6(2):1-7.
- 16-Garnett S, Abrams P. Clinical aspects of the overactive bladder and detrusor overactivity. Scand J Urol Nephrol Suppl 2002; (210):65-71.
- 17-Taylor JA, Kuchel GA. Detrusor underactivity: clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. J Am Geriatr Soc 2006; 54 (812): 1920-32.
- 18-Wein AJ, Smith AL. Lower urinary tract function and dysfunction; urinary incontinence. In: Hanno PM, Guzzo TJ, Malkowicz SB, Wein AJ(Eds). Penn clinical manual of urology. 2nd edition. Elsevier, USA 2014, pp 332-461.
- 19-Jung HB, Kim HJ, Cho ST. A current perspective on geriatric lower urinary tract dysfunction. Korean J Urol 2015;56(4) : 266-75.
- 20-Carlson C, Merel SE, Yukawa M. Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist. Med Clin North Am 2015; 99(2): 263-79.
- 21- Chapple CR, Milson I. Urinary incontinence and pelvic prolapse: epidemiology and pathophysiology. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): Campbell - Walsh Urology. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, sf. 1871-3.
- 22- Burti JS, Santos AM, Pereira RM. Prevalence and clinical characteristics of urinary incontinence in elderly individuals of a low income. Arch Gerontol Geriatr 2012; 54: 42-6.
- 23-Hatta T, Iwahara A, Ito E, Hatta T, Hamajima N. The relation between cognitive function and UI in healthy, community-dwelling, middle-aged and elderly people. Arch gerontol geriatr 2011; 53 (2):220-4.
- 24-Diokno AC, Lajiness MJ, Grebling TL. Urinary incontinence evaluation and diagnosis. In Griebing TL (ed) Geriatric Urology. New York, USA 2013, pp 127-39.
- 25-Kikuchi A, Niu K, Ikeda Y, Hozawa A, Nakagawa H, Guo H, Ohmori-Matsuda K, Yang G, Farmawati A, Sami A, Arai Y, Tsuji I, Nagatomi R. Association between physical activity and urinary incontinence in a community-based elderly population aged 70 years and over. Eur Urol 2007;52(3): 868-74.
- 26- Park WH. Urinary incontinence and physician's attitude. J Korean Med Sci 2013; 28: 1559-1560.

- 27- Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2010; 363: 1156-1162.
- 28- Smith DA. Evaluation of urinary incontinence. *JAMDA* 2002; 2-10
- 29-Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TL, Guyatt GH, Auvinen A, Tikkinen KA. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol* 2014; 65 (6): 1211-7.
- 30-Khandelwal C, Yavuz BB, et al. An Iceberg Phenomenon in Dementia: Pain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2018; 31(4): 186-93.
- 31-Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009; 360: 481-490.
- 32-Akın S. Yaşlılarda Üriner İnkontinans. *Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni* 2015; 2 : 49-54.
- 33- Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001308.
- 34-Seehusen DA. Treatments for urinary incontinence in women. *Am Fam Physician* 2013; 87 (10): 726-8
- 35-Parker WP, Grebling TL. Nonsurgical treatment of urinary incontinence in elderly women. *Clin Geriatr Med* 2015; 31 (4):471-85.
- 36-Samuelsson E, Odeberg J, Stenzelius K, Molander U, Hammarström M, Franzen K, Andersson G, Midlöv P. Effect of pharmacological treatment for urinary incontinence in the elderly and frail elderly: A systematic review. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 (5):521-34.
- 37-Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, Stewart LH. Antimuscarinic drugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions? *BJU Int* 2006; 98: 503.
- 38-Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, Starkey M, Denberg TD, Shekelle P, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014; 161: 429-440.
- 39-Wagg AS, Cardozo L, Chapple C, Deridder D, Kelleher C, Kirby M, Milsom I, Vierhout M. Overactive bladder syndrome in older people. *BJU Int* 2007; 99 (3):502-9.

- 40-Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, Castro Diaz D, Auerbach S, Blauwet MB, et al. The efficacy and tolerability of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014; 43: 666-675.
- 41-Karsenty G1, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine C, Soler JM, Schurch B, Chartier-Kastler E. Botulinum toxin A(Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008;53(2):275-87.
- 42- Gibson, W., & Wagg, A. (2014). *New horizons: urinary incontinence in older people. Age and Ageing*,2014: 43(2), 157–163. doi:10.1093/ageing/aft214
- 43-Sweeney DD, Chancellor MB. Treatment of stress urinary incontinence with duloxetine hydrochloride. *Rev Urol* 2005; 7: 81-86.

CHAPTER 24

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Veziküla Seminalislerin Fizyolojisi, Düz Kası Kontraktil
 zellikleri ve Regülasyonu (Mehmet Sezai Oğraş)**

Veziküla Seminalislerin Fizyolojisi, Düz Kası Kontraktil Özellikleri ve Regülasyonu

Mehmet Sezai Oğraş

*SBÜ Elazığ SUAM Üroloji
m.sezai23@gmail.com*

1.Giriş

Veziküla seminalisler, mesane arka kısmında ve prostatın üzerinde bulunan bir çift organdır. 5 cm uzunlukta, 1 cm genişlikte olan veziküla seminalisler daha önceden kabul edildiği gibi sperm depolayan organlar olmayıp, çeşitli sekresyonları ile fertiltede rol oynayan organlardır. Kapasiteleri 3-4 ml'dir. Duvar yapısının % 80' i kas yapısından oluşan veziküla seminalisler sekresyonları haricinde aktif kontraktil özellikleri ile de fertiltede rol oynamaktadırlar.1

Embriyolojisi, farklılaşan gonadların ve nefrik kanalın birbirlerine yakınlığı nedeniyle mezonefrik tübüllerden bir bölümü efferent duktuslar yoluyla erkek reproduktif sistemi oluşturur. Epididimin olduğu bölümün kaudalinde kalan mezonefrik kanal, vas deferens meydana getirir. Bu kanallar üretrayla birleşmeden önce lokalize bir dilatasyon oluşur. Mezonefrik kanal duvarının dışa doğru kabaran kese şeklindeki kıvrımlı yapılanmaları, seminal vezikülleri oluşturur.2 Histolojik olarak tübüler yapılarıdır. Sperm depolama özelliği olmayan bu tübüler yapının farklı bölümleri farklı histolojik özelliklere sahiptir. Organ mukozası salgı granüllerinden zengin kolumnar çok katlı silindirik epitelten oluşmaktadır. Elastik liflerden zengin ve ince bir kas tabakasından oluşan lamina propria dışında, organın % 80'ini oluşturan kontraktil düz kas tabakasından oluşur. 3

Erkek yardımcı üreme organlarının fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri için testislerin fonksiyonel olması gerekmektedir. Prostat, seminal veziküller, ve bulboüretal bezler erkek reproduktif fizyolojisinde majör rol oynamaktadırlar. Ortalama 2-5 ml hacminde olması gereken ejakülatın yaklaşık % 80'ini veziküla seminalisler, % 10-20'sini prostat, kalan bölümünü de vaz deferens ve periüretal glandların sekresyonları oluşturmaktadır. Bu yardımcı bezlerin gelişiminde türler arasında anlamlı farklılıklar saptanmaktadır. 4 Seminal veziküller insan ve ratlarda geniş ve önemli iken, kedi ve köpeklerde yoktur. İnsan yardımcı seks dokularında; fruktoz (2 ng/ml), sitrik asit (4 mg./ml), spermin (3mg/ml) prostaglandinler (200 mikrog/ml), çinko (150 mikrog/ml), proteinler 40 (mg/ml) ve spesifik enzimler immünoglobülinler, proteazlar, esterazlar ve fosfatazlar gibi seminal plazmada görülen birçok önemli ve potent biyolojik maddelerin yüksek

konsantrasyonları üretilir.5 Seminal plazmadaki bu potent sekretuar ürünlerin herbirinin, fizyolojik fonksiyonu hakkında sınırlı bilgi vardır. Ancak, fizyolojik olarak fonksiyonları bilinmeyen seminal plazma proteinleri ile pıhtılaşma ve lizis gelişiminde spesifik enzim aktiviteleri bu sınırlı bilginin istisnalarıdır. Seminal plazma fertilizasyon için mutlak gerekli faktörleri içermeyebilir, bununla beraber sekresyonlar hem erkek hem de kadında reproduktif yollarda sperm transportunu hızlandırıp, sperm motilitesi ve yaşam süresini arttırarak, tampon etkisi sağlar ve fertilizasyon için uygun koşulları optimize edebilir. Seminal plazma spermlerin yaşamını uzatabilir ve çevresel şoku azaltabilir 6 Veziküla seminalisler, lamina propria üzerinde uzanan epitelyum ile katlarının karışık bir sistem içinde yer aldığı tubulo alveoler bir mukozadan oluşmuştur.7 Veziküla seminalisler, ejakülatuar duktusların başlangıcını oluşturmak üzere duktus deferenslerin ampullasına bağlanır. Veziküla seminalislerin sekresyonu ejakülatın son ve ana fraksiyonunu oluşturur. Cinsel farklılaşma ve seminal veziküllerin büyümesi büyük oranda androjene bağlıdır.8,9 Serum testosteronun endojen yükselmesi, veziküla seminalilerin sekretuar aktivitesini yükseltir.10 Ratlarda serum testosteronunda yükselme veya androjen tedavisi seminal veziküllerin sekretuar aktivitesi ve ağırlığını artırır.8,11,12 Veziküla seminalislerin sekretuar aktivitesi sinir sistemi fonksiyonunu etkileyen hem kolinerjik hemde adrenerjik nöronlar tarafından regüle edilir.13 Muskarinik stümülüs Nitrik oksit (NO) sentezini artırır. Seminal vezikül erkeklerde NO sentazın bir kaynağıdır.14. NO' de yükselme fruktoz salgısını artırır.15 Veziküla seminalislerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi seminal fruktozun ölçülmesi ile yapılmaktadır. WHO seminal vezikülün fonksiyonlarının değerlendirilmesi için seminal fruktoz ölçümünü kullanmaktadır. Normal semen fruktoz konsantrasyonu 120- 450 mg/dl'dir.16. Bir çok çalışma sperm sayısı ile seminal fruktoz konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır. Ejakülasyon sonrası fruktoz, spermlerden salgılanan fruktoliz ile parçalanır. Bu nedenle daha yüksek sperm sayılarında fruktoliz daha fazla olacağı için seminal fruktoz seviyesinde daha düşük olur. Bu seminal fruktozun azospermik ve oligozoospermiklerde, normozoospermik ve polizoospermiklerden yüksek olmasının sebebidir. Bu yüzden, veziküla seminalislerin fonksiyonun ölçümü seminal fruktoz seviyesinin belirlenmesiyle ortaya konamamaktadır .17,18 Seminal fruktoz konsantrasyonu motil sperm konsantrasyonu ile ters ilişkilidir ve sadece motil spermin ejakülasyondan sonra seminal fruktozu tükettiği ileri sürülmüştür. Bu nedenle seminal vezikül fonksiyonu için düzeltilmiş seminal fruktoz ölçümü kullanılabilir. Bu seminal fruktozun sperm konsantrasyon logaritması (düzeltilmiş fruktoz) veya motil sperm sayısı (tam düzeltilmiş fruktoz) ile çarpımı sonucu elde edilir.18,19,20 Düzeltilmiş seminal fruktozun düşük seviyeleri ya düşük serum testosteron seviyeleri ile yada obstrüktif bir patoloji ile ilgilidir. Veziküla seminalislerin anatomik olarak

fonksiyonunu değerlendirmek için günümüzde kullanılan diğer metodlar trans raktal ultrasonografi (TRUS) ve magnetic rezonans görüntüleme (MRI) dir. 21, 22,23 Azoospermik hastaların yaklaşık % 10' nunda seminal vezikül ve vaz deferensin konjenital yokluğu vardır. Düşük seminal volüm (2 ml), düşük pH ve normal serum FSH seviyeleri ile seminal fruktozun düşük konsantrasyonu bu durum için tanı kriterlerdir.24,25. Vezikula seminalis sekresyonları ejakülasyondan sonra semene etkilerini devam ettirirler. Ejakülasyondan hemen sonra ortaya çıkan koagülasyon spermatozoaların ejakülattaki tüm sekresyonlarla temas etmesini sağlar. Seminal vezikül sekresyonları aynı zamanda sperm motilitesini sperm kromatin stabilitesini yükseltir, fertilizasyon gerçekleşir ise rejeksiyonu, immün aktiviteyi baskılayarak engeller.Ejakülasyonda semen bir sıvıdır ve seminal vezikül sekresyonları ile temas ettikten sonra koagüle olur. Koagülasyonu büyük oranda semenojelin I, (52-kDa) sağlar.27,28 Semenojelini serin proteazlar prostat spesifik antijen (PSA) parçalar. Koagülasyon azalması sperm motilitesi ile korelasyon gösterir.29 Normal semen yoğunluğu vezikula seminalis fonksiyonlarından dolayı vizközdür .30 Vizkozite anormal olarak yükseldiğinde infertiliteye yol açabilir ve bu vezikula seminalislerin hipofonksiyonu ile ilişkilidir.31 Yüksek yoğunluğu olan semenin düşük sperm motilitesi vardır.32 .Seminal veziküllerin bazı sekresyonları sperm motilitesini stümüle etmektedir. Bunlar potasyum, bikarbonat, magnezyum, 19-OH prostaglandin ve prolaktindir .33,34 Bikarbonat, adenilat siklaz sistemi üzerindeki bir etkisiyle cAMP'nin üretimini yükseltme yoluyla sperm motilitesini stümüle eder. 35,36. İnsan ejakülatı, temel olarak seminal veziküllerde üretilen prostaglandinlerin büyük bir bölümünü içerir. Vazektomi semen prostaglandin konsantrasyonunu etkilemez. Sperm motilitesi PGE, PGF,19-OH-PGE VE 19-OH-PGF ile ilişkilidir. 37,38.Prolaktin fertil ve infertil erkeklerin seminal plazmasında bulunmuştur.34 Ejakülatta prolaktin tercihli olarak, seminal veziküller tarafından sekrete edilir ve sperm motilitesi ile ilişkilidir.39,40.İnfertil erkeklerin % 25'inden fazlasında, semen örneklerinde serbest oksijen radikalleri (ROS) yüksek bulunmuştur.41. Serbest oksijen radikallerinin daha yüksek seviyeleri; motilite kaybı ve azalmış sperm-oosit füzyon kapasitesi ile ilişkilidir.42 Lökositler spermatozoadan daha fazla ROS üretir.43. Serbest oksijen radikalleri normal seviyelerde gerekli iken yüksek seviyelerde zararlı olabilirler. 44 Oksidatif stres çok düşük lökosit sayıları olan hastalarda bile görülebilir ve fertiliteyi bozabilir,45. Normal olarak antioksidandan zengin seminal plazma, spermi serbest oksijen radikallerinden korur. Seminal plazmanın ROS'ekarşı antioksidan defans sistemi vardır. Bunlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz/redüktaz çifti, askorbik asit, ürik asit ve tiyoller' dir. 46, 47,48 Askorbik asit seminal veziküller tarafından sekrete edilir ve oksidatif hasara maruz kalan spermatozooanın fonksiyonel kompetansını koruyan antioksidan etkide önemli bir rol oynar. 44. Askorbik

asit bakır tarafından oksidize edilebilir. Bu yüzden aktivitesi azalabilir. Bakır birkaç patolojik durumda ve sigara içenlerde yükselebilir. Bu yüzden sigara içenlerde spermatozoalar daha fazla oksidatif strese maruz kalır .49.

Veziküla seminalisler yüksek derecede kontraktıl özellikleri olan organlardır. Bu kontraksiyon özellikleri miksiyon sırasındaki mesane kontraksiyonları ile benzer özellikler gösterir. Sempatik, kolinerjik sinir sistemiyle ve nöropeptid Y gibi nörotransmitterlerle regüle edilen kas kontraksiyonları ejakülatın posterior üretraya iletilmesinde majör rol oynamaktadır. Veziküla seminalislerde bifazik bir kontraksiyon saptanmaktadır. İstirahat durumunda veziküla seminalis komplians eğrisi, mesane sistometri eğrisine benzerdir. Her ikisinde de organa ait lümenler sıvı ile dolarken, bu doluma karşı muhtemel bir miyojenik cevap oluşur. Sıvı ile dolarken komplians nedeniyle bir plato fazı saptanır. Dolum kapasitesine ulaşıldığında organın vizkoelastik öğeleri dik bir tonus artışıyla cevap verir. Veziküla seminalislerin kontraksiyonları klasik mesane dolum eğrisini dördüncü veya voiding fazına benzer. Hipogastrik sinir stümülasyonu ile bifazik seminal vezikül kontraksiyonu bulgusu, invitro izole rat seminal vezikül aktivitesi gözlemleri ile benzerdir. Tek taraflı hipogastrik sinir stümülasyonu sonrası bilateral seminal vezikül kontraktıl cevaplarının varlığı dokular boyunca nonspesifik elektriksel transmisyonun sonucu olabilir. 50,51 İnsan genitoüriner traktının düz kas regülasyonu çeşitli fizyolojik olaylar arasındaki kompleks bir etkileşimdir ve bir çok nöronal endotelial ve glandüler yapılardan kaynaklanan biyokimyasal sinyalleri içerir. 52,53. İnsan reproduktif traktının nonadrenerjik nonkolinerjik kontrolündeki en önemli nörotransmitter nitric oksit(NO) olarak belirlenmiştir.54 İlk önce nitrinerjik sinir uçlarından salgılanır, NO çevre dokulara penetre olur ve ikincil mesaj molekülü cGMP' nin sentezini guanilat siklazın aktivitesini stümüle ederek uyarır. İnsan penis erekte dokusunun regülasyonunda NO ve cGMP' nin temel rolü değerlendirilmiştir. Ayrıca memeli prostat glandının miyojenik komponentlerinde, ureter ve mesanenin kontraksiyonlarının kontrolünde NO ve cGMP kaskadının fonksiyonel olarak önemi olduğu bildirilmiştir. 54,55. Normal genitoüriner ve reproduktif doku fonksiyonunda cGMP yolunun önemli bir rol oynadığı görüldüğünden, terapötik ajanların amacı bu yolağı korumak ve güçlendirmektir. 56,57 Şu ana kadar nikotinamid adenin dinükleotid fosfat diaforazın varlığı ve sitokimyasal yayılımında insan veziküla seminalisinde endotelial NO sentaz ve nöronal NO sentaz gösterilmiştir. 58 Ayrıca organ banyosu tekniği kullanılan çalışmalarda elektriksel olarak uyarılmış izole, insan seminal vezikül kontraksiyonlarının sodyumnitroprussid (SNP)ve S-Nitroso glutatyon gibi NO donörleri tarafından güçlü bir şekilde artırıldığı gösterilmiştir.59 Bu veriler sonucunda insan veziküla seminalisinin sekretuar ve kontraktıl aktivitesi regülasyonunda NO önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan veziküla seminalis düz kasının kontrolünde NO yolağı hipotezi için NO ağırlıklı ilaçları SNP,

linsodomin (SIN-1), S-Nitroso Glutatyon (GSNO), S -Nitroso n-asetil sistein(SNAC) ve S- Nitroso n-asetil sistein etil esterin(SNACET), adrenerjik gerilim üzerine ve izole insan seminal vezikülünün spontan fazik kontraktilesine etkileri değerlendirilmiş, vezikula seminalis düz kas fonksiyonu ve sekretuar aktivitesinde NO'nin önemli rol oynadığı sonucu çıkartılmıştır.58,59,60,61 Bu hipotezi destekleyen diğer güçlü bir bulguda: farelerde endotelial NO sentetaz için gerekli genin eksikliğinde azalmış stimülüs üzerinde oluşan ejakülasyon eğilim artışı şeklindeki ejakülatuar anormalliklerdir.62 Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; norepinefrin ile stümülasyona adrenerjik gerilim fazik kontraktilete cevabı GSNO, SNAC (ki bunlar NO-cGMP dönüşüm yolu ile etkileştikleri bilinir) tarafından çok etkili bir şekilde tersine çevrilmiştir.59. Yapılan gözlemlere göre izole edilmiş insan seminal vezikül kas şeritlerinin nörojenik kontraksiyonları NO donörleri olan SNP ve GSNO nun eklenmesiyle azalmıştır. Bu azalma etkisi dokuda cGMP' nin 2- 100 kat artışıyla paralellik göstermektedir.59. SNACET ve SIN-1'in minör potansi nitrik oksit donörlerinin hücrenin değişik tabakalarına penetre olması ve dağılması nedeniyle olabilir. Bazı bileşikler değişik intraselüler kompartmanlarda cGMP seviyelerini artırabilecek bir yolu aktive edebilirler. Bundan dolayı bu artış intraselüler Ca seviyesinde sadece küçük bir değişikliğe ve ardından düz kas geriliminde minör değişikliğe sebep olabilir.63 Potent bir adenil siklaz aktivitesi stimülatörü olan diterpensforskolin organ yıkama çalışmalarında NO donörleri kadar efektif değildir. Bu da şu gerçeği ortaya koyabilir ki seminal veziküllerde düz kas kontrolünün cAMP mediatörlü mekanizmaları daha az önemlidir. cAMP fosfodiesteraz 1,2,3,4,7 ve 10 gibi, cAMP sinyal dönüşümü ile ilişkili proteinlerin ekspresyon ve regülatuar önemi insan ürogenitalyale trakt organlarının değişik tiplerinde değerlendirilmiş olmasına rağmen şu anda seminal vezikül ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Dokunun fazik kontraksiyonların da olduğu gibi GSNO, SNAC ve SNP'nin norepinefrinle sağlanan gerilimi tersine çevirdiği bulgusu adrenerjik mekanizmaların yönettiği aktivitelerin temel olarak NO tarafından antagonize edildiği spekülasyonlarını arttırmıştır.64 Seminal vezikül kontraktilesinin regülasyonunda sempatik sistemin yardımcı bir rolü olduğu hipotezi, vezikula seminalis düz kas kontraksiyonunu ortaya çıkarmak için muskarinik reseptör agonisti olan karbakolün, yüksek konsantrasyonlarının yetersizliği tarafından desteklenmiştir. ET-1'in seminal vezikül düz kasını kasma potansi, vezikula seminalis kontraktilesinin kontrolünde biyoaktif peptidlerin de rolünün olduğu hipotezini ortaya koyar.65 Ejakülasyon, vezikula seminalis kontraksiyonu ve duktus deferens düz kas kontraksiyonunu içeren multifonksiyonel süreçtir. Nöromüsküler kontrolün seviyesinde veya reseptör durumundaki bir problem; prematür ejakülasyon gibi ejakülatuar disfonksiyonlarla neticelenebilir ve bundan dolayı geleneksel bir görüş olan prematür ejakülasyonun en sık şekilde psikolojik faktörlerden kaynaklandığı

fikri üzerinde önemli kuşkular belirir..64,65 Farmakologlar ve ürologlar prematür ejakülasyon mekanizmalarını tanımlayacak yeni bir patofizyolojik model oluşturmayı amaçlamışlardır.Veziküla seminalis düz kas fonksiyonunu etkileyebilecek tüm mekanizmaları bunun içine almışlardır. GSNO ve SNAC, s-nitrozotiyol ailesine ait olup biyolojik ve medikal öneme sahiptirler. Bunların endotelial hücre NO üretimi malfonksiyonları ile ilişkili durumlar ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanımları amaçlanmıştır. İlaçların arteriyel düz kas gerilimini etkilemekten çok platelet agregasyonunu inhibe etkilerinin bilinmesi sistemik yan etkiler olmaksızın prematür ejakülasyonunun oral tedavisi olarak gelecekte bir role sahip olabileceklerini düşündürmektedir. İnsan seminal veziküllerinin postsinaptik olarak indüklenmiş kontraksiyonu değişik potenslerde NO donörleri tarafından tersine çevrilmiştir. Bu bulgular aynı zamanda insan seminal vezikül kontraksiyonun kontrolünde NO yolağının majör önemde olduğunu hipotezini ortaya koymuştur. Prematür ejakülasyonun farmakoterapisinde, S-Nitrosotiyoller gibi NO donörleri kullanılabilceğini düşündürmüştür. 66

Referanslar

1. James DB. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology: Volume 1 Editörler: PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein.,Philadelphia:Saunders Co, 2002; Sayfa: 66-67
2. Emil AT. Ürogenital sistem embriyolojisi. Smith Genel Üroloji. Editörler: Emil A Tanagho, Jack W. McAnnich. Çeviri Editörü: Gürkan Kazancı. İstanbul 1999; Sayfa: 26
3. Basic Histology. Seventh Edition. J. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley 1992 Sayfa: 66
4. Alan WP, Donald SC. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicle. Campbell's Urology: Volume 2 Editörler: PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein.,Philadelphia: Saunders Co, 1998; Sayfa: 1390.
5. Alan WP, Donald SC. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicle. Campbell's Urology. Campbells Urology: Volum 2 Editörler: PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein.,Philadelphia:Saunders Co, 1998; Sayfa: 1385.
6. Alan WP, Donald SC. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicle. Campeells Urology. Campbells Urology: Volum 2 Editörler: PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein., Philadelphia: Saunders Co, 1998; Sayfa: 1383.
7. Gonzales GF. Functional structure and ultrastructure of seminal vesicles. Arch Androl 1989;22:1-13

8. Higgins SJ, Burhell JM. Effects of testosterone on messenger ribonucleic acid and protein synthesis in rat seminal vesicle. *Biochem J* 1978; 174:543-551
9. Lieber MM, Barham SS, Veneziale CM. In vitro propagation of seminal vesicle epithelial cells. *Invest Urol* 1980; 17:348
10. Gonzales GF. Test for androgen activity at the male reproductive tract in infertile men. *Arch Androl* 1994; 32: 235-242
11. Zanato VF, Martins MP, Anselmo-Franci JA, Petrusci SO, Lamano Carvalho TL. Sexual development of male Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1273-1280
12. Fawell SE, Higgins SJ. Androgen regulation specific mRNAs, endoplasmic reticulum and Golgi-system. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 37:15-27
13. Sjostrand NO, Haammarstrom M. Sympathic regulation of fructose secretion in the seminal vesicle of the guinea-pig. *Acta Physiol Scand* 1995; 153: 189-202
14. ZiniA, O'Bryan MK, Schelegel PN. Nitric oxide synthase activity in human seminal plazma. *Urology* 2001; 58: 85-89
15. Ehren I, Sjostrand NO, Hammarstrom M, Wiklund NP. Is glandular formation of nitric oxide a prerequisite for muscarinic secretion of fructose in the guinea-pig seminal vesicle? *Urol Res* 1997; 25: 433-438
16. Alan WP, Donald SC. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicle. *Campbell's Urology. Campbells Urology: Volume 2* Editörler: PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein., Philadelphia: Saunders Co, 1998; Sayfa: 1295
17. Pahdke AM, Samant NR, Deval SD. Significance of seminal fructose in male infertility. *Fertil Steril* 1973; 24: 894-903
18. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Napuri R. Corrected seminal fructose levels: an index of the secretory activity of the seminal vesicles in infertile men. *Arch Androl.* 1988; 21: 135-142.
19. Gonzales GF, Villena A. True corrected seminal fructose level: a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men. *Int J Androl* 2001; 24: 255-260.

20. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Gutierrez R, Guerra-Garcia R. The secretory activity of the seminal vesicles and its relationship with sperm motility: Effects of the infections in the male reproductive tract. *Inter J Androl* 1989; 12: 286-294.
21. Lu CH, Chen WC, Wu HC, Lu HF. Transrectal ultrasonographic findings in patients with hemospermia. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 2000; 63: 558-562.
22. Zacrisson B, Hugosson J, Aus G. Transrectal ultrasound anatomy of the prostate and seminal vesicles in healthy men. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 175-180.
23. Kadioğlu A, Cayan S, Tefekli A, Orhan İ, Engin G, Turek PJ. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril* 2001;76: 138-142.
24. Calderon I, Barak M, Abramovici H, Gruener N, Yavez H, Paz G, Homonnai ZT. The use of a seminal vesicle specific protein (MHS-5 antigen) for diagnosis of vas deferens and seminal vesicles in azoospermic men. *J Androl* 1994; 15: 603-607.
25. De la Taille A, Rigot JM, Mahe P, Gervais R, Dumur V, Memaitre L, Mazeman E. Correlation of genitourinary abnormalities, spermiogram and CFTR genotype in patient with bilateral agenesis of the vas deferens. *Prog Urol* 1998; 8: 370-376.
26. Kise H, Nishioka J, Satoh K, Okunu T, Kawamura J, Suziki K. Measurement of protein C inhibitor in seminal plasma is useful for detecting agenesis of seminal vesicles or the vas deferens. *J Androl* 2000; 21: 207-212.
27. Robert M, Gagnon C. Semenogelin I: a coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 944-960.
28. Lundwall AM, Olsson AY. Semenogelin II gene is replaced by a truncated line 1 repeat in the cotton-top tamarin. *Biol Reprod* 2001; 65:420-425.
29. Mandal A, Bhattacharria AK. Differences in osmolality, pH, buffering capacity, superoxide dismutase and maintenance of sperm motility in human ejaculates according to the degree of coagulation. *Int J Andol* 1987; 11: 45-51.
30. Gonzales GF, Korte bani G, Mazzolli AB. Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles. *Arch Androl* 1993; 30: 63-68.

31. Gonzales GF, Villena A. Influence of low corrected seminal fructose levels on sperm chromatin stability in semen from men attending an infertility service. *Fertil Steril* 1997; 67: 763-768.
32. Cai LQ, Fratianni CM, Gautier T, Imperato-McGinley J. Dihydrotestosterone regulation of semen in male pseudohermaphrodites with 5 alpha-reductase-2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 409-414.
33. Velasquez G, Ramirez A, Rojas C, Hicks JJ. Similar effects of prolactin and dbcAMP upon spermatozoa metabolism. *Int J Androl* 1980; 3: 23-31.
34. Gonzales GF, Garcia Hjarles M, Velasquez G, Coyutupa J. Seminal prolactin and its relationship to sperm motility in men. *Fertil Steril* 1989; 51: 498-503.
35. Okumura N, Tajima Y, Soejima A, Masuma H, Sugita Y. Sodium bicarbonate in seminal plasma stimulates the motility of mammalian spermatozoa through direct activation of adenylat cyclase. *J Biol Chem* 1985; 260:699-705.
36. Okumura N, Tajima Y, Ishikawa H, Yoshii S, Koiso K, Sugita Y. Lowered levels of bicarbonate in seminal plasma cause the poor sperm motility in human infertile patients. *Fertil Steril* 1986; 45: 265-272.
37. Bendvold E, Svanborg K, Eneroth P, Gottlieb C, Bygdeman M. The natural variations in prostaglandins concentrations in human seminal fluid and its relation to sperm quality. *Fertil Steril* 1984; 41: 743-747.
38. Consentino MJ, Emilson EBV, Cockett ATK. Prostaglandins in semen and their relationship to male fertility: a study of 145 men. *Fertil Steril* 1979; 32: 206-208.
39. Gerozissis K, Jouannet P, Soufir JC, Dray F. Origin of prostoglandins in human semen. *J Reprod Fertil* 1982; 65: 401-404.
40. Schoenfeld C, Amelar RD, Dubin L Numeroff M. Prolactin, fructose, and zinc levels found in human seminal plazma. *Fertil Steril* 1979; 32: 206-208.
41. Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril* 1992; 57: 409-416.
42. Aitken RJ. A free radical theory of male infertility. *Reprod Fertil Dev* 1994; 6: 19-24.

43. Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. *Hum Reprod* 2000; 15: 2536-2544.
44. Urata K, Narahara H, Tanaka Y, Egashira T, Takayama F, Miyakawa I. Effect of endotoxin induced reactive oxygen species on sperm motility. *Fertil Steril* 2001; 76: 163-166.
45. Sharma RK, Pasqualotto FF, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Relationship between seminal white blood cell counts and oxidative stress in men treated at an infertility clinic. *J Androl* 2001; 22: 575-583.
46. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996; 48: 835-850.
47. Alvarez JG, Store BT. Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. *Gamete Res* 1989; 23: 77-90
48. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997; 67: 142-147.
49. Gonzales GF. Function of seminal vesicles and their role male fertility. *Asian J Androl* 2001; 3: 251-258.
50. Turek PJ, Aslam K, Younes AK. Observations on seminal vesicle dynamics in an in vivo rat model. *J Urol* 1998; 159: 1731-1734.
51. Paul JT, Khalid A, Abdel KY, Hiep TN. Observations on seminal vesicle dynamics in an in vivo rat model. *J Urol* 1998; 159: 1731-1734.
52. Andersson KE. The pharmacology of the lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253-308.
53. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM. Nitric oxide and cyclice GMP formation upon electrical field stimulation causes relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Comm* 1990; 170: 843-850.
54. Holmquist F, Hedlund H, Andersson E. N-nitro-arginin inhibits non-adrenergic, non cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol Scand* 1991; 141: 441-442.
55. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.

56. Truss MC, Becker AJ, Djamillihan MH. Role of the nitric oxide donor linsidomine clorhydrate (SIN-1) in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Urology* 1994; 44: 553-556.
57. Ehren I, Sjöstrand NO, Hammarström M. Is glandular formation of nitric oxide a prerequisite for muscarinic secretion of fructose in the guinea-pig seminal vesicle? *Urol Res* 1997; 25: 433-438.
58. Machents S, Ückert S, Stanarius A. Identification of NADPH-diaphorase and NOS isoforms in the human seminal vesicle by an immunohistochemical approach by light and electron microscopical examination. *Eur Urol Suppl* 1999; 35: 160.
59. Machtens S, Üccert S, Stanarius A. Functional control of the human seminal vesicle by the arginin-nitric oxide- cGMP pathway. *Eur Urol Suppl* 1999; 35: 132
60. Tsikas D, İkić M, Tewes KS. Inhibition of platelet aggregation S-nitroso-cysteine via cGMP independent mechanisms: evidence of inhibition of thromboxane A2 synthesis in human blood platelets. *FEBS Lett* 1999; 442: 162-166.
61. Hib J, Ponzio J, Vilar O. Effects of autonomic drugs on contractions of rat seminal vesicle in vivo. *J Reprod Fertil* 1984; 70: 197-202.
62. Katsuki S, Arnold W, Mittal C. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotid Res* 1977; 3: 23-25.
63. Maurice DH, Haslam RJ. Nitroprusside enhances isoprenaline induced increases in cAMP in rat aortic smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1990; 191: 471-475.
64. Motofei IG. A bihormonal model of normal sexual stimulation: the etiology of premature ejaculation. *Med Hypotheses* 2001; 57: 93-95.
65. Salinas C, Virseda C, R Samblas G. Neurobiology of ejaculation and orgasm disorders. *Arch Esp Urol* 1998; 51: 265-26866
66. Ückert S, Kütthe A, Stief CG. Phosphodiesterase isoenzymes as pharmacological targets in the treatment of male erectile dysfunction. *World J Urol* 2001; 19: 14-22.

CHAPTER 25

Scientific Developments for Health and Life Sciences

21. YY Boyunca İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Gelişim Serüveni (Mehmet Sönmez, Şebnem Avcı)

21.YY Boyunca İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Gelişim Serüveni

Mehmet Sönmez¹, Şebnem Avcı²

1: Erzurum Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ortopedik Fizyoterapi ABD. E-mail: mehmet.sonmez@erzurum.edu.tr

2: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü. E-mail: avci_s@ibu.edu.tr

Giriş

İnme, iskemik veya hemorajik bir nedenle beyin yapısında meydana gelen bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan, motor, duyuşal, duygusal ve kognitif pek çok probleme neden olabilen bir nörolojik defisittir (Mota vd., 2016). Bahsedilen semptomlar ilk 24 saat içinde geçerse bu durum Geçici (Transient) İskemik Atak (TİA) olarak adlandırılır (Amarengo vd., 2018). İnmenin görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, dünya genelinde yaklaşık 33 milyon kişinin inmeyle yüzleştiği bildirilmiştir (Feigin vd., 2013). Ayrıca bu sayının her yıl 16,9 milyon kişi daha arttığı bildirilmiştir. (Feigin vd., 2013). Ülkemizde ise yılda yaklaşık 200.000 inme vakası görülmektedir (Midi ve Afşar, 2010). İnmenin yıllık insidansı 55-64 yaş arasındaki nüfusta 1,3-3,6/1000 olarak bildirilmiştir; 65-74 yaş arasındaki oran ise 4,9-8,9/1000 değerine kadar yükselir. 44 yaş öncesi görülen inme vakalarının tüm inme sıklığı içindeki payı ise %3-5'lik bir orandadır. 55-64 yaş arasında kadın/erkek oranı 3:1 olarak bildirilmiştir (Utku, 2007).

İnmenin Tipleri

İnme genel olarak incelendiğinde etiyolojik olarak iki alt sınıfa ayrılır. Bu alt sınıflar şunlardır:

- 1) İskemik inme: Beyni besleyen arterlerde oluşan bir tıkanıklık sonucu görülen inme tipidir. Tüm inmelerin %80-85'i bu tip inmedir.
- 2) Hemorajik inme: Beyni veya beyin çeperini besleyen arterlerin kanaması durumunda görülen inme tipidir. Tüm inmelerin yaklaşık %15-20'si bu tip inmeye örnek verilebilir (Koca vd., 2018).

Tablo 1: İnmenin Risk Faktörleri

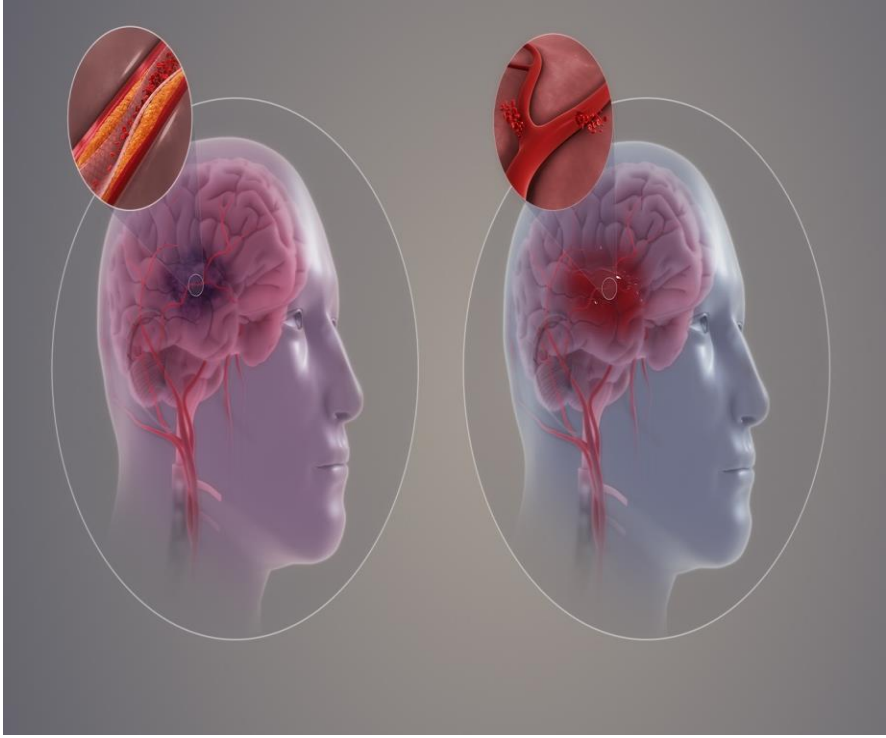
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
1. Cinsiyet	A) Kesinleşmiş Faktörler
2. Yaş	1. Sigara
3. Irk	2. Yüksek tansiyon
4. Aile öyküsü/Genetik yatkınlık	3. Diyabet, Glikoz intoleransı, hiperinsülinemi
5. Aile inme ya da geçici (transiyent) iskemik atak hikayesi olması	4. Orak hücreli anemi
	5. Post-menopozal hormon tedavisi
	6. Kardiyovasküler problemler (kalp yetmezlikleri, kardiyomiyopati, periferik arter hastalığı)
	7. Semptom göstermeyen karotisstenozu
	8. Atrialfibrilasyon
	9. Fiziksel aktivite yetersizliği
	10. Dislipidemi
	11. Diyet ve beslenme alışkanlıkları
	12. Obezite
	B) Kesinleşmemiş Faktörler
	1. Hiperhomosisteinemi
	2. Metabolik sendrom
	3. Alkol kullanımının yüksekliği
	4. Oral kontraseptifler
	5. İlaç bağımlılıkları
	6. Yüksek kan pıhtılaşma oranları
	7. Enfeksiyon hastalıkları
	8. Uyku apne ve diğer solunumsal sıkıntılar
	9. Migren

(Midi ve Afşar., 2010;s.1)

Tablo 2: İnmenin Tipleri

1) İSKEMİK İNME	2)HEMORAJİK İNME
❖ TOAST (Trial of Org 10172 in AcuteStrokeTreatment) sınıflamasına göre; a) Geniş arterlerin ateroskleroza (Trombozis veya emboli kaynaklı olabilir.Bu grupta beynin temel ve büyük arterlerinde en az %50 tıkanmaya neden olan bir oklüzyon görülür). b) Kardiyoembolizm (Bu grup kalple ilgili durumlardan kaynaklı bir emboliyi takiben görülen arteryeloklüzyon ile karakterizedir). c) Laküner inme (Küçük damarların oklüzyonu.<1,5 cm çaplı damarlarda görülen tıkanma durumudur). d) Sebebi belli olmayan iskemik inme (Sebebi açısından tanı konulamayan inme veya birden fazla sebep bulunan durumlarda görülen iskemik inme tipidir). e) Nadir görülen sebeplerden kaynaklanan iskemik inme (Çok nadir görülen durumlardan kaynaklanan iskemik inmedir. Örn.Vaskülit (primer ya da sekonder), CADASIL (Cerebralotozomaldominantarteriopati,subk ortikalinfarktlar ve lökoensefalopati, mitokondriyal hastalıklar).	İntraserebralhemoraj: Beyin dokusunu besleyen beyin zarı altında kalan damarlarda görülen kanama şeklidir (%10-15). Subaraknoid kanama: Araknoid aralıkta görülen kanamadır (%5-10).

(Adams vd., 1993; Turgut, 2005)



İskemik inme

Hemorajik inme

(Görsel 1: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Types_of_Stroke.jpg adresinden alınmıştır.)

İnme Rehabilitasyonu

İnme geçiren kişilerde hayatı olumsuz etkileyen pek çok sorun izlenebilir. Bu sorunlar içerisinde üst ekstremité problemleri, alt ekstremité problemleri, kas kuvvet kayıpları, fonksiyonel kayıplar, spastisite, motor ve mental retardasyonlu, kognitif bozukluklar bulunabilir (Yavuzer vd., 2008; Randvd., 2014; Park ve Yoo, 2014; Tankishevavd., 2014; McEntirevd., 2016; Pattersonvd., 2017). Bu sorunlar, kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını kısıtlayıp toplumdan soyutlanmasına yol açabilir.

Günümüze kadar pek çok rehabilitasyon yaklaşımının inmenin tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemlere örnek olarak Brunnstrom, Johnstone nörofizyolojik yaklaşımları, Bobath nöro-gelişimsel tedavi yaklaşımı, proprioseptif nöromusküler fasilitasyon teknikleri, ayna terapisi, elektroterapi, kısıtlayıcı zorunlu hareket tedavisi gibi tedavi yaklaşımları

sayılabilir. 2000’li yıllardan itibaren ise sanal gerçeklik uygulamalarının inme rehabilitasyonunda kullanımı yaygınlaşmıştır.

Bu bölümde, inme rehabilitasyonunda kullanılan sanal gerçeklik uygulamalarının son 20 yıl içinde nasıl bir gelişim gösterdiği özetlenmeye çalışılacaktır. Böylece inme rehabilitasyonunda uygulanan sanal gerçeklik protokollerinin gelişimleri, uygulanan teknik ve yöntemlerdeki değişiklikler ve bunların inme rehabilitasyonuna adaptasyonu incelenecektir.

Sanal Gerçeklik Kavramı

Sanal gerçeklik bir veya daha fazla kullanıcının bir insan-makine arayüzü oluşturan bir cihaz üzerinden simüle edilen çevredeki önceden veya spontane olarak belirlenmiş unsurlarla etkileşim içinde hareket etmesini sağlayan gerçek (real) bir çevrenin bilgisayar veya benzer formatta çalışan bir cihaz tarafından meydana getirilmiş bir simülasyondur (Vinas-Diz ve Sobrido-Prieto, 2016). Bu tanımdan anlaşılacağı üzere sanal gerçeklik, gerçek bir ortamın sanal olarak oluşturulmasıdır. Sanal gerçeklik ortamında kullanıcıların müdahil olabilmesi için önceleri daha kaba donanımlara ihtiyaç duyulurken (Joy-stick, oyun gamepad’leri vs.), teknolojinin gelişimiyle birlikte hareket algılayıcı sensörler gibi daha büyük yazılım birikimi gerektiren ve daha naif ekipmanlar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Sanal gerçeklik uygulamaları içinde kullanıcılar dıştan izleyen bir göz veya bir avatar aracılığıyla direkt olarak ortamın içinde bulunan bir formatta yer alabilir. Bu durumda kullanıcı kendini avatar olarak temsil edebileceği gibi avatar olmadan da temsil edebilir.

Sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonuna uygun bir tedavi modalitesi olarak seçilmesinin altında sanal gerçekliğin kullanıcının pek çok duyusunu aynı anda aktifleştirebilecek kompakt bir yapıdan meydana gelmesi yatmaktadır (Weiss vd., 2006). İnme rehabilitasyonu birden fazla duyunun aktif ve koordine olarak çalışmasını gerektiren bir rehabilitasyon alanıdır (Lennon, 2004). Bu özelliği sayesinde sanal gerçeklik, inme sonrası rehabilitasyonda uygun bir modalite olarak tercih edilmiştir.

Sanal gerçeklik ilk dönemlerde oyun ve eğlence aracı olarak ortaya çıkmıştır ve temel amacı ticari olmuştur. İlk dönem sanal gerçeklik yapımcıları incelenecek olursa bunların daha çok ticari amaçla oyun konsolları geliştiren Microsoft Kinect, Xbox, Sony Playstation, Nintendo Wii. CyWee Z gibi üreticiler olduğu görülebilir (Vinas-Diz ve Sobrido-Prieto, 2016). Daha sonra daha kompleks oyunlar içeren başka üniversite veya ticari temelli sanal gerçeklik ortamı yaratan cihazlarda üretilmiştir. Bunlara örnek olarak Rehab-master ve Oculus gösterilebilir.

Sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanılış sürecinde aslında sanal gerçekliğin gelişim süreciyle paralel bir yol izler. Önce 2 boyutlu (2D) ortam oluşturan cihazlarla başlamışken, daha sonra augmented (arttırılmış) sanal gerçeklik uygulamalarıyla devam edip, üç boyutlu (3D) ortam üreten cihazlarla süreç devam etmektedir (Jack vd., 2001; Boian vd., 2002; Merians vd., 2002; Crosbie vd., 2007; Henderson vd., 2007; Taylor vd., 2009; Saposnik vd., 2010; Sin ve Lee, 2013; Subramanian vd., 2013; Viana vd., 2014; Saposnik vd., 2016). Ancak sanal gerçekliğin sınıflandırması daha sonraki dönemde spesifik olarak da yapılmıştır. Bu yüzden sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanılış sürecini anlatmaya başlamadan önce sanal gerçekliğin nasıl sınıflandırıldığına bakmak gereklidir. Sanal gerçeklikteki immersive ve non-immersive kavramlarını incelemek ve ne olduklarını açıklamak inme rehabilitasyonunda sanal gerçekliğin kullanımının daha iyi anlaşılabilmesi açısından yerinde olacaktır.

Sanal Gerçeklik Nasıl Sınıflandırılır?

Günümüzde sanal gerçeklik sınıflandırması kullanıcıların sanal ortama olan entegrasyon seviyesine göre belirlenmektedir. Bu entegrasyon İngilizce immersive kavramıyla ifade edilmektedir. Bu sözcük Türkçeye çevrildiğinde sürükleyici olarak çevrilebilir fakat bu çeviri tam anlamını açıklamada yeterli değildir. Immersive kavramı aslında kullanıcının sanal ortama bağlandığı sırada gerçek dünyayla olan ilişkisinin tamamen kopup kopmadığını ifade eden bir sözcüktür. Daha net bir söyleyişle, kullanıcının sanal ortamda bulunduğu sırada gerçek dünyada olup biteni algılama konusundaki seviyesidir (Langevd, 2010; Laver vd., 2011).

Tablo 3: Sanal Gerçeklik Tipleri

Immersive Sanal Gerçeklik	Non-immersive Sanal Gerçeklik
Üç boyut ve üzeri sanal ortamlar immersive sanal gerçeklik olarak adlandırılır. İmmersive sanal gerçeklik kullanıcılar çeşitli ekipmanlar yardımıyla bulunduğu sanal gerçeklik ortamına tam entegre olur ve gerçek ortamla arasındaki bağ sanal gerçeklikte oluşturulan ortamın boyut miktarına göre (3D, 5D, 7D vs.) kopma noktasına kadar gelebilir. Bu yardımcı cihazlar 3D gözlük, sensör içeren özel kıyafetler vs. olabilir. Bu ortamı oluşturabilecek cihazlara IREX, Glasstrom, Sony Playstation Eyemotion, Oculus 3D, Microsoft Kinect altyapısını kullanarak çeşitli üniversitelerin araştırma merkezlerinde kullanılan cihazlar örnek verilebilir. Ülkemizde de son yıllarda immersive sanal gerçeklik gelişim göstermektedir. Birçok alışveriş merkezinde 3D, 5D, 7D gibi ortamlar sunan özel salonlar kurulmuştur. Böyle mekanlarda immersive sanal gerçeklik ulaşılması kolay ve keşfe hazırdır (Vinas-Diz ve Sobrido-Prieto, 2016)	Bu tip sanal gerçeklikte ise kullanıcı dış dünyadan tamamen soyutlanmaz ve sanal ortamda bulunduğu süreçte dış dünyayla iletişimi devam etmektedir. Bu tip sanal gerçekliğe örnek olarak Sony Playstation 2-3-4, Xbox Kinect, Nintendo Wii, CyWee Z, Oculus 2D gibi oyunlar örnek verilebilir. Bu tip sanal gerçekliğe ulaşmak günümüzde çok kolaydır; hemen hemen her eve girebilen cihazlar yardımıyla bu ortam rahatça sağlanabilir (Vinas-Diz ve Sobrido-Prieto, 2016)

2000-2005 Yılları Arasında İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulama Süreci ve Protokolü

Bu dönemin başlarında yapılan çalışmalar çoğunlukla giyilebilir sensörler aracılığıyla katılımcıların sanal gerçeklik rehabilitasyonu almasına olanak sağladı. Bu dönem boyunca uygulama yapan araştırmacılar çoğunlukla hapticdevice denilen ve ele geçirilen sensör içeren eldiven benzeri bir cihaz takarak uygulamalara katıldılar. Aynı zamanda cyberglove denilen hapticdevice cihazına göre bir üst segment olan bir başka giyilebilir sensörde çalışmalarda kullanılmıştır (Jack vd., 2001; Boian vd., 2002; Broeren vd.,

2004; Yeh vd., 2005). Bu eldiven tarzında kıyafetlere ek olarak ayağa giyilen cihazlar kullanan çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (Boian vd., 2002).

Yapılan çalışmalarda iki boyutlu uygulamalar yapıldığı gibi (Jack vd.,2001; Boian vd., 2002; Merians vd., 2002), üç boyutlu uygulamaların yapıldığı araştırmalarda bulunmaktaydı (You vd., 2005). Ancak uygulanan sanal gerçeklik protokolleri farklı boyutları kullansa da sensör içeren cihazları giymeden uygulamaların gerçekleştirildiği herhangi bir çalışma ya da araştırma bulunmamaktaydı.

21.YY'nın ilk beş yılı augmentedreality'nin (arttırılmış gerçeklik) geliştirilmek için ilk çalışmaların yapıldığı dönemlerdir (Merians vd.,2002). Arttırılmış sanal gerçeklik değişken arayüzlerin kullanımıyla sanal ortamda anlık şekilde farklılaşmalar yapılabilmeye olanak sağlayan duyu ile ilgili inputların bilgisayarlar sayesinde alınıp kurgulandığı ve duruma göre geliştirilme yapılabildiği sanal gerçekliğin bir üst kademe versiyonu olarak açıklanabilir (Azuma vd., 2001). Arttırılmış sanal gerçeklik cihazlarına örnek olarak günümüz akıllı telefon ve tabletleri örnek olarak gösterilebilir.

Bu dönemde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) yöntemi, sanal gerçekliğin serebral seviyede yaptığı değişiklikleri aynı anda ölçmeyi sağlayan yöntem olarak tercih edilmeye başlandı (You vd., 2005). Bu yöntem o dönemde hastalar MRI cihazı içinde yüzüstü yatarken gerçekleştirilirken, günümüzde gelişen teknoloji sayesinde taşınabilir ve kafatasına geçirilen cihazlar yardımıyla yapılmaktadır. Bu durum milenyumdan itibaren teknolojiadaki inanılmaz ivmeli gelişimi gösterme açısından önemli olarak değerlendirilebilir. Buna ek olarak tedavi öncesi ve sonrası MRI görüntüleme kullanılarak sanal gerçeklik uygulamasıyla inmeli hastalarda kortikalre organizasyonun nasıl değiştiğini belirlemek için yapılmış çalışmalarda vardı (Jang vd., 2005). Fakat bu yöntem anlık görüntü vermemesi açısından bazı eksiklikler gösterirken, uygulanan sanal gerçeklik tedavisinin toplam etkisinin kortikal seviyede belirlenmesi açısından ise çok kıymetli veriler sunmuştu.

Bu dönemde uygulanan çalışmalarda uygulama süresinin çoğunlukla günde 60-90 dakika, haftada 3-5 gün ve 3-4 haftalık bir periyot olarak belirlendiği görülmektedir (Broeren vd., 2002; Broeren vd., 2004;Deutsch, 2004;Jang vd.,2005). Fakat çok farklı uygulamalar yaparak bir günde çok daha uzun süreli uygulama yapan araştırmalarda literatürde bulunmaktadır(Merians vd., 2002).

Bu ilk 5 yıllık dönemde yapılan araştırmaların bir kısmında sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanılabilmesi için geliştirilen cihazların tanıtımını amaçlayan yayınlar sıklıkla yapılmıştır (Sisto vd., 2002; Deutsch vd.,

2004;Adamovich vd., 2004; Yeh vd., 2005). Bu çalışmalarda çoğunlukla geliştirilen cihazların kalibrasyonun nasıl olacağı, nasıl kullanılması gerektiği, kullanıcıların memnuniyet seviyeleri gibi durumlar test edilmiştir. Böylelikle, bu alana yeni yönelecek olan araştırmacılara bu cihazların nasıl geliştirildiği ve altında yatan mekanizmaları anlama fırsatı sunulmaktadır.

Bu dönemin önemli özelliklerinden biri olarak, non-immersive sanal gerçeklik uygulamalarının neredeyse tüm araştırmalarda kullanıldığı görülmektedir. 2002 yılında Kizony vd. tarafından yapılan çalışmada immersiyon kavramının inme ve spinalkord yaralanmalarına nasıl adapte edilebileceğine dair bir çalışma yayınlanmıştır. Bunu takiben, 2004 yılında McNeill vd. tarafından yapılan araştırmada immersiyon kavramının tanımı yapılmıştır. Bu durum immersive sanal gerçeklik teknolojisinin inme rehabilitasyonuna girmeye başladığının işareti olarak kabul edilebilir.

Bu dönemde yapılan çalışmalarda tercih edilen oyun veya görevler için genel geçer bir tanım pek mümkün değildi. Uygulanan yöntemler çalışmanın amacına göre değişiklik gösteriyordu. Eğer çalışma ayakta denge gibi bir alana yöneldiyse snowboarding, step up-down tarzı bir oyun tercih edilirken (Kim ve Kim, 2005; Youvd., 2005), üst ekstremité rehabilitasyonuna odaklanan bir çalışmada ise daha çok görev tamamlamayı içeren oyunlar tercih edilmiştir (Boian vd., 2002; Boian vd., 2003). Ayak ve ayak bileğine yönelik planlanan çalışmalarda ise araba sürme veya deniz aracı kullanma gibi ayak bileği hareketleri yapılabilecek oyunlar tercih edilmiştir (Boian vd., 2002). Kullanılan yöntem çeşitliliği bakımından optimum bir tercihten söz etmek mümkün değildir.

Özetlemek gerekirse, milenyumun ilk beş yılında sensörlü kıyafetler aracılığıyla (eldiven veya ayakkabı) sanal gerçeklik uygulamaları inme rehabilitasyonuna adapte edilerek kullanılmıştır. Bu dönemde ek olarak artırılmış sanal gerçeklik ve immersive sanal gerçeklikle ilgili ilk ön tanımlayıcı araştırmalar yapılarak yayımlanmıştır. Bu çalışmalar daha çok bilgi verici tarzda ve bir çeşit kullanım kılavuzu görevi görmüşlerdir. Aynı zamanda bu dönemde yapılan çalışmalar sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda etkili olabileceğine dair işaretler vererek gelecek dönem çalışmaların planlanmasına ışık tutmuştur.



(Görsel 2: Sanal gerçeklik (Cyberglove eldiven) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The-virtual-reality-training-system.jpg> adresinden alınmıştır)



(Görsel 3:Hapticdevicehttps://commons.wikimedia.org/wiki/File:Exo-Skin_Soft_Haptic_exoskeletal_interface_DSCF2171.jpg adresinden alınmıştır)

2006-2013 Yılları Arasında İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulama Süreç ve Protokolü

Bu dönemde yapılan çalışmalarda non-immersive ağırlıklı olmak üzere hem immersive (Boeren vd., 2007; Fischer vd., 2007; Yavuzer vd., 2008; Turolla vd., 2013), hem de non-immersive sanal gerçeklik (Merians vd., 2006; Kamper vd., 2010; Cho vd., 2012; Yong vd., 2010; Saposnik vd., 2010; Sin ve Lee, 2013) uygulamaları inme rehabilitasyonunda tercih edilmiştir. Bu durum immersive uygulamaların yaygınlığının yavaş yavaş arttığını gösterse de, non-immersive sanal gerçeklik uygulamalarının inme rehabilitasyonunda hala sıklıkla tercih edildiğini ve ticari oyun markalarının inme rehabilitasyonunda sanal gerçeklik tedavi yaklaşımı olarak kullanıldığını göstermektedir (Fischer vd., 2007; Yavuzer vd., 2008; Yong vd., 2010; Saposnik vd., 2010; Gil-Gomez vd., 2011; Mouawad vd., 2011; Cho vd., 2012; Sin ve Lee, 2013). Bu ticari oyunlar Sony Playstation Eyetoy ve Nintendo Wii oyunlarıydı. Özellikle Nintendo Wii marka oyun konsolu inme sonrası rehabilitasyonda sanal gerçeklik yaklaşımı olarak sıklıkla tercih edilmişti. Bunun nedeni, bu oyun konsollarının kolay ulaşılabilir, ucuz ve uygulama kolaylığı sağlaması olarak görülmektedir (Sin ve Lee, 2013).

Bu dönemde bir önceki dönemden farklı olarak uygulamalar gerçekleştirilirken hastalar veya katılımcılar sensör içeren herhangi bir cihazı giymek zorunda değillerdi. Hastalar uygulama gerçekleştirilirken ellerinde tuttukları leapmotionstick (hareket algılama çubuğu) denilen cihaz sayesinde sanal ortam hareketlerini kontrol edebiliyordu. Bunun yanında bazı çalışmalarda denge tahtası tarzı boardlarda tercih edilmişti (Cho vd., 2012). Giyilebilir hareket algılayıcıları yerine daha kolay kullanıma sahip bu cihazların geliştirilmesi sanal gerçekliğin maliyetini düşürürken, kullanım ve taşıma kolaylığı sağladı.

İkinci dönem sanal gerçeklik tabanlı inme rehabilitasyonunda bir önceki dönemde olduğu gibi üst ekstremit ve el rehabilitasyonu önemini korumakla birlikte gövde dengesi, yürüme ve alt ekstremiteye yönelik önemli uygulamalar yapılmaya başlandı (Yong vd., 2010; Saposnik vd., 2010; Sin ve Lee, 2013; Cho vd., 2012; Fung vd., 2006; Yang vd., 2008; Mirelman vd., 2009; Kim vd., 2009; Mirelman vd., 2010). Böylece sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanım alanı genişlemeye başladı. Bu durum bu alana yönelen araştırmacı sayısını da artırdı. Literatür incelendiğinde bir önceki dönem araştırmacıların çoğunun aynı araştırma grubu içinde olduğu görülebilecekken, bu dönemde çok daha yeni isimlerle ve araştırma gruplarıyla karşılaşılabilir. Bu durum bu alana yönelen araştırmacı sayısını da artırdı.

Bu dönemde ticari oyun markalarının kullanımının artmasıyla birlikte aynı amacı güden farklı tarihli çalışmalarda benzer uygulama stratejilerinin

kullanılmaya başlandığı da görülebilmektedir. Örneğin, üst ekstremit motor fonksiyonlarını, kavrama kuvvetini geliştirmeye çalışan çalışmalarda (Saposnik vd., 2010; Mouawad vd., 2011; Sin ve Lee, 2013) benzer şekilde ticari oyun temelli sanal gerçeklik tercih edilmişti ve spor oyunları ve pişirme oyunları kullanılarak hastalarının üst ekstremit motor fonksiyonları geliştirilmeye çalışılmıştı. Alt ekstremit ve dengeyi geliştirmeyi amaçlayan çalışmalarda da yine spor oyunları sıklıkla tercih edilmişti (Kim vd., 2009). Ek olarak, bu dönemde bir diğer farklılık yaratan çalışmada ise sanal gerçeklik treadmill (koşu bandı) uygulamasıyla kombine edilerek uygulanmıştır (Fung vd., 2006). Bu çalışmada hastalar karşıdaki ekrana yansıtılan sokakta yürüme görüntüsünü izleyerek treadmill üzerinde yürümüşlerdir ve sanal gerçeklik iyi bir motivasyon artırıcı olarak da kullanılmıştır.

Bu dönemde yapılan çalışmalarda da optimum bir uygulama süresinin olmadığı görülmektedir. Literatür incelendiğinde neredeyse yapılmış tüm çalışmalarda farklı uygulama sürelerinin kullanıldığı görülmektedir. 2-6 hafta arası değişen uygulama sürelerinde haftada 3-5 uygulama seanslarının tercih edildiği ortaya çıkmaktadır. Günlük uygulama süreleri ise 30 dakikadan 2,5 saate kadar olan geniş bir spektrum dahilinde sıralanmaktadır (Saposnik, Levin ve Stroke Outcome Research Canada (SORcan) WorkingGroup, 2011).

Özetle, bu dönemde immersive ve non-immersive sanal gerçeklik uygulamalarının kullanıldığı görülmektedir. Ticari sanal gerçeklik oyunlarının kullanılmaya başlanması bu dönemde yaygınlaşmıştır. Kullanılan oyunlar açısından bir standardizasyonun yavaş yavaş oluşmaya başladığı görülmektedir. Ancak frekans ve süreye ilişkin optimum bir sonuca ulaşılamamıştır. Ayrıca treadmill ve sanal gerçekliğin bir arada kullanılmasıyla birlikte, sanal gerçekliğin motivasyonu artırıcı yanının kullanıldığı gözlenmektedir. Bu dönemin bir önceki dönemden bir diğer farkı, üst ekstremit rehabilitasyonuna yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte alt ekstremit, denge ve yürüme becerilerini hedef alan çalışmaların artmaya başlaması olmaktadır. Bu dönemdeki bir diğer yenilik ise giyilebilir ekipmanların yerini hareket algılayıcı sensörlerin ve daha küçük boyutlarda cihazların almasıdır.



(Görsel 4: Ticari oyun https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PIC_0319_Nintendo_Wii.jpg adresinden alınmıştır)



(Görsel 5: Immersive sanal gerçeklik
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Exploring_the_Universe_in_Virtual_Reality.jpg adresinden alınmıştır)

2014-2020 Yılları Arasında İnme Rehabilitasyonunda Kullanılan Sanal Gerçeklik Uygulama Süreç ve Protokolü

Bu dönemde her iki tip sanal gerçeklik uygulaması (non-immersive, immersive) da inme rehabilitasyonunda kullanılmaya devam etti (Choi vd., 2014; da SilvaRibeiro vd., 2015; Saposnik vd., 2016; McNulty vd., 2015;

Şimşek ve Çekok, 2015; Paquin vd., 2015; Park ve Park, 2016; Levin vd., 2015; Mosadeghi vd., 2016; Yasuda vd., 2017; Weber vd., 2019; Ögün vd., 2019; Lee vd., 2020). Bu dönemde immersive uygulamaların oranının arttığı görülmektedir. Bu durum önceki dönemler baz alındığında oldukça normal olarak değerlendirilebilir. Bunun altında yatan neden olarak önceki dönemlerde immersive sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanılabilmesi için yapılan ciddi fizibilite çalışmaları söylenebilir.

Bu dönem yapılan çalışmalarda non-immersive sanal gerçeklik kullanılan çalışmalarda Nintendo Wii oyun konsolunun etkinliğinin ve yüzdesinin daha da artmaya başladığı söylenebilir (Choi vd., 2014; da SilvaRibeiro vd., 2015; Saposnik vd., 2016; Törnborn ve Danielsson, 2018). Bu durum, daha önceki dönemde bu ticari oyun konsolunun inme rehabilitasyonuna rahat bir şekilde adapte edilerek etkili sonuçlar alınmış olmasından kaynaklanıyor olabilir (Sin ve Lee, 2013; Bao vd., 2013). Elbette başka markalarda sanal gerçeklik cihazları kullanılarak non-immersive sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanıldığı çalışmalarda vardı (Esfahlani vd., 2018; Miclaus vd., 2020), fakat bu çalışmaların sayısı Nintendo Wii kullanılan çalışmalara göre oldukça azdı.

Bu dönemde immersive sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda payının arttığı daha önce belirtilmişti. Literatür incelendiğinde immersive sanal gerçeklik ortamının bazı çalışmalarda araştırmacıların farklı marka cihazları kendi yazdıkları yazılımlar aracılığıyla inme rehabilitasyonuna adapte ettikleri görülebilecekken (Levin vd., 2015; Mosadeghi vd., 2016; Huygelier vd., 2020), bazı çalışmalarda ise immersive sanal gerçeklik oyunları tasarlayan Oculus (Yasuda vd., 2017), Rapael Smart Glove (Bae ve Kam, 2017), HTC Vive (Lee vd., 2020) gibi ticari oyun konsollarını kullanan çalışmalarda bulunmaktadır.

Immersive sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda kullanıldığı çalışmaların tamamında ise katılımcılar başlarına taktıkları bir başlık aracılığıyla sanal çevreyle iletişim kuruyorlardı. Bu sayede kişilerin gerçek dünyayla görsel bağlantısı tamamen kesiliyordu. Ayrıca katılımcılar kontrolör adı verilen unilateral ve bilateral olarak tutulabilen cihazlarda kullanıyordu (Ögün vd., 2019; Lee vd., 2020). Bu cihazlar üst veya alt ekstremitayla yapılan hareketleri algılayarak sanal ortamda görevlerin başarılmasına yardımcı oluyordu.

Bu dönemde non-immersive sanal gerçeklik uygulamasıyla yapılan inme rehabilitasyonunda spor oyunlarının kullanımı çok artarken, pişirme oyunları önceki döneme göre çok az tercih edilmeye başlandı. Immersive sanal gerçeklik uygulaması yoluyla yapılan inme rehabilitasyonunda ise genellikle görev tamamlama çalışmaları yapılmaktadır. Örneğin kaseye

bezelye ve fasulyeleri koyma, bazı değişik tipteki şekilleri kavrama gibi misyonları tamamlama gerektiren oyunlar sıklıkla kullanılmıştır (Levin vd., 2015).

Bu dönemde yapılan çalışmalarda standart bir uygulama süresinden bahsetmek zordur. Birçok çalışma önceki döneme benzer şekilde farklı süreler ve frekanslar kullanmıştır. Literatürde 2-6 hafta arasında uygulamaların kullanıldığı geniş bir spektrum vardı, aynı şekilde haftalık frekans da 2-5 gün olacak şekilde farklı olarak tercih edilmişti. Seans başına kullanım miktarlarına bakıldığında yine çok farklı sürelerin olduğu izlenebilmektedir (10-90 dk/seans) (Choi vd., 2014; da SilvaRibeiro vd., 2015; Öğün vd., 2019; Lee vd., 2020). Bundan dolayı diğer iki dönemde olduğu gibi inme rehabilitasyonunda sanal gerçekliğin etkili olabilmesi için gerekli optimum bir süreden bahsetmek zordur.

Özetle, bu dönemde immersive sanal gerçeklik uygulamalarının inme rehabilitasyonunda kullanılma sıklığı artarken, non-immersive sanal gerçeklik uygulamalarının da kullanılmaya devam ettiği görüldü. Ayrıca immersive sanal gerçekliğe geçiş hızlandıkça giyilebilir sensörlerin değeri tekrar yükseldi

Sonuç

Bu çalışmada 21. YY'nın ilk iki dekadında sanal gerçeklik uygulamalarının inme rehabilitasyonunda nasıl kullanılageldiği üç dönem halinde anlatılmaya çalışıldı. Bölüm boyunca işlendiği gibi teknolojideki gelişmeye paralel olarak inme rehabilitasyonunda kullanılan sanal gerçeklik uygulamaları da gelişmeye ve farklılık göstermeye başlamıştır. İlk dönem uygulamalarında 2D uygulamaların sıklıkla kullanıldığı görülmüştür. Bu dönemde aynı şekilde giyilebilir sensörler aracılığıyla sanal gerçekliğin inme rehabilitasyonunda non-immersive olarak kullanıldığı görülmüştür. İkinci dönemde 2D uygulamaya ek olarak 3D uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Ticari markalı oyun konsollarının kullanımı başlamıştır ve önemli bir yer edinmiştir. Bu ticari oyunlar non-immersive olarak sıklıkla inme rehabilitasyonunda kullanılmıştır. Üçüncü dönemde bu ticari oyun konsollarının kullanımı çok artmıştır ve non-immersive kadar immersive uygulamalar da tercih edilmeye başlanmıştır. Bu bölümde, 21. YY'da inme rehabilitasyonunda sanal gerçekliğin iki boyuttan üç boyuta ve non-immersive sanal gerçeklikten immersive sanal gerçekliğe doğru gidişatı gösterildi.

Buna ek olarak bölüm boyunca gösterildiği gibi araştırmacılar tarafından her üç dönemde de inme rehabilitasyonunda sanal gerçeklik uygulamasının etkili sonuçlar elde edilebilmesi için optimum bir uygulama süresinin

gösterilemediği izlenmiştir. Dolayısıyla bölümde optimum bir sürenin ne olabileceği hakkında açık ifadeler kullanılamamıştır.

Bir diğer önemli sonuç ise uygulama stratejisinde spor oyunlarının yerini dönem ilerledikçe sağlamlaştırdığıdır. Pişirme oyunları ise ikinci bölümde popülerlik kazansa bile üçüncü yani son dönemde popülerliğini kaybediyor gibi görülmektedir. Uygulaması teknik donanım gerektirse de kullanıcılar tarafından ilgi ve merakla karşılanıyor oluşu sanal gerçeklik uygulamalarının inme rehabilitasyonunda geleceğinin parlak olduğunu düşündürmektedir. Ancak tekniklerin birbirlerine üstünlüğü ve optimum uygulama süreleri bakımından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Adamovich, S. V., Merians, A. S., Boian, R., Tremaine, M., Burdea, G. S., Recce, M., & Poizner, H. 2004, September. A virtual reality based exercise system for hand rehabilitation post-stroke: transfer to function. In *The 26th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society* (Vol. 2, ss. 4936-4939). IEEE.
- Adams Jr, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh 3rd, E. E. 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *stroke*, 24(1), 35-41.
- Amarenco, P., Lavallée, P. C., Monteiro Tavares, L., Labreuche, J., Albers, G. W., Abboud, H., ... & Correia, M. 2018. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 378(23), ss. 2182-2190.
- Azuma, R., Baillot, Y., Behringer, R., Feiner, S., Julier, S., & MacIntyre, B. 2001. Recent advances in augmented reality. *IEEE computer graphics and applications*, 21(6), 34-47.
- Bae, W., & Kam, K. (2017). Effects of immersive virtual reality intervention on upper extremity function in post-stroke patients. *Journal of The Korean Society of Integrative Medicine*, 5(3), ss. 1-9.
- Bao, X., Mao, Y., Lin, Q., Qiu, Y., Chen, S., Li, L., Cates, R.S., Zhou, S. and Huang, D., 2013. Mechanism of Kinect-based virtual reality training for motor functional recovery of upper limbs after subacute stroke. *Neural regeneration research*, 8(31), p. 2904 (1-16).

- Boian, R. F., Deutsch, J. E., Lee, C. S., Burdea, G. C., & Lewis, J. 2003, March. Haptic effects for virtual reality-based post-stroke rehabilitation. In *11th Symposium on Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems, 2003. HAPTICS 2003. Proceedings.* ss. 247-253. IEEE
- Boian, R., Sharma, A., Han, C., Merians, A., Burdea, G., Adamovich, S., ... ve Poizner, H. 2002. Virtual reality-based post- stroke hand rehabilitation. *Studies in health technology and informatics*, ss.64-70.
- Broeren, J., Björkdahl, A., Pascher, R., & Rydmark, M. (2002). Virtual reality and haptics as an assessment device in the postacute phase after stroke. *CyberPsychology & Behavior*, 5(3), ss. 207-211.
- Broeren, J., Rydmark, M., & Sunnerhagen, K. S. 2004. Virtual reality and haptics as a training device for movement rehabilitation after stroke: a single-case study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(8), ss.1247-1250.
- Broeren, J., Samuelsson, H., Stibrant-Sunnerhagen, K., Blomstrand, C., & Rydmark, M. 2007. Neglect assessment as an application of virtual reality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116(3), ss. 157-163.
- Cho, K. H., Lee, K. J., & Song, C. H. (2012). Virtual-reality balance training with a video- game system improve dynamic balance in chronic stroke patients. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 228(1), 69-74.
- Choi, J.H., Han, E.Y., Kim, B.R., Kim, S.M., Im, S.H., Lee, S.Y. and Hyun, C.W., 2014. Effectiveness of commercial gaming-based virtual reality movement therapy on functional recovery of upper extremity in subacute stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*, 38(4), pp.485-493.
- Crosbie, J. H., Lennon, S., Basford, J. R., ve McDonough, S. M. 2007. Virtual reality in stroke rehabilitation: still more virtual than real. *Disability and Rehabilitation*, 29(14), ss.1139-1146
- da Silva Ribeiro, N.M., Ferraz, D.D., Pedreira, É., Pinheiro, Í., da Silva Pinto, A.C., Neto, M.G., dos Santos, L.R.A., Pozzato, M.G.G., Pinho, R.S. and Masruha, M.R., 2015. Virtual rehabilitation via Nintendo Wii® and conventional physical therapy effectively treat post-stroke hemiparetic patients. *Topics in stroke rehabilitation*, 22(4), pp.299-305.
- Deutsch, J. E., Merians, A. S., Adamovich, S., Poizner, H., & Burdea, G. C. 2004. Development and application of virtual reality technology to improve hand use and gait of individuals post-stroke. *Restorative neurology and neuroscience*, 22(3-5), 371-386.

- Esfahlani, S. S., Thompson, T., Parsa, A. D., Brown, I., & Cirstea, S. (2018). ReHabgame: A non-immersive virtual reality rehabilitation system with applications in neuroscience. *Heliyon*, 4(2), e00526.
- Feigin, V.L., Theadom, A., Barker-Collo, S., Starkey, N.J., McPherson, K., Kahan, M., Dowell, A., Brown, P., Parag, V., Kydd, R. and Jones, K., 2013. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *The Lancet Neurology*, 12(1), pp.53-64.
- Fischer, H. C., Stubblefield, K., Kline, T., Luo, X., Kenyon, R. V., & Kamper, D. G. (2007). Hand rehabilitation following stroke: a pilot study of assisted finger extension training in a virtual environment. *Topics in stroke rehabilitation*, 14(1), ss.1-12.
- Fung, J., Richards, C. L., Malouin, F., McFadyen, B. J., & Lamontagne, A. (2006). A treadmill and motion coupled virtual reality system for gait training post-stroke. *CyberPsychology & behavior*, 9(2), ss. 157-162.
- Gil-Gómez, J. A., Lloréns, R., Alcañiz, M., & Colomer, C. 2011. Effectiveness of a Wii balance board-based system (eBaViR) for balance rehabilitation: a pilot randomized clinical trial in patients with acquired brain injury. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 8(1), ss.1-10.
- Henderson, A., Korner-Bitensky, N. and Levin, M., 2007. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Topics in stroke rehabilitation*, 14(2), ss.52-61
- Huygelier, H., Schraepen, B., Lafosse, C., Vaes, N., Schillebeeckx, F., Michiels, K., ... & Gillebert, C. R. 2020. An immersive virtual reality game to train spatial attention/orientation after stroke: A feasibility study. *Applied Neuropsychology: Adult*, ss.1-21.
- Jack, D., Boian, R., Merians, A. S., Tremaine, M., Burdea, G. C., Adamovich, S. V., ... & Poizner, H. 2001. Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, 9(3), ss.308-318.
- Jang, S. H., You, S. H., Hallett, M., Cho, Y. W., Park, C. M., Cho, S. H., ... & Kim, T. H. 2005. Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter-blind preliminary study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(11), ss.2218-2223.
- Kamper D, Connelly L, Jia Y, Toro M, Stoykov M, Kenyon R. 2010. A pneumatic glove and immersive virtual reality environment for hand rehabilitation training after stroke. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.*;18:551-559.

- Kim, J. H., Jang, S. H., Kim, C. S., Jung, J. H., & You, J. H. 2009. Use of virtual reality to enhance balance and ambulation in chronic stroke: a double-blind, randomized controlled study. *American Journal of physical medicine & rehabilitation*, 88(9), ss.693-701.
- Kizony, R., Katz, N., Weingarten, H., & Weiss, P. L. 2002, September. Immersion without encumbrance: adapting a virtual reality system for the rehabilitation of individuals with stroke and spinal cord injury. In *4th intl Conf. on Disability, Virtual Reality and Assoc. Technologies* ss. 55-62.
- Koca, T. T., Koçyiğit, B. F., Güçmen, B., & Keleş, N. (2018). İnme Hastalarında Kinezyoterapinin El Fonksiyonlarına Etkisi. *İGUSABDER*, 5, ss.421-434
- Lange, B.S., Requejo, P., Flynn, S.M., Rizzo, A.A., Valero-Cuevas, F.J., Baker, L. and Winstein, C., 2010. The potential of virtual reality and gaming to assist successful aging with disability. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 21(2), ss.339-356.
- Laver, K., George, S., Ratcliffe, J. and Crotty, M., 2011. Virtual reality stroke rehabilitation – hype or hope?. *Australian Occupational Therapy Journal*, 58(3), ss.215-219.
- Lee, S. H., Jung, H. Y., Yun, S. J., Oh, B. M., & Seo, H. G. 2020. Upper Extremity Rehabilitation Using Fully Immersive Virtual Reality Games with a Head Mount Display: A Feasibility Study. *PM&R*, 12(3), ss.257-262.
- Lennon, S. 2004. The theoretical basis of neurological physiotherapy. *Physical Management in Neurological Rehabilitation*. 2nd edn. Edinburgh: Elsevier Mosby, 367-378.
- Levin, M. F., Magdalon, E. C., Michaelsen, S. M., & Quevedo, A. A. 2015. Quality of grasping and the role of haptics in a 3-D immersive virtual reality environment in individuals with stroke. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 23(6), ss.1047-1055.
- McEntire, C.R., Choudhury, G.R., Torres, A., Steinberg, G.K., Redmond, D.E. and Daadi, M.M., 2016. Impaired Arm Function and Finger Dexterity in a Nonhuman Primate Model of Stroke. *Stroke*, 47(4), ss.1109-1116.
- McNeill, M., Pokluda, L., McDonough, S., & Crosbie, J. 2004, October. Immersive virtual reality for upper limb rehabilitation following stroke. In *2004 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (IEEE Cat. No. 04CH37583)* (Vol. 3, ss. 2783-2789). IEEE.

- McNulty, P.A., Thompson-Butel, A.G., Faux, S.G., Lin, G., Katrak, P.H., Harris, L.R. and Shiner, C.T., 2015. The efficacy of Wii-based Movement Therapy for upper limb rehabilitation in the chronic poststroke period: a randomized controlled trial. *International Journal of Stroke*, 10(8), ss.1253-1260.
- Merians, A. S., Jack, D., Boian, R., Tremaine, M., Burdea, G. C., Adamovich, S. V., ... & Poizner, H. (2002). Virtual reality-augmented rehabilitation for patients following stroke. *Physical therapy*, 82(9), ss.898-915.
- Merians, A. S., Poizner, H., Boian, R., Burdea, G., & Adamovich, S. 2006. Sensorimotor training in a virtual reality environment: does it improve functional recovery poststroke?. *Neurorehabilitation and neural repair*, 20(2), ss.252-267.
- Miclaus, R., Roman, N., Caloian, S., Mitoiu, B., Suciu, O., Onofrei, R. R., ... & Neculau, A. 2020. Non-Immersive Virtual Reality for Post-Stroke Upper Extremity Rehabilitation: A Small Cohort Randomized Trial. *Brain sciences*, 10(9), 655.
- Midi, İ., & Afşar, N. 2010. İnme risk faktörleri. *Klinik Gelişim*, 10(1), ss.1-14.
- Mirelman, A., Bonato, P., & Deutsch, J. E. 2009. Effects of training with a robot-virtual reality system compared with a robot alone on the gait of individuals after stroke. *Stroke*, 40(1), ss.169-174.
- Mirelman, A., Patrissi, B. L., Bonato, P., & Deutsch, J. E. 2010. Effects of virtual reality training on gait biomechanics of individuals post-stroke. *Gait & posture*, 31(4), ss.433-437.
- Mosadeghi, S., Reid, M. W., Martinez, B., Rosen, B. T., & Spiegel, B. M. R. 2016. Feasibility of an immersive virtual reality intervention for hospitalized patients: an observational cohort study. *JMIR mental health*, 3(2), e28.
- Mota, D.V.N., Meireles, A.L.F.D., Viana, M.T. and Almeida, R.D.C.D.A., 2016. Mirror therapy for upper limb rehabilitation in chronic patients after stroke. *Fisioterapia em Movimento*, 29(2), ss.287-293.
- Mouawad, M.R., Doust, C.G., Max, M.D. and McNulty, P.A., 2011. Wii-based movement therapy to promote improved upper extremity function post-stroke: a pilot study. *Journal of rehabilitation medicine*, 43(6), ss..527-533.
- Öğün, M. N., Kurul, R., Yaşar, M. F., Turkoglu, S. A., Avcı, Ş., & Yildiz, N. 2019. Effect of leap motion-based 3D immersive virtual reality usage on upper extremity function in ischemic stroke patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(10), ss.681-688.

- Paquin, K., Ali, S., Carr, K., Crawley, J., McGowan, C. and Horton, S., 2015. Effectiveness of commercial video gaming on fine motor control in chronic stroke within community-level rehabilitation. *Disability and rehabilitation*, 37(23), ss.2184-2191.
- Park, J. and Yoo, I., 2014. Relationships of stroke patients' gait parameters with fear of falling. *Journal of physical therapy science*, 26(12), ss.1883-1884.
- Park, J.H. and Park, J.H., 2016. The effects of game-based virtual reality movement therapy plus mental practice on upper extremity function in chronic stroke patients with hemiparesis: a randomized controlled trial. *Journal of physical therapy science*, 28(3), ss.811-815.
- Patterson, S.L., Forrester, L.W., Rodgers, M.M., Ryan, A.S., Ivey, F.M., Sorkin, J.D. and Macko, R.F., 2007. Determinants of walking function after stroke: differences by deficit severity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 88(1), ss.115-119.
- Saposnik, G., Cohen, L.G., Mamdani, M., Pooyania, S., Ploughman, M., Cheung, D., Shaw, J., Hall, J., Nord, P., Dukelow, S. and Nilanont, Y., 2016. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology*, 15(10), ss.1019-1027.
- Saposnik, G., Cohen, L.G., Mamdani, M., Pooyania, S., Ploughman, M., Cheung, D., Shaw, J., Hall, J., Nord, P., Dukelow, S. and Nilanont, Y., 2016. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology*, 15(10), ss.1019-1027.
- Saposnik, G., Levin, M., & Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. 2011. Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke*, 42(5), ss. 1380-1386.
- Sin, H. and Lee, G., 2013. Additional virtual reality training using Xbox Kinect in stroke survivors with hemiplegia. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 92(10), ss.871-880.
- Sisto, S. A., Forrest, G. F., & Glendinning, D. (2002). Virtual reality applications for motor rehabilitation after stroke. *Topics in stroke rehabilitation*, 8(4), ss. 11-23.
- Subramanian, S. K., Lourenço, C. B., Chilingaryan, G., Sveistrup, H., & Levin, M. F. (2013). Arm motor recovery using a virtual reality intervention in chronic stroke: randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(1), 13-23.

- Şimşek, T.T. andÇekok, K., 2016. Theeffects of NintendoWiiTM-basedbalanceandupperextremitytraining on activities of dailylivingandquality of life in patientswithsub-acutestroke: a randomizedcontrolledstudy. *International Journal of Neuroscience*, 126(12), ss.1061-1070.
- Tankisheva, E., Bogaerts, A., Boonen, S., Feys, H. and Verschueren, S., 2014. Effects of intensive whole-body vibration training on muscle strength and balance in adults with chronic stroke: a randomized controlled pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(3), ss.439-446.
- Taylor, T. L. 2009. *Play betweenworlds: Exploring online gameculture*. Mit Press.
- Törnbon, K., &Danielsson, A. 2018. Experiences of treadmillwalkingwithnon-immersivevirtualrealityafterstrokeoracquiredbraininjury–A qualitativestudy. *PloSone*, 13(12), e0209214.
- Turgut C. 2005.İskemik İnmede RiskFaktörleri VeToast Sınıflaması. "Uzmanlık Tezi." *Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği* : 2-18.
- Turolla, A., Dam, M., Ventura, L., Tonin, P., Agostini, M., Zucconi, C., ... &Piron, L. (2013). Virtual realityfortherehabilitation of theupperlimb motor functionafterstroke: a prospectivecontrolledtrial. *Journal of neuroengineeringandrehabilitation*, 10(1), ss.85..
- Utku, U. 2007. İnme Tanımı, Etiyolojisi, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. *TurkishJournal of PhysicalMedicine&Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, 53(Özel sayı),ss.1-3
- Viana, R. T., Laurentino, G. E. C., Souza, R. J. P., Fonseca, J. B., SilvaFilho, E. M., Dias, S. N., ... & Monte-Silva, K. K. (2014). Effects of theaddition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlledtrial. *NeuroRehabilitation*, 34(3), ss.437-446.
- Viñas-Diz, S. andSobrido-Prieto, M., 2016. Virtual reality fort herapeuticpurposes in stroke: A systematicreview. *Neurología (English Edition)*, 31(4), ss.255-277.
- Weber, L. M., Nilsen, D. M., Gillen, G., Yoon, J., &Stein, J. 2019. Immersive virtual reality mirror therapy for upper limb recovery afterstroke: a pilot study. *Americanjournal of physical medicine & rehabilitation*, 98(9), ss.783-788.

- Weiss, P. L., Kizony, R., Feintuch, U., & Katz, N. (2006). Virtual reality in neurorehabilitation. *Textbook of neural repair and rehabilitation*, 51(8), 182-97.
- Yang, Y. R., Tsai, M. P., Chuang, T. Y., Sung, W. H., & Wang, R. Y. 2008. Virtual reality-based training improves community ambulation in individuals with stroke: a randomized controlled trial. *Gait & posture*, 28(2), ss.201-206.
- Yasuda, K., Muroi, D., Ohira, M., & Iwata, H. (2017). Validation of an immersive virtual reality system for training near and far space neglect in individuals with stroke: a pilot study. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 24(7), 533-538.
- Yavuzer, G., Selles, R., Sezer, N., Sütbeyaz, S., Bussmann, J.B., Köseoğlu, F., Atay, M.B. and Stam, H.J., 2008. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(3), ss.393-398.
- Yavuzer, G., Selles, R., Sezer, N., Sütbeyaz, S., Bussmann, J.B., Köseoğlu, F., Atay, M.B. and Stam, H.J., 2008. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(3), ss.393-398.
- Yeh, S. C., Rizzo, A., Zhu, W., Stewart, J., McLaughlin, M., Cohen, I., ... & Peng, W. 2005, November. An integrated system: virtual reality, haptics and modern sensing technique (VHS) for post-stroke rehabilitation. In *Proceedings of the ACM symposium on Virtual reality software and technology* ss. 59-62.
- YongJoo L, SoonYin T, Xu D, Thia E, Pei Fen C, Kuah CW, Kong KH. 2010. A feasibility study using interactive commercial off-the-shelf computer gaming in upper limb rehabilitation in patients after stroke. *J Rehabil Med.*;42:437–441.
- You, S. H., Jang, S. H., Kim, Y. H., Hallett, M., Ahn, S. H., Kwon, Y. H., ... & Lee, M. Y. 2005. Virtual reality– induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study. *Stroke*, 36(6), ss.1166-1171.
- You, S. H., Jang, S. H., Kim, Y. H., Kwon, Y. H., Barrow, I., & Hallett, M. 2005. Cortical organization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(9), 628-635.

CHAPTER 26

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Transkültürel (Kültürlerarası) Hemşirelik (Merve Özkan,
Filiz Adana)**

Transkültürel (Kültürlerarası) Hemşirelik

Merve Özkan¹, Filiz Adana²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,
merveozkan55@hotmail.com

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,
filizadana@yahoo.com

1. Giriş

Kültür; bireyi dünyaya gözlerini açtığı andan itibaren etkilemeye başlayıp hayatının her anında izlerini sürdürür (Ceylantekin ve Öcalan, 2016). Kültür; öğrenilebilen, uyarlanabilen, kuşaktan kuşağa aktarılabilen, paylaşılabilen, sınırlanan, simgelenen ve birbirini bütünleyen çeşitli unsurlardan oluşur (Yeşil, 2013).

Kültür-insan ilişkisi karşılıklıdır ancak insanı kültür yaratır (Kahraman, 2017). Kültürel farklılıklar bireylerin yaşam biçimindeki farklılıkları gösterir (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019). Bireylerin birbirlerinden değişik şekillerde davranmalarının temeli görünmeyen ama sahip olunan kültürel değerleridir (Yeşil, 2013).

Dünyada günden güne, özellikle son yüzyılda göçlerin artmasıyla farklı kültürlerden bireyler bir arada bulunmaya ve çok kültürlü nüfus yapıları oluşmaya başlamıştır. Farklı kültürlere mensup bireylerin sağlık düzeylerinde normal olarak görülen değişiklikler nedeniyle sağlık hizmeti sunan sağlık profesyonelleri ve kurumlar kültürün getirdiği farklılıkları göz önünde bulundurmamak durumunda kalmışlardır (Aydın ve Oskay, 2013).

2. Kültür

Türk Dil Kurumu (TDK)'nda kültür; “Tarihsel, toplumsal gelişme süreci içinde yaratılan bütün maddi ve manevi değerler ile bunları yaratmada, sonraki nesillere iletmede kullanılan, insanın doğal ve toplumsal çevresine egemenliğinin ölçüsünü gösteren araçların bütünüdür” (Türk Dil Kurumu, 2019). Başka bir tanıma göre gruplaşmış bireyler tarafından öğrenilip paylaşılan; hatta nesiller boyu aktarılan davranış, tutum, değer, inanç, gelenek ve görenektir. Kültür; doğada yaratılanlara karşı bireylerin yarattıklarıdır (Özsoy, 2019). Aynı zamanda sözcük olarak kültür; insanların maddi ve manevi üretimlerinin tümü de denilebilir.

Kültür; toplumdaki tüm bireyler tarafından paylaşılıp nesiller boyu aktarılır (Yeşil, 2012). Toplumu oluşturan bireylerin yaşam biçimidir ve nesiller boyu süren inanışlar, davranışlar ile öğrenilip yaşam biçimi haline gelir (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019). Kültür; bireyleri ve tabi ki toplumları etkilediğinden toplumu bazı kalıplara sokarak sınırlandırır (Yeşil, 2013). Kültür günlük yaşamın, hayatın kaynağı olduğundan toplumları oluşturan bireylerin davranışları üzerinde etkisi çok net görülür (Öztürk ve Öztaş, 2012). Kültür; öğrenilerek ve tecrübe edilerek kazanılır (Yeşil, 2012).

Disiplinler arasında yüzyıllardır üzerinde çalışılan, düşünülen ve çeşitli şekillerde tanımlanan kültür kavramına sosyal bilimciler tarafından 166 farklı tanım yapılmıştır. Ancak tek bir tanımda fikir birliğine varılamamıştır (Öztürk ve Öztaş, 2012; Yeşil, 2012; Özsoy, 2019). Hollandalı kültür bilimci Hofsted “Kültür bir soğan gibi kat kattır. Anlayabilmek için soyamak gerekir” ifadesini kullanmıştır (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019).

Multikültürel toplumlara bakıldığında farklı kültürel zihniyetler görülür. Bunlar; ırk, eğitim, dinsel kimlik, tarih, etnik özellikler gibi pek çok kavramdan etkilenecek oluşur. Tüm bireyler çevreye kendi penceresinden bakıp kültürel değerleriyle sentezleyerek bir dünya görüşü oluştururlar. Kültür anlayışının sağlık inançları, değerler ve sağlık davranışları oluşmasındaki önemi büyüktür (Clark, 2003; Aydın ve Oskay, 2013). Bireylerin hastalık, sağlık ve dünyayı algılamalarını biçimlendirir (Bayık Temel, 2008).

3. Kültür ve Sağlık

Ülkemizde halk sağlığı bilimine önemli katkılar sağlamış olan Prof. Dr. Nusret Fişek İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi’nde sağlık hizmetinden yararlanma hakkının varlığını vurgulamış ve kültürün önemine de değinip sağlığı şu şekilde tanımlamıştır; “Toplumun koşullarına ve sağlık sorunlarına uygun bir örgütlenme ve yönetimle, bir toplumdaki insanları hasta olsun ya da olmasın yaşadıkları çevreyle birlikte göz önüne alan; hasta olanların tedavi edilmelerine çalışan bir hizmettir” (Kaplan, 2010). Bireyler için “sağlık” kavramı ve “hastalık” kavramı kültürüne göre ayrı şekilde tanımlanmalıdır (Terkeş ve Bektaş, 2013).

Sağlık bakımının toplumdaki tüm farklı kültürel ihtiyaçları giderecek nitelikte olması için, bütün sağlık profesyonellerine yeterli donanımın kazandırılması gerekir (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019; Bayık Temel, 2008).

Kültür açık denizde görülen bir buzdağına benzetilebilir. Kültür de aynı buzdağı gibi görünen ve görünmeyen boyutlardan oluşur. Buzdağının suyun üstünde kalan görünen kısmında kültür için; semboller, davranışlar, dil ve

adetler yer alır. Kültür hakkında bilip gördüklerimiz kültür kavramının daha çok görünen yüzüdür (Yeşil, 2012; Kahraman, 2017). Kültür kavramını oluşturan faktörlerden bazıları net görülebildiği gibi diğerleri zorlukla fark edilebildiği için buzdağı benzetmesi yapılabilir. Gözlemlenebilen davranışlar buzdağının tepesine benzetilirken, gözlemlenemeyen davranışlar buzdağının batık parçası olarak düşünülebilir. Gözlemlenemeyen davranışlara; inanç, din ve tarih örnek verilebilir. Bireylerde davranışlar nedeniyle baskılanmış olan gizli inançlar bilindiğinde kültürel davranışlar tam olarak anlaşılır. Her birey kendi kültürel değerlerinin en iyi en mantıklı olduğuna inanır. Sağlık profesyonelleri bireyler ile iletişimdayken bu durumun farkında olmalı; bireylere yaklaşırken kültürün buzdağı gibi görülüp görülmeyen katmanları olduğunu göz ardı etmemelidir (Murray ve McKinney, 2010; Aydın ve Oskay, 2013).

4. Kültür ve Hemşirelik

Hemşirelik mesleğinin başlıca konusu bakımdır. Hemşirelik bakımı; öz bakım, psikolojik vb. gereksinimlerini kendi başına yerine getiremeyen bireylere destek olmak, yardım etmektir. Hemşireler; bireylerin sağlığı algılama seviyelerini ve sağlık sorunlarını güvenilir olarak fark ederler (Bayık Temel, 2008). Bireyler çevresiyle etkileşim halinde oldukları için, kültürel bakım verirken çevrenin önemi hemşirelere öğretilmesi gerekmektedir (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019).

Toplumdaki değerler halkın kültürüne bağlı olduğundan; bireylerin sağlık davranışlarını değiştirmek isteyen bir hemşire sağlık hizmeti verdiği toplumun kültürünü ve sağlık-hastalık kavramlarını çok iyi bilmelidir (Öncel, 1997; Bolsoy ve Sevil, 2006). Hemşireler henüz lisans eğitimde iken transkültürel hemşirelik eğitimi aldıklarında gelecekteki hemşirelik uygulamaları ve hemşirelik yaklaşımları toplumun yararına değişebilir (Terkeş ve Bektaş, 2013). Hemşire; bireylere kaliteli bakım vermeyi istiyorsa; iletişimde olduğu toplumun kültürel değerlerini çok iyi bilmelidir (Yılmaz, 2015).

Transkültürel hemşirelik bakımı günümüzde görev yapan sağlık profesyonelleri için mesleki olarak hem zorunluluk hem de sorumluluktur. Sağlık bakım hizmetinde toplumun kültürüne değer verilip farklılıklar-benzerlikler göz önüne alındığında bireylerin sağlık düzeyinin yükseldiği net olarak görülür (Bayık Temel, 2008).

Gün geçtikçe bireylerin kültürel değerlerini önemseyip, sağlık bakımında kültürel ihtiyaçlarına yanıt veren hemşirelerin yetiştirilmesi önemli hale gelmektedir (Bayık Temel, 2008). Hemşirelik; hastayı inançları, kültürel değerleri ve uygulamaları ile holistik olarak değerlendirdiğinden temelinde

kültürel bir olgudur (Öztürk ve Öztaş, 2012). Kültürel özellikleri farklı olan bireylerde hastalık-sağlık kavramları gelenek göreneklerinden etkilendiği için; bireylerdeki farklılıklar sağlık hizmetinden yararlanma seviyelerini etkiler (Bayık Temel, 2008).

Türkiye’de sağlık bakımında kültür farkındalığı günden güne artmaktadır. Günümüzde kültürlerarası hemşirelik ders olarak literatürde yer almaktadır. Kültürlerarası hemşirelik konusunda çıkan ilk yayın; Birbirini bütünen iki dünya: Hemşirelik ve Antropoloji (Özcan A, 1978) iken ilk makale; Ana çocuk sağlığı alanında rastlanan geleneksel uygulamalar (Aksayan S, 1982) olmuştur (Kahraman, 2017).

Transkültürel hemşireliğin temelleri 1950’lerin ortasında atılmıştır. Hemşirelikte ilk kez Peplau 1950li yıllarda kültürün ruh sağlığı üzerinde önemli bir faktör olduğundan bahsetmiştir (Hotun Şahin ve ark, 2009). Transkültürel hemşirelik kavramını 1979 yılında ilk defa Madeline Leininger kullanmıştır. Transkültürel hemşirelik Leininger’e göre; “Hemşirelik bakımında kültürel evrensellik ve kültüre özgülük sağlayan, farklı kültürlerin karşılaştırmalı araştırma ve analizi üzerine temellenen, sağlık-hastalık, bakım, inanç ve değerlere saygılı bir şekilde, dünyada alt kültür ve kültürlerdeki farklılıkları analiz eden ve karşılaştırmalı çalışma üzerine odaklanan hemşireliğin bir kolu veya alt dalı”dır (Leininger, 1999; Tanrıverdi, 2016).

Hemşire teoriyisen Dr. Madeleine Leininger (Resim 1), antropoloji dalında doktora yapan ilk hemşire olmuştur. Leininger hem transkültürel hemşireliği temellendirmiş hem de transkültürel hemşirelik bakım modeline önderlik etmiştir. Leininger her farklı kültürde yetişen bireye göre bakım sağlayabilecek hemşireler yetiştirilmesinin önemliliğini vurgulamıştır. Ayrıca değişik kültürlerde yetişen bireylerin de kendi kültürel varlıklarını net olarak ifade etmelerini, insanların temel hakkı olarak ele almaktadır. Leininger’in belirttiği gibi hemşireler kendilerini bir anda dinamik koşullarda dünyanın her tarafında bireylerle etkileşimde bulabilirler. Bu etkileşim evde, hastanede, özel yaşamda meslek yaşamı ve yükseköğrenim boyunca devam eder (Özsoy, 2019).



Resim 1: Dr. Madeleine Leininger

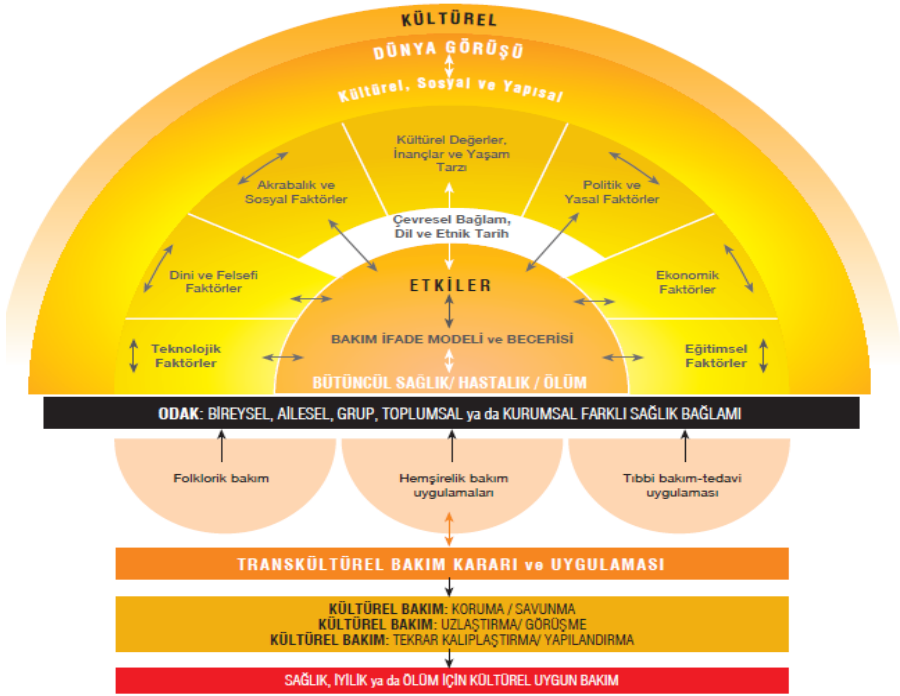
Kültürlerarası hemşirelikte amaç; bireylerin, aile ve grupların kültür ile ilgili sağlık ihtiyaçlarını karşılayıp bireylere hem duyarlı hem de etkili hemşirelik bakımı sunarak hemşirelik mesleğinin bilgi ve uygulamalarını kültürel olarak kavramlaştırıp kullanılmasıdır (Mattson, 2000; Tanrıverdi, 2016).

Hemşireler, birey ya da toplumdaki kültürel farklılıkları dikkate almazlarsa, verilecek bakımında etkin olamayacağını savunan Leininger; insanların yaşam felsefeleri, dünya görüşleri, bilgileri ve gelenekleri, örf ve adetleri, çevreleri, dilleri, ifade biçimleri ve sosyal yapılarının üzerinde durulması gerektiğini söyler. Bu düşüncesi onun hemşireliğe holistik bir bakış açısı ile baktığını göstermektedir (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019).

Başta Leininger olmak üzere çoğu hemşire kültürel bakım üzerine odaklanmış ve kültürel özellikleri tanımada kullanılacak rehber ve modeller geliştirmişlerdir. Genel olarak modeller kuram değillerdir; sadece kuramların çekirdeği görevindedirler. Hemşirelik modelleri soyut modeller olduğundan; inanç, değer ve kavramlar üzerinde kuramlar kurmayı amaçlayan düşüncelerdir (Velioğlu, 2012; Tanrıverdi, 2016).

Geçmişe dönüp baktığımızda hemşirelikte pek çok model ve kuram geliştirildiğini görürüz. İlk kez Leininger transkültürel hemşirelik alanında bireylerin kültürlerine uygun bakımı keşfetmek amacıyla “Kültürel bakımda farklılık ve benzerlikler” kuramını geliştirmiş, 1980li yıllarda ise kuramını “Gündoğumu Modeli (Sunrise Model)” ile resmetmiştir. Transkültürel hemşirelik alanında Leininger’den sonra pek çok hemşire kültürden temel alan modeller geliştirmişlerdir. Örn; Purnell, Campinha-Bacote, Wells, Giger ve Davidhizar, Spector, Andrews ve Boyle, Orque vb. (Giger ve Davidhizar, 2002; Zuwang, 2004; Başalan İz ve Bayık Temel, 2009; Tanrıverdi, 2017).

Hem kültürlerarası hemşirelik alanında ilk çalışmaları yapan hem de antropoloji alanında doktor ünvanını alan ilk hemşire olan Leininger’in geliştirdiği “Culture Care Diversity and Universality” teorisi, transkültürel hemşirelik alanında geliştirilmiş ilk teoridir ve günümüzde halen dünya çapında kullanılmaktadır. Farklı evrensel kültürleri keşfederek karşılaştırmalı bakım sunmaya odaklanan bir modeldir. Çevresel koşullar, etnografya, dil, cinsiyet, sınıf, ırkçılık, sosyal yapılanma, inanç, politika, ekonomi, akrabalık, teknoloji, kültür vb. faktörleri inceleyerek hem sağlık hem de bakım açısından çok faktörlü yaklaşımı temel alır. Leininger’in Gündoğumu Modeli; Şekil 1.’de bulunan gündoğumu modeli ile resmedilmiştir (Hotun Şahin ve ark, 2009) (Şekil 1).



Şekil 1: Leininger'in Gündoğumu Modeli ile transkültürel bakım (Hotun Sahin ve ark, 2009).

Kültürlerarası olarak hemşirelikte dört anahtar kavram vardır. Bunlar;

- Hemşirelik bireylere anlamlı, uygun, kültürel değerlere ve yaşam biçimine saygılı insana yakışır bir hizmet sunmayı amaçlayan transkültürel hizmet veren bir meslektir.
- Birey kültürel bir varlıktır, kültürel geçmişinden ayrı olarak düşünülemez.
- Birey çevresiyle bir bütündür ve çevre kültürün ayrılmaz bir parçasıdır. Genellikle de fiziksel, ekolojik, sosyo-politik ve/veya kültürel varlık olarak sürekli etkileşim halindedir.
- Sağlık, kültürden kültüre değişen bir kavramdır (Tortumluoğlu, 2004;Uçan ve ark, 2008;Aydın ve Oskay, 2013;Özsoy, 2019).

Bireyin kültürüne özgü bakım vermek ihtiyaç olunan bir yaklaşımdır. Karşısındaki tarafından anlaşılır olduğunu görmek bireyin iyilik halini yükseltecek ve böylece sağlığına katkıda bulunulması sağlanacaktır bu

nedenle kültürlerarası hemşirelik bakımı bireye yaklaşımda bir anahtar görevindedir (Altay ve Yılmaz Bulut, 2019).

Kültürlerarası hemşireliğin temelinde hümanistik yaklaşım vardır (Öztürk ve Öztaş, 2012). Amerikan Hemşireler Derneği (American Nurses Association:ANA)'ne göre; hemşirelerin hasta ile iletişimde hemşirenin kültürü, hastanın kültürü ve ortamın kültürü olmak üzere 3 farklı etmen vardır. Hemşireler bireysel değerlerini, inançlarını ve geleneklerini bu “üçlü transkültürel ilişki” ile yaşarlar (Bolsoy ve Sevil, 2006;Hotun Şahin ve ark, 2009;Özsoy, 2019).

Transkültürel Hemşirelik Derneği, Uluslararası Hemşireler Birliği (ICN) ve Amerikan Hemşirelik Akademisi tarafından temeli sosyal eşitlik, adalet ve bireysel farklılıkları göz önünde bulunduran, bütüncül ve kültürel içerikli bakım vermeyi amaçlayan ve tüm dünyada hemşirelik uygulamaları için ortak bir dil oluşturmayı hedefleyen bir rehber hazırlanmıştır. Hazırlanan bu rehber 12 temel standarttan oluşmaktadır. Bu standartlar;

- Kültürlerarası İletişim
- Sosyal Adalet
- Eleştirel Bakış
- Kültürlerarası Liderlik
- Kültürel Farkındalık
- Kültüre Dayalı Bakım
- Politika Geliştirme
- Kültüre Dayalı Sağlık Bakım Sistemleri ve Organizasyon
- Eğitim ve Öğretimde Kültüre Dayalı Bakım
- Hasta Savunuculuğu ve Güçlendirme
- Multikültürel İşgücü
- Kanıta Dayalı Uygulamalar ve Araştırmalar (Öztürk ve Öztaş, 2012).

Sağlık hizmeti sunan hemşireler ile bireylerin birbirinden kültürel olarak farklılaşması normaldir. Hemşirelerin girişimlerdeki davranışları kendi kültürünü temel alarak şekillenmemeli, hemşirelerin kültürü bireylerin özellikle bakım ile ilgili kararlarını, yaklaşımlarını ve uygulamalarını etkilememelidir (Bayık Temel, 2008). Hemşirelikte kültüre duyarlılık uygulamaları için başlıca ilkeler;

- Bireylerin kültürlerine saygı gösterilmeli,
- Bireylerin davranışlarındaki kültürel etkiler anlaşılmalı,
- Kültürün önemi üzerinde düşünülmeli,
- Kültürel farklılığa sahip bireylere empatik yaklaşılmalı,
- Kültürel bilgi birikimi oluşturulmalı,

- Bireylere karşı kültürel konularda sabırlı olunmalı,
- Kültürel farklılıklara değer verilmeli,
- Bireylerin davranışları iyice analiz edilmeli,
- Kültürel farklılıklara yönelik uyum hizmeti sağlanmalıdır (Hotun Şahin ve ark, 2009).

5. Sonuç ve Öneriler

- Toplumun sağlık seviyesini yükseltmek için toplumu oluşturan bireylerin kültürleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Sağlık profesyonellerinden özellikle öncelikli konusu bakım olan hemşirelerin iletişimde oldukları sağlıklı ya da hasta bireylerin kültürel değerlerinin çok iyi farkında olmalıdır.
- Sağlık hizmeti sunan hemşirelerin kültür farkındalığı mesleki sorumluluk olduğundan Türkiye’de eğitim-öğretim veren tüm hemşirelik lisans programlarında kültürlerarası hemşirelik ders olarak zorunlu hale gelip, müfredata eklenmelidir.
- Bireylerin düşünce-davranışlarındaki ve hastalık-sağlık algılarındaki farklılığın sebebi kültür olduğu için farklı kültürlerden her bireye bakım sağlayabilecek ve etkili iletişim kurabilen hemşireler yetiştirilmelidir.
- Sağlık kuruluşlarında çalışmakta olan hemşireler için kültürlerarası hemşirelik ile alakalı hizmet içi eğitimler planlanıp mesleğe kültürel olarak etkili hemşirelik bakımı verebilen hemşireler kazandırılmalıdır.

6. Referanslar

- Altay B, Yılmaz Bulut T. Kültüre Duyarlı Hemşirelik Bakımı, IV. Uluslararası Kültür Sempozyumları: Uluslararası Sağlık, Toplum ve Kültür Sempozyumu Bildirileri Tam Metin Kitabı, 2019; 1-8
- Aydın S, Oskay Ü. Perinatolojide Kültürlerarası Hemşirelik, International Journal of Human Sciences, 2013; 10(1): 1607-1619
- Başalan İz F, Bayık Temel A. Hemşirelikte Kültürel Yeterlik, Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi, 2009; 17(17): 51-58
- Bayık Temel A. Kültürlerarası (Çok Kültürlü) Hemşirelik Eğitimi, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008; 11(2): 92-101
- Birol L. Hemşirelik Süreci (10. Baskı) Etki Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti., Etki Yayınları, İzmir, 2011, s7-92
- Bolsoy N, Sevil Ü. Sağlık-Hastalık ve Kültür Etkileşimi, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2006; 9(3): 78-87

- Ceylantekin Y, Öcalan D. Hemşirelik Öğrencilerinin Kültürel Farkındalığı ve Kültürlerarası Hemşirelik Dersine Yönelik Düşünceleri, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016; 5(4) : 45-53
- Clark M.J. Community Health Nursing Caring For Populations (Fourth edition), Prentice Hall, New Jersey, USA, 2003
- Giger JN, Davidhizar R. The Giger and Davidhizar Transcultural Assesment Model, Journal of Transcultural Nursing, 2002; 13 (3): 185–188
- Hotun Şahin N, Onat Bayram G, Avcı D. Kültürlere Duyarlı Yaklaşım: Transkültürel Hemşirelik, Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 2009; 6 (1): 2-7
- Kahraman S. Türkiye’de Kültürlerarası Hemşirelik Alanındaki Güncel Gelişmeler, 1.Uluslararası 4.Ulusal Kültürlerarası Hemşirelik Kongresi Bildiri Kitabı, 2017; 20-24
- Kaplan M. Sağlık ve Kültür’ün Buluştuğu Alan: Tıbbi Antropoloji, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Folklor/Edebiyat, 2010; 16(64): 225-235
- Leininger M. What is transcultural nursing and culturally competent care?, Journal Transcultural Nursing, 1999; 13(3): 189-192
- Mattson S. Providing culturally competent care, Lifelines, 2000; 37-39
- Murray S., McKinney E. Foundations of Maternal-Newborn and Women’s Health Nursing (6th Edition), Saunders Elsevier, 2010, 14-16
- Öncel S. Kültürel Yapı İle Sağlık-Hastalık İlişkisi, Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 1997; 13 (1-3) : 177-184
- Özsoy SA. Kültürlerarası Hemşirelikte Eleştirel Düşünme, 2. Uluslararası 5. Ulusal Kültürlerarası Hemşirelik Kongresi Bildiri E-Kitabı, 2019; 51-59
- Öztürk E, Öztaş D. Transkültürel Hemşirelik, Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi, 2012; 1(1): 293-300
- Tanrıverdi G. Hemşirelikte Yeni Bir Model Önerisi: Çevre Odaklı Kültürel Yeterlilik Modeli, Journal Of Human Sciences, 2017, 14(4): 4658-4670
- Tanrıverdi G. Kültürel Farklılıklar ve Toplum Temelli Hemşirelik Uygulamaları. In: Halk Sağlığı Hemşireliği (Genişletilmiş 2. Baskı), Erci B. Güler Matbaacılık, Anadolu Nobel Tıp Kitabevleri, Elazığ, 2016, 312-319

- Terkeş N, Bektaş H. Hemşirelik Eğitiminde ve Uygulamalarında Kültür, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2013; 29 (1) : 60-67
- Tortumluoğlu G. Transkültürel Hemşirelik ve Kültürel Bakım Modelleri, Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2004; 8(2): 47-57
- Türk Dil Kurumu. <http://sozluk.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 05.05.2019).
- Uçan Ö, Taşçı S, Ovayolu N. Transkültürel Hemşirelik, Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 2008, 66-69
- Velioğlu P. Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar, 2012, Alaş Ofset.
- Yeşil S. Kültür Ve Kültürel Farklılıklar: Liderlik Açısından Teorik Bir Değerlendirme, Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, 2013; 12(44): 52-81
- Yeşil S. Türkiye'nin Ulusal Kültürel Özellikleri Ve Yenilikçilik Potansiyeli Arasındaki İlişki Açısından Bir Değerlendirme, Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2012; 9(17): 33-62
- Yılmaz M. Diyaliz Tedavisi Alan Hasta ve Ailesinin Bakımında Transkültürel Hemşirelik Yaklaşımı, Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 2015; 33-39
- Zuwang S. Cultural Competence Models in Nursing: A Selected Annotated Bibliography, Journal of Transcultural Nursing, 2004; 15(4): 317-322

CHAPTER 27

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Cor Triatriatum (Süreyya Talay)

Cor Triatriatum

Süreyya Talay

Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 29 Mayıs Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye
E-mail : suereyyatalay@gmail.com

1.Giriş

Cor Triatriatum (CT) ilk kez 1868 yılında tanımlanmış olan konjenital bir kalp anomalisidir (1).

Tüm konjenital kalp anomalilerinin %0.1'ini oluşturur.

Bu anomalide kalpte 3 atriyum bulunur. Sol atriyum (CT sinistrum, CTS) ya da sağ atrium (CT Dextrum, CTD) şeklinde görülür ve atriyum hacmi bir membran ya da bant ile iki bölüme ayrılmıştır. Genellikle bu atrium bölümlenmesi komplet bir ayrışma şeklinde değildir. İki odacık arasındaki iştirak devam eder. Üst kısım venöz taraftan gelen kanı karşılar. CTD için sistemik venöz kan veya CTS için pulmoner venöz akım kanı bu üst kısma gelir. Alt atriyal kısmın atriyoventriküler kapak komşuluğu bulunur. CTD çok daha nadir görülür. Embriyonik dönemde sağ sinüs kapakçığının anomalisi olarak ortaya çıkar.

CT nedeni olan intraatriyal septum morfoloji, şekil ve doku olarak farklılık gösterir. Yoğun ve kompakt bir perde şeklinde olabilmekle birlikte, ince zar şeklinde de olabilir. Membran üzerinde fenestrasyonlar bulunabilir. Septumun morfolojik yapısı hastada ortaya çıkacak olan klinik prezentasyonların zamanlamasını ve şiddetini belirleyen en önemli özelliklerden biri olarak görülür (2,3).

CT son derece nadir bir konjenital kalp hastalığıdır. İzole CT daha da ender görülmektedir (4). Genellikle vakaların büyük bir kısmı özellikle pediatrik yaş grubunda Fallot Tetralojisi, aorta koarktasyonu ve nadiren intestinal iskemisi ile seyredabilen mezenter arter patolojileri gibi diğer anomalilerle birlikte seyreder (5). Bu komplike CT vakaları tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturur. Yetişkin dönemde tanı alan hastalarda aspleni, endokardiyal yastık defekti ve persistent sol superior vena cava eşlik edebilir. Kadın ya da erkek predominansı bulunmamaktadır.

Loeffler tarafından yapılan klasifikasyona göre CTS 3 temel gruba ayrılmıştır (6). Tip 1, aksesuar membranda fenestrasyon bulunmaz. Sol atriyal kan forman ovale ile sağ atriya drene olur. Tip 2; aksesuar membranda kısmi fenestrasyonlar bulunur. Intrakardiyak hemodinamde sol ventrikül inflow obstrüksiyonu bulunur. Tip 3; aksesuar membranda büyük bir fenestrasyon bulunur. Tip 1 ve 2 infant döneminde tanı alırlar ve eşlik eden farklı kardiyak anomalilerle birlikte dirler. Yetişkin dönemde tanı alan hastalar genellikle Tip 3 vakalardır.

2.Patofizyoloji

CT anomalisi embriyonel dönemde bir gelişim defekti ve malinkorporasyon sonucunda oluşur. Pulmoner venlerin sol atriyum ile birleşmesi sırasında ortaya çıkan bir uyumsuzluk olduğu düşünülmektedir (7,8). Böylelikle sol ya da sağ atriyumda septum benzeri bir yapı oluşur. Atriyal hacim iki ayrı parçaya ayrılmış olur. Pulmoner venlerin sol atriya açılmaları ve osteal dağılımları ile ilgili de çeşitli varyasyonlar ortaya çıkar. Bir grup pulmoner ven üst odacığa açılırken bazıları alt odacığa açılabilir. Embriyonel dönemde nasıl bir mekanizmanın bu anomaliyi tetiklediği konusu açıklığa kavuşmamıştır. Bazı teorilerde ise atriyal boşluğu bu şekilde ikiye ayıran ekstra septumum, septum primum kaynaklı olduğu ve temelde interatriyal septumun embriyonel gelişim döneminde bir defekt ile oluştuğu belirtilmektedir (9,10,11). Embriyonel sinüs venosusun pulmoner ven gelişimini kısmen sekteye uğratması sonucunda CT da ortaya çıkıyor olabilir. Embriyonel dönemde sinüs venosusun üst ucu sağ atriya bir araya gelerek sağ atriya posterior kısmının meydana gelmesini sağlar. Foramen ovale de fetal dolaşım sırasında sol ve sağ kalp sistemleri arasında bağlantıyı sağlar. CT septumu varlığında foramen ovale genellikle üst atriyal boşlukta kalır.

3.Epidemiyoloji

Tıbbi literatürde CT insidansı %0.1-0.4 olarak bildirilmektedir (12). Otopsi raporlarında tespit edilen insidans genel popülasyona göre artmaktadır. Spontan ekokardiyografi değerlendirmelerinde tanı %0.2 olarak bulunmaktadır (13). CT tanısı genellikle CTS olarak ifade edilmektedir. CTD insidansı CTS'a oranla çok daha düşüktür. Bu durumun embriyolojik temelleri aydınlatılamamıştır. Ayrıca CT ile ilişkili genetik anormallikler ve gen lokasyonları belirlenmiş değildir.

4.Fizik muayene

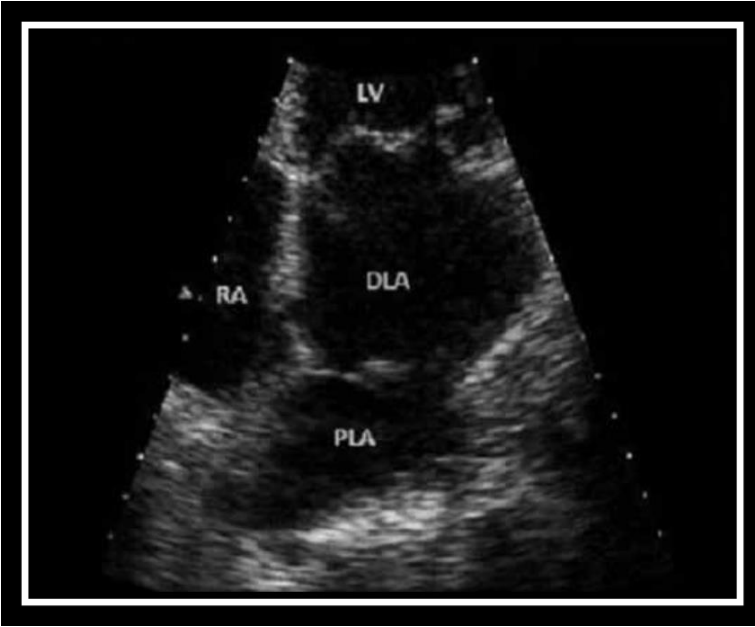
İnfant döneminde birlikte bulunan ek kardiyak ya da vasküler anomalilere bağlı olarak siyanotik ya da asiyanotik geniş bir semptom skalası bulunmaktadır. Yetişkin hastalarda da fizik muayenede farklı prezentasyonlar bulunur. Sporadik tanı alan hastalarda asemptomatik bir seyir bulunabilir. Bu hastalarda genellikle büyük fenestrasyonları olan tipte CT mevcuttur. Mitral kapak darlığı benzeri semptomlar ortaya çıkmaz. Buna karşılık fenestrasyonu sınırlı olan komplete yakın CT varlığında pulmoner alanda venöz konjesyon, dispne, sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, düşük oksijen saturasyonları ve daha ileri evre vakalarda artmış pulmoner arter basıncına bağlı sağ kalp yetmezliği bulguları gözlemlenebilir. Diyastolik üfürüm, geç sistolik üfürüm ve konstrüktif

perikardit ile karışan kardiyak oskültasyon bulguları olabilir. Tipik olarak CT üfürümü sternumun sol kenarı boyunca duyulur. Üfürümün karakteristiği ve şiddeti CT seviyesinde bulunan stenozun şiddeti ve akım hızlarındaki tübülanstır. Sağ kalp yetmezliğine bağlı juguler venöz konjesyon, hepatik venöz staz gibi bulgular nadirdir. Genellikle kardiyak üfürümü takiben yapılan ekokardiyografik değerlendirme ile tanı konur. Elektrofizyolojik çalışmalarda, özellikle erken dönemlerde bulgu olmayabilir. Hastalar genellikle normal sinüs ritminde olup atriyal fibrilasyon gibi EKG değişiklikleri ancak atriyal dilatasyonu takiben ortaya çıkacağı için geç dönemlerde gözlenir. Bu dönemde periferik arteriyel nabızlarda azalma ve ekstremitelerde solukluk ortaya çıkar.

Tip 3 hastaların bulunduğu yetişkin hasta grubunda semptomlar aksesuar membranın kalsifikasyonu ve takiben fibrozisi ile fenestrasyonun azalması sonucu ortaya çıkar. Egzersiz dispnesi, efor toleransında azalma, pulmoner vasküler yatakta ilerleyen hastalık nedeniyle hemoptizi, çarpıntı ve kardiyak trombüsün distal migrasyonuna bağlı arteriyel emboli bulguları görülür. Arteriyel emboli CTS hasta grubunda gözlemlenir. Benzer patolojik süreçlerde CTD hastalarında sağ atriyumda gelişen trombüs pulmoner emboli nedeni olur. Yine CTD hastalarında fenestrasyon sınırlı bir miktarda kan akımına izin veriyor ve trikuspid kapak darlığına benzer bir hemodinamik bozulma tablosuna neden oluyorsa özellikle alt ekstremitelerde ödem ya da assit tabloya eklenebilir. Tip 3 CT, travma hastalarının giriş muayenelerinde yapılan ekokardiyolojik değerlendirmelerde sporadik olarak tespit edilebilir.

5.Diyagnostik Çalışmalar

CT tanısında en yüksek tanısal değerle birlikte sıklıkla kullanılan diyagnostik çalışma ekokardiyografi olarak bildirilmektedir (14,15). Transösöfageal ekokardiyografi duyarlılığı daha yüksektir. Özellikle deneyimli klinisyenler tarafından uygulanan transösöfageal ekokardiyografi tanısal değeri %80-85 olarak tanımlanmaktadır (16). Ekokardiyografi CT tespiti ile birlikte, membranın yerleşimi, atriyal genişleme, pulmoner venöz yapıların kardiyak konneksiyonlarının tanımlanması, pulmoner arter anatomisi ve basınç ölçümleri cerrahi karar açısından önem arz eder. İnfant hastalarda eşlik eden komplike konjenital kardiyak anomalilerin tespit edilmesi, akım paternlerinin ve restriktif basınç değerlerinin tespiti hasta prognozu için belirleyici olacaktır. Ekokardiyografi bakısında mitral kapak stenozu ayırımında flow restrictive paternleri diyastolik ve sistolik olarak devamlılığı CT lehine yorumlanır. Ekokardiyografi görüntülerinin 3D kompüterize rekonstrüksiyon çalışmaları gerçek kardiyak morfolojinin anlaşılmasında son dönemlerde daha geniş kullanım alanları göstermektedir (17,18,19).

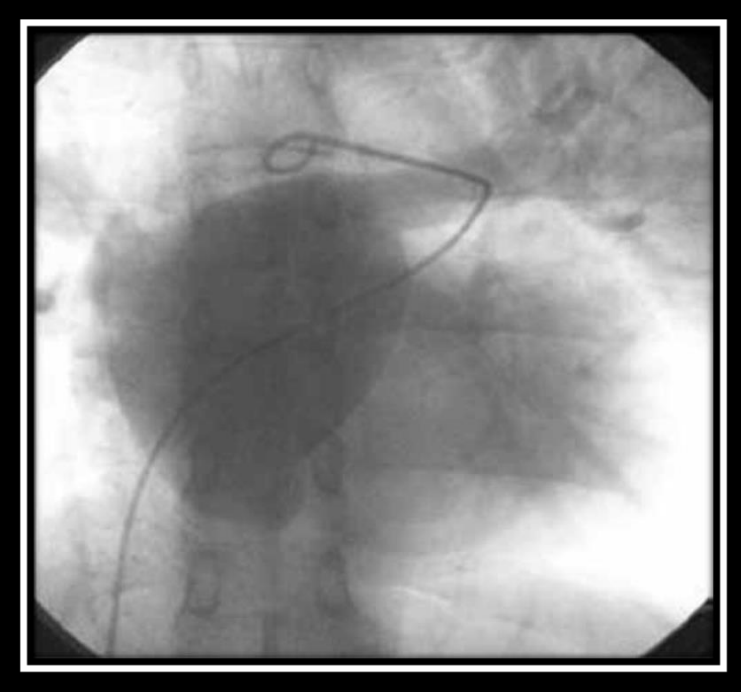


Şekil 1. Ekokardiyografik değerlendirme örneğinde CTS net bir şekilde görülmektedir. PLA: Proksimal sol atriyum, DLA: Distal sol atriyum, LV: Sol ventrikül, RA: Sağ atriyum.

Elektrokardiyogram sinüs ritmi, atriyal aritmiler, sağ aks deviasyonu ve ventriküler hipertrofi bulguları gösterebilir. Genellikle yetişkin hasta grubu sinüs ritmindedir.

Göğüs radyografisinde ve torakal bilgisayarlı tomografide kardiyomegali, pulmoner vasküler konjesyon, pulmoner arterde belirginleşme, genişlemiş sol ve/veya sağ atriyum, plevral effüzyon ve aksesuar membranda kalsifikasyon ve CT'a neden olan septasyon anomalisi görülebilir. Yapılan tıbbi çalışmalarda tomografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin yüksek tanısal değeri olduğunu bildirmektedir (20,21).

Ameliyatlardan önce 40 yaş ve üzerindeki hastalarda koroner anjiyografi ve sol/sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir (22). Kalp kateterizasyonunda en sık tespit edilen bulgular arasında sağ atriyal basınç artışı (5 mmHg üzerinde), sağ ventrikül basınç artışı (30/5 mmHg üzerinde), pulmoner arter basıncı artışı (istirahatte 30/12 mmHg ve üzerinde), pulmoner arter wedge basıncının 12 mmHg üzerinde bulunması CT lehinedir. Sol kalp kateterizasyonunda basınç farklılıkları eşlik etmeyebilir. Ameliyat öncesinde yapılan koroner anjiyografi ile CT aksesuar membran eksizyonu planlanırken eş zamanlı koroner cerrahi gerekip gerekmediği ortaya konur.



Şekil 2: CTS varlığında pulmoner anjiyografi

Hastaların yaklaşık %10'unda parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalileri bulunduğu için CT tanısında konvansiyonel anjiyografi ve pulmoner yapıların tanımlanması önemlidir. CT varlığında venöz fazda CT nedeniyle oluşan proksimal atriyal boşluk kontrast ile vizüelize olur ve belirli bir gecikmeden sonra atriyal distal boşluk ve ventrikül kontrast ile dolar. Soldan sağa şant olmaksızın hastalarda pulmoner hipertansiyon tespit edilir (23).

5. 1 Ayırıcı Tanı

CT nadir rastlanan ve tanısı sıklıkla atlanabilen bir patolojidir. CTD için ayırıcı tanıda triküspid stenozu, idyopatik pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon yer alır. Nispeten daha çok görülen CTS için ayırıcı tanıda atriyal miksoma, konstrüktif perikarditis ve mitral valvüler stenosis düşünülmelidir. Özellikle genç yetişkinlerde nedeni bilinmeyen atriyal fibrilasyonda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede izole sol atriyal genişleme mevcut ise fenestrasyonu sınırlı olan bir CTS bulunabilir. Nadiren pulmoner hipoplazi, pulmoner ven konjenital stenozları ve supralvalvüler mitral ring ile klinik bulguları karışabilir.

6. Tedavi

Hastanın tanı aşamasında infant olması ya da yetişkin olması, semptomların varlığı, eşlik eden diğer konjenital patolojilerin varlığı ya da ciddiyeti, yaşam beklentisi ve genel hemodinamik performansı tedavinin şekillenmesinde büyük önem gösterir. Tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, perkütan anjiyografik girişimler ve cerrahi yer alır. Bazı vakalarda tüm bu seçenekler birlikte uygulanmaktadır.

6.1 Medikal Tedavi

Tek başına ya da diğer tedavi seçenekleriyle kombine edildiğinde medikal tedavinin primer amacı mevcut hipoksinin düzeltilmesine katkı sağlamak, pulmoner konjesyonu ve sıvı dengesini optimize etmek ve hemodinamik kontroldür. Ciddi atriyal ya da ventriküler ritim bozukluklarında antiaritmik medikasyonun belirlenmesi önemlidir. Atriyal fibrilasyon olan vakalarda distal emboli riskine yönelik antikoagülasyon profilaksisi endikedir. Bu amaçla heparin ve warfarin sıklıkla kullanılır.

Özellikle yoğun bakım şartlarında takip ve tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan kalp yetmezliği tablosunda inotropik ajanlar kullanılır. Adrenerjik agonist destek miyokardiyal fonksiyonları ve kontraktileti geliştirir. Dopamin bu amaçla önerilen ilk medikasyondur. Digoxin preparatları da aynı amaçla hasta tedavisine eklenmektedir. Medikasyona rağmen artan pulmoner vasküler rezistans kötü prognostik kriterdir. Bu hasta grubunda geç kalmadan komplike korreksiyon cerrahisi planlanmalıdır. Çünkü ciddi şekilde artmış pulmoner vasküler basınç ve takiben ortaya çıkacak irreversible sağ kalp yetmezliği geciken vakalarda cerrahi tedaviyi bir seçenek olmaktan çıkaracaktır. Benzer şekilde inotropik destek tedaviye loop diüretikleri (Furosemid) eklenmesi önemlidir.

6.2 Cerrahi Tedavi

Tek gerçek tedavi seçeneğidir.

İlk başarılı onarım Lewis tarafından 1956 yılında bildirilmiştir (24). Ameliyat hipotermi ve inflow oklüzyonu ile gerçekleştirilmiştir. Bu dönemde cerrahi mortalite %25 civarında bildirilmekteydi (25). Kardiyopulmoner bypass ve kardiyoplejik arrest tekniklerinin yıllar içerisinde gelişmesi ile cerrahi mortalite ve morbidite %3-5'e kadar gerilemiştir.

Cerrahi tedavi, özellikle basınç gradienti bulunan semptomatik hastalarda geciktirilmemelidir.

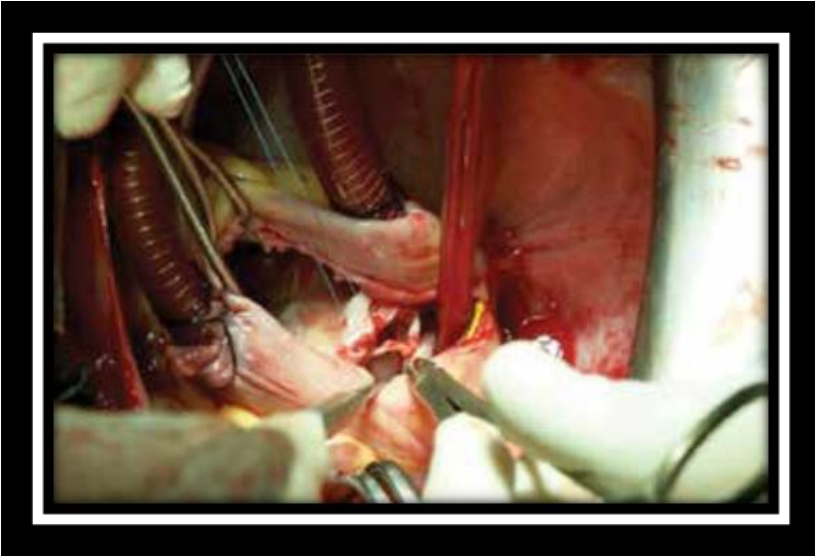
CT aksesuar membranın cerrahi eksizyonu tercih edilen tekniktir. Aynı seansta perikardiyal yama ile ortaya çıkan interatriyal defekt de kapatılmaktadır.

40 yaş üzerinde preoperatif dönemde yapılan koroner anjiyografide koroner cerrahi endikasyonu da mevcut ise benzer şekilde eş zamanlı olarak yapılmaktadır.

İnfant hastalarda cerrahi kararı verildiğinde ise ek konjenital anomalilere yönelik de komplet korrektif cerrahi planlanır. Özellikle pulmoner venöz vasküler yapılar ile kardiyak konneksiyon anomalileri cerrahi korreksiyonda önem arz eder.

Yetişkin ve izole CT vakalarında cerrahi sonuçlar başarılıdır ve yaşam beklentisi normale yakındır. Yapılan yayınlarda cerrahi sonrası 10 yıllık survinin (% 80-85) en temel belirleyicisinin hasta yaşı ve komorbiditeler olduğu bildirilmektedir (26). İnfant hastalarda bu oran dramatik olarak düşmektedir (% 50-55).

Cerrahi prosedür hipotermik bikaval kardiyopulmoner bypass ile gerçekleştirilir. Sol ya da sağ atriyotomi ile fibromusküler bant eksize edilir. Sol atriyuma tercih edilen cerrahi yaklaşım, özellikle sol atriyum genişlememiş olan vakalarda, transseptal olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sonlandırıldıktan sonra ortaya çıkan siyanozda öncelikle superior ya da inferior vena cava oryantasyon anomalisi düşünülür.



Şekil 3: CTS cerrahi eksizyonu, intraoperatif görüntü.

Hastaların postoperatif takiplerinde, CT lokalizasyonunda restenoz, pulmoner ven stenozları ve mitral kapak yaralanmalarına bağlı kapak yetmezliği gibi durumlar gözlemlenebilir. Postoperatif dönem takiplerinde uzun dönemde hastaların büyük bir kısmı NYHA Klass I ve II olarak takip edilir.

7. Prognoz ve komplikasyonlar

İnfant döneminde ve hayatın daha erken evrelerinde semptomatik hale gelen hastalarda mortalite ve eşlik eden komplikasyonlar daha yüksek olmaktadır. Bu dönemde Fallot Tetralojisi, ösofagus atrezisi gibi eşlik eden daha komplike vakalarda mortalite oranları da artmaktadır (27). Özellikle siyanoz varlığında hastaların uzun dönem yaşam beklentileri düşmektedir. Cerrahi yapılmayan hastalarda, kritik kardiyak anomali ve klinik bozulma olan olgularda mortalite oranları % 75 gibi yüksek değerlere kadar çıkabilmektedir (28).

8.Referanslar

- 1.Church WS. Congenital malformation of heart; abnormal septum in left auricle. Trans Path Soc 1868. 19:188-190
2. Leung WH, Wong CK, Lau CP, et al. Cor triatriatum masked by coexisting COPD in an adult. Chest. 1989 Sep. 96(3):676-8
- 3.Aydin FY, Dülger D. The importance of the injury severity scores and revised trauma scores for moderate traumas: A state Hospital experience. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2020;26(2):242-246
4. Aydın F, Aslan B. Early Markers of Mesenteric Artery Ischemia in Rats.Kafkas Univ Vet Fak Derg 2020. 26 (6):787-793
5. Spengos K, Gialafos E, Vassilopoulou S. Ischemic stroke as an uncommon complication of Cor triatriatum. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008 Nov-Dec. 17(6):436-8
- 6.Loeffler E. Unusual malformation of the left atrium; pulmonary sinus. Arch Pathol (Chic). 1949 Nov. 48(5):371-6
7. van Son JA, Danielson GK, Schaff HV, et al. Cor triatriatum: diagnosis, operative approach, and late results. Mayo Clin Proc. 1993 Sep. 68(9):854-9.
8. Rodefeld MD, Brown JW, Heimansohn DA, et al. Cor triatriatum: clinical presentation and surgical results in 12 patients. Ann Thorac Surg. 1990 Oct. 50(4):562-8
9. Lam CR, Green E, Drake E. Diagnosis and surgical correction of 2 types of triatrial heart. Surgery. 1962 Jan. 51:127-37
10. Jegier W, Gibbons JE, Wigglesworth FW. Cortriatriatum: clinical, hemodynamic and pathological studies surgical correction in early life. Pediatrics. 1963 Feb. 31:255-67

11. Yavuz T, Nazli C, Kinay O, et al. Giant eustachian valve with echocardiographic appearance of divided right atrium. *Tex Heart Inst J*. 2002. 29(4):336-8
12. Ikegaki J, Kimura Y, Mikawa K, et al. Cor triatriatum in an adult patient: implications of intraoperative TEE for anesthetic management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992 Apr. 6(2):215-7
13. Sakamoto I, Matsunaga N, Hayashi K, et al. Cine-magnetic resonance imaging of cor triatriatum. *Chest*. 1994 Nov. 106(5):1586-9
14. Chen K, Thng CH. Multislice computed tomography and two-dimensional echocardiographic images of cor triatriatum in a 46-year-old man. *Circulation*. 2001 Oct 23. 104(17):2117
15. Huang TY, Sung PH. Transesophageal echocardiographic detection of cardiac embolic source in cor triatriatum complicated by aortic saddle emboli. *Clin Cardiol*. 1997 Mar. 20(3):294-6
16. Corno AF, Bron C, von Segesser LK. Divided right atrium. Diagnosis by echocardiography, and considerations on the functional role of the Eustachian valve. *Cardiol Young*. 1999 Jul. 9(4):427-9
17. Thakrar A, Shapiro MD, Jassal DS, et al Cor triatriatum: the utility of cardiovascular imaging. *Can J Cardiol*. 2007 Feb. 23(2):143-5
18. Hansing CE, Young WP, Rowe GG. Cor triatriatum dexter. Persistent right sinus venosus valve. *Am J Cardiol*. 1972 Oct. 30(5):559-64
19. Burton DA, Chin A, Weinberg PM, et al. Identification of cor triatriatum dexter by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1987 Aug 1. 60(4):409-10
20. Ostman-Smith I, Silverman NH, Oldershaw P, et al. Cor triatriatum sinistrum. Diagnostic features on cross sectional echocardiography. *Br Heart J*. 1984 Feb. 51(2):211-9
21. Hamdan R, Mirochnik N, Celermajer D, et al. Cor Triatriatum Sinister diagnosed in adult life with three dimensional transesophageal echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010 Oct 28;10:54
22. Jacobs A, Weinert LC, Goonewardena S, et al. Three-dimensional transthoracic echocardiography to evaluate cor triatriatum in the adult. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Apr;19(4):468.e1-4

23. Slight RD, Nzewi OC, Buell R, et al. Cor-triatritum sinister presenting in the adult as mitral stenosis: an analysis of factors which may be relevant in late presentation. *Heart Lung Circ.* 2005 Mar;14(1):8–12
24. Lewis FJ, Varco RL, Taufic M, et al. Direct vision repair of triatrial heart and total anomalous pulmonary venous drainage. *Surg Gynecol Obstet.* 1956 Jun;102(6):713–20
25. Alphonso N, Nørgaard MA, Newcomb A, d’Udekem Y, Brizard CP, Cochrane A. Cor Triatrium: presentation, diagnosis and long-term surgical results. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1666–1671
26. Huang YK, Chu JJ, Chang JP, Lu MS, Tseng CN, Chang YS, Tsai FC, Lin PJ. Cor triatriatum sinistrum: surgical experience in Taiwan. *Surg Today.* 2007;37:449–454
27. Aslan B, Aydın F. Özofagus atrezili yenidoğanlarda anestezi riskler, morbidite ve mortalite. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2020;27(3):356-366
28. Richardson JV, Doty DB, Siewers RD, Zuberbuhler JR. Cor triatriatum (subdivided left atrium) *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81:232–238

CHAPTER 28

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Parkinson Hastalığında Genetik Mekanizmalar ve Gen
Tedavisi Yaklaşımları (Gözde Öztan)**

Parkinson Hastalığında Genetik Mekanizmalar ve Gen Tedavisi Yaklaşımları

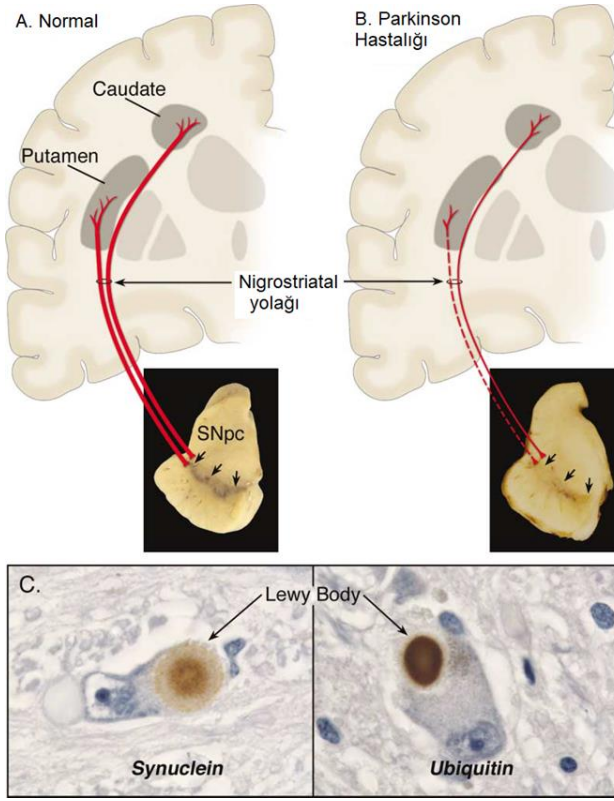
Gözde Öztan¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
E-mail:gozdeoztan@yahoo.com*

1. Giriş

Parkinson hastalığı (PH) ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır ve bradikinezi, istirahat titremesi, dişli çark sertliği ve duruş dengesizliği şeklinde kendini gösterir. Hastalığın yavaş ilerleyen karakteri, hastalığın gelişiminin 20 yıl sürebileceği anlamına gelmektedir. PH'nin motor semptomları, hastalığın erken evrelerinde levodopa ve diğer yardımcı ilaçlarla iyi kontrol edilebilmesine rağmen, tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle 5-7 yıl sonra ortaya çıkabilecektir. Hastalık ilerledikçe, PH'nin kardinal motor semptomlarının yanı sıra bilişsel gerileme, nöropsikolojik sorunlar, otonomik başarısızlık ve levodopa ile ilişkili tedaviye bağlı komplikasyonlar, hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini büyük ölçüde azaltacaktır (3).

PH, nöropatolojik olarak nigrostriatal hücre kaybı ve Lewy cisimcikleri (LB) adı verilen hücre içi α -sinüklein pozitif inklüzyonların varlığı ile karakterizedir. Dopamin eksikliği bozukluğu olduğu anlaşılan PH, motordaki çeşitli dopaminerjik olmayan transmitter sistemlerinin başlangıçta etkilendiği ve hastalığın seyri sırasında daha belirgin hale geldiği çok sistemli bir beyin hastalığıdır (4). PH'nin patolojik ayırt edici özellikleri, nigrostriatal dopaminerjik nöronların kaybı ve "LB'ler" olarak adlandırılan intranöronal protein içeren sitoplazmik inklüzyonların varlığıdır (Şekil 1). Nigrostriatal nöronların hücre gövdeleri SNpc'de bulunur ve öncelikle putamene yansıtılır. Normalde göze çarpan miktarlarda nöromelanin içeren bu nöronların kaybı, SNpc depigmentasyonunun klasik nöropatolojik bulgusunu üretir (Şekil 1B). SNpc hücre kaybı paterni, DA taşıyıcısı (DAT) mRNA'nın ekspresyon seviyesine paralel görünmektedir. DA'nın tükenmesinin en çok bu nöronlar için gösterimin ana bölgesi olan dorsolateral putamende belirgin olduğu bulgusuyla örtüşmektedir. LB'ler, α -sinüklein, parkin, ubiquitin ve nörofilamentler dahil olmak üzere çok sayıda proteinden oluşan küresel eozinofilik sitoplazmik protein kümeleridir ve etkilenen tüm beyin bölgelerinde bulunurlar (Şekil 1C) (16).



Şekil 1. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi

(A) Normal nigrostriatal yolağın şematik temsili (kırmızı). Hücre gövdeleri substantia nigra pars compacta'da bulunan dopaminerjik nöronlardan oluşur (SNpc; oklara bakınız). Bu nöronlar (kalın düz kırmızı çizgiler) bazal ganglionlara ve striatumdaki sinapslara (putamen ve kaudat çekirdeği) yansıtır. Fotoğrafta, dopaminerjik nöronlarda nöromelanin tarafından üretilen SNpc'nin normal pigmentasyonu gösterilmektedir. B) Hastalıklı nigrostriatal yolağın şematik temsili (kırmızı). Parkinson hastalığında nigrostriatal yolak dejenere olur. Putamene (kesikli çizgi) yansıyan belirgin bir dopaminerjik nöron kaybı ve kaudata (ince kırmızı düz çizgi) yansıyanların çok daha ılımlı bir kaybı vardır. Fotoğraf, dopaminerjik nöronların belirgin kaybına bağlı olarak SNpc'nin depigmentasyonunu (koyu kahverengi pigment nöromelanin kaybı; oklar) göstermektedir (C). Bir SNpc dopaminerjik nörondaki Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan intranöronal inklüzyonların immünohistokimyasal etiketlenmesi. α -sinükleine karşı bir antikor ile immün boyama, zayıf bir immünoreaktif periferel bölge (soldaki

fotoğraf) ile çevrili yoğun immünoaktif bir merkezi bölgeye sahip bir Lewy cisimciği (siyah ok) ortaya koymaktadır. Aksine, ubiquitin'e karşı bir antikör ile immün boyama, Lewy cisimciği içinde daha yaygın immünoaktivite oluşturur (sağdaki fotoğraf) (16).

2. Epidemiyoloji

Prevalans, belirli bir popülasyonda belirli bir zamanda bir hastalığı olan toplam kişi sayısı olarak tanımlanır. İnsidans ise belirli bir süre boyunca hastalığı yeni teşhis edilen vaka sayısıdır (3). Genel olarak, hastalık prevalansının seçilmemiş popülasyonlarda 1000'de 1 ile 2 arasında değiştiği ve 60 yaşın üzerindeki nüfusun % 1'ini etkilediği kabul edilmektedir. PH, 50 yaşından önce nadirdir ve en yüksek yaş gruplarında % 4'lük bir prevalansa ulaşır. Hastalığın insidansı, farklı raporlarda önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. 100.000 kişi başına yıllık insidans 10'dan az ile 20'den fazla arasında değişmektedir. Artışın çoğunluğu, nüfus yaşındaki genel artışa bağlanabilir. Son zamanlarda yayınlanan veriler, özellikle erkeklerde PH riskinde bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. PH oluşumunun artması, sigara kullanımı ve trafikle ilgili hava kirliliğindeki artışla da ilişkilendirilmiştir (2).

3. Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Parkinsonizm terimi, bradikinezi, dişli çark sertliği, istirahat tremoru, yavaş ayak sürüme yürüyüşü ve denge kaybı içeren bir klinik sendromu ifade eder. Parkinsonizmin en yaygın nedeni PH'dir. Uzun süren ayırıcı bir tanısı olduğu için, hastanın PH'ye veya ilaca bağlı başka bir parkinsonizm nedenine veya çoklu sistem atrofisine benzer bir parkinson sendromuna sahip olup olmadığını belirlemek önem arz etmektedir. PH'nin kardinal motor belirtilerinin dışında ortostatik hipotansiyon, rüya canlandırma (hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu) veya halüsinasyonlar gibi birçok hasta için eşit derecede veya daha fazla sakat bırakan geniş bir motor olmayan semptom dizisi vardır (1).

4. Risk Faktörleri

PH etiolojisinin bilinmeyen temeli, hastalığı tedavi edilemez kılmaktadır. Günümüzde, hem çeşitli faktörlere çevresel maruziyetten hem de genetik duyarlılıktaki farklılıklardan kaynaklanan çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Parkin, lōsin açısından zengin tekrarlı kinaz 2 (LRRK2) ve glukoserebrosidaz genlerindeki mutasyonlar, ailevi erken PH'li çok ırklı popülasyonlarda yaygın olarak bulunmasına rağmen, PH'li hastaların çoğundan sorumlu olan bu tür mutasyonlar, sporadik erken PH'de

nadirdir. Bu nedenle PH etiyojisinde çevresel faktörler etnisite ve genetik faktörlerden daha önemli olabilir (3).

4.1. Genetik risk faktörleri

Etkilenen hastaların aile üyeleri, genel popülasyondaki veya kontrollerdeki deneklere kıyasla hastalığı geliştirme riski 3 ila 4 kat daha fazladır. Son on yılda, birkaç gen lokusunun otozomal dominant veya resesif kalıtımla geçen parkinsonizm ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu zamana kadar bilinen gen mutasyonlarının çoğu, hastalığın genç yaşta ortaya çıkmasına veya erken başlangıcına neden olurken, LRRK2 mutasyonlarının, hem klinik hem de demografik özellikler açısından sporadik PH'ye benzeyen parkinsonizme neden olduğu ortaya konulmuştur. Ubikuitin-proteazom sisteminin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve azalmış oksidatif stres toleransının PH patogeneğinde anahtar patolojik mekanizmalar olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (4). HLA genlerindeki polimorfizmler, PH için en çok değerlendirilen risk faktörüdür. GWAS meta analiziyle, HLA-DRB5 ve PH arasında ilişki doğrulanmıştır. TNF- α geninin (-G308A, -T1031C) promoter bölgesindeki SNP'ler de PH riskini artırır. G308A polimorfizmi, TNF- α 'nın aşırı ekspresyonuna yol açar. CD14 monosit reseptörü, interlökin-1a, IL-1b, IL-6, IL8 ve IL18 dahil olmak üzere iltihapla ilişkili diğer birçok gen polimorfizmi PH riski ile bağlantılıdır (27).

4.2. Genetik olmayan risk faktörleri

Son yıllarda PH için çok çeşitli çevresel, mesleki ve yaşam tarzı risk faktörleri araştırılmıştır. Pek çok risk faktörü için, yapılan çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. En tutarlı şekilde, pestisitlere maruz kalma ve sigara içimi, PH gelişimi için sırasıyla daha yüksek ve daha düşük riskle ilişkilendirilmiştir (4).

4.3. Cinsiyet ve PH riski

PH geliştirme riskindeki cinsiyet farklılıkları çok sayıda çalışmada tanımlanmıştır. Bunların çoğunluğunda, erkeklerde ve özellikle en yaşlı yaş gruplarında daha yüksek insidans oranları bildirilmiştir. Birkaç çalışmada, 60 yaşın altındaki erkekler ve kadınlar arasında PH insidansında hiçbir farklılık tespit edilmemiştir. Kadın steroid hormonlarının nöroprotektif özellikleri veya alternatif olarak çevresel ve mesleki risk faktörlerine maruz kalmadaki cinsiyet farklılıkları ile cinsiyete özgü genetik etkiler olası altta yatan nedenler olarak belirlenmiştir (4).

4.4. Premotor özellikleri

Genel popülasyonda daha yüksek PH riski ile ilişkili olduğu bilinen motor olmayan özelliklerden sıklıkla hastalığın premotor semptomları arasında kabızlık, koku alma disfonksiyonu, depresyon/anksiyete ve REM uyku davranış bozukluğu yer almaktadır (4).

4.5. Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı, kan beyin bariyerinin bozulmasına, uzun süreli beyin iltihabına, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına, glutamat salınımında artışa ve beyinde α -sinüklein birikimine neden olabilir ve bunların tümü, bu tür bir yaralanmanın ardından Parkinson hastalığının artmış insidansına yol açabilir. Birkaç araştırmanın sonuçları, Parkinson hastalığı riskinin travmatik beyin hasarından kısa süre sonra arttığını, ancak zamanla kademeli olarak azaldığını göstermektedir (8).

4.6. Diğer faktörler

Parkinson hastalığı için birçok varsayılan risk faktörü vardır. Bunlar, doğum tarihi, doğum ağırlığı, ebeveyn yaşı gibi yaşam faktörlerini, kızamık, CNS enfeksiyonları, hepatit C ve *Helicobacter pylori* gibi çeşitli enfeksiyonları içermektedir. Grip, artmış parkinsonizm riskiyle ilişkilendirilmiştir ancak Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmemiştir. Manganez, parkinsonizme neden olabilir fakat Parkinson hastalığı riskiyle ilgili kanıtlar sonuçsuz kalmaktadır. Kayıt tabanlı çalışmalarda otoimmün hastalıkları olan ve sosyo ekonomik durumu daha yüksek olan kişilerde Parkinson hastalığı riskinin arttığı bulunmuştur (8).

5. Tanı kriterleri

Parkinson hastalığının kesin teşhisi otopsiye ihtiyaç duyar. Öte yandan, bu bozukluğun klinik teşhisi, klinik olarak mümkün, klinik olarak muhtemel ve klinik olarak kesin Parkinson hastalığı dahil olmak üzere tanısal kesinlik dereceleriyle daha tespit edilebilir hale gelmiştir (Tablo 1). İdiyopatik Parkinson hastalığı için alternatif bir tanı öneren dışlama kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (6).

Tablo 1: İdiyopatik Parkinson hastalığı için klinik tanı kriterleri (6)

Klinik olarak mümkün Biri:
➤ Asimetrik istirahat titremesi ➤ Asimetrik sertlik ➤ Asimetrik bradikinezi
Klinik olarak muhtemel Herhangi ikisi:
➤ Asimetrik istirahat titremesi ➤ Asimetrik sertlik ➤ Asimetrik bradikinezi
Klinik olarak kesin
➤ Klinik olarak muhtemel kriterler ➤ Anti parkinson ilaçlarına kesin yanıt
Dışlama kriterleri
➤ Nöroleptikler, bazı antiemetik ilaçlar, tetraabenazin ve reserpin, flunarizin ve sinarizin gibi parkinsonizme neden olabilecek ilaçlara maruz kalma ➤ Serebellar belirtiler ➤ Kortikospinal bölge belirtileri ➤ Yukarı bakışta hafif sınırlama dışında göz hareketi anormallikleri ➤ Şiddetli disotonomi ➤ Erken orta ila şiddetli yürüyüş bozukluğu veya demans ➤ İki veya daha fazla aile üyesinde ensefalit, tekrarlayan kafa travması veya ailede Parkinson hastalığı öyküsü ➤ MRI'da parkinsonizmi açıklayabilen şiddetli subkortikal beyaz cevher hastalığı, hidrosefali veya diğer yapısal lezyonların kanıtı

6. Parkinsonizme neden olan tek genler

Bazı ailelerde parkinsonizmden sorumlu genetik defektler tespit edilmiştir. Bu vakaların çoğunda, klinik özellikler tipik PH'ye benzer. Bununla birlikte, etkilenen ailelerde PH için alışılmadık klinik özellikler vardır. Şu anda, en az beş gendeki mutasyonlar, parkinsonizm ile sıkı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bunlar; α -sinüklein (SNCA veya PARK1); parkin (PRKN veya PARK2); DJ-1 (DJ1 veya PARK7); PTEN kaynaklı varsayılan kinaz I (PINK1 veya PARK6); ve lōsin açısından zengin tekrar kinaz 2 veya dardarin (LRRK2 veya PARK8) (Tablo 2) (5).

Tablo 2: Parkinsonizme neden olan genler (5)

Lokus/gen	Harita pozisyonu	Özellikler
Dominant kalıtım		
PARK1 (α -sinüklein)	4q21–22	Nadir nokta mutasyonları, normal genin duplikasyonu/ triplikasyonu Atipik özellikler, genç başlangıçlı
PARK8 (LRRK2 / dardarin)	12p11.2-q13.1	Sporadik ve ailesel, heterojen belirtiler ve patoloji Yaşlı ve genç başlangıçlı
Resesif kalıtım		
PARK2 (parkin)	6q25–27	Birçok mutasyon, atipik, çoğunun başlangıç yaşı <30
PARK6 (PINK1)	1p35–36	Akraba olan üç ailede iki mutasyon
PARK7 (DJ-1)	1p36	Nokta mutasyonu, delesyon, birkaç aile, atipik
Belirsiz kalıtım		
PARK5 (UCHL1)	4p14	

PARK1, 2, 5, 6 ve 7'nin normal protein ürünlerinin tümü protein degradasyonunda ve toksik hasar veya oksidatif strese hücrel yanıtta rol oynar (Tablo 2). LRRK2 G2019S mutasyonu, parkinsonizmle bağlantılı en yaygın patojenik mutasyondur ve yalnızca gençlerde değil, aynı zamanda hastalık başlangıcında yaşlı vakalar dahil olmak üzere vakaların % 1-2'sini oluşturur. Ubikitin karboksi-terminal hidrolaz L1'de (UCHL1) ve nükleer reseptör alt ailesi 4 (NR4A2 veya NURRI) hastalığa neden olduğu varsayılan mutasyonlar da dahil olmak üzere diğer aday PH lokusları olarak önerilmiştir. Bu adaylar, bilinen PH bağlantı bölgeleri ile eşleşme yapmazlar, ancak her iki gendeki polimorfizmlerin bazı vaka-kontrol çalışmalarında PH ile ilişki olduğu tespit edilmiştir. GSK3B polimorfizminin PH riskini değiştirmek için transkripsiyonu ve splicingi değiştirdiği ve tau haplotipleriyle etkileşime girdiği bildirilmiştir (5).

7. PH'de Nöroinflamasyon ve Nörodejenerasyon

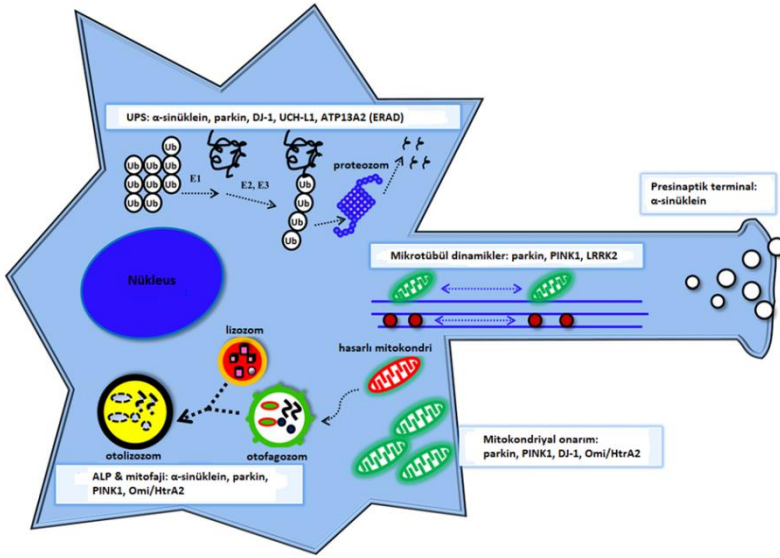
Nöroinflamasyonun karakteristik özellikleri arasında aktive mikrogliya, beyin parankimi içindeki reaktif astrositler ve sitokinler, kemokinler, PG'ler, tamamlayıcı kademeli proteinler, ROS'lar ve RNS'ler dahil olmak üzere çok sayıda enflamatuar araçların salınması yer alır. Bu faktörlerin kan-beyin bariyeri (BBB) açıklığını bozduğu ve adaptif bağışıklık sisteminin bağışıklık hücrelerinin CNS'ye girişine izin verdiği bilinmektedir. McGeer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Parkinsonlu hastaların postmortem

beyinlerinin insan lökosit antijen-DR-pozitif mikrogliya'yı artırdığı bulunmuştur. PH'de patolojinin nöroinflamatuvar temelini destekleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmanın ardından, striatum ve substantia nigra TNF, IL β , IL6, COX2 ve iNOS dahil olmak üzere artmış proinflamatuvar mediyatörlerin olduğu gösterilmiştir. BBB'nin patolojik olarak modüle edilebileceğini ve periferik makrofajlara ve lökositlere girişe izin verilebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (7).

8. PH'nin moleküler patogenezi

Parkinson hastalığının klinik fenotiplerinin altında yatan nöropatolojik özellikler, Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan intranöronal inklüzyonların varlığı ile birlikte substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı olarak karakterize edilmiştir. Ancak, PH'nin etiyojisi belirsizliğini korumaktadır. İdiyopatik veya sporadik PH formundaki gerçek mutasyonların genetik yükü azdır ve genel PH popülasyonunun yalnızca % 5-10'unu oluşturur. Hastalığın ailesel formlarının altında yatan aynı yolakların, sporadik formların patogeneziinde büyük önemi olabileceği düşünülmektedir. Sonuçta, PH'nin sporadik formunun patogeneziini anlamak, bu yaygın tedavi edilemez nörodejeneratif bozukluk için yeni tedavilerin geliştirilmesinde büyük etkiye sahip olacaktır (9).

Kalıtsal Parkinson Hastalığı (hPH) için çeşitli sorumlu genler tanımlanmıştır. In vitro ve in vivo gen ürünlerinin fonksiyonel çalışmalarına dayanarak, bazılarının, sinaptik homeostaz (α -sinüklein), mitokondriyal onarım (PINK1, parkin, DJ-1, Omi/HtrA2), otofaji lizozom yolağı (α -sinüklein, parkin, PINK1, Omi/HtrA2), aksonal taşıma (LRRK2) ve ubiquitin proteazom sistemleri (α -sinüklein, parkin, DJ-1, UCH-L1) gibi homeostaz için çeşitli hücresel sistemlerde birbirleriyle etkileşime girdiği bulunmuştur. Bir dizi hücresel sistemdeki bozuklukların hPH'nin temelini oluşturduğunu ileri sürülmüştür (Şekil 2) (10).



Şekil 2: Kalıtsal Parkinson hastalığında olası patogenezin şematik gösterimi ALP, otofaji lizozom yolağı; Ub, ubikuitin; ERAD, endoplazmik retikulum ilişkili degradasyon;UPS, ubikitin proteazom sistemi (10)

α-Sinüklein: α-sinükleinin fizyolojik işlevi hala belirsiz olsa da, çok sayıda çalışma bunun membranlar, sinaptik vezikül geri dönüşümü, dopamin nörotransmisyonu ve lipid etkileşimleri ile ilişkisini göstermektedir. Bu protein, PH'nin patolojik işareti olan Lewy cisimciklerinin ana yapısal bileşenidir. α-sinüklein genindeki genetik anormalliklerin tanımlanmasıyla, PH'nin patofizyolojisinde bu gen tarafından kodlanan proteinin önemli bir etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Genetik modifikasyonlara (A53T, E46K, A30P) sahip doğal katlanmamış veya değiştirilmiş α-sinüklein monomerleri, sonunda Lewy cisimcikleri oluşturan oligomerler ve fibriller gibi toksik ara maddeler oluşturur. α-sinüklein geninin triplikasyonu, wild tip α-sinükleinin kararlı durum seviyesindeki basit artışa bağlı olarak PH'ye de yol açabilir. Sporadik PH'de, reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve yaşlanma, α-sinükleinin agregasyonunda rol oynar. ROS/RNS üretimi, makrotofajinin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve proteazom inhibisyonu mutant veya kümelenmiş α-sinüklein tarafından başlatılmaktadır. Histon deasetilaz, Sirtuin 2 (SIRT2) PH patogenezine katılmaktadır (15).

LRRK2: LRRK2, lösin açısından zengin bir tekrar, bir Roc GTPaz domaini, bir COR (Ras'ın C-terminali) domaini, bir kinaz domaini ve bir WD40 tekrarı dahil olmak üzere çeşitli domainlerden oluşur. LRRK2,

sitoplazmada lokalizedir ve mitokondri, ER ve sinaptik veziküller gibi membranöz yapılarla ilişkilidir. LRRK2'nin ailesel mutantları, kinaza bağlı olan CHIP ve HSP90 şaperonları tarafından düzenlenen bir fonksiyon kazancı ve nöronal toksisite ile sonuçlanır. Bu şaperonlar, ubikuitin-proteazom sistemi aracılığıyla LRRK2 seviyelerini kontrol eder. Moesin, varsayılan bir LRRK2 substratıdır. Fonksiyonel çalışmalar, LRRK2'nin nörit büyümesinde ve sinaptik veziküllerin endositozunda rol oynadığını göstermektedir. 4E-BP, LRRK2'nin translasyona dahil olduğunu düşündüren bir LRRK2 substratıdır. İnsan LRRK2'deki hastalığa neden olan mutasyonlar, sürekli olarak α -sinüklein patolojisine neden olur.

PINK1: PINK1'in Parkinson hastalığı patogeneze kaskadında parkinin upstreaminde (yukarı akışında) hareket eden bir mitokondriyal kinaz olduğu düşünülmektedir. PINK1'deki hastalığa neden olan mutasyonlar, işlev kaybına neden olabilir. Mitokondriyal şaperon, TRAP1 ve serin proteaz, HtrA2, mitokondriyal fonksiyon ve mitokondriye bağlı hücre ölüm yollarının düzenlenmesinde önemli roller oynadığı varsayılan PINK1 substratlarıdır.

DJ-1: DJ-1, birden fazla işlevi olan bir moleküler şaperondur. DJ-1'de mutasyona neden olan hastalık, işlev kaybına neden olabilir. DJ-1, atipik peroksiredoksin benzeri bir peroksidaz gibi davranarak ROS seviyelerini düzenler ve RNA metabolizmasını ve gen transkripsiyonunu modüle eder. Ayrıca, DJ-1, Daxx/ apoptoz sinyal düzenleyici kinaz1'e (ASK1) bağlanabilir ve ASK1 aktivitesini ve hücre ölümünü inhibe edebilir. DJ-1, katlanmamış proteinlerin degradasyonunu destekleyen bir Parkin-PINK1-DJ-1 (PPD) kompleksinde yer alır.

Parkin: Parkin genindeki mutasyonlar ile ROS/RNS tarafından fosforilasyon veya S-nitrozilasyon (SNO) gibi proteine yapılan posttranslasyonel modifikasyonlar, parkinin bir E3 ubikuitin ligaz olarak işlev görme yeteneğini bloke eder. Bu durum, mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal toksisiteye bir şekilde dahil olan AIMP2, FBP-1 ve diğerleri dahil olmak üzere substratlarının birikmesine yol açar. Parkin, substratlarının bozulmasını teşvik etmek için poli-K48 ubikuitin bağlantıları ile hücre içi sinyalleme, reseptör trafiğini ve inklüzyonların oluşumunu düzenlemek için poli-K63 ubikuitin bağlantılarını veya mono ubikitinasyonu kullanır. Ayrıca, genetik modellerde PINK1'in downstreaminde (aşağı akışında) hareket eder ve mitofaji tarafından temizlenmesinde rol oynar.

ATP13A2: ATP13A2, büyük bir lizozomal P-tipi ATPazdır. Fonksiyonel çalışmalar çok erken bir aşamada olmasına rağmen, ATP13A2 ve β -

glukoserebrosidazı (GBA) kodlayan PH duyarlılık geninin α -sinüklein agregatlarının temizlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (15).

8.1. Proteotoksik Stres: Agregasyon ve protein birikmesi

Nörodejeneratif hastalıkların çoğu ortak bir patojenik süreci paylaşır: mutant veya hasarlı proteinlerin anormal birikimi ve işlenmesi. Bu olayda iki aşama vardır: protein toplanması süreci ve anormal proteinlere hücresel yanıt. Birincisi, diğer birçok nörodejeneratif hastalıkta görüldüğü gibi, PH patolojisi, oldukça çözünür bir doğal nöronal proteinin aşamalı olarak polimerize olma ve değiştirilmiş bir konformasyon geliştirme eğilimi ile karakterize edilir. Bu da, hücre içi kümelenme ile sonuçlanan, nöronal disfonksiyon ve kayıp ile ilişkili bir süreçtir. İkincisi, anormal veya yanlış katlanmış proteinler normalde ATP'ye bağlı bir şekilde bozundukları proteazoma doğru ubiquitinasyon yoluyla hedeflenir. Bu nedenle, ubiquitin-proteazom sisteminin (UPS) disfonksiyonu, sitotoksik hasarlı proteinlerin birikmesine ve sonuçta nöron ölümüne yol açabilir (9).

İlk ailesel PH geninin alfa-sinüklein olarak tanımlanması, sporadik PH'deki Lewy cisimciklerinin ana bileşeninin alfa-sinüklein olduğunun tespitini sağlamıştır. Alfa-sinüklein geninin missense (yanlış) anlamlı mutasyonları ve alfa-sinüklein gen triplikasyonunun artan gen dozaj etkisi, otozomal dominant ailesel PH'ye neden olur. Bu mutasyonlarla ilişkili olarak insan patolojisi, nigral hücre kaybı, beyin sapında alfa-sinüklein pozitif Lewy cisimcikleri, kortikal Lewy cisimleri ve glial hücre inklüzyonları ile yaygın ve fulminan bir hastalık sürecini yansıtır (9).

Çevresel toksinlere maruz kalmanın PH'nin gelişmesinde rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Rotenon ve epoksomisine maruz kalmanın kemirgenlerde Lewy cisimciği inklüzyonlarına yol açtığı bulgusu bu gözlemi desteklemektedir. UPS'in kendisi, α -sinüklein dahil agregasyona yatkın proteinlerin birikmesi ile engellenebilir. Lewy cisimcikleri, UPS işlevi için gerekli olan bir veya daha fazla moleküler şaperon ve ubiquitin ligazı doyurarak veya ayırarak proteazomla etkileşim yoluyla UPS'i inhibe edebilir. Parkin, moleküler şaperonlar Hsp70/Hsp90 şaperonları ve proteazom alt birimleri Lewy cisimciklerinde ve mitokondriyal proteinlerde (sitokrom c gibi) ortak lokalize olur. Çevresel veya genetik nedenlerden dolayı UPS aktivitesindeki düşüş, PH'yi karakterize eden dopamin nöronlarının geri döndürülemez ve ani kaybına yol açabilir. Proteazom inhibisyonu ile PH'nin farklı erken başlangıçlı genetik ve çevresel tetikleyicileri arasında ortak bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür (13).

8.2. Ubikitin-proteozom sistemi

Lewy cisimciklerinin ana bileşeni olarak, monomerik veya α -sarmal olarak katlanmış tetramerik α -sinüklein, UPS tarafından fizyolojik koşullar altında aktif olarak bozular. Tüm genin duplikasyonu veya tripplikasyonu dahil olmak üzere SNCA mutasyonları veya hastalıkla ilişkili yanlış anlamalı mutasyonlar, α -sinüklein yanlış katlanmasına ve toksik protein kümelerinin oluşumuna yatkın hale getirir. Bu agregatlar, dopaminerjik hücrelerde 20S/26S proteazomal protein bölünmesi üzerinde belirgin inhibe edici etkilere sahip olduğu için toksik α -sinüklein agregatlarını daha da biriktirir. Parkin (PARK2), otozomal resesif PH'da eksik olan, UPS'de otomatik olarak engellenmiş bir RING-arasında-RING E3 ligazdır. PINK1 ile aktivasyon üzerine PARK2, ubikitin ligaz aktivitesini kolaylaştıran bir konformasyonel değişikliğe uğrar. Birçok Parkin substratı arasında, çok işlevli protein-2 ile etkileşime giren aminoasil-tRNA sentetaz kompleksi, Parkin yetersiz olduğunda birikerek poli (ADP-riboz) polimeraz-1'i (PARP1) aktive eder ve seçici dopaminerjik nöron kaybına neden olur (11).

8.3. Otofaji-lizozomal yolak

Otofaji, işlevsiz organelleri veya yanlış katlanmış proteinleri parçalanmak üzere lizozoma ileten katabolik bir süreçtir. PH'ye neden olan veya riskli genler tarafından kodlanan proteinlerin doğrudan veya dolaylı olarak otofaji-lizozomal yolağı düzenlediğine dair önemli kanıtlar mevcuttur. Ayrıca, düzensiz otofaji PH patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, lizozomal depolama bozukluğu genlerindeki çoklu varyantların PH duyarlılığına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. GBA tarafından kodlanan lizozomal hidrolaz glukoserebrosidaz eksikliği, en yaygın lizozomal depo bozukluğu olan Gaucher hastalığına yol açar. PH hastalarının yaklaşık % 5-15'inin heterozigot GBA mutasyonları taşıdığı tespit edilmiştir. Bir transmembran endo/lizozomal P-tipi taşıma ATPazı olan ATP13A2'deki mutasyonlar, juvenil başlangıçlı otozomal resesif parkinsonizmin nadir bir alt tipi olan Kufor-Rakeb sendromuna (PARK9) neden olur. Ailesel PH'nin en yaygın nedeni olan LRRK2'deki mutasyonların da makrotofajiyi düzensizleştirdiği bildirilmiştir (11).

8.4. Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondriyal disfonksiyon, PH'nin patogeneğinde anahtar rol oynar. PH'nin sporadik ve ailesel varyantlarının mitokondride birleşen ortak yollara sahip olduğu gösterilmiştir. Elektronların, iç mitokondriyal membrandaki kompleks I-IV içinden taşınması, iç mitokondriyal membranda bir proton gradyanı oluşturmak için enerji sağlayan bir dizi birleştirilmiş redoks reaksiyonunu içerir. Kompleks I, elektronların solunum zincirine

girmesi için merkezi ağ geçididir. Parkinson hastalığında kompleks I eksikliğinin kaynağı tam olarak anlaşılamamıştır. Mitokondriyal genomdaki kompleks I genlerindeki mutasyonların, kompleks I aktivitesinde ve stabilitesinde işlev bozukluğuna neden olabileceği tespit edilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyon ve kompleks I eksikliğinin, ATP seviyesindeki tükenmeye bağlı olarak striatal dopamin homeostazını bozduğu ve dolayısıyla dopamin veziküler alımının azalmasına ve sitozolik dopamin metabolizmasının artmasına yol açtığı gösterilmiştir (12).

8.5. Oksidatif stres

Oksidatif stres, nöronlarda PH benzeri patolojinin gelişmesinde rol oynayabilecek alternatif olası bir yoldur. Oksidatif stres, hastalık ilerledikçe hızlanabilir ve PH'nin ilerlemesinin altında yatan patogenezin bir bölümünde yer alır. Mitokondri, Reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin kaynağıdır. Solunum zincirinin 1. kompleksindeki defektlerin, adenosin trifosfat sentezinin azalması ve ROS üretiminin artması yoluyla dopaminergic nöronların ölümüne neden olduğu, dolayısıyla oksidatif DNA hasarına yol açtığı ve sonuç olarak mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif stres arasında sonsuz bir döngü oluşturduğu bilinmektedir (12).

8.6. İmmün yanıt

Bağışıklık sistemi, iltihaplanma veya otoimmün yanıt yoluyla PH duyarlılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olan başka bir yoldur. Çoklu GWA çalışmaları, BST1 (kemik iliği stromal hücre antijeni 1) gibi bağışıklık ile ilişkili genler içindeki PH risk lokuslarını bildirmektedir. BST1'in nötrofil yapışması ve göçünde bir rol oynadığı öne sürülmüş ve PH'de dopaminergic nöronların seçici savunmasızlığının bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür. PH ile HLA bölgesi arasındaki ilişki karmaşık olsa da, HLA-DRB6 ve HLA-DQA1'deki vuruşlar, antijen sunumunun düzenlenmesini, immün tepkinin PH için risk oluşturmada çevresel faktörleri genetik duyarlılığa bağlayan potansiyel bir mekanizma olarak gösterebileceği öne sürülmüştür. Sulzer ve arkadaşları, α -sinükleinden türetilmiş fragmentlerin, test edildiğinde hastaların yüksek bir yüzdesinde hem yardımcı hem de sitotoksik T-hücreleri yanıtlarının mevcut olduğu HLA reseptörleri tarafından gösterilen antijenik epitoplar olarak işlev gördüğünü bildirmiştir (14).

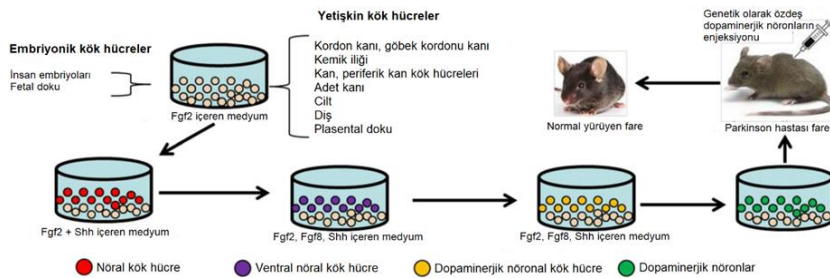
9. Tıbbi Tedavi

Parkinson hastalığı hala tedavisi olmayan ilerleyici bir hastalıktır ancak uygulanan tedavi, yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi önemli ölçüde iyileştirir. Periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan benserazide veya karbidopa ile kombinasyon halinde L-dopa, en etkili tedavidir ve hastanın

yaşı ne olursa olsun her zaman ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Bir kişide terapötik yanıtın tahmini mümkün olmasa da, motor semptomlar başlangıçta % 20-70 oranında iyileşir. Tedaviye başladıktan sonraki bir veya iki hafta içinde yorgunluk azalır ve sonraki 3 ayda bradikinezi, sertlik ve yürüme düzenli olarak iyileşir. Ergolin dışı dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol, rotigotin ve piribedil), L-dopanin aksine, monoterapi olarak kullanıldıklarında diskinezilere neden olmayan etkili ilaçlardır. 55 yaşın altındaki hastalarda popüler bir birinci basamak tedavidir; bununla birlikte, L-dopa genellikle tanıdan sonraki 3 yıl içinde gereklidir. Seçici tip B-monoamin oksidaz inhibitörleri, selejilin ve rasagilin, iyi tolere edilir ve günde bir kez uygulanabilir, fakat L-dopa veya dopamin agonistlerinden daha az etkilidirler. Hastalığın erken seyrinde başladıklarında hastalığın ilerlemesini geciktiriyor gibi görünmektedirler ve hastalığı değiştiren ajanlar olarak önerilmektedirler (19).

9.1. Parkinson hastalığında hücre transplantasyon tedavisi

Nöronal kök hücrelerin Parkinson hastalarının beyinlerine transplantasyonu, bu hastalığı tedavi etmek için en umut verici yaklaşımlardan biri olarak kabul edilir. Son yirmi yılda, bir çok araştırmacı, adrenal medüller dopaminerjik hücreler gibi dopaminerjik amakrin (DA) hücrelerini PH'nin hayvan modellerinde striataya nakletmişlerdir. Yakın zamanda araştırmacılar, FGF-2b, FGF8, SHH gibi büyüme faktörlerini manipüle ederek, kemirgen embriyonik kök hücrelerinden DA nöronları üretebilmekte (Şekil 3) ve bunları PH'li hayvan modellerinin striatasına nakledebilmektedirler. Nakledilen bu nöronlar hayatta kalır ve PH'li hayvan modelindeki mevcut beyin dolaşımına entegre olur ve davranışsal eksiklikleri tersine çevirir. Embriyonik kök hücrelerde Nurr1 (DA nöronunun gelişimi için bir transkripsiyon faktörü) aşırı eksprese edilerek Parkinsonlu hayvanların beyinlerine nakledilmek üzere daha da fazla DA nöronu üretilebilir (17).



Şekil 3: PH'yi tedavi etmek için kök hücrelerden DA nöronlarının farklı üretim aşamaları

Kök hücreler farklı kaynaklardan elde edilebilir. Fgf2, Shh, Klf4 ve c-Myc gibi büyüme faktörleri kullanılarak indüklenmiş pluripotent kök hücrelere (iPSC'ler) dönüştürülür. iPSC'ler daha sonra indüklenmiş nöronal kök hücrelere (iNSC'ler) ve daha sonra farklı büyüme faktörlerini tedavi ederek DA nöronlarına dönüştürülür. Bu DA nöronları, ardından DA'yı sağlamak için PH'li fare modelinin beynine enjekte edilir ve böylelikle motor ve bilişsel eksikliklerin düzelmesini sağlar (17). Hücrelerin kullanıldığı tedavilerin, PH sırasında kaybolan DAerjik nöronların yerini almada iyi bir strateji olabileceği hipotezi, dejenere DAerjik sinir devrelerini restore etmenin klinik zorluğunun üstesinden gelmek ve hastaların semptomlarında uzun süreli rahatlama sağlamak için hücre temelli yaklaşımların ortaya çıkmasına yol açmıştır. PH'da uygulama için farklı kök hücre tiplerinin avantaj ve dezavantajlarının bir özeti Tablo 3'te verilmiştir (25).

Tablo 3:PH'da uygulama için farklı kök hücre tiplerinin avantajları ve dezavantajları (25)

Hücre tipi	Avantajları	Dezavantajları
Embriyonik kök (ES) hücreler	• Yüksek proliferatif pluripotent hücre kaynağı • İn vitro ortamda uzun süre pluripotensi korur • DAerjik nöronlara ayrılabilir • Türetilmiş DAerjik nöronların, konağın striatumunu entegre ettiği ve hayatta kaldığı, böylece PH semptomlarının fonksiyonel iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir	• Greftlerin fenotipik instabilitesiyle ilişkili tümör oluşumu riski • Etik kaygılar • PH'nin insan dışı primat modellerinde veri bulunmamaktadır
Fetal NSC (Nöral kök/öncü hücre)'ler	• Genişletilebilir multipotent hücre kaynağı • DAerjik nöronlara ayrılabilir • Orta beyin NSC'lerinden türetilen DAerjik nöronların Parkinsonlu hayvanlarda hayatta kaldığı, farklılaştığı, göç ettiği ve fonksiyonel iyileşmeyi indüklediği gösterilmiştir.	• İn vivo sınırlı farklılaşma • DAerjik nöronların homojen popülasyonlarını elde eden teknik problemler • Yetişkin NSC'leri DAerjik nöronlara ayırmak için retroviral vektörlerin kullanımıyla ilgili güvenlik sorunları • Etik kaygılar
iPS (İndüklenmiş pluripotent kök) hücreler	• Genişletilebilir hücre kaynağı • Somatik hücrelerden yeniden programlanabilir • Otolog transplantasyon için hastaya özel donör hücreleri oluşturma imkanı • Azaltılmış bağışıklık reddi olasılığı • Etik kaygı yok • Türetilmiş DAerjik nöronların hayatta kaldığı ve Parkinsonlu hayvanlarda fonksiyonel faydalar sağladığı görülmüştür	• İn vivo farklılaşma modeli değişkenliği • Teratom oluşum riski • Otolog transplantasyon: Hastaların fibroblastlarında bulunan olası genetik mutasyonlarla ilgili orijinal patolojiye duyarlılık riski • PH'nin insan dışı primat modellerinde veri bulunmamaktadır
MSC (Mezenkimal kök/stromal hücre)'ler	• İzole edilmesi kolay, kültürde genişletilebilir ve çoklu geçişlerde minimum yaşlanma ile olası mükemmel proliferasyon • Farklı doku kaynaklarından izole edilmiştir • Minimal invaziv prosedürlerle elde edilebilir • Otolog transplantasyon için güvenli kaynak • İmmünsüpresif fonksiyona sahip • Geniş büyüme faktörleri ve sitokin paneli salgılar • Tümör oluşumuna daha az eğilimli • Etik kaygılar tarafından engellenmez • Farklılaşmamış MSC'ler, sadece hayatta kaldıklarını ve yaralı bölgeye doğru göç ettiklerini ve Parkinsonlu hayvanlarda nörojenerasyonu teşvik etmekle kalmayıp, aynı zamanda biyoaktif moleküllerin salgılanması yoluyla hayvanların motor açıklarını iyileştirdiğini de göstermiştir	• MSC'lerden türetilen DAerjik nöronların tam farklılaşması kanıtlanmayı beklemektedir • PH'nin insan dışı primat modellerinde farklılaşmamış MSC transplantasyonu hakkında veri bulunmamaktadır • BMSC'lerin transplantasyonu insanlarda ılımlı bir klinik gelişme sağlamıştır

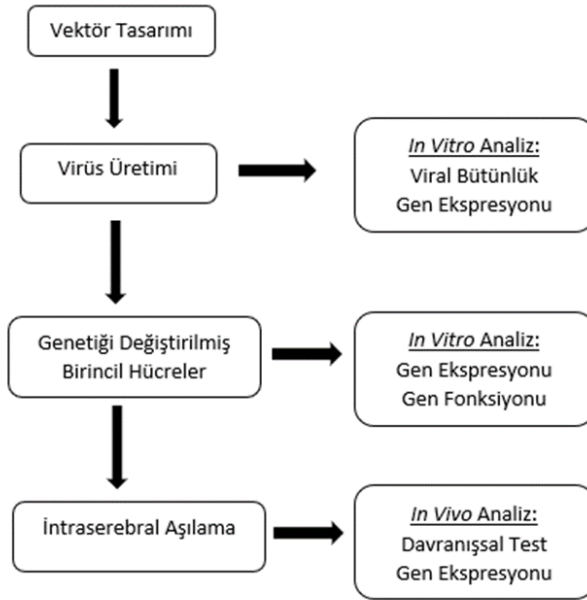
9.2. Parkinson hastalığında gen tedavisi

Gen terapisi, PH tedavisi için umut verici bir yaklaşımdır. Bir terapötik gen ürününün bir hedef bölgeye uzun vadeli tutarlı dozajını sağlayabilir, burada doz dalgalanmaları ile bağlantılı olumsuz etkilerden kaçınmak ve kan-beyin bariyerini geçmeyen ajanları uygulamak içinde kullanılabilir. PH, birçok yönden gen terapisi için ideal olarak uygundur çünkü patolojisi mekansal olarak beynin küçük bir bölgesi, substantia nigra ve striatum ile sınırlıdır ve tek bir nöral alt tip etkilenir. Bununla birlikte, PH'nin süresi uzundur (10-20 yıl) ve hem müdahale için yeterli zaman sağlar hem de uzun vadeli bir çözüm gerektirir. Tirozin hidroksilaz, GTP-siklohidrolaz I ve AADC dahil dopamin sentetik yollarındaki gibi birçok gen PH'nin gen terapisi için adaydır. Bunlar; α -sinüklein ve parkin dahil ubikuitin-proteozom sistemi ve glial türevli nörotrofik faktör (GDNF), nörturin (NTN) ve sonik hedgehog protein gibi büyüme faktörleridir. Bu genlerin teslimi için en çok çalışılan vektörler, adenovirüs, adeno ilişkili virüs (AAV) ve lentivirüse dayalı sistemler dahil olmak üzere viral türevlerdir. Bugüne kadar, bu genlerin ve vektörlerin birçok kombinasyonu hayvan modellerinde incelenmiş, ancak sadece birkaçı klinik olarak uygulanmıştır. Özellikle, AAV-GAD [Neurologix], AAV-AADC [Avigen] ve AAV-NTN [Ceregene] deneyleri de dahil olmak üzere Parkinson için gen terapisinin Faz 1 denemesi tamamlanmıştır. AAV-NTN'nin 2. Aşama denemesi gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışmalar gen transferinin güvenli ve potansiyel olarak etkili olduğunu ortaya koymuştur (21).

Çoğu Parkinson vakası sporadik olsa da, son çalışmalar birkaç genin PH gelişimi ile bağlantılı olduğunu doğrulamıştır. Bu nedenle, gen terapisi yaklaşımları PH'yi tedavi etmek için başka bir umut verici yol sunabilir (17). Striatal dopamin kaybının PH'deki motor bozuklukların temelini oluşturduğu düşünüldüğünden, gen tedavisi stratejileri, tirozinin L-DOPA'ya dönüşümü için gerekli enzim olan Tirozin hidroksilaz üretmek için genetik mühendisliğiyle elde edilen hücreler tarafından dopamin seviyelerinin değiştirilmesine odaklanmıştır. Etkilenen bölgede yerel L-DOPA üretimi, sistemik uygulama ile istenmeyen yan etkileri azaltabilir (18).

Genetik materyali ilgili organa aktarmak için iki temel yaklaşım, genetik materyalin in vivo hücrelere doğrudan transferi ve hedefe transplantasyondan önce in vitro kültürlenmiş hücrelerin genetik manipülasyonudur (ex vivo yaklaşım) (Şekil 4). Ex vivo gen tedavisi iki aşamalı bir süreci içerir ve gen transfer teknolojisini intraserebral implantasyonla birleştirir. Ex vivo stratejinin en büyük avantajı, transgen ekspresyonunun moleküler ve biyokimyasal tekniklerle in vitro olarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesidir. Transgen, plazmit veya retroviral vektörler yoluyla kültürlenmiş hücrelere sokulur. Hücreler, aşılardan önce kültürde genişletildiğinden, genoma stabil transgen entegrasyonu gereklidir.

İmplantasyonu takiben, transgen işlevi, transgen ürünlerinin biyokimyasal ölçümleri ve davranış testi yoluyla değerlendirilebilir (18).



Şekil 4: Gen terapisinin ex vivo yaklaşımının şeması

Ex vivo yaklaşımında, hücreler in vitro olarak tasarlanır ve bir transgen ürün vermek için hedef organa aşılanır (18).

Memeli beynindeki in vivo gen transferi deneylerinin çoğunluğunda, CMV, RSV ve HSV IE3 promotörleri dahil olmak üzere yapısal olarak eksprese edilen viral promotörleri kullanılmıştır. Bu promoterlerin, çoğu hücre tipinde transkripsiyonel güç ve aktivite açısından büyük bir avantajı vardır. Ancak, bu tür destekleyicilerin önemli dezavantajları vardır. Birçok hücre tipinde (nöronlar dahil), vektör DNA'sının kalıcılığına rağmen zamanla ekspresyon kaybına yol açmaktadır. Parkinson hastalığı gen terapisi için düşünülebilecek alternatif hızlandırıcılar arasında glial hızlandırıcılar (Miyelin bazık protein veya glial fibril asidik protein (GFAP) gibi) ile nörofilament veya nörona spesifik enolaz gibi nöronal spesifik hızlandırıcılar yer alır. Nöropeptid veya diğer spesifik destekleyiciler, tanımlanmış nöronal hücre popülasyonlarına gen ekspresyonunu hedefleyebilir (22).

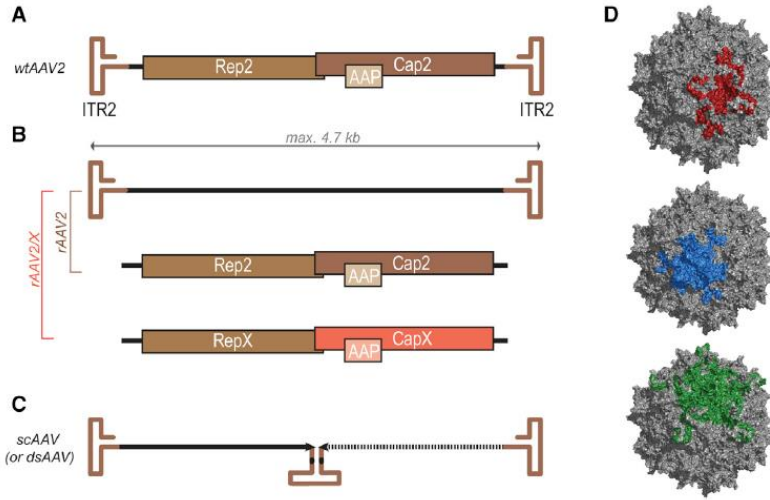
CERE-120 (AAV-NTN), ileri PH hastalarının yeni ve potansiyel olarak güçlü bir tedavisi olarak geliştirilmiştir. Fonksiyonu geri yükleme ve nöronları daha fazla dejenerasyondan koruma, böylelikle hem hastalığın motor semptomlarını iyileştirme hem de hastalığın ilerlemesini yavaşlatma,

durdurma veya muhtemelen geriye döndürme kapasitesine sahiptir. Birkaç sıçan ve maymun çalışmasını içeren kapsamlı klinik olmayan testler yalnızca bu potansiyeli doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda CERE-120'nin insanlar için etkili olduğu tahmin edilenden 100 kat daha yüksek dozlarda güvenli olduğunu da gösterir. Parkinson hastalarında ön testler, CERE-120'nin güvenli bir şekilde iletebileceğini ve gerçekten motor işlevi iyileştirebileceğini göstermektedir (23).

9.2.1. Viral vektör aracılı gen iletimi

Hedef genleri içeren lentivirüs (LV), lentivirüs dışı, adenovirüs ve rekombinant adeno ilişkili virüs (rAAV) gibi çeşitli viral vektörler, ya doğrudan stereotaksik uygulama ya da sistemik enjeksiyonlar yoluyla hayvan beynine enjekte edilmektedir. Bu virüsler, konakçı hücre ile entegre olabilir, belirli gen ekspresyonunu indükleyebilir ve DA hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik edebilir. Ayrıca DA nöronlarının dejenerasyonunu önleyerek DA seviyelerini artırabilir. Benzer şekilde, NGF, BDNF, GDNF ile gen tedavisinde AAV2'nin kullanılması, SNpc'de DA nöronlarının yenilenmesini ve striatumdaki DA seviyelerini artırabilir. Glutamik asit dekarboksilaz genini bir AAV-GAD kullanarak STN'ye iletmek, GABA'yı artırabilir, bu da PH'li beyindeki nöronal ateşlemeyi dengelemeye yardımcı olarak inhibe edici sinyalleşmenin normalleşmesini sağlar (17).

AAV gen transferi, replikasyon kusurlu bir vektör bağlamında AAV'nin özelliklerinden yararlanmaktadır. Yabani tip bir virüs olarak, 4.7 kb tek sarmallı (ss) genomu taşıyan zarfsız ikosahedral kapsidiyle karakterize edilen Parvoviridae ailesinin bir üyesidir (Şekil 5). AAV'nin genomu, ters çevrilmiş terminal tekrarları (ITR'ler) ile çevrelenmiştir ve üç gen ailesi kodlanmıştır: replikasyon genleri (Rep), yapısal kapsid genleri (Cap veya VP1, VP2 ve VP3) ve montaj aktive edici protein adı verilen montaj için gerekli küçük bir viral kofaktör (AAP) (Şekil 5A). Rekombinant AAV'ler, onu replikasyon kusurlu bir virüs veya vektöre dönüştürmek için viral genomdan tüm açık okuma çerçevelerinin (ORF'ler) ortadan kaldırılmasıyla oluşturulur. AAV benzeri bir genomun paketlenmesine izin vermek için cis içinde tutulması gereken minimum kodlama, AAV vektörleri içindeki transgeni çevreleyen ITR'lerdeki 145 bp ile sınırlıdır. AAV'nin bir ITR-yanlı genomu üretken bir şekilde paketlemek için genel kapasitesi, vahşi tip AAV genomunun yaklaşık boyutudur (Şekil 5B). Tek sarmallı bir genom, mutasyona uğramış bir ITR menteşesi ile bağlanan iki tamamlayıcı transgen dizisi ile paketlenilmektedir. Çift sarmallı (ds) veya kendi kendini tamamlayan (sc) AAV'ler, normal AAV kapasitesinin yalnızca % 50'sinden biraz daha azını taşıyabilir (Şekil 5C) (26).



Şekil 5: AAV Virüsü ve Vektör

(A) Yabani tip adeno bağlantılı virüsün (AAV) genomik yapısı, ters çevrilmiş terminal tekrarı (ITR) sekonder DNA firkete yapısı ile çevrili replikasyonu (Rep), kapsidi (Cap) ve montajla ilişkili protein (AAP) ürünlerini kodlayan AAV2 genlerini gösterir.

(B) Bir rekombinant AAV2 bazlı vektör, açık okuma çerçevelerini ortadan kaldırarak, yalnızca çevreleyen ITR sekanslarını koruyarak ve 4.7 kb kombine maksimum sekans uzunluğuna kadar ilgili bir transgen ile değiştirerek vahşi tip AAV2 genomundan üretilir. Bu AAV2 bazlı vektör genomları, AAV gen ürünleri Rep, Cap ve AAP'yi birlikte eksprese ederek koruyucu kapsid kabuğunda paketlenir. Herhangi bir AAV2 bazlı vektör genomu, CapX geninin AAV2'den Rep ile birlikte eksprese edildiği çapraz paketlenme yoluyla farklı AAV varyant kapsidi (CapX) türleri halinde paketlenilebilir.

(C) Kendini tamamlayıcı (sc) AAV'nin genomik yapısı, viral amplifikasyon (siyah nokta) sırasında çözülmeyecek şekilde modifiye edilmiş üçüncü bir ITR sekansı ile bağlanan aynı transgenin iki tamamlayıcı kopyası olan 4.7 kb'lık aynı toplam paketlenme boyutu içerisinde bulunur.

(D) AAV viryonu, yaklaşık 25 nm'lik bir dış çapa sahip 20 fasetalı bir yapıda 60 alt birimden oluşan multimerik bir proteindir. İkosahedral simetrilere göre tüm alt birimler parçacığa dimerler (kırmızı), trimerler (mavi) ve pentamerler (yeşil) olarak simetrik olarak entegre edilmiştir (26).

9.2.2. AADC-TH-GCH gen tedavisi

DA'nın L-DOPA'dan kimyasal sentezi, aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC), TH ve guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTC) içeren üç enzim

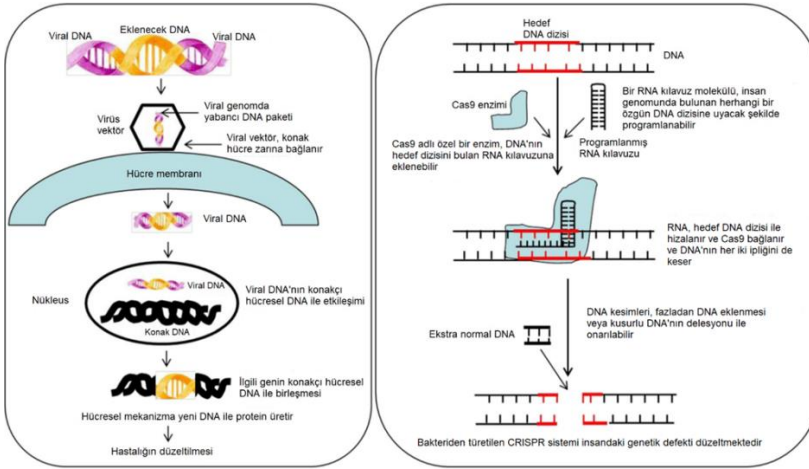
sistemi gerektirir. TH ve GTP siklohidrolaz 1 (GCH), diyet tirozini katalize eder ve onu L-DOPA'ya dönüştürürken, AADC L-DOPA'yı DA'ya çevirir. Bu nedenle, bu üçlü gen tedavisinin (AADC-TH-GCH) verilmesi, ileri PH'da bazal DA seviyelerinin korunmasına yardımcı olabilir (17). TH'nin, GCH ile hız sınırlı bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin (BH4) biyosentezine gereksinimi vardır. Dopamin ve TH, AADC ve GCH enzimleri anterograd olarak substantia nigradan striatuma taşınır. Parkinson hastalığı, striatumundaki dopaminerjik sinir terminallerinin kaybı, striatal TH, AADC ve GCH aktivitesinin tükenmesinin yanı sıra BH4 seviyesinde bir azalma ile ilişkilidir. TH, dopamin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olduğundan, ön çalışmalarda öncelikle TH replasman gen tedavisini araştırılmıştır. 6-OHDA-lezyonlu sıçanlarda, bir AdV- veya HSV-kodlayan TH'nin intrastriatal transdüksiyonunun apomorfın ile indüklenen rotasyonel asimetriyi azalttığı gösterilmiştir (20).

9.2.3. RNA interferans temelli tedavi

Interferans RNA (RNAi), PH'da SNCA, PINK veya parkin genlerini inhibe etmek için kullanılabilen güçlü bir gen susturma yaklaşımıdır. Son zamanlarda, polietilen glikol-polietilenimin siSNCA kompleksi, PC12 hücrelerine transfekte edilmiş ve önemli ölçüde azalmış SNCA-mRNA ekspresyonu, MPTP'nin neden olduğu apoptozu önlemiştir (17).

9.2.4. CRISPR/Cas9 gen düzenleme sistemi

CRISPR/Cas-9 sistemi, PH ile ilgili gen tedavisi için uygulanabilen, belirli genlerin sırasını ekleme, bozma veya değiştirme şeklinde olmak üzere güçlü bir gen düzenleme aracıdır (Şekil 6). Basu ve meslektaşları, CRISPR/Cas9 aracılı genom düzenlemeyi kullanarak nano Luc lusiferaz reporterı ile işaretlenmiş SNCA'yı eksprese eden kararlı bir hücre hattı geliştirmişlerdir. PH'daki terapötik müdahaleler için etkili bir ilaç tarama aracı haline getirebilecek SNCA transkripsiyonunun endojen bir izlemesini gözlemlemişlerdir. Bu gen terapisi teknikleri çok umut verici görünse de, PH hastalarında güvenli uygulamaların başlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (17).



Şekil 6: RAAV-gen terapisinin temellerinin şematik diyagramı

Sol:İlgili gen, bir rAAV vektörü içinde paketlenmiştir. Virüs, konakçı hücreyi enfekte ettiğinde, DNA içeren ilgili geni enjekte eder. Bu yabancı DNA daha sonra nükleer zarı geçer ve konakçı DNA ile bağlanır. Protein mekanizmasını kullanarak çekirdek, eklenen DNA'yı kullanarak DNA ve protein yapabilir, konakçı hücreden mutasyona uğramış veya anormal genleri değiştirebilir.

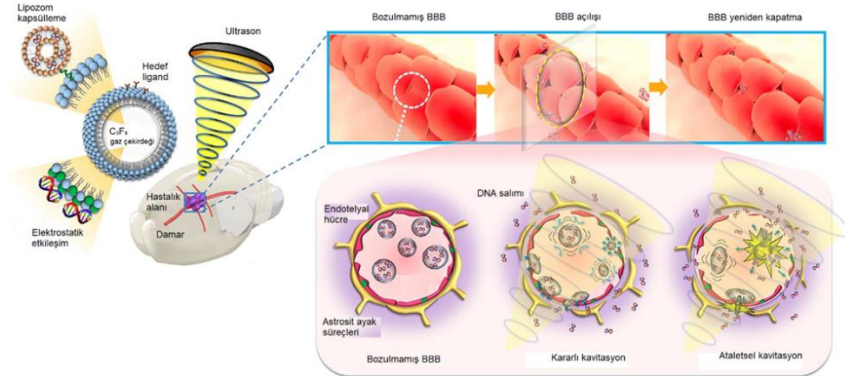
Sağ: CRISPR-Cas9 sistemi, PH ve diğer genetik hastalıklarda kusurlu geni düzeltmek için kullanılabilir. Kılavuz RNA (g-RNA) varlığında CRISPR-Cas9 enzimi, mutasyona uğramış veya hatalı genlerin bulunduğu lokustaki DNA çift ipliklerini parçalayabilir. Daha sonra DNA onarım sistemi kullanılarak, normal DNA, normal gen ekspresyonunu elde etmek için kesik bölgeye yerleştirilebilir (17).

9.2.5. Parkinson hastalığı tedavisi için ultrason hedefli CNS gen iletimi

Parkinson hastalığı, ilerleyici bir dopaminerjik nöron kaybının, sonunda hareket kontrolü kaybına ve diğer semptomlara neden olduğu güçlü bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu zamana kadar, farmakolojik, farmakolojik olmayan ve nöroşirürjik tedavilere ek olarak, gen iletimi PH için potansiyel bir terapötik modalite olarak ortaya çıkmıştır. Etkili hedeflenmiş gen dağıtımı, gen vektörlerinin kan-beyin bariyerini (BBB) geçememesi nedeniyle karmaşıktır, bu nedenle klinik testler, invazif intraserebral gen vektörü enjeksiyonuna dayanmalıdır. Mikrokabarcıklarla yüksek basınç odaklı ultrason maruziyetinin, BBB'yi noninvaziv olarak hedeflediği ve geçici olarak açtığı, merkezi sinir sistemi hastalığı tedavisi için büyük molekülü maddeleri beyine taşımak için yeni imkanlar sunduğu ve PH

tedavisi için invazif olmayan gen iletimi potansiyelini artırdığı gösterilmiştir (24).

Akustik kavitasyon, ultrason frekansı tarafından kontrol edilen harmonik mikro-kabarcık sıkıştırmasını/genleşmesini sağlamak için maruz kalan ortamdaki gaz dolu kabarcıklarda oluşan fiziksel bir etkidir. Akustik kavitasyon, her ikisi de BBB açılmasına katkıda bulunan iki fiziksel fenomen (kararlı kavitasyon ve atalet kavitasyon) olarak karakterize edilebilir. İlki doğrudan sıkı bağlantı bozulmasına katkıda bulunurken, ikincisi ek eritrosit ekstrasvazasyonlarına neden olabilir. Mikrokabarcık genişlemesi, endotel hücrelerini birbirinden ayırırken, kasılma vasküler astardaki invajinasyonları artırarak muhtemelen itme-çekme mekanizmalarıyla sıkı bağlantıların genişlemesine yol açar. Mikrokabarcıkların hızlı salınımı, kılcak kan damarlarının yakındaki endotelyumunu uyarmak için kan dolaşımındaki mikro kabarcıklar etrafında sabit mikroakış kuvvetleri oluşturabilir. Bu akış potansiyel olarak hücelere kayma gerilimi ($>$ birkaç bin Pascal) uygulayarak endotel astarının bütünlüğünü bozar ve iç hücre geçirgenliğini artırır. Bununla birlikte, mikrokabarcıklar ultrason ile endotele doğru itilebilir, böylece akustik radyasyon kuvveti oluşturur ve vasküler geçirgenliği artırır. Aksine, aşırı ultrason enerjisi altında eylemsiz kavitasyon meydana gelir ve ani mikrokabarcık çökmesine neden olur ve sonuç olarak, çevreleyen ortamda güçlü mekanik stres, mikroakış ve mikrojetler ile sonuçlanır. Mikrojetler ve şok dalgaları, hücresel membran perforasyonunu ve büyük ölçekli kan dokusu nüfuzunu indükleyen güçlü kuvvetlerdir ve eritrosit ekstrasvazasyonlarına veya mikro kanamalara neden olduğuna inanılır (Şekil 7) (24).



Şekil 7: Mikro kabarcık tarafından sunulan ultrason aracılı BBB açılışının şemaları

10. Parkinson Hastalığında Moleküler Mekanizmalar

PH'deki seçici nöronal hücre ölümünün, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak iki ana değiştirici arasındaki ilişkinin doğası açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Parkinson hastalığı dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde epigenetiğin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Epigenetik modifikasyon, esas olarak DNA metilasyonu, histon sonrası modifikasyonlar ve kodlamayan RNA'ları içeren, DNA sekansında değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki veya fonksiyonundaki değişiklikleri ifade eder. Bu süreç, yaşam tarzından, çevresel faktörlerden ve genlerin değiştirilmesinden etkilenerek fenotipik değişikliklere neden olabilir. Epigenetik modifikasyonlar sadece gen ekspresyonunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda gelişim, rejenerasyon ve insan hastalıklarında hayati bir rol oynar. Merkezi sinir sisteminde, beyin gelişimi ve nöroenezden öğrenmeye ve sinaptik plastisiteye kadar birçok nörobiyolojik ve bilişsel işlevin tümü epigenetik süreçlerle düzenlenir (28).

Hastalığın birincil motor semptomları, dopaminerjik nigrostriatal nöronların dejenerasyonuna bağlıdır. Dopamin replasman tedavileri bu semptomları kısmen kontrol ederek hastalık yönetiminde devrim yaratmıştır. Bununla birlikte, bu ilaçlar uzun süreli kullanıldıklarında zayıflatıcı yan etkiler oluşturabilir ve dejenere nöronları ölüme karşı korumaz. Son kanıtlar, aşırı histon deasetilasyonu lehine, etrafında DNA'nın sarıldığı histon proteinlerinin asetilasyonu ve deasetilasyonu arasında PH'de patolojik bir dengesizliğin önemini vurgulamıştır. Histon lizin kalıntılarına asetil gruplarının eklenmesi veya çıkarılmasına yönelik bu mekanizma, çoğu nöronal hayatta kalma için gerekli olan genlerin ekspresyonunu kontrol eden birçok epigenetik düzenleyici süreçten biridir. Bu nedenle, bu tür epigenetik modifikasyonların PH'de patojenik bir rolü olabilir. Bu patolojik dengesizliğin histon deasetilaz inhibe edici ajanların kullanılmasıyla düzeltilebilmesi durumunda, PH'de gözlemlenen nörodejenerasyonun iyileştirilebileceği varsayılmıştır (29).

α -sinüklein (α -syn) kodlayan SNCA genindeki mutasyonlar, otozomal dominant PH'nin nedenlerinden biridir (31). SNCA geninin duplikasyonları ve triplikasyonlarını barındıran PH'li ailelerde yapılan çalışmalar, gen dozajının hem SNCA mRNA'nın hem de proteinin artan ekspresyonuyla ve fulminan bir hastalık seyri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. SNCA ekspresyonunda yaygın varyasyonun neden olduğu küçük değişikliklerin bile hastalık riski ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (33). α -syn, A53T ve diğer ailesel bağlantılı nokta mutasyonlarının patojenik mekanizması için kritiktir ve proteinin hızlandırılmış oligomerizasyonu veya fibrilleşmesi ile sonuçlanır. Bu da protein agregasyonunun aracılık ettiği olası toksik kazanç fonksiyonunu gösterir. PH'nin nadir ailesel formlarının genetik analizi, α -syn

birikimini hastalık patogeneze kesin olarak dahil etmiştir. α -syn'in sadece nadir ailesel PH formlarında değil, aynı zamanda sporadik PH'de de rol oynadığına dair önemli kanıtlar mevcuttur. A53T mutasyonunun keşfinden sonra yapılan patolojik çalışmalar, α -syn'in, hastalığın sporadik ve çoğu genetik formunu histopatolojik olarak tanımlayan Lewy cisimcikli inklüzyonların ana bileşeni olduğunu göstermiştir (30). LRRK2 mutasyonları benzer şekilde otozomal dominant ailesel PH ile sonuçlanır. Aynı zamanda bunlar sporadik PH'den muzdarip hastalarda da bulunur. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, LRRK2'nin endositoz ve sinaptik vezikül trafiğinde rol oynadığını göstermiştir. Bu bulgular, SNCA ve LRRK2 gibi otozomal dominant PH mutasyonlarında yer alan genlerdeki mutasyonların, seçilmiş nöronal kümelerde endositoz ve vezikül trafiğindeki defektlere odaklandığını göstermektedir (31).

Son 20 yılda yapılan çalışmalarda çoklu gen mutasyonları, monojenik Parkinson hastalığının otozomal dominant veya resesif formları ile ilişkilendirilmiştir. Bu monojenik vakalar tüm PH'nin % 5'inden daha azını oluşturur, büyük çoğunluğu görünüşte sporadik vakalardır. Yakın zamanlarda yapılan geniş ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, PH riskini artıran 40'tan fazla lokus tespit etmiştir. Monojenik ve sporadik PH genleri arasında, özellikle monojenik dominant PH'de mutasyona uğramış olan SNCA ve LRRK2 genlerini içeren lokuslar için örtüşme gözlenmektedir. Otozomal resesif genlerde heterozigot varyantları olan idiopatik PH vakaları bildirilmiştir ve bu mutasyonların PH riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen tüm bulgular, monojenik ve idiopatik PH'nin ortak patojenik mekanizmalara sahip olabileceğini düşündürmektedir (32). PH ile ilişkili en önemli genetik mutasyonlar, glukoserebrosidaz geninin mutasyonlarıdır. PH hastalarının yaklaşık % 10'u glukoserebrosidaz mutasyonları taşır. Bu gözlem, patogeneze önemli olan otofaji-lizozom sistemine odaklanmayı artırmıştır. Glukoserebrosidaz mutasyonlarının PH ile sonuçlanabileceği moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Glukoserebrosidaz ve α -sinüklein seviyeleri arasında karşılıklı bir etkileşim olduğu tespit edilmiştir. Bu etkileşim glukoserebrosidaz enzim aktivitelerini arttırmak ve PH'nin seyrini değiştirmek için α -sinüklein seviyelerini düşürmek için kullanılabilir. Substrat azaltma tedavisi, özellikle PH nörodejenerasyonundaki organel disfonksiyonun altında membran anormallikleri yatıyorsa, alternatif bir strateji olabilir (34).

Parkinson hastalığı hakkında daha fazla öğrenilen bilgiler doğrultusunda, PH'nin değişken klinik özellikler ve görüntüleme bulgularının yanı sıra farklı genetik ve diğer altta yatan nöropatolojik mekanizmalara sahip heterojen bir bozukluk olduğu giderek daha netlik kazanmaktadır. Alt tipe özgü biyobelirteçlerin belirlenmesi, çeşitli PH fenotiplerini alt tiplere ayırma yeteneğimizi artıracak ve bu da patogeneze, klinik ilerleme ve prognozun

daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır. Epidemiyolojik çalışmaların ve klinik araştırmaların tasarımı ve yorumlanmasında çeşitli PH alt tiplerinin varlığı dikkate alınmalıdır (35). Bugüne kadar, Parkinson hastalığında tüm klinik hastalık modifikasyon denemeleri, klasik motor özelliklerin varlığıyla tanımlanan erken hastalığı olan kişilerde gerçekleştirilmiş ve bunların tümü, kesin olumlu etkiler göstermede başarısız olmuştur. Klinik araştırmalara dahil edilen hastaların terapötik olarak hedeflenen patogenetik mekanizma ile ilgili bazı biyobelirteçleri paylaştıkları gösterilebilirse, bunların başarı şansı daha yüksek olabilir (36). Öte yandan, epigenetik mekanizmaların nörodejeneratif hastalıklarda anahtar rol oynadığı netlik kazanmaktadır. PH'nin etiolojisini tam olarak anlamak için, hem sağlıklı hem de hastalıklı insan beyninin tam epigenetik haritasını belirlemeyi amaçlayan ek araştırmalara ihtiyaç vardır (33).

Sonuç olarak; son 20 yılda PH genetiğindeki gelişmeler, PH'nin etiolojisi ve patogenezi konusundaki anlayışımızı büyük ölçüde değiştirmiştir. PH'nin heterojen klinik görünümü, değişken patolojik özellikleri ve çok faktörlü nedenleri olan oldukça karmaşık bir nörolojik hastalık olduğu giderek daha fazla kesinleşmiştir. İdiyopatik PH'yi oldukça taklit eden Lewy cisimciği tarafından doğrulanmış PH ile ilişkili genleri içeren protein etkileşim ağının analizi, fenotip-genotip ilişkisinin bu karmaşık bozukluğun altında yatan ana patojenik mekanizmanın anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Parkinson ile ilişkili mutasyonların yalnızca birkaçı, kesin bir mekanizması bilinmeden, çoğu PH vakasının temel özelliği olmaya devam eden Lewy cisimciği patolojili PH ile ilişkilendirilmiştir. Gen tedavisi, hem hastalığın olmadığı hem de hastalığı değiştiren hedefleri amaçlayan teorik olasılıkla PH için umut verici bir potansiyel tedavi seçeneği sunar. Hastalık modifiye edici olmayan tedavi kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda önemli sonuçlar elde edilirken, hastalık modifiye edici gen terapötik tedavisi, PH hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada veya geriye döndürmede etkili olarak tanımlanmaya devam etmektedir.

6. Referanslar

1. Chen SY, Tsai ST. The Epidemiology of Parkinson's Disease. Tzu Chi Med J 2010;22(2):73-81.
2. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Gjerstad MD, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol 2008;255(5):18-32.
3. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. Neuron 2003;39:889-909.

4. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017;124:901–905.
5. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am* 2019;103(2):337-350.
6. Tufekci KU, Meuwissen R, Genc S, Genc K. Inflammation in Parkinson's Disease. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2012;88:69-132.
7. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1257–72.
8. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004;363: 1783–93.
9. Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007;83:129-51.
10. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *International Journal of Neuroscience* 2015;125(10):717–725.
11. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics* 2005;14(18) 2749–2755.
12. Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:430-436.
13. Shin JH, Dawson VL, Dawson TM. SnapShot: Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Cell* 2009;139(2):440.e1-2.
14. Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular Pathogenesis of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2005;62:353-357.
15. Li D, Mastaglia FL, Fletcher S, Wilton SD. Progress in the molecular pathogenesis and nucleic acid therapeutics for Parkinson's disease in the precision medicine era. *Med Res Rev* 2020;40:2650–2681.
16. Meenalochani S, Dheen ST and Tay SSW. Molecular Mechanism Underlying PD Pathogenesis-A Possible Role for Sphingosine Kinases and Sphingosine-1-Phosphate. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2015;5(3):1-6.
17. Billingsley KJ, Ciga SB, Atienzar SS, Singleton AB. Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2018;373(1): 9-20.
18. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373(9680): 2055-66.

19. Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational Neurodegeneration* 2017;6(28):1-35.
20. Pires AO, Teixeira FG, Pinheiro BM, Serra SC, Sousa N, Salgado AJ. Old and new challenges in Parkinson's disease therapeutics. *Progress in Neurobiology* 2017;156:69-89.
21. Cress DE. The need for regulatable vectors for gene therapy for Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2008;209(1):30-33.
22. Raymon HK, Thode S, Gage FH. Application of ex Vivo Gene Therapy in the Treatment of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* 1997;144(1): 82-91.
23. During MJ, Leone P. Targets for Gene Therapy of Parkinson's Disease: Growth Factors, Signal Transduction, and Promoters. *Experimental Neurology* 1997;144(1):74-81.
24. Bartus RT, Herzog CD, Bishop K, Ostrove JM, Tuszynski M, Kordower JH, Gasmi M. Issues regarding gene therapy products for Parkinson's disease: The development of CERE-120 (AAV-NTN) as one reference point. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(3):469-477.
25. Hudry E, Vandenberghe LH. Therapeutic AAV Gene Transfer to the Nervous System: A Clinical Reality. *Neuron* 2019;101(5):839-862.
26. Porras G, Bezard E. Preclinical development of gene therapy for Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2008;209(1):72-81.
27. Fana CH, Linb CY, Liuc HL, Yeh CK. Ultrasound targeted CNS gene delivery for Parkinson's disease treatment. *Journal of Controlled Release* 2017; 261: 246-262.
28. Stojkovska I, Krainc D, Mazzulli JR. Molecular mechanisms of α -synuclein and GBA1 in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2018;373:51-60.
29. Harrison IF, Dexter DT. Epigenetic targeting of histone deacetylase: Therapeutic potential in Parkinson's disease? *Pharmacol Ther* 2013;140(1):34-52.
30. Valadas JS, Vos M, Verstreken P. Therapeutic strategies in Parkinson's disease: what we have learned from animal models. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1338:16-37.
31. Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Ross OA. Epigenetic regulation in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2016;132(4):515-530.

32. Feng Y, Jankovic J, Wu YC. Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349:3-9.
33. Reed X, Bandrés-Ciga S, Blauwendraat C, Cookson MR. The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2019;124: 230-239.
34. Schapira AHV, Chiasserini D, Beccari T, Parnett L. Glucocerebrosidase in Parkinson's Disease: Insights Into Pathogenesis and Prospects for Treatment. *Mov Disord* 2016;31(6):830-5.
35. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson Disease Subtypes. *Jama Neurol* 2014;71(4):499-504.
36. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 23(3):17013.

CHAPTER 29

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Lokelize Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Yöntemleri
(Özer Baran, Salih Burlükkara)**

Lokalize Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Yöntemleri

Özer Baran¹, Salih Burlükkara²

¹Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD, E-mail: ozerbaran@karabuk.edu.tr

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD E-mail: dr.salihb.kara@gmail.com

1. Epidemiyoloji

Dünya çapında ortalama her yıl 1.300.000 yeni prostat kanseri vakası bildirilmektedir. Bu nedenle erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanser türü olarak karşımıza prostat kanseri çıkmaktadır (1).

Kanser nedenli ölümler baz alındığında ise prostat kanseri beşinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de de Sağlık Bakanlığı verilerine göz atıldığında, %13’lük bir oran ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yerini almaktadır (2).

Prostat kanseri insidansı, çeşitli coğrafi bölgeler arasında farklılıklar gösterir. PSA testlerinin yaygın olarak uygulanması, düzenli biyopsilerin yapılmasının yanı sıra ırksal farklılıkların da bir sonucu olarak Avustralya ve Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Batı ve Kuzey Avrupa ülkeleri dünya çapında en yüksek prostat kanseri insidans oranlarına sahip ülkelerdir. Bu nedenle, Avustralya ve Yeni Zelanda’daki insidans ve ölüm oranları, diğer ülkelerden daha yüksektir. Bununla birlikte, Japonya, Singapur ve Kore’deki insidans oranları da diğer Asya ülkelerindekinden daha yüksektir. Bu durum, bu ülkelerde PSA testinin yaygın olarak yapılmasının ve daha iyi bir kanser kayıt sistemleri olmasının bir yansıması olabilir (3).

İnsidans yaş ile beraber artış göstermektedir. 50 yaş altı %2, 55 yaş altı %9.7, 55-64 yaş arası %30.7, 65-74 yaş arası %35.3, 75-84 yaş arası %19.9 ve 85 yaş ve üstü ise %4.4 oranında görülmektedir (4).

Prostat kanseri mortalitesi, birden fazla faktöre bağlıdır ve özellikle de tanı anında tümörün boyutu ile yakından ilişkilidir. Prostatla sınırlı (lokalize) veya bölgesel yayılımı olan kanserli erkekler arasında beş yıllık bağlı sağkalım ortalama %100’e yakın iken, uzak metastaz tespit edilenlerde %31’e kadar gerilemektedir (5).

2. Etyoloji

Farklı ırklar ve etnik kökenler arasında görülme sıklığı ve yaygınlığı açısından farklılıklar vardır. Prostat kanseri gelişimi için hem doğuştan hem de kazanılmış risk faktörleri mevcuttur. Genetik faktörlerin yanında diyet,

yaşam tarzı, obezite, metabolik sendrom, cinsel davranışlar ve enfeksiyonlar gibi çeşitli çevresel risk faktörleri de patogeneğinde etkin rol almaktadır.

2.1. Yaş

Yaş ile beraber prostat kanseri insidansı artmaktadır. Yaş, klinik prostat kanseri insidansı ve latent prostat kanseri prevalansı ile doğrudan ilişkili olarak gözlenmiştir (6).

2.2. Diet

Daha fazla yağ, kırmızı et ve süt ürünleri tüketimini içeren Batı tarzı diyetin daha yüksek kanser gelişme riskinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çoklu vaka-kontrol ve kohort çalışmalarından elde edilen bulgular tutarlı bir şekilde diyetle yağ alımı ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi göstermiştir (7).

Çin, Kore ve Japon popülasyonlarında et ve hayvansal yağ tüketimi artmıştır. Bu tür yaşam tarzı değişiklikleri, Asya ülkelerinde son zamanlarda kanser artışının bir nedeni olabilir. Bununla birlikte, şu anda diyet müdahalelerinin kanser riskini azaltabileceğini gösteren güçlü bir kanıt yoktur (8).

2.3. Ailesel ve Genetik faktörler

Birinci derece akrabada prostat kanseri olması riski iki kat, iki yada daha çok akrabada prostat kanseri olması durumunda kanser görülme riski 5-11 kat artmaktadır. Üç veya daha fazla akrabada prostat kanseri görülmesi halinde ya da 2'den fazla akrabada erken prostat kanseri görülmesi durumunda herediter prostat kanserinden söz edilebilir (9). Zheng ve arkadaşları, pozitif prostat kanseri aile öyküsü arasında önemli bir ilişkiye sahip olan beş tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır (10).

2.4. Enflamasyon ve Enfeksiyon

İnflamasyon esansında ki oksidatif harabiyet, hipoksi nedenli hücresel hasara bağlı gelişen yenilenme ve aşırı çoğalma kansere neden olabilmektedir. Bazı cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve prostatit ilişki gösterilse de bu ilişkinin aksini söyleyen yayınlar da mevcuttur (11).

2.5. Metabolik Sendrom

Son çalışmalar, obezitenin agresif prostat kanseri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (12). Japon erkeklerde, vücut kitle indeksi > 25.0 olduğunda yüksek dereceli prostat kanseri riskinde önemli ölçüde artış izlenmiştir (13).

Total kolesterol, HDL, LDL ile prostat kanser riski arası ilişkiyi araştıran meta-analizde herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (14).

2.6. Sigara

Sigara dolaşımında ki androjen miktarını artırıp oksidatif strese yol açarak prostat kanserine sebep olabilir. Sigara kullananlarda daha sık biyokimyasal nüks, metastaz, prostat kanserine bağlı ölüm görüldüğünü belirten yayınlar da bulunmaktadır (15). Sigara içen erkeklerde prostat kanserine bağlı mortalite oranları artmıştır. Sigara içenler içmeyenlere oranla %24-%30 oranında daha fazla prostat kanserine bağlı ölüm riskine sahiptir (16).

2.7. Alfa Redüktaz İnhibitörleri

Alfa Redüktaz İnhibitörleri (5-ARI) düşük dereceli prostat kanseri görülme oranını azaltıp yüksek dereceli prostat kanser sayısında bir miktar artışa neden olmakla beraber 5-ARI'leri prostat kanserinin önlenmesi için kullanılmaları EMA (European Medicines Agency) tarafından uygun görülmemiştir.

3. Tanı ve tarama:

Prostat spesifik antijen 1979 yılında tespit edildikten sonra prostat kanseri tanısında ve takibinde aktif olarak kullanılmaya başlandı. Bir serin proteaz olan PSA, prostatın duktal ve asiner epiteli tarafından üretilir ve salgılanır. Referans aralığı konusunda günümüzde hala net bir fikir yoktur.

İlk olarak 4ng/ ml olarak belirlenen eşik değer yapılan çalışmalar sonucu 2,6-4ng/dl sonrasında ise 2,6ng/dl olarak belirlenmiştir (17). Her ne kadar günümüzde yüksek PSA seviyelerine sahip kişilere rutin biyopsi uygulansa bile, bu kanser için kesin olmayan bir belirteçtir. Çünkü yüksek serum PSA seviyeleri her zaman kanser varlığı anlamına gelmez.

1994 yılında FDA, prostat kanserinin tanısal taraması için dijital rektal muayene ile birlikte serum PSA testini onayladı (18). PSA seviyesi ile prostat kanseri arasında bir kolerasyon vardır. Tablo 1'de serum PSA seviyesi ile prostat kanseri arasındaki ilişki verilmiştir (19).

Erken tanı ve tarama amacıyla, Afro-Amerikan kökenli olan ve pozitif aile öyküsü olan kişilere 45 yaş üstünde, aile öyküsü negatif olan bireylere 50 yaş üstünde PSA takibi yapılması kılavuzlarda önerilmektedir (20).

Psa nın yanı sıra Serbest PSA (fPSA), PSA Dansitesi, PSA artış hızı, PSA İkilenme zamanı, Prostat Kanseri Geni 3 (PCA3) gibi testler de tarama ve tanı amaçlı kullanılabilir.

Tablo1: Psa Seviyesi İle Pca Riski Arasındaki İlişki

PSA seviyesi (ng/dl)	PCa riski (%)	ISUP derece riski ≥ 2 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

4. Transrektal Biyopsi

Transrektal biyopsi prostat kanseri tanısı için uygulanan standart bir yöntemdir. Endikasyonu; parmakla rektal muayenede nodül tespit edilmesi ve prostat spesifik antijenin değerinin yüksek olmasıdır.

PSA 4-10 ng/ml aralığında prostat kanser görülme oranı %25-30 iken PSA değeri 2-4 ng/ml arasında bu oran %25 olarak bildirilmektedir. 12 kor biyopsi günümüzde standart olarak uygulanmaktadır. En uygun kor sayısı genellikle 10'dan az olmaması ve 18'den fazla olmaması olarak kabul görmektedir (21).

İlk biyopsi sonrası ikinci biyopsi gereksinimi olan hastalarda kanser görülme oranı %10-35 arasındadır (22).

Uygulama açısından intrarektal jele ek olarak periprostatik sinir blokajı mevcut en iyi yöntem olarak göze çarpmaktadır. Lidokain-prilokain kombinasyonlu jel uygulanması sonrası, 15 dakika bekledikten sonra işlem yapılması önerilmektedir. İlk biyopsi için satürasyon biyopsisi tercih edilmemelidir. İlk biyopsisi negatif olan ama kanser şüphesi var olan hastaların ikinci veya diğer biyopsileri için uygulanması önerilebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme ISUP derecesi >2 prostat kanseri saptanmasını önemli ölçüde artırır. mpMRI (Multiparametrik prostat MR), aile öyküsü ile klinik ve biyokimyasal verilere bakarak prostat biyopsisi endikasyonu bulunmayan hastalara kullanılmamalıdır. Düşük özgüllüğü nedeniyle, çok düşük riskli hastalarda mpMRI, yanlış pozitif bulguların ve daha sonra gereksiz biyopsilerin alınmasına neden olacaktır.

Yüksek veya sürekli yükselen PSA'sı olanlar, şüpheli digital rektal muayenesi bulunanlar, patolojisinde atipik küçük asiner proliferasyon tespit edilenler, 3 veya daha fazla korda yüksek dereceli prostat içi intraepitelyal neoplazi (HGPN) saptananlar, intraduktal karsinom tespit edilenler, pozitif multiparametrik MRG (mpMRI) bulguları olan hastalara, re-biyopsi yapmak gerekmektedir (23,24,25,26).

mpMRI hastaların başlangıçta ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamalıdır. İlk defa prostat biyopsisi alınacak hastalarda, işlem öncesi mpMRI çekilmeli ve PI-RADS >3 olan hastalarda hedeflenmiş ve sistematik biopsi birlikte yapılmalıdır. Önceden negatif biyopsisi olan hastalarda ise, PI-RADS >3 durumunda sadece hedeflenmiş biyopsi yapılmalıdır (19).

5. Evreleme

Prostat kanserinde klinik evreleme için digital rektal muayene (DRM), radyolojik ve nükleer tıp görüntülemeleri kullanılmakta iken, patolojik evreleme için histopatolojik tanıya gereksinim vardır.

Günümüzde ilk kez 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan Gleason skorlaması birkaç kez revize edildikten sonra, prostat adenokarsinom derecelendirmesinde aktif olarak kullanılmaktadır. Gleason skoru, en fazla görülen skor ile ikincil görülen skorun toplanması sonucu elde edilir.

2014 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından yeni bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 2). Yeni sınıflamada, morfolojik tanımlamalarda bir takım yenilikler tanımlanmış ve Gleason skorları 1'den 5'e kadar sınıflandırılmıştır. Buradaki amaç, prostat kanseri derecesini diğer kanser dereceleriyle aynı sıralamaya koymak, Gleason skoru (4+3) 7 ve (3+4) 7 ile arasında ki farkı ortaya koymaktır.

Tablo 2: ISUP Sınıflaması

Gleason Skor	ISUP Sınıfı
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 5+3 veya 3+5)	4
9-10	5

Tablo 3: D'Amico risk sınıflaması

Risk	Düşük	Orta	Yüksek	
Özellikler				
PSA	<10 ng/ml ve	10-20 ng/ml veya	>2ng/ml veya	Herhangi
Gleason Skoru	≤6 ve	7 veya	≥8 veya	PSA veya
T Evresi	cT1-T2a	T2b	T2c	Gleason Skoru
				cT3-T4 veya cN ⁺
	Lokalize			Lokal İleri

Prostat kanseri için klinik evrelendirmede PSA , Gleason skoru-ISUP derecelendirmesi ile beraber irdelendikten sonra risk grupları belirlenir. Bu aşamadan sonra tedavi seçeneği bu gruplara göre ele alınır. Prostat kanseri için kullanılan sınıflama genellikle D'Amico risk sınıflamasıdır (Tablo3). Bu sınıflamada ulaşılmak istenen amaç, prostat kanseri evresini, derecesini ve biyokimyasal nüks olasılığını önceden öngörebilmektir.

5.1. T Evrelemesi

Psa ve dijital rektal muayene ile değerlendirilir ancak öznel ve tekrarlanabilirliği düşüktür. Dijital rektal muayene organ sınırlı hastalığı öngörmeye transrektal ultrasonografiden daha değerlidir (27). Radyolojik görüntüleme, tümörün doğru patolojik evrelemesi için yeterince güvenilir değildir ve bu nedenle tek başına kullanılmaları önerilmez.

MpMRI, T3 evresini tespit etmek için yüksek özgüllüğe ancak düşük hassasiyete sahiptir. Bu durum göz önüne alındığında mpMRI düşük riskli hastalarda lokal evreleme için önerilmez (28,29). MRI, %78'lik bir pozitif prediktif değer ve %94'lük bir negatif prediktif değer ile seminal vezikül invazyonunu (evre pT3b hastalığı) tahmin etmede ve bölgesel lenf nodu metastazlarını tahmin etmede bazı faydalar sağlayabilir (30).

5.2. N Evrelemesi

Nodal evreleme tedavi planında herhangi bir değişikliğe yol açacağı düşünüüyorsa yapılmalıdır. Lenf nodu metastazlarının görüntülenmesi, özellikle palpe edilebilen nodülü olan, belirgin PSA yüksekliği (> 20 ng/mL) veya kötü diferansiye hastalığı (Gleason grade 4 veya 5) olmak üzere daha yüksek metastaz riski taşıyan erkekler için gereklidir. Lenf nodu metastazı riski nomogramlar kullanılarak tahmin edilebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile, mikroskobik lenf nodu (LN) invazyonunun saptanması ISUP derecesi <4 , PSA <20 ng/mL veya lokalize hastalığı olan hastalarda $<1\%$ dir (31). Bilgisayarlı tomografi ve MRG duyarlılığı % 40'tan azdır (32). Bu yüzden düşük riskli hastalarda N evrelemesi için BT ve MRG kullanımı önerilmez.

PSMA PET/CT, mpMRI, abdominal kontrastlı BT veya kolin PET/CT ile karşılaştırıldığında LN metastazları için daha yüksek hassasiyete sahiptir. Ancak 5 mm'den küçük LN metastazlarını görüntülemeye yeterli değildir.

5.3. M Evrelemesi

Prostat kanserinin uzak metastazı genellikle kemiklere olduğundan, M evrelendirmesi için yaygın olarak kemik sintigrafisi kullanılır. Kemik sintigrafisi PSA düzeyi, klinik evre ve ISUP derecesinden önemli ölçüde etkilenir. Kemik metastazlarının ortalama % 25'i semptomatiktir. Kemik yoğunluğunun yüzde ellisi tümör ile kaplanmadığı sürece metastaz standart görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyebilir (33)

Kemik sintigrafisi, semptomatik hastalarda PSA düzeyi, ISUP derecesi veya klinik evreden bağımsız olarak yapılmalıdır (34).

Tüm vücut mpMRG, kemik sintigrafisi ve kolin PET-BT'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, kolin PET-BT kemik metastazlarını saptamada daha yüksek özgüllüğe sahip bir yöntemdir.

SPECT, vertebral lezyonlar için kemik sintigrafisinden daha yüksek doğruluğa sahiptir , ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. MR, omurgadaki kemik metastazlarını saptamada sintigrafi ve SPECT'ten üstündür (35).

6. Tedavi

6.1. Konservatif Tedavi

Aktif izlem ve bekle-görü içeren iki ana konservatif yaklaşım arasında ayırım yapmak önemlidir. Aktif izlem, düşük riskli hastalığı ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan genç erkekler için geçerlidir. Hastalar ilerlemeyi erken tespit etme ve gerekirse tedavi planını değiştirme amacıyla düzenli klinik muayeneler, PSA ölçümleri, prostat biyopsileri ve görüntülemeyi içeren önceden tanımlanmış bir programa göre takip edilir. Diğer tarafta, genellikle 10 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalar için bekle gör yöntemi, tedaviyle ilişkili toksisiteyi en aza indirmek için semptomlar ortaya çıktığında palyatif tedavi sunmak amacıyla hastalık izlemesini amaçlar.

Aktif izlem, klinik evre T1-2a, PSA'sı <10ng/ml gleason skoru ≤6, 2 kor altında tutulum ve korun %50 sinden azında tutulumu olan hastalarda uygulanabilir. Takipte yılda 2 kez PSA ölçümü ve digital rektal muayene 1-2 yıllık aralıklarla da prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir (36).

Mahal ve ark. 2019'da yayınladıkları bir çalışmada 2010-2015 yılları arasında prostat kanseri tanısı almış 164760 erkek takip edilmiş. 20879 hastada (% 12,7) aktif izlem-bekle gör yönetimi, 68350'sinde (% 41,5) radyoterapi ve 75531'isinde (% 45,8) radikal prostatektomi yöntemi kullanılmıştır. Düşük riskli lokalize prostat kanseri olan erkekler için aktif izlem veya bekle gör yöntemi 2010'dan 2015'e kadar artmış ve en yaygın yönetim yaklaşımı olmuştur (37).

Scott ve ark. 2015'de yayınladıkları seride ortalama 5 yıllık takip süresine sahip toplam 1.298 erkek takip etmişler. Genel olarak, kansere özgü ve metastazsız hayatta kalma oranları, 10. yılda sırasıyla 99.9 ve 15 yılda % 99.4 olarak tespit edilmiştir (38).

Klotz ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise; 993 hastayı ortalama 6.4 yıl takip etmişler. Çalışmada, 149 (% 15) hastanın kaybedildiği ve 844 (%85) hastanın ise hayatta olduğu bildirilmiştir. Prostat kanserinden 15 ölüm (% 1.5) saptanmış ve 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 98.1 ve % 94.3 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta lokalize prostat kanseri için aktif izlem mümkün ve 15 yıllık zaman diliminde güvenli görünmektedir (39).

Richard PO ve ark. 926 prostat kanserli hastayla yaptıkları çalışmalarında; 374 hastayı aktif izlem ve 552 hastayı ise bekle gör yöntemi ile takip etmişlerdir. Sekiz yıllık takipte kansere özgü sağkalım, aktif izlem için % 94 ve bekle gör için % 89 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, özellikle

aktif izlem hastaları için sekiz yıldaki kansere özgü mortalite % 6 saptanmıştır (40).

Biyopside histolojik ilerleme, Gleason skorun 7 veya üzerinde olması, artan pozitif kor sayısı veya kor tutulum oranında artış, PSA progresyonu özellikle PSA ikiye katlanma zamanının 3 yıldan küçük olması, rektal tuşede veya radyolojik değerlendirmede progresyon izlenmesi, hasta isteği gibi durumlarda aktif izlem sonlandırılmalıdır (19).

6.2. Aktif Tedavi

6.2.1. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi prostat kanseri için uygulanan ilk tedavi yöntemlerindendir ve 1 asra yakın süredir uygulanmaktadır. Radikal prostatektomi için en uygun hasta grubu 10 yıllık yaşam beklentisi olan ve belirgin komorbiditesi olmayan hasta gruplarıdır. Belirgin bir yaş sınırlaması yoktur ama 75 yaş üstü grupta dikkatli karar vermek gerekir. Prostatektomi robotik, açık veya laparoskopik olarak uygulanabilir.

Vernooij RW ve ark. yayınlanmış oldukları 2635 hastalık bir seride; radikal prostatektomi (RP) ve bekle gör (WW) seçenekleri kıyaslanmıştır (41). RP grubunda 1000 erkekte prostat kanserinden 195 ölüme karşılık, WW grubunda 1000 erkekte prostat kanserinden 316 ölüm görülmüştür. RP grubu için 1000 erkek başına 391 hastalık progresyonuna karşılık gelir ve WW grubu için 1000 erkek başına 684 progresyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada, RP'nin metastatik hastalık gelişme riskini azalttığı tespit edilmiştir. Uzun dönem izlemine dayanarak, WW ile karşılaştırıldığında RP lokalize prostat kanseri olan erkeklerde önemli ölçüde iyileşmiş onkolojik sonuçlara neden olduğu ancak aynı zamanda üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon oranlarını da belirgin şekilde artırdığı saptanmıştır.

Yaxley JW ve ark. , 326 prostat kanseri olan hasta grubuyla yaptıkları bir çalışmada; 2010-2014 yılları arasında yapılan laparoskopik RP ve açık RP sonuçlarını kıyaslamışlardır. Üriner fonksiyon skorları cerrahi sonrası 6. haftada radikal retropubik prostatektomi grubu ile robot yardımcı laparoskopik prostatektomi grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği izlenmiştir. Operasyondan 12 hafta sonra radikal retropubik prostatektomi grubu ile robot yardımcı laparoskopik prostatektomi grubu arasında cinsel işlev skorları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Genel itibari ile bu iki cerrahi tekniğin post-operatif 12. haftada benzer fonksiyonel sonuçlar verdiği bildirilmiştir (42).

Cao L ve ark. 2019 da yayınlanan bir araştırma makalesinde; robot destekli radikal prostatektomi (RARP), laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) ile erkeklerde açık radikal prostatektomi (RRP) karşılaştırılmıştır. Meta-analiz, RARP/LRP'nin RRP'den daha fazla ameliyat süresi gerektirdiğini göstermiştir. RARP/LRP, RRP ile karşılaştırıldığında daha

düşük transfüzyon gereksinimi ile sonuçlanmıştır. Meta-analiz, RARP/LRP'nin RRP ile karşılaştırıldığında daha az yatış süresi gerektirdiğini göstermiştir. Kateterizasyon süresinin RRP grubunda daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif 12. ayda RARP ve RRP arasında üriner kontinansa anlamlı bir fark gözlenmediği saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği açısından RARP / LRP ve RRP arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (43).

Sonuç olarak RARP/LRP'nin, önemli ölçüde daha düşük kan kaybı ve transfüzyon oranı, daha kısa hastanede kalma süresi ile sonuçlanmaktadır. RARP/LRP'nin RRP'ye kıyasla güvenli cerrahi yaklaşımlar olduğu desteklenmekle birlikte, ancak herhangi bir cerrahi yaklaşımın üstünlüğü gösterilememiştir.

6.2.2. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), yaklaşık yüzyıldır kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Radyoterapi, gama radyasyon ışınlarının değişik alanlardan direkt olarak prostat ve çevre dokulara verilmesiyle yapılır.

Wallis CJD ve ark. 2015 yılında yaptıkları 118830 hastayı değerlendirdikleri bir metaanaliz sonucunda; cerrahi yerine radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek prostat kanserine bağlı mortalite olduğu gösterilmiştir (44). Petrelli ve ark. 17 farklı çalışmanın genel ve kansere özgü mortalite oranlarının ele alındığı bir çalışmalarında; lokalize ve yüksek riskli prostat kanserli hastalarda, RT ile karşılaştırıldığında RRP ile daha iyi sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir (45).

Wang Z ve ark. 25 ayrı çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde; RT ve RP karşılaştırılmıştır. Genel olarak RP, kansere özgü sağ kalım ve genel sağkalımda RT'den daha fazla sağkalım faydası gösterdiği saptanmıştır. RT'nin daha iyi biyokimyasal nüksüz ve metastazsız sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. RP daha kötü kontinans ve cinsel işlev ile ilişkili bulunurken, bağırsak disfonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği saptanmıştır (46).

Wolff RF ve ark. RT, brakiterapi (BT), EBRT, radikal prostatektomi (RP), aktif izlem, bekle-gör tedavilerini karşılaştıran 136 kontrollü çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu sistematik incelemeye dayanarak, EBRT, BT ve RP'nin hepsi lokalize hastalık için etkili monoterapiler olarak kabul edilebildiğinden, bir tedaviyi diğerine karşı destekleyen güçlü bir kanıt yoktur sonucuna varılmıştır. Daha yüksek EBRT dozları sağkalımla ilgili olumlu sonuçlarla ilişkili gibi görünse de, tekniğe bağlı olarak, gastrointestinal ve genitoüriner toksisite gibi daha olumsuz sonuçlar içerebilirler. BT ve radikal prostatektomi yaşam kalitesi ve biyokimyasal progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırılabilirken, hasta

memnuniyeti ve cinsel fonksiyon açısından sonuçlar BT lehine olduğu bildirilmiştir(47).

Roy S ve ark. ise, 2019 yılında yaptıkları bir çalışmalarında, hipofraksiyone radyoterapi ele alınmıştır. Bir dizi randomize çalışmalar, orta derecede hipofraksiyone radyoterapinin,toksisisiteyi artırmadan geleneksel fraksiyone radyoterapiye kıyasla benzer biyokimyasal kontrol sağladığını göstermektedir. Düşük ve orta risk grubunda ki prostat kanseri hastalarına uygulanan sbtr düşük biyokimyasal nüks ve daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (48).

6.2.3. Brakiterapi (BT)

Brakiterapi; çevre dokular mesane ve rektum korunarak direkt prostat içine bazen de çevre dokuya transrektal ultrasonografi eşliğinde radyoaktif kaynaklar yerleştirilmeye dayanan bir tedavi yöntemidir.

Diğer modalitelere kıyasla, BT'nin bazı nedenlerden dolayı ilgi çekici olmasının nedeni, cerrahiye ve hatta radyoterapiye kıyasla daha düşük bir invazivlik ve toksisite olduğu varsayılması; hastanın normal aktivitelerine daha hızlı dönmesini sağlaması; ve son olarak, daha az maliyet yaratan bir tedavi yöntemi olması sayılabilir.(49).

6.2.4. LDR Brakiterapi

Düşük riskli lokalize PCa (klinik T1c-T2a, Gleason skoru 6, <% 50 çekirdek pozitif, prostat spesifik antijen [PSA] <10 ng / mL) olan hastalar ve düşük hacimli lokalize prostat kanseri (klinik T1c- T2a, Gleason skoru 3+4, PSA <10 ng / mL, <% 33 çekirdek pozitif) kalıcı prostat brakiterapisi için uygundur. 5 ve 10 yıl sonra düşük riskli hastalar için biyokimyasal kontrolün sırasıyla % 71 ila % 93 ve % 65 ila % 85 arasında değiştiği bildirilmiştir (50).

Kuzey Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, lokalize prostat tümörlü 263 hasta incelenmiş ve radikal prostatektomi, LDR-BT (144 Gy) ile karşılaştırılmıştır. Ortalama 5,3 yıllık takipte, iki grubun ulaştığı PSA seviyeleri 0,05 ng / mL ve 0,05 ng / mL ile eşdeğer bulunmuştur (51).

Amerikada yapılan bir seride düşük riskli tümörü olan 282 hasta ele alınmış ve 137'si LDR ile 145'i RT ile tedavi edilmiştir. 5 yıllık takipten sonra, benzer toksisite oranları ve %8 relaps izlendiği bildirilmiştir (52).

6.2.5. HDR Brakiterapi

HDR brakiterapi, EBRT ile destek tedavisi olarak kullanılır ancak HDR brakiterapinin zamanlaması konusunda bir fikir birliği yoktur. Lokalize hastalıkta, düşük gastro-intestinal yan etkilerle mükemmel PSA kontrolü elde edilir (53).

EAU klavuzlarında, düşük riskli PCa ve seçilmiş orta riskli PCa olan hastalarda, daha önce bir transüretral rezeksiyon yoksa ve iyi bir IPSS skoru ve prostat hacmi <50 mL olan hastalarda LDR brakiterapinin önerilebileceğidir.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada, monoterapi olarak HDR-BT ile tedavi edilen 77 hasta incelenmiştir (her 3 haftada bir 15 Gy dozunda üç implant). Yüksek riskli tümörü olan hastalarda hormon replasmanı da uygulanmıştır. Ortalama 57 aylık takip süresinde genel sağkalım, biyokimyasal nüks ve lokal nüks sırasıyla %98.7, 96.7 ve %96.9 olarak belirlenmiştir (54).

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada, monoterapi olarak HDR-BT ile tedavi edilen 351 hastayı incelenmiş (14 günlük aralıklarla 9.5 Gy'lik dört fraksiyon) ve çalışmaya yalnızca düşük riskli tümörü olan hastalar dahil edilerek, hormon replasmanına izin verilmemiştir. 5 yıllık bir takipte, biyokimyasal kontrol ve metastazsız sağkalım sırasıyla % 99 ve % 98 olarak bildirilmiştir (54).

Zhou X ve ark. 2020 de yayınlanan sistemik bir metaanalizlerinde, BT ile HT karşılaştırılmıştır (55). 9.359 hasta dahil olmak üzere toplam 16 kohort çalışması değerlendirilmiştir. Randomize klinik çalışmaların sonuçları, EBRT'nin BT ile kombine edildiğinde EBRT monoterapisine kıyasla, orta ve yüksek riskli prostat kanseri olan hastaların biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir (56).

Prostat BT sadece EBRT'ye kıyasla daha iyi bir terapötik etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda belirgin dozimetrik avantajlara ve daha düşük maliyetlere sahiptir. BT'nin HT ile birleştirilmesinin 5 yıllık ve 10 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarını artırdığını, ancak 5 yıllık genel sağkalım oranlarını artırmadığını göstermiştir (57).

7. Sonuç

Yaşam beklentisi on yılın altında olan hastalarda bekle- gör iyi bir seçenektir. Düşük riskli lokalize prostat kanseri olan erkekler için aktif izlem veya bekle gör yöntemi artmış ve yaygın yönetim yaklaşımı olmuştur. Lokalize prostat kanseri için aktif gözetim mümkün ve 15 yıllık zaman diliminde güvenli görünmektedir.

Robotik cerrahinin, laparoskopik ve açık cerrahiler üzerinde peri-operatif iyileşme ve kısa dönem fonksiyonel sonuçlar açısından bazı avantajları olduğunu gösteren yeni çalışmalar mevcuttur. Fakat onkolojik sonuçlardaki belirsizlik, uzun dönem fonksiyonel ve yaşam kalitesi sonuçları üzerinde kalmaktadır. Bu nedenle, bir cerrahi yaklaşımın diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. RRP,RARP/LRP ile kıyaslandığında; daha fazla kan kaybı, daha fazla yatış süresi ve kateterizasyon süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. RARP ve RRP arasında üriner kontinansa anlamlı bir fark

gözlenmemiştir. Cerrahi sınır pozitifliği açısından RARP/LRP ve RRP arasında anlamlı bir fark yoktur.

Radikal prostatektomi sırasında pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmasının, genel sağkalımla beraber onkolojik sonuçları yeterince iyi olmadığını ortaya koymuştur (58). Uzatılmış LND; internal/eksternal parailiak, obturatuvar lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Bu yaklaşımla hastaların %94'ü doğru bir şekilde evrelendirilmiş olur (59).

Brakiterapi ve radikal prostatektomi yaşam kalitesi ve biyokimyasal progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırılabilirken, hasta memnuniyeti ve cinsel fonksiyon açısından sonuçlar BT lehinedir. Radyoterapi daha iyi biyokimyasal nüksüz ve metastazsız sağkalım ile ilişkili, RRP daha kötü kontinans ve cinsel işlev ile ilişkili, ancak bağırsak disfonksiyonu açısından daha iyi sonuçlara sahiptir. RRP, kansere özgü sağ kalım ve genel sağkalımda RT'den daha fazla sağkalım faydası gösterir.

Referanslar

- 1.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593
- 2.TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 Raporu. Erişim adresi: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
- 3.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136: E359–86
4. Brawley, O. W.: Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*, 30: 195, 2012
- 5.Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997 Sep-Oct;47(5):273-87. doi: 10.3322/canjclin.47.5.273. PMID: 9314822
- 6.Kimura T, Takahashi H, Okayasu M et al. Time trends in histological features of latent prostate cancer in Japan. *J. Urol.* 2016; 195: 1415–20
- 7.Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, Venkateswaran V. Dietary fat and prostate cancer. *J. Urol.* 2004; 171: S19–24

- 8.EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Available from URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
9. Hemminki, K.: Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 30: 143, 2012
- 10.Tortajada JF, Castell JG, Tornero OB, Garcia JAO. Constitutional risk factor in PCa. *Acta Urol Esp*. 2011; 35(5):282-8
11. Dennis, L. K., Dawson, D. V.: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*, 13: 72, 2002
- 12.Tavtigian SV, Simard J, Teng DH et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat. Genet*. 2001; 27: 172–80
- 13.Masuda H, Kagawa M, Kawakami S et al. Body mass index influences prostate cancer risk at biopsy in Japanese men. *Int. J. Urol*. 2013; 20: 701–7
14. YuPeng, L., YuXue, Z., PengFei, L. et al.: Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24: 1086, 2015
15. Moreira, D. M., Aronson, W. J., Terris, M. K. et al.: Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*, 120: 197, 2014
- 16.Huncharek M, Haddock S, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer:A metaanalysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010;100:693–701.)
- 17.Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1452-5.
- 18.Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL *N Engl J Med*. 1991 Apr 25; 324(17):1156-61

19. European Urology Guidelines. Prostate Cancer. N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers (Patient Representative), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel. Available <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
20. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-398.
21. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151 (6):1571-1574.
22. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001; 166:1679-83.
23. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
24. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. 24: 8714.
25. Merrimen, J.L., et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 2009. 182: 485.
26. Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006. 19: 1528.
27. Smith, J.A., Jr., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*, 1997. 157: 902.
28. Wang, L., et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004. 232: 133.
29. D'Amico, A.V., et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2000. 164: 75

30. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ *N Engl J Med*. 1990 Sep 6; 323(10):621-6
31. Flanigan, R.C., et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*, 1996. 48: 428.
32. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491.
33. Technetium-99M polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. Lentle BC, McGowan DG, Dierich HBr *J Urol*. 1974 Oct; 46(5):543-8.)
34. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122.
35. Technetium-99M polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. Lentle BC, McGowan DG, Dierich HBr *J Urol*. 1974 Oct; 46(5):543-8.)
36. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, et al. Wiegel Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, N.J. van Casteren, W. Everaerts, L. Marconi, P. Moldovan. *EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016*; 170-315
37. Mahal BA, Butler S, Franco I, et al. Use of Active Surveillance or Watchful Waiting for Low-Risk Prostate Cancer and Management Trends Across Risk Groups in the United States, 2010-2015. *JAMA*. 2019;321(7):704-706. doi:10.1001/jama.2018.19941
38. Scott E, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3379-85. [Epub 2015 Aug 31]. doi: 10.1200/JCO.2015.62.5764. *Urol Oncol*. 2017;35(3):121-122. doi:10.1016/j.urolonc.2016.12.019
39. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192

40. Richard PO, Timilshina N, Komisarenko M, Martin L, Ahmad A, Alibhai SMH, Hamilton RJ, Kulkarni GS, Finelli A. The long-term outcomes of Gleason grade groups 2 and 3 prostate cancer managed by active surveillance: Results from a large, population-based cohort. *Can Urol Assoc J.* 2020 Jun;14(6):174-181. doi: 10.5489/cuaj.6328. PMID: 31977306
41. Vernooij RW, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KK. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD006590. Published 2020 Jun 4. doi:10.1002/14651858.CD006590.pub3
42. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2017 Apr 8;389(10077):e5]. *Lancet.* 2016;388(10049):1057-1066. doi:10.1016/S0140-6736(16)30592-X
43. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(22):e15770. doi:10.1097/MD.00000000000015770
44. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(1):21-30. doi:10.1016/j.eururo.2015.11.010
45. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12(4):215-224. doi:10.1016/j.clgc.2014.01.010
46. Wang Z, Ni Y, Chen J, et al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):42. Published 2020 Feb 24. doi:10.1186/s12957-020-01824-9
47. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2345-2367. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.019

48. Roy S, Morgan SC. Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: When and for Whom?. *Curr Urol Rep.* 2019;20(9):53. Published 2019 Jul 29. doi:10.1007/s11934-019-0918-0
49. Becerra Bachino V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguiló F, et al.; Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Organoconfinado. [Cost comparison of three treatments for localized prostate cancer in Spain: radical prostatectomy, prostate brachytherapy and external 3D conformal radiotherapy]. *Gac Sanit.* 2011; 25(1):35-43
50. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch MG, De Santis S. 2017. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG üyeleri. Prostat kanseri için kılavuzlar paneli
51. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(4):362-8
52. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(2):517-22.
53. Morris WJ, Tyldesley S., Rodda S., Halperin R., Pai H., McKenzie M. yüksek doz ve orta riskli prostat kanseri için düşük doz oranlı bir brakiterapi artışını doz artırmalı bir dış ışın artışıyla karşılaştıran randomize çalışma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98 : 275-285
54. Kukiela AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer - Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy.* 2015; 14(3):359-65.
55. Tselis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G, Milickovic N, Baltas D, Ratka M, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol.* 2013; 8:115.
56. Zhou X, Jiao D, Dou M, et al. Brachytherapy Combined With or Without Hormone Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol.* 2020;10:169. Published 2020 Feb 19. doi:10.3389/fonc.2020.00169

57. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer
58. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions.
59. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72:84-109
59. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53:118-125.

CHAPTER 30

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Sistin Taşları ve Tedavisi (Özer Baran, Ufuk Bozkurt)

Sistin Taşları ve Tedavisi

Özer Baran¹, Ufuk Bozkurt²

¹Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D,
E-mail: ozerbaran@karabuk.edu.tr

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D,
E-mail: ufukbozkurt992@gmail.com

1. Giriş

Sistinüri, proksimal tübüldeki sistin ve dibazik amino asit taşıyıcısının defektinden kaynaklanan bir hastalıktır. Sistin, ornitin, arginin ve lizin gibi dibazik amino asitlerin yeniden emiliminin bozulmasına bağlı olarak idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Sadece sistinin fizyolojik idrar ph'sında çözünürlüğü düşük olduğundan anormal atılım meydana gelir. Sonuç olarak üriner sistemde tekrarlayan sistin kristalleri ve taş oluşumuna sebep olur (1). Taş oluşumu, amino asit taşınmasının iki alt birimini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Proksimal tübüllerde sistin ve diğer filtrelenmiş dibazik amino asitlerin emiliminde başarısızlıkla sonuçlanır (2).

Sistinüri, metabolizmanın doğuştan gelen patolojilerinden biri olmasına ve birkaç türde tanımlanmış olmasına rağmen, hastalık fenotipik olarak heterojendir ve moleküler temeli tam olarak anlaşılamamıştır (1). Taş oluşumunu azaltmaya yönelik tedavilerin amacı idrardaki sistin konsantrasyonunu düşürmek ve sistin çözünürlüğünü artırmaktır. Sistinürik hastaların optimal tedavisi için multimodal yaklaşım zorunludur. Son yıllarda sistinürinin moleküler temeline ilişkin bilgilerin artışı ve yeni minimal invaziv tedavi modalitelerinin gelişmesi yaklaşımın kişiselleştirilmesini sağlamıştır.

2. Epidemiyoloji

Sistinüri, nadir olsa da, çocuklukta böbrek taşına neden olan diğer kalıtsal bozukluklardan daha yaygındır. Dünya genelinde yaklaşık 7.000 yenidoğanda 1 görülür ve prevalansı 1-5 / 10.000 arasındadır (3). Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, 221 hastanın % 8.1'inde sistin taşı saptanmıştır (4). 200'den fazla hastadan oluşan bir kohort çalışmasında ise, taşların medyan başlangıç yaşı 12 olarak saptanmıştır. Ayrıca daha ileri yaşta başvuranların, genç yaşta başvuranlara göre 24 saatlik idrar çalışmalarında daha düşük süpersaturasyon ve daha yüksek genel idrar hacmine sahip oldukları kaydedilmiştir (5). Sebebi bilinmese de erkeklerin kadınlardan daha çok etkilendiği saptanmıştır. Ayrıca başlangıç yaşı önemli ölçüde değişkenlik göstermiştir. Kadınların % 14'ünde, erkeklerin ise %28'inde 3 yaşından önce

taş oluşumu saptanmıştır (6). 150 aileden 224 hastadan oluşan bir veri tabanında, sistinüri tip A ve B arasında üriner amino asit atılım modellerinde hiçbir klinik farklılık yoktur (7). Hastalığın şiddeti, genetik alt tipler arasında farklılık göstermemektedir (8).

3. Patofizyoloji

Esas olarak jejunumda meydana gelen protein emilimi, proteazlar, peptidazlar, peptit ve amino asit taşıyıcılarının bir kombinasyonu ile gerçekleştirilir. Birlikte proteinlerin % 95'inin emilmesine izin verirler. Dolaşıma geçen amino asitler, normal olarak glomerulus tarafından serbestçe süzülürler ve proksimal tübülde büyük ölçüde yeniden emildikten sonra tüm organlara dağıtılırlar. Normal şartlarda, idrardaki amino asit konsantrasyonu çok düşüktür. Sistinin fraksiyonel atılımı % 0,4'tür. Sistem 2, nötr amino asitler (sistem b0, +) karşılığında katyonik amino asitleri alan bir antiportör olarak karakterize edilen sistin tarafından paylaşılan bazik amino asitler için bir taşıma sistemidir; böbrekte bunlara benzer sistemler tespit edilmiştir. Sistinüri, hem böbrekte hem de bağırsakta katyonik amino asitlerin ve sistin emilimini etkileyen bir hastalıktır. Katyonik amino asitler sistemi b0, + için apikal taşıyıcı oluşturan iki alt birimde (rBAT (SLC3A2) ve b0, + AT (SLC7A9)) oluşan mutasyonlardan kaynaklanır; böylece dibazik amino asitlerin atılımı artar. Sistin atılımı % 100, lizin atılımı % 50 - 80, ornitin % 30-60 ve arginin % 5 - 140 olduğu gösterilmiştir. Taşların oluşumu, proksimal tübülde başarısız yeniden emilim sonucunda idrardaki sistin miktarının doygunluk konsantrasyonunu aşmasından kaynaklanmaktadır. Homozigot sistinürik bireylerde, idrarda günlük 1-2 g sistin atılımı hızla taş oluşumuna neden olabilir (9, 10, 11).

4. Genetik

Sistinürinin kalıtımı karmaşıktır. Bazı hastalarda otozomal resesif kalıtım görülürken, heterozigotlar arasında sistinin idrarla atılımı önemli ölçüde değişebilir ve bazı ailelerde eksik penetrasyonla otozomal dominant kalıtımı düşündüren taşlar görülebilir (13). Geleneksel sınıflandırma kesin olmadığından etkilenen genler SLC3A1 ve SLC7A9'a dayanan yeni bir sınıflandırma yapılmıştır (8).

Sistinüri tip A, kromozom 2'de bulunan SLC3A1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve bu gen renal amino asit taşıyıcısının (rBAT) ağır alt birimini kodlar (14). Kalıtımı otozomal resesif görünmektedir ve penetrasyon yüksektir (15). Etkilenen kişi iki ebeveyninden gelen iki hatalı gen kopyasına sahiptir. Genellikle taşıyıcıların idrarında sistin miktarı normal düzeydedir. Ayrıca ürolitiazis gelişme riski normal popülasyonla aynıdır (14). Bir çalışmada, tip A sıklığı % 45 olarak bulunmuştur (8). Başka

bir çalışmada ise sistinüri tip A sıklığı % 55 saptanmıştır (16). Güneydoğu Avrupalı hastalarla yapılan bir çalışmada SLC3A1'in sıklığı % 64 bulunmuştur (17).

Sistinüri tip B, kromozom 19'da bulunan SLC7A9 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. SLC7A9 geni, renal amino asit taşıyıcısının (b0, + AT) hafif alt birimini kodlar (14). Kalıtım şekli otozomal resesif veya tam olmayan penetrasyonla otozomal dominant görünmektedir (18). Homozigotlar için penetrasyon, tip A'ya benzerdir (15). Taşıyıcıların %86-90'ında idrardaki sistin seviyeleri yüksek saptanmış ve vakaların % 2-18'inde taş oluşumu bildirilmiştir (8, 15). Çalışmalarda B tipi sıklığı % 31, % 53 ve % 56 olarak bulunmuştur (8, 16,19).

% 1,2-4 oranında her iki gende de mutasyon (SLC3A1 + SLC7A9) bulunan hastalar bildirilmiştir. Bu alt grup, sistinüri tip AB olarak adlandırılır (8, 16, 19). Ancak bu paterndeki kişiler taş üretmez (1),

Sistinüri iki delesyon sendromu (2p21 mikrolelesyon sendromu ve hipotoni sistinüri sendromu) ile ilişkilidir. Bu hastalarda SLC3A1 geni ile birlikte bir veya daha fazla komşu genin de silindiği büyük DNA delesyonları mevcuttur. Her sendromun ciddiyeti etkilenen genlerin sayısına bağlıdır (14, 15).

SLC3A1 geninde 160, SLC7A9 geninde 116 mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonların çoğu nokta mutasyonlardır. Ancak ekleme mutasyonları, delesyonlar, duplikasyonlar da bildirilmiştir. Mutasyonların prevalansı etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir (14, 17). Çoğu çalışmada SCLC7A9 ve SLC3A1'deki mutasyonların tespit oranları % 100'e ulaşmamaktadır (8, 16, 17,20). Bu nedenle, başka genlerdeki mutasyonların da sistinüri ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (16, 17, 20). Renal amino asit taşımasının karmaşıklığından, sistinüri etiyolojisinde başka genlerin ve modifiye edici faktörlerin de etkili olduğu varsayılmaktadır (1). SLC3A1 veya SLC7A9 homozigot mutasyonlu hastaların yaklaşık % 94'ünde böbrek taşı görülmesine rağmen, böbrek taşı oluşumunun başlama yaşını tahmin etmek zordur ve çok fazla aile içi değişkenlik gösterir (19). Heterozigot SLC7A9 mutasyonu taşıyıcılarında üriner atılım değişkendir. Bu nedenle klinik seyri ön görmek zordur. SLC3A1 heterozigotlarının çoğu anormal amino asidüri fenotipi göstermez (14).Sistinürik hastalarda taş oluşumuna neden olan ek faktörler de saptanmıştır. Sistin taşı hastalarının %19'unda hiperkalsiüri, %22'sinde hiperürükozüri ve %44'ünde hipositratüri saptanmıştır. Bu durum sistin taşıyla beraber kalsiyum veya miks taşların da varlığını gösterebilir (12).

4. Tanı

Diğer taş oluşturan etkenler gibi, sistinüride de renal kolik ve hematüri gibi semptomlar görülür. Bununla birlikte, sistinüri hastalarında staghorn taş

içeren non-fonksiyone böbrek saptanması üzerine nefrektomi geçirme olasılığı yaklaşık 5 kat daha fazla saptanmıştır (21). Tekrarlayan, büyük veya bilateral taşlı 30 yaşından küçük hastalarda ve ailesinde taş hastalığı olan hastalarda sistinüriden şüphelenilmelidir. Lazer litotripsi sırasında kükürt kokusu fark edilirse de sistinüriden şüphelenilmelidir. Teşhis öncelikle taş analizi ve/veya 24 saatlik kantitatif idrar analizi ile konur. Genotipleme rutin olarak yapılmamaktadır (22).

Genel olarak ürolitiyazisin, kronik böbrek hastalığı gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir. Ancak taş tipi ve hastalığın şiddetine bağlı olarak önemli değişkenlik gösterebilir (23). Sistinürik hastaların % 5-17'sinde böbrek yetmezliği saptanmıştır (21, 24). Homozigotların diğer ürolitiyazis hastalarına göre daha yüksek serum kreatinine sahip olduğu bildirilmiştir (21). Son dönem böbrek yetmezliği % 5'ten az hastada görülür (25). Popülasyon temelli bir çalışmada, taş hastalarının diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ayarlandıktan sonra bile son dönem böbrek hastalığı gelişme riski 2.4 kat daha yüksek bulunmuştur. Sistinürlü çocuklarda nefrolitiazise neden olan diğer kalıtsal metabolik hastalıkların aksine, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği sık görülmez (26). Ancak yetişkin sistin taşı hastalarında belirgin şekilde azalmış kreatinin klirensi izlenmesi, diğer tipteki taş hastalarından daha fazla kronik böbrek hastalığı riskine sahip olduğunu göstermiştir (21). Sistin taşı hastalarına yapılan bir anket çalışmasında, yaşam kalitesi sistin dışı taş hastalarına göre daha düşük saptanmıştır. Bu durum yüksek nüks oranına bağlanmıştır (27). Bellini kanallarında biriken sistin kristalleri renal parankim hasarına neden olur. Böbrek fonksiyonunu korumak için buna engel olmak amacıyla daha agresif ve erken tedavi önerilmektedir (28).

4.1 Laboratuvar

Sabah idrarının mikroskopik değerlendirmesi, sistinürik hastaların % 25'inde patognomonik hegzagonal sistin kristallerini ortaya çıkarabilir (29, 30, 31). Normal sistin atılımı 30 mg / gün (0.13 mmol / gün) iken, sodyum nitroprusid 75 mg / L'den fazlasını tespit eder. Sistinüri hastalarında genellikle 400 mg / gün'den (1.7 mmol / gün) fazla sistin atılımı mevcuttur. Siyanür nitroprusit kolorimetrik testi, %72 duyarlılık ve %95 özgüllük oranına sahiptir. Siyanür ve sistin arasındaki etkileşim yoluyla oluşan sülfhidril grupları nitroprusit ile reaksiyona girdiğinde mor renk değişimi gösterir (32,33). Test homosistinüri, Fanconi sendromu olan hastalarda ve ampisilin veya sülfä içeren ilaçlar alan hastalarda (32, 33) yanlış pozitif ve ayrıca heterozigot sistinüri taşıyıcılarında da pozitif olabilir.

4.2 Taş Analizi

Sistin taşları homojen, mumsu, sarı taşlardır. Lazer ile parçalandıklarında kükürt benzeri bir koku duyulur. Taş kompozisyonu analiz edilmelidir (34). Vakaların %80'inde saf sistin taşları görülmesine rağmen sistin ve kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat veya magnezyum amonyum kalsiyum fosfat karışımları da tarif edilmiştir (35).

4.3 Görüntüleme

Sistin taşları zayıf radyoopaktır. Bu nedenle küçük taşları direkt üriner sistem grafisinde ayırt etmek zor olabilir. Ancak taşın boyutu arttıkça homojen, radyopak görünebilirler (36).

Bilgisayarlı tomografi (BT), sistin taşlarının tanımlanmasında kullanılabilir. Ancak sistin taşının HU değeri değişkenlik gösterir. Yapılan bir çalışmada hastaların % 80'inde HU <550 (424 ± 106 HU), % 20'sinde HU > 850 (972 ± 134 HU) saptanmıştır (37). Daha yeni araştırmalar, farklı taş türlerini tanımlayan çift enerjili bilgisayarlı tomografiye odaklanmıştır (38). Ancak BT taramasından elde edilen bilgilerin böbrek taşlarının bileşimini kesin olarak tanımlamak için yetersiz görüldüğü sonucuna varılmıştır (39).

Şiddetli seyreden hastalar her 3 ayda bir görüntüleme ile takip edilmelidir. Sık nüks izlenen hastaları fazla radyasyondan korumak için ultrasonografi ile takip idealdir. Minimum taş aktivitesi olan veya hiç olmayan hastalar 6 ayda bir takip edilmelidir (24). Ultrasonografi renal atrofi ve hidronefrozu saptamada ve büyük taşları tespit etmede oldukça hassastır. Bununla birlikte, semptomatik hastalarda cerrahi müdahale için BT gerekebilir.

5. Tedavi

Sistinüri, doğuştan gelen ve hayat boyu süren metabolik hastalıktır. Bu nedenle tedavisi de ömür boyu sürmelidir. Hidrasyon, diyet, üriner alkalizasyon ve sistin bağlayıcı tiyol ilaçları ile idrardaki sistinin seyreltilebilir. Gerektiğinde cerrahi girişim yapılabilir.

5.1 Hidrasyon

Diğer tüm nefrolitiazis tiplerinde olduğu gibi sistin taşı olan hastalarda fazla sıvı alımı önemlidir. Hidrasyon veya hiperdiürez, sistinüride 50 yıldan uzun süredir bilinen ve en eski koruyucu yöntemdir (40, 41). Amaç, sistinin idrardaki konsantrasyonunu çözünürlük sınırının (250 mg / L veya 1 mmol / L) altına indirmektir (11). Yapılan bir çalışmada yüksek sıvı alımı, alkalizasyon ve ikinci sıra tiyollerin kombinasyonu ile tedavi edilen

hastaların yarısından fazlasında cerrahi girişim ihtiyacının azaldığı görülmüştür. Ancak hiperdiürez ile zayıf uyumlu hastalarda nüks riski saptanmıştır. Tiyol türevlerinin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, terapötik başarı için günlük idrar hacminin 3 l'den fazla tutulması şarttır (42). Egzersiz, ateş veya sıcak hava nedeniyle yoğun terleme dönemlerinde sıvı alımı daha da artırılmalıdır. Bikarbonat açısından zengin ve sodyum açısından düşük (1500 mg HCO_3^- / L, maksimum 500 mg sodyum / L) maden suyu gibi alkali içecekler önerilir. Meyve suları ve sitrik asit içeren bitki çayı şeklinde sıvı alımı da sitratın bikarbonata dönüşmesi ile idrarın alkalileşmesine neden olabilir ve böylece sistin çözünürlüğünü artırabilir (43,44).

5.2 Diet

Proksimal tübülde sistinin tübüler reabsorbsiyonu, sodyumdan bağımsız bir taşıyıcı aracılığıyla gerçekleşmesine rağmen, sistin atılımı diyetteki sodyumun azaltılmasıyla azaltılabilir (45,46). Bu etkinin fizyolojisi bilinmese de tuz alımını günde yaklaşık 2 gr ile sınırlandırılması önerilir. Hayvansal protein alımının 1 g / kg vücut ağırlığına düşürülmesi de sistin ve onun öncüsü metiyonin alımının azaltılması, sistin atılımındaki azalma ile ilişkisi nedeniyle faydalı olabilir (47).

İdrar sistininin diyet kaynağı, amino asit metiyonindir. Sistin atılımını azaltmanın bir yolu, yumurta, balık, tavuk, sığır eti ve domuz eti gibi daha az hayvansal protein ve ayrıca buğday ve bazı kabuklu yemişler ve tohumlar tüketerek metiyonin alımını en aza indirmektir. Bu aynı zamanda hayvansal proteinin parçalanmasından kaynaklanan asidotik etkileri de azaltacak ve böylece idrar pH'sını artıracaktır (48). Kısa süreli düşük hayvansal protein diyetinin idrar sistin atılımını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (47). Bununla birlikte, protein kısıtlı bir diyetin taş rekürrensi üzerindeki etkisi henüz kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Ek olarak, hayvansal protein alımının azaltılması idrar pH'sında bir artışa ve idrar pH'sının 7'den büyük olması için gereken sitrat miktarında bir azalmaya yol açar (49). Protein ve tuz kısıtlamasının daha az sistin atılımına yol açtığına dair kanıtlara rağmen, bu reçetelerin sistin taşlarının oluşumunu azalttığını gösteren uzun vadeli çalışma yoktur.

5.3 Alkali Tedavisi

Sadece hiperhidrasyon ile nüks izlenmeyen hasta sayısı azdır. Bu nedenle alkali takviyesi birinci basamak tedavide oral alkali takviyesi yer alır. Sodyum bikarbonat, sodyum sitrat, magnezyum sitrat ve potasyum sitrat kullanılabilir ancak sodyum üriner sistin atılımını arttırdığı için potasyum sitrat tercih edilir (50). GFR azalmadığı sürece hiperkalemi görülmez.

Takviyelerin yemeklerden sonra alınması, dispepsi riskini azaltır (1). Normal dozlar günde 60-80 mEq'tir. Ancak İdrar pH'sı 7.0-7.5'e ulaşmak ve bunu sürdürmek için doz titre edilmelidir. İdrar pH> 7.5 olduğunda kalsiyum fosfat taşı oluşma riski vardır (22).

Asetazolamid idrar pH'sını arttırmak için önerilmesine rağmen, sitrattan üstün olduğu gösterilmemiştir. Ek olarak kemik mineral yoğunluğunu etkilemesi ve metabolik asidoz riski olması nedeniyle, idrar pH'sını yükseltmek için ideal bir ilaç değildir (51).

5.4 Tiyoller

Hiperhidrasyona, idrarda alkalileşmeye ve protein ve tuz kısıtlamasına dirençli hastalarda sistin bağlayan tiyoller kullanılır. Bu ilaçlar D-penisilamin, alfa-merkaptopropiyonilglisin (tiopronin) ve kaptoprildir. Tiyoller, sistin ile birleşerek çözünürlüğü daha yüksek ilaç-sistein kompleksi oluşturan bir sülfhidril grubu içeren organosülfür bileşikleridir. Sistein-penisilamin kompleksinin çözünürlüğü, sistinden 50 kat daha yüksektir (52). Ancak yapılan bir çalışmada, d-penisilamin ile tedavi edilen hastaların % 69'unun, tiopronin kullananların ise % 31'inin, advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviye devam etmediği saptanmıştır (53).

Tiopronin % 30 daha yüksek çözünme kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda daha az yan etkiye sahip olduğundan tiopronin her zaman birinci seçenektir. Bir çalışmada, tioproninin daha önce D-penisilamin ile tedavi edilen hastalarda taş oluşum oranını % 81 ve tedavi almamış hastalarda ise % 94 azalttığı gösterilmiştir (53).

D-penisilamin, tiopronin kullanırken yan etki görülen ve uzun süre kullananlar için ayrılmıştır. Düşük dozlarla başlanırsa istenmeyen olaylar sınırlandırılabilir. Karaciğer enzimlerinin takibi, tam kan sayımı ve idrarda protein atılımı 4-6 aylık aralıklarla yapılmalıdır (1). B6 vitamini eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle, uzun süreli D-penisilamin tedavisi alanlarda B6 takviyesi düşünülmelidir. Renal toksisite, reversible hematoproteüriye neden olabilir. Bu durum membranöz glomerülopatiyeye bağlı nefrotik sendroma neden olacak kadar şiddetli olabilir. Ek olarak ANCA ile ilişkili kresentrik glomerülofritler ve Goodpasture benzeri sendrom görülebilir. Renal olmayan yan etkiler arasında alveolit, gastrointestinal bozukluklar, miyopati, miyelopati, tiroidit, tat duyusu kaybı ve çeşitli otoimmün ve otoimmün olmayan kutanöz etkiler görülebilir (54).

Tiyol içeren bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptoprilin sistin çözünürlüğünü yaklaşık 200 kat arttırdığı gösterilmiştir (55). Bununla birlikte, kaptoprilin idrarla atılımı, sistin çözünürlüğünde anlamlı değişikliklere neden olmak için yeterli olmayabilir (45). Diğer tiyollere tolerans göstermeyenlerde, kaptoprilin yan etki profili daha iyi olduğu için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir.

5.5 Cerrahi Tedavi

Tıbbi tedaviye rağmen, sistinürik hastalar cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulabilir. Yapılan bir çalışmada randevulara gitme ve tedaviye uyumlu olan hastalarda, yıllık cerrahi girişim sayısı azalmıştır (56). Sistin taşlarına yönelik cerrahi teknikler, diğer taşlarda kullanılanlarla aynıdır. Tedavi yöntemleri arasında kemoliz, şok dalgası litotripsi (SWL), üreterorenoskopik taş tedavisi (URS), perkütan nefrolitotomi (PNL) ve açık veya laparoskopik cerrahi yer alır.

Sistin, idrar pH'sının fizyolojik aralığında çözünmez. Ph 7.0'ı aştığında sistin çözünürlüğü önemli derecede artar (57). Sistin taşları, yüksek alkali solüsyon THAM (tris-hidroksimetil-amminometan) veya şelatlama solüsyonu asetilsistein ile veya ikisinin karışımıyla sinerjistik bir etki yaratarak çözünebilir (58, 59). Kemolitik ajanlar kullanılırken profilaktik antibiyotikler uygulanmalıdır. Ayrıca septik veya ajana özgü toksik komplikasyonlara ve serum kimyasında değişikliklere neden olabilecek piyelovenöz ve piyelolenfatik geri akışı önlemek için pelvis içi basınç izlenmelidir. Kemoliz tek başına tercih edildiğinde uzun süreli irrigasyon gerekeceğinden genellikle SWL, PNL veya URS'den sonra kalan fragmanlar için kullanılır (57, 58, 60).

Sistin taşı genellikle SWL'ye dirençli olarak kabul edilir. Morfolojik olarak farklı iki tipte sistin taşlarının mevcut olduğu ve "pürüzlü" morfolojiye sahip taşların şok dalgaları ile "pürüzsüz" morfolojiye sahip taşlardan daha kolay parçalandığı uzun zamandır bilinmektedir (61). Oral tiyol tedavisinin taşların kırılma gücünü arttırdığı ve dolayısıyla SWL için daha uygun olabileceği öne sürülmüştür (31, 62).

Üreterorenoskopi üreteral ve pelvikaliseal taşlar için uygun bir tedavi seçeneğidir (20, 63). Hastalar birden fazla müdahaleyi kabul ederse, 2 cm'den büyük taşlar bile güvenli bir şekilde tedavi edilebilir (64). Sistinürik hastalarda genellikle birden fazla nöks görülür. Bu nedenle üreteral darlık gelişimi riski çok yüksektir (65). Üreteral erişim kılıfı kullanılacaksa, üreter hasarı riskini azaltmak için üreterorenoskopun geçişine izin veren en küçük boyut kullanılmalıdır (66). Ayrıca, postoperatif olarak JJ kateter düşünülüyorsa, kalsifikasyon riskini ve morbiditesini azaltmak için kısa süre sonra çekilmelidir. Stent 1-3 gün sonra çekilebilir (20).

PNL 2 cm'den büyük olan veya staghorn taşlar için, en yüksek taşsızlık oranına sahip cerrahi tedavi yöntemidir (67). Çok karmaşık taşlarda, PNL'yi fleksible üreterorenoskopi ile birleştiren kombine yaklaşım (ECIRS), sıklıkla tekrarlayan girişimlere ihtiyaç duyan bu hasta grubunda çoklu girişlerin morbiditesini önlemek için en iyi çözüm olabilir (68). Ek olarak, PNL sonrası rezidüel taşlara SWL ve/veya kemoliz ile tam bir taşsızlık sağlamak için gerekebilir. Bu erken rekürrensi önlemek için çok önemlidir (35). Yeni mini-PNL tiplerinin dış çapları daha küçük olduğu için, sistinürik hastalarda perkütan cerrahinin komplikasyonlarını da azalttığı gösterilmiştir (69).

6. Sonuç

Cerrahi ekipman ve tekniklerdeki iyileştirmeler, BT teknolojisindeki gelişmeler, sistin taşlarında daha az invazif tedavi yapılmasına izin vermiştir. Multimodal yaklaşımın hidrasyon ve medikal tedaviye uyumu artırdığı ve invaziv tedavi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Hem taşın hem de cerrahi girişimlerin sebep olduğu böbrek hasarını en aza indirmek için erken tanı ve yakın takip gerekir. Hastalığın patofizyolojisi ve moleküler-genetik temelini daha iyi anlaşılmasıyla ve yeni tedavi yöntemleri ile hastalığın yönetimi gelişecektir. Bu şekilde sistinüri hastaları için daha iyi prognoz sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Fattah H, Hambaroush Y, Goldfarb DS. Cystine nephrolithiasis. *Transl Androl Urol.* 2014;3(3):228-233. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.04
2. Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, Palacin M (2010) Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 6:424-434
3. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:220100;09/12/2012. World Wide Web URL:<http://omim.org/>
4. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68: 241-248. CrossRef PubMed
5. Lambert EH, Asplin JR, Herrell SD, Miller NL. Analysis of 24-hour urine parameters as it relates to age of onset of cystine stone formation. *J Endourol.* 2010; 24: 1179-1182. CrossRef PubMed
6. Harnevik L, Fjellstedt E, Molbaek A, et al. Mutation analysis of SLC7A9 in cystinuria patients in Sweden. *Genet Test* 2003;7:13-20.
7. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547-53.
8. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jimenez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palacín M, Rizzoni G. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2547-2553. CrossRef PubMed
9. Pierides AM, Deltas CC. Clinical aspects of cystinuria. *Contrib Nephrol.* 1997; 122: 167-172. CrossRef PubMed

10. Bröer S. Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. *Physiology (Bethesda)*. 2008; 23: 95-103. CrossRef PubMed
11. Sakhaee K, Sutton RAL. Pathogenesis and medical management of cystinuria. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds). *Kidney stones medical and surgical management*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996. p. 1007-1017.
12. Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY. The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol*. 1989 Apr;141(4):819-21. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41019-6. PMID: 2926871.
13. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number: 104614 and 604144. <http://omim.org/entry/220100>. Accessed 30 April 2015
14. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K (2012) Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis* 7:19
15. Eggermann T, Zerres K, Nunes V, Font-Llitjós M, Bisceglia L, Chatzikyriakidou A, dello Strologo L, Pras E, Creemers J, Palacin M (2012) Clinical utility gene card for: cystinuria. *Eur J Hum Genet* 20(2). doi:10.1038/ejhg.2011.163
16. Wong KA, Mein R, Wass M, Flinter F, Pardy C, Bultitude M, Thomas K (2015) The genetic diversity of Cystinuria in a UK population of patients. *BJU Int* 116(1):109–116. doi:10.1111/bju.12894
17. Popovska-Jankovic K, Tasic V, Bogdanovic R, Miljkovic P, Golubovic E, Soyulu A, Saraga M, Pavicevic S, Baskin E, Akil I, Gregoric A, Lilova M, Topaloglu R, Sukarova Stefanovska E, Plaseska-Karanfilska D (2013) Molecular characterization of cystinuria in south-eastern European countries. *Urolithiasis* 41:21–30. doi:10.1111/bju.12894
18. Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, De Bonis P, Mota M, Dias C, Rodrigues-Santos P, Fortuna AM, Quelhas D, Lacerda L, Bisceglia L, Cardoso ML (2012) Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet* 81:47–55
19. Font-Llitjós M, Jiménez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacín M, Nunes V (2005) New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 42:58–68

20. Thomas K, Wong K, Withington J, Bultitude M, Doherty A (2014) Cystinuria—a urologist’s perspective. *Nat Rev Urol* 11:270–277
21. Assimos DG, Leslie SW, Ng C, et al. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol* 2002;168:27–30.
22. Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis*. 2016 Feb;44(1):65–76. doi: 10.1007/s00240-015-0841-x. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26614112.
23. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 2069–2075. CrossRef PubMed
24. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG (2007) Management of cystinuria. *Urol Clin North Am* 34:347–362
25. Lindell A, Denneberg T, Granerus G (1997) Studies on renal function in patients with cystinuria. *Nephron* 77:76–85
26. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara- Lasic L, Anglani F, Milliner DS, Palsson R. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 1923–1942. CrossRef PubMed
27. Modersitzki F, Pizzi L, Grasso M, Goldfarb DS. Health-related quality of life (HRQoL) in cystine compared with non-cystine stone formers. *Urolithiasis*. 2014; 42: 53–60. CrossRef PubMed
28. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Shao Y, Matlaga BR, Kim SC, Bledsoe SB, Sommer AJ, Grynpas M, Phillips CL, Worcester EM (2006) Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 69:2227–2235
29. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P (2005) Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 20:19–24
30. Thomas JC, DeMarco RT, Donohoe JM, Adams MC, Brock JW, Pope JC (2005) Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol* 174:1072–1074
31. Saravakos P, Kokkinou V, Giannatos E (2014) Cystinuria: current diagnosis and management. *Urology* 83:693–699
32. Finocchiaro R, D’Eufemia P, Celli M, Zaccagnini M, Viozzi L, Troiani P, Mannarino O, Giardini O (1998) Usefulness of cyanide-

- nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res* 26:401–405
33. Nakagawa Y, Coe FL (1999) A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta* 289:57–68
 34. Berman LB. Urinary hexagons. *JAMA*. 1974; 229: 827 CrossRef PubMed
 35. Tiselius HG (2010) New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol* 20:169–173
 36. Brown RC, Loening SA, Ehrhardt JC, Hawtrey CE. Cystine calculi are radiopaque. *AJR Am J Roentgenol*. 1980; 135: 565-567. CrossRef PubMed
 37. Patel SR, Wagner LE, Lubner MG, Nakada SY (2014) Radiopacity and hounsfield attenuation of cystine urolithiasis: case series and review of the literature. *J Endourol* 28:472–475
 38. Eliahou R, Hidas G, Duvdevani M, Sosna J. Determination of renal stone composition with dualenergy computed tomography: an emerging application. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010; 31: 315-320. CrossRef PubMed
 39. Grosjean R, Daudon M, Chammas MF Jr, Claudon M, Eschwege P, Felblinger J, Hubert J. Pitfalls in urinary stone identification using CT attenuation values: are we getting the same information on different scanner models? *Eur J Radiol*. 2013; 82: 1201-1206. CrossRef PubMed
 40. Dent CE, Senior B (1955) Studies on the treatment of cystinuria. *Br J Urol* 27:317–332
 41. Dent CE, Friedman M, Green H, Watson LC (1965) Treatment of cystinuria. *Br Med J* 1:403–408
 42. Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P (2000) Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 163:1419–1423
 43. Sakhaee K (1994) Cystinuria: pathogenesis and treatment. *Miner Electrolyte Metab* 20:414–423
 44. Chow GK, Streem SB (1996) Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 156:1576–1578

45. Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. *Kidney Int* 2006;69:1041-7.
46. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, et al. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986;315:1120-3.
47. Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM (1984) The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 22:273–278
48. Bihl G, Meyers A (2001) Recurrent renal stone disease advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 358:651–656
49. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004;66:2402-10.
50. Lindell A, Denneberg T, Edholm E, Jeppsson JO (1995) The effect of sodium intake on cystinuria with and without tiopronin treatment. *Nephron* 71:407–415
51. Sterrett SP, Penniston KL, Wolf JS Jr, et al. Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. *Urology* 2008;72:278-81.
52. Lotz M, Bartter FC. Stone dissolution with D-penicillamine in cystinuria. *Br Med J* 1965;2:1408-9.
53. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV (1986) Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 136:1003–1008
54. Ishak R, Abbas O. Penicillamine revisited: historic overview and review of the clinical uses and cutaneous adverse effects. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14: 223-233. CrossRef PubMed
55. Sloan JA, Izzo JL (1987) Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 147:1409–1412
56. Pareek G, Steele TH, Nakada SY. Urological intervention in patients with cystinuria is decreased with medical compliance. *J Urol.* 2005; 174: 2250-2252. CrossRef PubMed
57. Elkoushy MA, Violette PD, Andonian S (2012) Percutaneous instillation of chemolytic, chemotherapeutic, and antifungal agents. In: Smith AD, Badlani GH, Preminger GM, Kavoussi LR (eds) *Smith's Textbook of Endourology*, 3rd edn. Blackwell Publishing Ltd

58. Ng CS, Stroom SB (1999) Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 13:647–651
59. Hesse A, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B (2009) Cystine stones. In: (eds) *Urinary Stones. Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence.*, 3rd edn. S. Karger AG, Basel
60. Ahlstrand C, Tiselius HG (1993) Treatment of cystine urolithiasis by a combination of extracorporeal shock wave lithotripsy and chemolysis. *J Stone Dis* 5:32–38
61. Bhatta KM, Prien EL, Dretler SP (1989) Cystine calculi—rough and smooth: a new clinical distinction. *J Urol* 142:937–940
62. Kachel TA, Vijan SR, Dretler SP (1991) Endourological experience with cystine calculi and a treatment algorithm. *J Urol* 145:25–28
63. Biyani C, Cartledge JJ (2006) Cystinuria—diagnosis and management. *EAU-EBU Updates Series* 4:175–183
64. Cohen J, Cohen S, Grasso M (2013) Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. *BJU Int* 111:E127–E131
65. Traxer O, Thomas A (2013) Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol* 189:580–584
66. Al-Qahtani SM, Letendre J, Thomas A, Natalin R, Saussez T, Traxer O (2014) Which ureteral access sheath is compatible with your flexible ureteroscope. *J Endourol* 28:286–290
67. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS, AUA NGP (2005) Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 173:1991–2000
68. Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M, Grande S, Poggio M, Scarpa RM (2008) Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 54:1393–1403
69. Ganpule AP, Bhattu AS, Desai M (2015) PCNL in the twentyfirst century: role of microperc, miniperc, and ultraminiperc. *World J Urol* 33:235–240

CHAPTER 31

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Covid-19 Pandemisi ve Kalp Hastalıkları (Ali Duygu, Uğur
Küçük)**

Covid-19 Pandemisi ve Kalp Hastalıkları

Ali Duygu¹, Uğur Küçük²

¹Bursa Yenişehir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji bölümü,
E-mail: ali.duygu1989@gmail.com

²Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Kardiyoloji Anabilim Dalı
E-mail: drugurkucuk@hotmail.com

1. Giriş

Covid-19 hastalarında ölümcül vakalar yaşlı bireyler ve komorbiditeler varlığında önemli ölçüde daha yaygındır. Yapılan bir çalışmada en yaygın ölüm nedeni hipertansiyonun (HT) ardından diyabet ve koroner arter hastalığı (KAH) olarak bildirilmiştir (1). Özgeçmişinde kalp hastalığı olan COVID-19 hastaları kalp krizi geçirebilir veya kalp yetmezliği gelişebilir. Bunun nedeni, şiddetli viral hastalık ve kalp üzerindeki artan talep, solunum semptomları, miyokardit ve tromboz oluşumuna artış eğilimi nedeniyle düşük oksijen seviyeleri ile birleşen artan kalp hızıdır (2). Bu kardiyak problemlere ek olarak miyokardit sıklıkla gözlenen bir klinik durumdur. İtalya'dan retrospektif bir vaka serisinde, yaşa bakılmaksızın yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk edilen COVID-19 hastaları arasında en yaygın ölüm nedeni hipertansiyondu. Hipertansiyonun küresel prevalansı %49 olup, ardından kardiyovasküler hastalıklar (KVH) %2 ve hiperkolesterolemi %18 oranında izlenmektedir (3). Ayrıca, yoğun bakımda ölen kritik hastalarda hipertansiyon prevalansı, YBÜ'den taburcu edilen kişilere göre daha yüksekti. COVID-19 enfeksiyonu hem kardiyak hastalıklara yol açmakta hem de kardiyak hastalıkları bulunanlarda mortaliteyi artırmaktadır.

2. Covid-19 Pandemisinde Kardiyovasküler hastalıklara genel bakış

2.1. Koroner arter hastalıkları

KAH, COVID-19 hastaları arasında vakaların %2,5 ila %10'u arasında değişen yaygın bir durumdur (4). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından bildirilen 72314 COVID-19 vakası arasında, önceden KVH'ı olan hastalarda vaka ölüm oranı %2,3'ten %10,5'e yükseldi (5). 1252 hastanın incelendiği bir çalışmada 124 hastanın bilinen KAH öyküsü mevcuttu. KAH öyküsü olan COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölümün daha çok olduğu görüldü (6). COVID-19 ve KAH ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada retrospektif olarak 4 farklı merkezden toplanan vakalar kronik koroner sendrom (KKS) olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. 674

hastanın alındığı çalışmada 112'sinin KKS geçmişi bulunmakta idi. KKS olan grupta hastane içi ölüm oranı 3 kat daha fazla idi (7). COVID-19'un kardiyovasküler sistemi doğrudan ve dolaylı olarak etkilemesi, akut koroner sendrom (AKS), miyokardit ve elektriksel kalp hastalığına neden olması veya katkıda bulunması muhtemeldir. KAH olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölümlerin KAH'a ne ölçüde atfedilebileceği net değildir. Mekanik olarak, KAH olan hastalarda daha şiddetli bir COVID-19 seyrinin altında yatan patofizyolojik süreçler, trombosit aktivasyonunu, endotel disfonksiyonunu ve protrombotik ortamı destekleyen herhangi bir viral enfeksiyonda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olabilir.

Akut miyokard hasarı, COVID-19'da en sık tanımlanan kardiyovasküler komplikasyonudur (8). İnsidansı değişkenlik göstermekle birlikte, akut kardiyak hasarın COVID19 hastalarında güçlü bir negatif prognostik belirteç olduğu sürekli olarak gösterilmiştir (5,6). HRCT ile koroner kalsiyum skoru kullanılarak COVID-19 hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada yüksek (>400) ve düşük-orta (<400) koroner kalsiyum skorlu hastalarda hastane içi mortalite ve YBÜ yatışı içeren bir bileşik son nokta değerlendirildi. Koroner kalsiyum skoru yüksek olan hastalarda hastane içi mortalite ve yoğun bakıma yatış oranı %75 iken, düşük-orta olan hasta grubunda %20 olarak gözlemlendi. Ayrıca hayatta kalan hastalarda troponin değerleri ölen hastalara göre daha düşük izlendi (9). Bilinen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarında, ST yükselmeli miyokard enfarktüsünün (MI) tanı ve tedavisine, olmayanlara benzer şekilde yaklaşılmalıdır. Bazen, birincil perkütan koroner müdahaleye göre fibrinolitik tedavinin kullanımını serbestleştirmek mantıklıdır.

2.1. Hipertansiyon

American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) tarafından sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 130 veya diyastolik BP (DKB) ≥ 80 mm olarak tanımlanan hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla ilişkili birincil değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Wuhan, Lombardy, ve New York City dahil COVID-19 sıcak noktalarından gelen ilk raporlar, ağır hasta, hastaneye kaldırılan COVID-19 hastaları arasında daha yüksek hipertansiyon oranları tespit etti ve ciddi solunum komplikasyonları nedeniyle solunum desteği ihtiyacıyla ilişkili en yaygın komorbiditelerden biri olduğunu belirtti (10). COVID-19 hastalığının şiddeti, daha yüksek HT prevalansına sahip yaşlı popülasyona doğru eğilir. Hastaların %29,5'inin HT öyküsü mevcut olan 2877 COVID-19 hastasının alındığı bir çalışmada HT olmayan hastalarla karşılaştırıldığında mortalite oranı HT grubunda %4 iken HT olmayan grupta %1,1 idi. Çalışmada ek risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, yine HT grubu, olmayan gruba kıyasla mortalite riskinde iki kat artışla ilişkiliydi. HT olan hastalarda daha şiddetli COVID-19 hastalığı geliştirme eğilimi mevcut olduğu görüldü ve

invaziv mekanik ventilasyon alma oranı diğer gruptan daha yüksek olduğu görüldü (11). Bu gözlemlere rağmen, HT ile COVID-19 arasındaki bağlantı belirsizdir.

Virüsün hücre giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE-2) kullanması ve komorbid durumların COVID-19 ile birlikte olması, hastaların yönetimi hakkında önemli tartışmalar yaratmıştır. ACE-2'nin COVID-19'un patogenezindeki rolü hakkındaki bilgilerimiz, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) için giriş reseptörü olarak hizmet etmenin yanı sıra ACE-2'nin çok işlevli olması nedeniyle karmaşık hale geldi. COVID-19 salgınının erken evresinde, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılarak antihipertansif tedavinin, COVID-19 hastalarında olumsuz sonuçlara katkıda bulunabileceği öne sürüldü (12). Bu hipotez, esas olarak RAS inhibitörlerinin ACE-2'nin doku aktivitesini veya ekspresyonunu değiştirebileceğini gösteren önceki deneysel çalışmalara dayanıyordu. Bu çalışmaların çoğu, bu antihipertansif ilaçların ACE-2'nin doku ekspresyonunu veya aktivitesini artırabileceğini öne sürmüş, ancak bazıları ilaca yanıt olarak ACE-2'de hiçbir değişiklik veya azalma bildirmemiştir (13). Teorik olarak RAS inhibisyonunun virüsün hücre içine girme şansını artırabildiği düşünülebilir ancak bunun ilaç kullanım sonrasındaki ACE-2 miktarında artış gözlenmemiş olup çeşitli hayvan deneylerinde de tansiyon hastalıklarında kullanılan losartan molekülünün akciğer ödemi oranlarını azalttığını gösterilmiştir (14). Pandeminin başlamasının ardından yayınlanan bazı çalışmalarda ARB'lerin enfeksiyon üzerine olumsuz etkileri olabileceğinden bahsedilmiş olsa da Wuhan'da yapılan ve 126 hipertansiyon öyküsü olan hastanın hipertansiyon öyküsü bulunmayan 125 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ARB tedavisinin mortalite ve yoğun bakım yatış riskini artırmadığını ortaya koymuştur (15). Diğer antihipertansif ajanları alanlara kıyasla ACE inhibitörleri veya ARB alan hastalarda kritik hastalık ve ölüm oranlarına yönelik anlamlı olmayan bir eğilim gösterdi.

Hipertansiyon COVID-19 tanılı hastalarda mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. Ancak kontrol altına alınan hipertansiyonla birlikte hastalarda mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı azalma izlenmiş olup, hipertansiyon öyküsü bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında istenmeyen sonuçlarda anlamlı olmayan artışlar izlenmiştir. Hipertansiyonun COVID-19 ile ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir. Yeni çalışmalar yapıldıkça bilgiler güncellenecek tedavi daha etkili olmaya başlayacaktır.

3.1. Aritmiler

COVID-19 hastalarında genel olarak en yaygın aritmi sinüs taşikardisidir, ancak en olası patolojik aritmiler arasında atriyal fibrilasyon, atriyal flutter

ve monomorfik veya polimorfik VT bulunur. Akut aritmilerin gelişimine katkıda bulunduğu bilinen hipoksi ve elektrolit anormallikleri, şiddetli COVID-19 hastalığının akut fazında sıklıkla bildirilmiştir; bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunun asemptomatik, hafif derecede hasta, kritik hastalığı olan ve iyileşmiş hastalarda aritmi gelişimine kesin katkısı bilinmemektedir (16). Erken araştırmalar, COVID-19'un yüksek kardiyak aritmi insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 enfeksiyonu, kalp miyositlerine zarar verebilir ve aritmi riskini artırabilir. Ayrıca hastalar hastalığın ağrı, ateş, nefes darlığı gibi diğer semptomlarına bağlı da taşikardik olabilir. Çeşitli bölgelerden çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre aritmi insidansı değişmekle birlikte %1,9 ile %13 arasında bildirilmiştir. Başka bir çalışmadaki verilere göre hastaların %6-17'sinde ölümcül ventriküler aritmiler (VA) dahil olmak üzere kardiyak aritmiler gelişir ve YBÜ yatırılan hastalarda daha yüksek prevalans (~%44) kaydedilmiştir. (18). Kardiyak troponinler ile miyokardiyal hasar tespit edilen 187 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise 11 hastada ventriküler taşikardi/fibrilasyon gözlemlendi ve troponin seviyeleri yükselen hastalarda yükselmemiş hastalara kıyasla daha yüksek oranda ventriküler aritmi izlendi (19). COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan popülasyonda, atriyal fibrilasyon (AF), bradiaritmiler ve sürekli olmayan ventriküler taşikardi (NSVT) dahil olmak üzere kardiyak arrest, aritmi riskini ve aritmilerin mortalite arasındaki ilişkileri değerlendirme amacıyla yapılan bir çalışmada 700 hasta arasında 9 kardiyak arrest, 25 AF, 9 klinik olarak önemli bradiaritmi ve 10 NSVT olduğu bildirilmiştir (20).

Atrial fibrilasyon, atrial taşikardi, sinüs taşikardisi ve uzun QT sendromu (LQTS) gelişebileceği düşünülerek hastalara yatış esnasında elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir. LQTS tanısı, QT uzamasına neden olduğu bilinen bir ilaçla veya diğer klinik senaryolarla (hipokalemi veya hipomagnezemi) bağlantılı olarak yüzey EKG'sinde yeterli QT uzaması olan bir hastada konulabilir. İdeal olarak tanı, 12 derivasyonlu bir EKG'nin gözden geçirilmesinden sonra yapılır. Kazanılan QT uzaması tipik olarak, sorun teşkil eden bir ilacın kesilmesi veya elektrolit düzensizliklerinin düzeltilmesi gibi altta yatan etiyolojinin ortadan kaldırılmasıyla geri döndürülebilir. Sağlıklı kişilerde ortalama QTc 420 ± 20 milisaniedir. Genel olarak, 99. persentil QTc değerleri erişkin erkeklerde 470 milisanie ve erişkin kadınlarda 480 milisaniedir (21). QTc > 500 milisanie hem erkekler hem de kadınlar için oldukça anormal kabul edilir.

Hemodinamik olarak unstabil olan hastalar kardiyoversiyon/defibrilasyon dahil standart resüsitasyon algoritmasına göre tedavi edilmelidir. COVID-19 enfeksiyonu esnasında gelişen diğer aritmilerin yönetimi, COVID-19 enfeksiyonu olmadan meydana gelen bu koşulların rutin yönetiminden farklı değildir. Yaşamı tehdit eden kardiyak

aritmiler, COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan etkilerinin sonucu olabilir, aynı zamanda sistemik hastalıkların zararlı etkilerinin ve kullanılan ilaçlara karşı advers proaritmik reaksiyonların sonucu olabilir. Özellikle QT uzatan ajanların ilaç kombinasyonları, tek ilaç tedavilerine kıyasla daha yüksek aritmojeniteye yol açabilir.

Aritmi insidansının azımsanmayacak düzeyde olduğu COVID-19 tanımlı hastalarında EKG takibi, QTc izlenmesi, uygun tedavi ve önlemlerin alınması hastalarda kardiyak aritmileri önlemek, tespit etmek ve yönetmek için önemlidir. Daha fazla sayıda hasta dahil edilerek elde edilecek veriler ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ile COVID-19 hastalarında aritmi konusunda daha fazla tecrübe sahibi olabiliriz.

Kaynaklar

1. Luigi Palmieri, PhD, Nicola Vanacore, MD, Chiara Donfrancesco, PhD, Cinzia Lo Noce, MSc, Marco Canevelli, MD, Ornella Punzo, MD, Valeria Raparelli, MD, Patrizio Pezzotti, PhD, Flavia Riccardo, MD, Antonio Bella, PhD, Massimo Fabiani, PhD, Fortunato Paolo D'Ancona, MD, Luana Vaianella, MD, Dorina Tiple, MD, Elisa Colaizzo, MD, Katie Palmer, PhD, Giovanni Rezza, MD, Andrea Piccioli, MD, Silvio Brusaferro, MD, Graziano Onder, MD, PhD, Italian National Institute of Health COVID-19 Mortality Group, Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 75, Issue 9, September 2020, Pages 1796–1800.
2. Srivastava K. Association between COVID-19 and cardiovascular disease. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100583. Published 2020 Jul 14.
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574-1581.
4. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205619.

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42.
6. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, Quinzani F, Esposito G, Franzone A, Danzi GB. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart*. 2020 Nov;7(2):e001428.
7. Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M, Kaplan AV, Gobbi C, Mascioli G, Busana M, Saguner AM, Mitacchione G, Giacomelli A, Sardella G, Viecca M, Duru F, Antinori S, Carugo S, Bartorelli AL, Tondo C, Galli M, Fedele F, Forleo GB. Redefining the Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin in COVID-19 Patients: The Importance of Concomitant Coronary Artery Disease. *J Clin Med*. 2020 Oct 12;9(10):3263.
8. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May-Jun;14(3):247-250.
9. Nai Fovino L, Cademartiri F, Tarantini G. Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1055-1056.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
11. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, Li Q, Li W, Yang S, Zhao X, Zhao Y, Wang H, Liu Y, Yin Z, Zhang R, Wang R, Yang M, Hui C, Wijns W, McEvoy JW, Soliman O, Onuma Y, Serruys PW, Tao L, Li F. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2058-2066.
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respiratory Med*. 2020;8:e21.
13. Takeda Y, Zhu A, Yoneda T, Usukura M, Takata H, Yamagishi M. Effects of aldosterone and angiotensin II receptor blockade on cardiac angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme 2 expression in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2007;20:1119–24.

14. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–9.
15. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects Of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension: a single center retrospective study. *Hypertension.* 2020;76:51–8.
16. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e823.
17. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-1444.
18. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020 Jun 20 S1547-5271(20)30594-4 Online ahead of print.
19. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):1–8. Online ahead of print. doi:10.1001/jamacardio. 2020.1017.
20. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-1444.
21. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213-1221.

CHAPTER 32

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Covid-19 Salgın Sürecinde Gençlerin Psikolojik Sağlamlılık
Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklere Göre İncelenmesi
(Zeynep Set)**

Covid-19 Salgın Sürecinde Gençlerin Psikolojik Sağlamlılık Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklere Göre İncelenmesi

Zeynep Set

*Namık Kemal Üniversitesi,
zeynepset@gmail.com*

Öz

Koronavirüs pandemisi, dünyanın ve ülkemizin karşı karşıya olduğu en büyük sağlık tehditlerinden biridir. Pandemiler, enfekte olma riski, bilgilere güvenilirlik ve korunma stratejilerine karşı belirsizlik içermesi sebebi ile stresli olabilmektedir. Sosyal izolasyon, okulların kapanması, sokağa çıkma kısıtlaması gibi önlemlerin gençlerin psikolojik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir. Riskli durumlarda meydana gelen stresi ve sıkıntıyı yönetebilme beceresi ileride oluşabilecek psikolojik zarara karşı koruyucu niteliktedir. Bu araştırmanın amacı, koronavirüs sürecinde ergenler arasında psikolojik sağlamlığa katkıda bulunan süreçleri daha iyi anlamaktır. Psikolojik sağlamlığa katkısı olan faktörlerin belirlenmesinin, pandemi süreci ve sonrasında geliştirilecek müdahaleler açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Birinci dereceden alt konu başlığı 10 punto ile yazılmalıdır. Bununla beraber her kelimenin ilk harfi büyük diğerleri küçük olmalıdır ve alt konu başlığı kalın olacak şekilde yazılmalıdır.

Giriş

Koronavirüs (COVID-19), 2019 Aralık ayında Çin'in Vuhan Eyaleti'nde görülmüş ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir. Koronavirüs, öksürük, ateş, nefes darlığı gibi solunum yolu belirtilerini içerir ve şiddetli olgularda ağır solunum ve böbrek yetmezliği gibi sorunlara yol açabilmekte ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Virüsü taşıyan bireylerin öksürmeleri ile ortama saçılan damlacıkların solunması, virüsün bulunduğu yüzeylere dokunulduktan sonra ellerin yıkanmadan yüz, göz, burun veya ağıza götürülmesi ile bulaştığı bilinmektedir. Aynı zamanda virüsü taşıyan birine dokunmak da hastalığı yaymaya sebep olabilir. Hastalıktan en çok etkilenen kişiler, 60 yaş üstü olanlar, kronik tıbbi rahatsızlıkları (hipertansiyon, kalp hastalığı, kanser, kronik solunum yolu hastalığı gibi) olan insanlar ve sağlık çalışanlarıdır. Çocuklarda hastalık daha az görülmekte ve hafif olarak atlatılabilmektedir.

Pandemiler genellikle karışıklık, belirsizlik, korku duyguları ile tanımlanmaktadır (WHO, 2005). Pandemi dönemlerinde, enfekte olma riski, bilgilere güvenilirlik ve korunma stratejilerine karşı belirsizlik vardır (Kanadiya ve Sallar, 2011). Koronavirüs sürecinde, sağlık sisteminin yetersiz kalabileceği, herkes için yeterli tıbbi bakımın sağlanamayacağı, sosyal izolasyon ve kısıtlamaların uzun süreceği ve bireysel, toplumsal ve ekonomik kaynakların yetersiz olacağına dair ek kaygılar da yaşanmaktadır (Salisbury, 2020; Thombs ve diğerleri, 2020).

Bu süreç, yetişkinler için olduğu kadar ergenler ve çocuklar için de stresli olabilmektedir. Daha önceki pandemilerde olduğu gibi (örn. Chong ve diğerleri, 2008), koronavirüs rutinlerde değişikliklere, sosyal izolasyon ve karantina süreçlerine, aile bireylerinin hastalanması veya ölümüne maruz kalmak gibi çeşitli zorlayıcı deneyimleri içermektedir. Çocuklar ve gençler sokağa çıkma kısıtlaması ve okulun kapanması nedeniyle uzun süre evde kalmakta, bu da sınıf arkadaşları ile sınırlı bağlantıya ve fiziksel aktivitenin azalmasına neden olmaktadır. Her ne kadar çocuk ve ergenlerin travmaya ve sıkıntı verici durumlara verdikleri tepkiler hakkında bilgiler olsa da, salgın hastalıklar sırasında verdikleri tepkilere dair bulgular kısıtlıdır (Klein, Devoe, Miranda-Julian ve Linas, 2009). Birçok çalışma, ergenlerde olumsuz olaylara bağlı psikolojik stresin zararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Anksiyete, depreyon, iştah azalması sıklıkla görülen belirtilerdir (Hoven ve diğerleri, 2005). Bununla birlikte, zorlayıcı deneyimler içermesine karşın pandemiye verilen tepkiler bireysel farklılıklar göstermektedir (Wheaton ve diğerleri, 2012). Riskli durumlarda meydana gelen stresi ve sıkıntıyı yönetebilme beceresi ileride oluşacak psikolojik zarara karşı koruyucu niteliktedir (Taylor, 2017).

Türkçe'ye psikolojik dayanıklılık, sağlamlık, eskneklik, rezilyans gibi farklı çevirileri bulunan "resiliency" kavramı, zorluklar ile başa çıkabilme, stresli durumlara uyum sağlama ve gelişme kapasitesi olarak bilinmektedir (Hasanoğlu ve Seçkin, 2016). Dayanıklılık kavramı ilk olarak "psikososyal risk deneyimlerine göreceli direnci tanımlamak" için geliştirilmiştir (Rutter, 1999b, s. 119). Psikolojik sağlamlık, stres altında, strese rağmen yüksek performans gösterebilmek ve zorluklar geçtiğinde eski haline dönenilme becerisidir (Hasanoğlu ve Seçkin, 2016). Psikolojik sağlamlık teorisi, çocuk ve ergen gelişimini anlamak ve müdahale programları oluşturmak için kavramsal bir çerçeve sunar (Fergus & Zimmerman, 2005). Psikolojik sağlamlık teorisi aynı zamanda, bazı gençlerin tehditlere maruz kalmasına rağmen nasıl sağlıklı yetişkinler olarak kaldıklarını anlamamıza yardımcı olur (Werner ve Smith, 1982; Masten, Cutuli, Herbers ve Reed, 2007). Psikolojik dayanıklılığı yüksek olan çocuklar daha fazla sorumluluk alan, problemlerin üzerine giden, kontrol edemeyecekleri olaylara enerji

harcamayan, değiştiremeyeceleri olayları kabul eden çocuklar olarak tanımlanmaktadır (Hasanoğlu ve Seçkin, 2016).

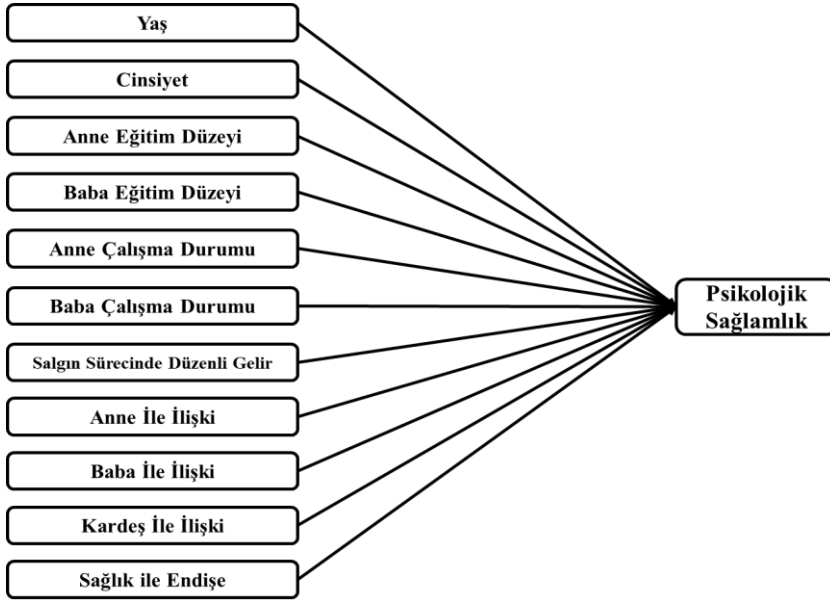
Psikolojik sağlık teorisi, riskli durumlar karşısında sorunlu davranışlara, sıkıntıya, ruhsal bozukluklara ve sağlık sorunlarına karşı koruyucu bir etki yaratan pozitif bağlamsal, sosyal ve bireysel değişkenlere odaklanır. Bu pozitif bağlamsal, sosyal ve bireysel değişkenlere teşvik edici faktörler denilmekte ve risklerin negatif etkilerini azaltılmaktadır (Fergus & Zimmerman, 2005). Çalışmalardan birçoğu gençlerin gelişimini olumlu yönde etkileyen ve riskler ile başa çıkabilmelerini sağlayan kaynaklara odaklanır. Aileler, olumlu sağlık sonuçları için hayati önem taşıyan bir etken olarak tanımlanmıştır (Caldwell, Sellers, Bernat ve Zimmerman, 2004). Aile kaynaklarının, ebeveyn özelliklerinin ve davranışlarının dayanıklılığı etkilediği bilinmektedir (Werner ve Smith, 1992).

Sonuç olarak, karşılaştıkları zorlukların üstesinden gelebilen çocuklar ve gençler, psikolojik sağlamlığı yüksek bireylerdir. COVID-19 sırasında ve sonrasında ruh sağlığı ihtiyaçlarının belirlenmesi, gelecekteki olası salgınlara hazırlık ve ruh sağlığı sorunlarını önlemek veya gidermek için uygulanabilecek müdahaleler için yatkınlığı arttıran faktörlerin belirlenmesi önemli görülmektedir. Bu araştırmanın amacı, koranavirüs sürecinde ergenler arasında psikolojik sağlamlığa katkıda bulunan süreçleri daha iyi anlamaktır.

Yöntem

Araştırmanın Modeli

Mevcut araştırma için etik onayı, 14.05.2020 tarih ve T2020-439 sayılı T.C. Tekirdağ Namık Üniversitesi, Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınmıştır. Bu araştırma, içinde bulunduğumuz Covid-19 salgını sürecinde ergenlerin psikolojik sağlık düzeylerinin ve psikolojik sağlamlıklarını etkileyen faktörlerin belirlenmesini amaçlayan ilişkisel tarama modeline göre tasarlanmış bir araştırmadır. Çalışmanın test edilecek modeli aşağıdaki şekildedir.



Şekil 1. Hipotetik Model

Çalışma Grubu

Araştırmanın örneklem büyüklüğü ile ilgili alt limit G*Power 3.1.9.2 paket programı ile 178 olarak hesaplanmıştır [$f^2=0.15$, $\alpha=.05$, Yordayıcı değişken sayısı:11]. Araştırmanın çalışma grubunu 528 kişi oluşturmaktadır. Çalışma grubundaki bireylerin 407'si (% 77.1) kadın, 121'i (% 22.9) erkektir ve yaşları 11-26 aralığında değişmektedir ($\bar{X} = 18.65$, $S = 3.32$).

Veri Toplama Araçları

Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ-12)

Liebenberg, Ungar ve LeBlanc (2013) tarafından Çocuk Ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği'nin kısa form çalışması yapılmış ve iki farklı çalışma sonucunda 12 maddelik bir yapı elde edilmiştir. Ölçeğin faktör yük değerleri .39 ile .88 arasında değişmekte ve iç tutarlılık katsayısı .84 bulunmuştur. Ölçek, 5'li Likert tipi olan ölçme aracı "Beni tamamen tanımlıyor (5)" ile "Hiç tanımlamıyor (1)" şeklinde olan bir derecelendirmeye sahiptir. Ölçekten alınan yüksek puanlar sağlamlık düzeyinde artışı göstermektedir. Mevcut çalışmada, ölçeğin iç tutarlılık katsayısı .88 olarak hesaplanmıştır.

Demografik Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından hazırlanan formda, katılımcıların yaşları, cinsiyetleri, anne baba eğitim düzeyleri ve anne babaları ile ilişkileri gibi bilgiler sorgulanmıştır. Bu çalışmada bu bilgiler analize dahil edilmiştir.

İşlem

Araştırmada kullanılan ölçeklerin cevaplanmasının yaklaşık olarak 10-15 dakika arasında bir zaman aldığı gözlenmiştir. IBM SPSS Amos 24.0 programı ile araştırmada test edilmesi planlanan hipotetik model test edilmiştir. Modelin veriye uyumluluğu, örtük değişkenlere giden yol katsayılarına ait *t* değerlerinin anlamlılığına bakılarak değerlendirilmiştir. Değişkenlerin basıklık değerinin .13, çarpıklık değerinin ise -.51 olduğu ve bu elde edilen değerlerin kabul edilebilir sınırlar içinde yer aldığı yapılan ön analizler ile belirlenmiştir (Çokluk, Şekercioğlu ve Büyüköztürk, 2012).

Yol (Path) Analizi

Yol Analizi, Yapısal Eşitlik Modellemesi tekniklerinden biridir. 1920'li yıllarda Sewall Wright'ın yaptığı bir dizi ampirik çalışma sonucunda ortaya koyduğu bir veri analizi tekniğidir. Son yıllarda, sosyal bilimlerde sıkça kullanılan bir veri analizi tekniğidir. Yol analizinin görsel sunumu olan “yol diyagramı” da bu araştırmacı tarafından tanımlanmış ve ilgili alınıyazına kazandırılmıştır. Yol analizi, gözlenen değişkenler arasındaki ilişkileri açıklamak amacıyla (Wright, 1921), bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki doğrudan ve dolaylı ilişkileri ayrıştırılmasına ve hata değişkeninin kontrol altına alınmasına olanak sağlamaktadır (Spector ve Brannick, 2009). Bir diğer avantajı ise, yol analizinde bağımlı değişken olarak birden fazla değişken alınabilmesidir. Ayrıca, yol analizinde, bir değişken aynı anda hem bağımlı hem de bağımsız değişken olarak tanımlanabilir.

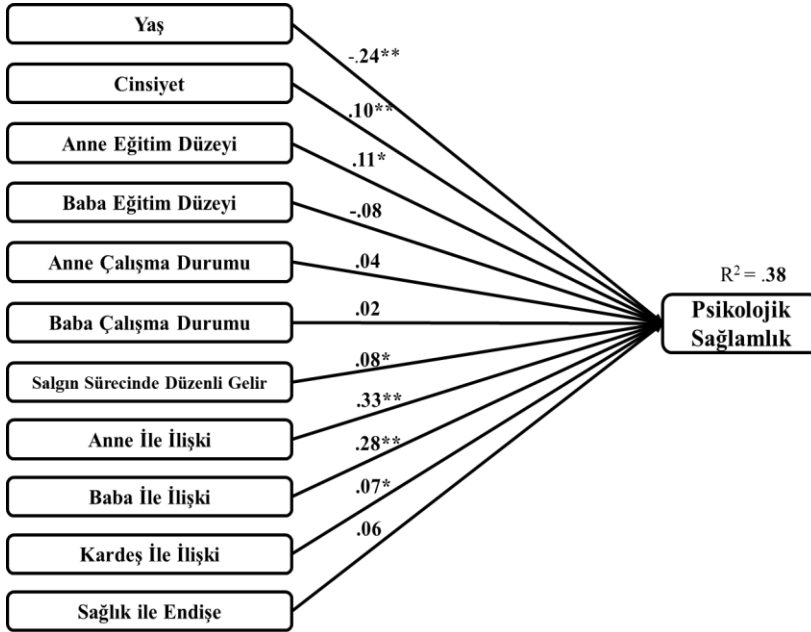
Bulgular

Betimleyici İstatistikler

Araştırma kapsamında toplanan verilerde, Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeğinden alınan puanların dağılımı değerlendirilmiştir. Katılımcıların bu ölçekten aldıkları ortalama puan 47.05'dir (SS=7.27). Ölçekten alınan puanlar 21 ile 60 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan puanların dağılımı değerlendirildiğinde, katılımcıların bu ölçekten aldıkları puanların yüksek olduğu görülmektedir. Sonuç olarak katılımcıların psikolojik sağlamlık düzeylerinin yüksek olduğu ifade edilebilir.

Yol Analizi

Araştırma kapsamında test edilmek istenen hipotetik model test edildikten sonra modele ilişkin standardize edilmiş yol katsayıları Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Hipotetik Modele İlişkin Standardize Edilmiş Yol Katsayıları, *p<.05. Kategorik değişkenler dummy değişken olarak 0 ve 1 şeklinde kodlanmıştır. Cinsiyet: Kadın “1” olarak kodlanmıştır, Anne-Baba Çalışma Durumu: Çalışıyor “1” olarak kodlanmıştır, Salgında Düzenli Gelir: Var “1” olarak kodlanmıştır.

Modelde hesaplanan değerler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1.
Modelde Yer Alan Yol Katsayıları

Yordayıcı	Yordanan	B	SH	β	<i>t</i>	<i>p</i>
Yaş	Psikolojik Sağlık	-0.53	0.08	-0.24	-6.42	0.000
Cinsiyet	Psikolojik Sağlık	1.67	0.62	0.10	2.71	0.007
Anne Eğitim	Psikolojik Sağlık	0.71	0.30	0.11	2.34	0.020
Baba Eğitim	Psikolojik Sağlık	-0.53	0.29	-0.08	-1.86	0.062
Anne Çalışma	Psikolojik Sağlık	0.55	0.58	0.04	0.95	0.340
Baba Çalışma	Psikolojik Sağlık	0.31	0.62	0.02	0.50	0.619
Düzenli Gelir	Psikolojik Sağlık	1.40	0.60	0.08	2.32	0.020
Anne ile İlişki	Psikolojik Sağlık	3.86	0.45	0.33	8.55	0.001
Baba ile İlişki	Psikolojik Sağlık	2.60	0.35	0.28	7.43	0.001
Kardeş ile İlişki	Psikolojik Sağlık	0.42	0.21	0.07	1.97	0.049
Sağlık İçin Endişe	Psikolojik Sağlık	0.93	0.61	0.06	1.54	0.123

Modelde yer alan standardize edilmiş yol katsayıları incelendiğinde, katılımcıların yaşlarının psikolojik sağlık düzeylerini negatif yönde anlamlı düzeyde yordadığı ($\beta=-.24$, $p<.01$) belirlenmiştir. Buna göre katılımcıların yaşları arttıkça psikolojik sağlık düzeyleri düşmektedir.

Ayrıca, katılımcıların cinsiyetlerinin ($\beta=.10$, $p<.01$), anne eğitim düzeylerinin ($\beta=.11$, $p<.05$), salgın sürecinde düzenli gelir elde etmenin ($\beta=.08$, $p<.05$), anne ile ilişki kalitesinin ($\beta=.33$, $p<.01$), baba ile ilişki kalitesinin ($\beta=.28$, $p<.01$) ve kardeş ile ilişki kalitesinin ($\beta=.0$, $p<.01$) psikolojik sağlık düzeylerini pozitif yönde anlamlı düzeyde yordadığı belirlenmiştir. Tüm bağımsız değişkenlerin birlikte psikolojik sağlık düzeyinin %38'ini açıkladığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, kadın olmanın, anne eğitim düzeyinin artmasının, salgın sürecinde düzenli gelire sahip olmanın, anne, baba ve kardeş ile olan ilişki kalitesinin psikolojik sağlık düzeyini arttırdığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada ayrıca çeşitli yaş grupları açısından psikolojik sağlık düzeyi değerlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda katılımcıların Çocuk ve Genç

Psikolojik Sağlık Ölçeğinden alınan puan ortalamalarının yaş gruplarına göre farklılaştığı belirlenmiştir $F(2, 525) = 39.82, p < .001, \eta_p^2 = .132$. Gruplar arası farklılaşma belirlendiğinden, Games-Howell Post Hoc Testi yapılmıştır. Bu test sonucunda yaşları 11-14 arasında olan katılımcıların psikolojik sağlık düzeylerinin yaşları 15-18 arasında $[t(2)=9.39, p < .001]$ ve yaşları 19-26 arasında olan $[t(2)=10.72, p < .001]$ katılımcıların psikolojik sağlık düzeylerinden yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tartışma

Koronavirüs tüm dünyayı olduğu gibi Türkiye’yi de etkisi altına almış ve sosyal izolasyon, dışarı çıkma kısıtlamaları, okulların tatil olması gibi bir çok değişikliğe sebep olmuştur. Bu çalışmanın amacı, karşılaşılan değişikliklere ve zorluklara karşı farklı yaş gruplarındaki ergenlerin psikolojik sağlık düzeylerinin ilişkili olabileceği değişkenleri incelemektir.

Sonuçlar, cinsiyete ve yaşa göre psikolojik sağlıkta farklılıklar olduğunu göstermektedir. Kadın olmak psikolojik sağlık düzeyini arttırmaktadır. Araştırmalar genetik bir bireysel etmen olarak cinsiyetin psikolojik sağlıkla ilişkili olduğunu ve kadınların psikolojik sağlığının erkeklere oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir (Kumpfer, Glantz ve Johnson, 1999). Ayrıca, erkeklerin olumsuz toplumsal etkilere kadınlara oranla daha fazla tepki gösterdiği görülmektedir (Bolger, Patterson, Thompson ve Kupersmidt, 1995).

Sonuçlar yaşa göre psikolojik sağlığın azaldığını göstermektedir. Cinsiyetin farklı yaş gruplarında farklı etkileri olabildiği bilinmektedir. Örneğin, erkekler ekonomik zorluklardan küçük yaşlarda daha çok etkilenirken (Bolger ve diğerleri, 1995), gençlik döneminde bu durumun etkisi kızlarda daha fazla olmaktadır (Juarez, Viega ve Richards, 1997). Mevcut çalışmanın örnekleminin çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. Küçük yaş grubunda sağlığın daha yüksek olması, daha büyük yaş grubundaki ergenlerin toplumsal bir problem olan koronavirüs sürecinden daha çok etkilendikleri, bu sebeple yaşın etkisinin negatif yönde olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmanın bir diğer sonucu ise salgın sürecinde anne ve baba ile olan ilişkinin kalitesinin psikolojik sağlığı arttırdığıdır. Yapılan bir çok çalışma, en az bir ebeveyn ile kurulan yakın ilişkinin, ebeveynin çocuğunu etkili bir biçimde gözlemliyor oluşunun (monitoring) psikolojik sağlığı arttırdığını göstermektedir (Masten ve Coatsworth, 1998; Reed-Victor, 2000). Örneğin, destekleyici ve şefkatli aile ilişkileri ile büyüyen çocukların psikolojik sağlığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Werner, 1993). Ergenlik arkadaşlar ile kurulan ilişkilerin önem kazandığı bir süreçtir (Koç, 2004). Koronavirüs sürecinde okulların tatil olması ve sokağa çıkma

kısıtlaması ile birlikte ergenlerin arkadaşlarından uzak kalması olumsuz etkiler yaratabilir. Bu süreçte de ailenin çocuğun ihtiyaçlarını takip ediyor oluşu önemli gözükmemektedir. Benzer şekilde kardeş ile kurulan ilişkinin kalitesi de psikolojik sağlık ile pozitif ilişkilidir. Koronavirüsü gönüllü evde kalma ve 20 yaş altı sokağa çıkma kısıtlaması ile birlikte aile bireyleri ile geçirilen süreyi arttırmıştır. Dolayısı ile kardeş ile kurulan ilişkinin kalitesinin psikolojik sağlık ile pozitif yönde ilişkili oluşu şaşırtıcı değildir.

Ayrıca, düzenli gelire sahip olmakta psikolojik sağlık ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Ailenin kullanabileceği finansal kaynaklar çocukların ev ortamında önemli bir rol oynamaktadır. Ekonomik olarak dezavantajlı aileler genellikle daha fazla yaşam stresi yaşamakta, temel ihtiyaç sıkıntısı çektiği için diğer ihtiyaçlara daha az yönelebilmekte ve baş etme kaynakları daha az olmaktadır (Mistry, Vandewater, Huston ve McLoyd, 2002). Koronavirüs süreci psikososyal alanda zorluklar yaşattığı gibi bir çok ailede ekonomik sıkıntılara (ücretsiz izinler, işten çıkarma vb.) da sebep olmuştur. Psikolojik sağlık değerlendirilirken ekonomik olan dezavantajlı aileler ve bu süreçten ne kadar zarar gördükleri belirleyici nitelikte gözükmemektedir. Psikolojik sağlıkla ilişkili gözükken bir diğer etken ise annenin eğitim düzeyidir. Araştırmalar, ebeveynlerin eğitim düzeyinin çocuğun ortamının diğer çevresel faktörlerle eşdeğer ölçüde risk veya koruma ile ilişkili olabileceği yönündedir (Felner, 2005; Felner, Brand, DuBois, Adan, Mulhall ve Evans, 1995). Von Rueden, Gosch, Rajmil, Bisegger ve Ravens-Sieberger'in (2006) çalışması, daha yüksek ebeveyn eğitimi düzeyinin, fiziksel sağlık, psikolojik iyi oluş ve duygular üzerinde önemli olumlu etkileri olduğunu bulgulamışlardır. Bu yakın etkiler, gençlerin psikolojik sağlamlığı üzerinde de etkili görülmektedir (Felner, 2005).

Psikolojik sağlamlığı teşvik etmek tüm çocuklar ve gençler için önemlidir. Ancak çalışmanın sonuçları, ekonomik olarak dezavantajlı ailelerde, ebeveynlerin eğitim seviyesinin düşük ve ebeveyn-çocuk ilişkisinin kalitesinin düşük algılandığı çocuklarda özellikle önemli görülmektedir. Psikolojik sağlık ile ilişkili değişkenleri belirlemek ve bu sürece katkı sağlayan etkenleri anlamak koronavirüs sırasında ve sonrasında geliştirilecek destekleyici psikolojik müdahaleler için önemlidir. Psikolojik sağlamlılığı arttırmak için ruh sağlığı uzmanları, ebeveynler ve diğer sosyal kaynaklar tarafından yapılacak müdahalelerin duygusal ve fizyolojik olarak sıkıntılı durumların üstesinden gelmeyi sağlayacağı ve olası psikopatolojilerin önüne geçmede etkili olacağı düşünülmektedir.

Mevcut araştırma için etik onayı, 14.05.2020 tarih ve T2020-439 sayılı T.C. Tekirdağ Namık Üniversitesi, Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınmıştır.

Kaynakça / Reference

- Bolger, K. E., Patterson, C. J., Thompson, W. W., & Kupersmidt, J. B. (1995). Psychosocial adjustment among children experiencing persistent and intermittent family economic hardship. *Child development*, 66(4), 1107-1129.
- Caldwell, C. H., Sellers, R. M., Bernat, D. H., & Zimmerman, M. A. (2004). Racial identity, parental support, and alcohol use in a sample of academically at-risk African American high school students. *American Journal of Community Psychology*, 34, 71- 82.
- Chong, M. Y., Wang, W. C., Hsieh, W. C., Lee, C. Y., Chiu, N. M., Yeh, W. C., ... & Chen, C. L. (2004). Psychological impact of severe acute respiratory syndrome on health workers in a tertiary hospital. *The British Journal of Psychiatry*, 185(2), 127-133.
- Çokluk, Ö., Şekercioğlu G., & Büyüköztürk Ş. (2012). Sosyal Bilimler İçin Çok Değişkenli İstatistik SPSS ve LISREL Uygulamaları. (2. Baskı). Ankara: Pegem Akademi.
- Felner, R. D. (2005). Poverty in childhood and adolescents. In S. Goldstein & R. B. Brooks (Eds.), *Hand book of resilience in children* (pp. 125-147). New York: Plenum.
- Felner, R. D., Brand, S., DuBois, D. L., Adan, A. M., Mulhall, P. F., & Evans, E. G. (1995). Socioeconomic disadvantaged proximal environmental experience and socio-emotional and academic adjustment in early adolescence: Investigation of mediated effects model. *Child Development*, 66, 774-792.
- Fergus, S., & Zimmerman, M. A. (2005). Adolescent resilience: A framework for understanding healthy development in the face of risk. *Annual Review Public Health*, 26, 399-419.
- Hoven, C. W., Duarte, C. S., Lucas, C. P., Wu, P., Mandell, D. J., Goodwin, R. D., ... & Musa, G. J. (2005). Psychopathology among New York City public school children 6 months after September 11. *Archives of General Psychiatry*, 62(5), 545-551.
- Juarez, S. C., Viega, B., & Richards, M. H. (1997). The moderating effect of family environment on exposure to violence and PTSD symptoms. In *biennial conference of the Society for Research on Child Development*, Washington DC.
- Klein, T. P., Devoe, E. R., Miranda-Julian, C., & Linas, K. (2009). Young children's responses to September 11th: The New York City experience. *Infant Mental Health Journal*, 30(1), 1-22.

- Koç, M. (2004). Gelişim psikolojisi açısından ergenlik dönemi ve genel özellikleri.
- Kumpfer, K. L., Glantz, M. D., & Johnson, J. L. (1999). Resilience and development: Positive life adaptations. *NY: Kluwer Academic*, 224.
- Liebenberg, L., Ungar, M., & LeBlanc, J. C. (2013). The CYRM-12: a brief measure of resilience. *Canadian Journal of Public Health*, 104(2), e131-e135.
- Masten, A. S., & Coatsworth, J. D. (1998). The development of competence in favorable and unfavorable environments: Lessons from research on successful children. *American psychologist*, 53(2), 205.
- Masten, A. S., Cutuli, J. J., Herbers, J. E., & Reed, J. M.-G. (2007). Resilience in development. In S. J. Lopez & C. R. Snyder (Eds.), *The Oxford handbook of positive psychology* (pp. 117- 131). Oxford, England: Oxford University Press.
- Mistry, R. S., Vandewater, E. A., Huston, A. C., & McLoyd, V. C. (2002). Economic well-being and children's social adjustment: The role of family process in an ethnically diverse low-income sample. *Child development*, 73(3), 935-951.
- Reed-Victor, E. (2000). Resilience and homeless students: Supportive adult roles. *Educating homeless students: Promising practices*, 99-114.
- Seçkin, Ş., & Hasanoğlu, A. (2016). Çocukta rezilyans (1. baskı). *İstanbul: Remzi Kitabevi*.
- Spector, P. E., & Brannick, M. T. (2009). Common method variance or measurement bias? The problem and possible solutions. *The Sage handbook of organizational research methods*, 346-362.
- Thombs, B., Tao, L., Wu, Y., Levis, B., Sun, Y., Bourgeault, A., ... & He, C. (2020). Preliminary COVID-19 Fears Questionnaire: Systemic Sclerosis and Chronic Medical Conditions Versions.
- Von Rueden, U., Gosch, A., Rajmil, L., Bisegger, C., & Ravens-Sieberer, U. (2006). Socioeconomic determinants of health related quality of life in childhood and adolescence: Results from a European study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60, 130-135.
- Werner, E. E. (1993). Risk and resilience in individuals with learning disabilities: Lessons learned from the Kauai longitudinal study. *Learning Disabilities Research & Practice*.

- Werner, E. E., & Smith, S. (1982). *Vulnerable but not invincible: A study of resilient children*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Werner, E. E., & Smith, R. S. (1992). *Overcoming the odds: High risk children from birth to adulthood*. Cornell University Press.
- Wright, S. (1921). Correlation and causation. *J. agric. Res.*, 20, 557-580.
- Wheaton, M.G., Abramowitz, J.S., Berman, N.C., Fabricant, L.E. and Olatunji, B.O., 2012. Psychological predictors of anxiety in response to the H1N1 (swine flu) pandemic. *Cognitive Therapy and Research*, 36(3), pp.210-218.

CHAPTER 33

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Bilişsel Süreçler (Aynur
Feyzioğlu, Ozan Akbaş)**

Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Bilişsel Süreçler

Aynur Feyzioğlu¹, Ozan Akbaş²

¹Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
aynur.feyzioğlu@sbu.edu.tr

²Doktora Öğrencisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
oznakbs@gmail.com

Özet: Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ile ilişkili olarak bilişsel süreçlerin önemli rol aldığı bilinmekte olmakla birlikte, uzun süredir temel noktalar aydınlatılamamıştır. OKB ve ilişkili olarak farklı bilişsel süreçlerin bozukluğun gelişimi ve sürdürümünde hangi noktada yer aldıkları tam olarak bilinmemektedir. Son çalışmalar yetersizliklerin yürütücü işlevlerin bozukluk patolojisinde kritik bir yer tuttuğunu işaret etsede bu ilişkinin halen derinleştirilmeye ihtiyacı vardır. Bölümde bu meseleler tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, Bilişsel Süreçler, Dikkat, Üstbiliş, Yürütücü İşlevler, Bellek.

1. Tanım

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), hastaların hem zorlantı hem de takıntılardan muzdarip olduğu bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu zorlantı ve takıntıların hastaların hayat kalitesinde ve günlük yaşantısında önemli sıkıntılara sebep olduğu bilinmektedir. Takıntılar, kişinin zihnine zorlayıcı bir şekilde giren düşünceler ya da görüntüler olarak tanımlanabilir (Amerikan Psikiyatri Derneği, 2013). Öte yandan zorlantılar, kişinin görece tehlikeli olarak sezdiği durumları önlemek ya da sonrasında nötralize etmek amacı ile tekrarlı olarak yaptığı zihinsel ya da fiziksel davranışlar olarak tanımlanmaktadır (Amerikan Psikiyatri Derneği, 2013). Dünyada yapılan referans çalışmalarında en sık görülen takıntı temaları, kirlenme, patolojik şüphe, cinsellik, somatizasyon, simetri ihtiyacı, kutsal ve dini figürlere ya da objelere hakaret ya da saygısızlık olarak sıralanırken, en yaygın zorlantılar, yıkama, kontrol etme, itiraf etme isteği ve istifleme olarak sıralanabilir (Rasmussen ve Eisen, 1992). DSM-4 içerisinde kendisinde Anksiyete bozuklukları başlığı altında yer bulan OKB, DSM-5 ile kendisine ait yeni bir başlık altına taşınmıştır ve Obsesif Kompulsif Bozukluk ve ilişkili rahatsızlıklar altında farklı bozukluklar eklenmiştir. Her ne kadar OKB kendi kategorisine alınmış olsa da, bir önceki

kategori olan Anksiyete Bozuklukları ile hem bilişsel hem de patolojik anlamda halen çok büyük bir benzerlik göstermektedir. OKB ve Anksiyete bozuklukları arasında %75 oranında, duygudurum bozuklukları ile %63 oranında ve dürtü kontrol bozuklukları ile %55 oranında komorbidite vardır (Ruscio, Stein, Chiu ve Kessler, 2010). Bu komorbidite ile ilgili, öznel fobi ile %42.7 ve sosyal fobi ile %43.5 oranında OKB ile komorbidite göstermiştir (Ruscio ve ark. 2010). Türkiye'deki prevalans çalışmalarına bakılacak olursa, farklı çalışmalar bize %2.2'den %5.9'a değişen bir oran ile Türkiye popülasyonunda görülme sıklığı olduğu belirtilmiştir (Binbay, Direk, Aker ve ark. 2013). Yapılan çalışmalardan birisi, 18 yaştan büyük 3012 kişi ile gerçekleştirilmiş olup, çalışmada Türk popülasyonunda görülme sıklığı %3 olarak belirtilmiştir ve yine aynı çalışmada görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir (Cilli, Telcioglu, Askın ve ark. 2004). OKB' nin başlangıç yaşı ile ilişkili olarak, genellikle 18-25 yaş arasında semptomların başladığı rapor edilmiştir (Butcher, Mineka ve Hooley, 2013). Ancak yine de başka kaynaklar, çoğu hastanın ilk semptomlarını 18 yaş öncesinde geliştirdiğini söylediklerini belirtmişlerdir ve genellikle gidişat olarak semptomlar ne kadar erken görülürse, hastalığın prognozunun o kadar zorlu olduğu belirtilmiştir (Irak ve Tekcan, 2009). Ancak yine de başka çalışmalarda, birkaç tane olsa da, 35 yaş sonrasında gelişen klinik tablolardan bahsedilmiştir (Grant, Mancebo Pinto ve ark., 2007). Bu gelişmenin temel başlangıç noktasından sonra, akut veya yavaş bir şekilde ilerlediği ve kronik bir probleme dönüştüğü söylenebilir (Derin, 2014). Semptom devamlılığı ve inatçılığı konusunda yapılan bir çalışmada, 40 yıl boyunca takip edilen 144 OKB hastasının sadece %20'sinin çalışma sonunda semptom raporlamadığı belirtilmiştir (Skoog ve Skoog, 1999). Bütün bunlar bize OKB'nin hem yaşaması hem tedavi etmesi zor bir ruhsal bozukluk olduğunu göstermektedir.

Diğer bütün Ruhsal bozukluklar gibi OKB'nin tanımı ve anlayışı da zaman ile beraber birçok değişikliğe uğramıştır. İlk tanım, Robert Burton'ın Melankolinin Anatomisi'nde yapılmış olup, Monet, Janet ve Freud tarafından incelenmiş olup, farklı zamanlarda yeniden konsept olarak ele alınmışlardır. Modern zamanlarda bir önceki paragrafta belirtildiği gibi, DSM-5 ile kendi başlığına alınan OKB'nin altına kendisi ile ilişkilendirilen birçok bozukluk eklenmiştir. Bunun sebebi ise, literatürde yer alan çalışmalarda, OKB'nin kendisine has bir bozukluk olarak ele alınması ve adı geçecek bozuklukların özellikle OKB ile ilişkilendirilmesidir. Bu bozukluklar, Beden Dismorfik Bozukluk, Trikotilomani (Saç Yolma), Deri Yolma Bozukluğu ve İstifleme Bozukluğudur. Bu hastalıklar, genel olarak birbirleri ile ritüelize ve tekrar eden davranışlar ile tedavilerindeki davranışsal ve farmakolojik tedavi protokollerinin benzerliği ile tanımlanabilir.

OKB ile ilgili olarak çok farklı tedavi protokolleri verilmiştir. Bu farklı psikoterapötik teknikleri ve spesifik psikofarmakolojik ajanları içerir. Bu farklı psikoterapötik teknikler, Bilişsel Davranışsal Terapi (BDT)'den Psikodinamik terapilere kadar gitmektedir. Burada en çok ampirik olarak desteklenen çalışmalar, Maruz bırakma ve Tepki engelleme ile BDT terapileri olmuştur. Bu terapilerin temel aldığı noktalara bakacak olursak, BDT, OKB'de temel olarak kişinin düşünce sisteminde çeşitli bilişsel yanlış yorumlamaların olduğunu ve terapinin bunlar üzerine yoğunlaşması gerektiğini belirtmektedir. OKB hastalarının genellikle kendi düşünce akışları ile meşgul oldukları ve bir şeyi yapmayı ya da yaptığını düşünmenin bile, o şeyi yapmak kadar kötü olduğunu düşündükleri belirtilmiştir (Purdon, Clark, 1999). Bu iki temel problem ile ilgili olarak, iki farklı açıklama olduğu düşünülebilir. Bir açıklama, OKB' deki maladaptif inanışların düşünce süreci üzerinde bir etkisi olduğunu belirtmiştir, OKB hastalarının sahip olduğu sorumluluk ile ilgili negatif inanışlar OKB'nin gelişiminde önemli bir açıklayıcıdır. Çünkü, kişideki girici nitelikteki düşünceler bu inançları aktive eder ve buradaki sorumluluğu gidermek için kişi zorlantıları ile aksiyon alır. Ancak tahmin edilebileceği gibi, verimli değildir. Çünkü normalde görmezden gelinecek bu düşünce, şimdi dikkat içerisine alınmıştır ve üzerine davranılması gerekecek kadar önemli bir düşünce olmuştur (Salkovkis, Forrester ve Richards, 1998). Ayrıca bu sistemi aktive etmeyen benzer düşüncelerin depresyon ya da kaygıya yol açabileceği iddia edilmiştir (Salkovkis ve ark., 1998). Farklı çalışma grupları ise, yine maladaptif inançlarından sebeple, aslında bu girici düşüncelerin kişinin bilinmeyen bir tarafını temsil ettiğini, kişinin tehlikede ya da kontrolü kaybedebileceğini hissettiğini ve bu ilişkinin zayıflatılmadığı sürece obsesyonların devam edeceğini iddia etmektedir (Rachmann, 1997). Başka bir araştırmacı, OKB'nin aslında kendisinin kurallı yönetici işlevler tabanında geliştiğini, aslında obsesyonların, düşüncelerin anlamı hakkındaki üst-bilişsel inançlar tetiklendiğinde geliştiğini iddia eder (Wells, 1997).

2. OKB ve Nöropsikoloji

OKB'deki bilişsel işlevler ile ilgili olarak 2000'li yılların başından itibaren, neredeyse 250'ye yakın makale yayınlanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalar, OKB ile bağlantılı birçok farklı bilişsel işlev ile ilgili olarak sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiğini iddia etmişlerdir. Bu farklılıklar, temelde bir eksiklik kuramının etrafında dönse de, eksiklikler belirli bir zamanda bellek ile, dikkat ile, yönetici işlevler ile veya üst-bilişsel süreçler ile ilişkilendirilmiştir. Literatür incelendiğinde, bellek, dikkat ve yönetici işlevler ile ilişkili incelemelerde çelişen sonuçlar görülebilirken, üst-bilişsel işlevlerin en sık benzer sonuçlar raporlanan alan olduğu söylenebilir. Farklı alanlardaki sonuçlar alttaki başlıklarda tartışılacaktır.

2.1 OKB ve Bellek

Literatürde yer alan araştırmalara bakılacak olursa, farklı bellek türleri için farklı çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalarda bu bellek türleri için farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu bellek türlerini sözel ve görsel olarak ikiye ayırabiliriz.

2.1.1 OKB ve Sözel Bellek

Bu konuda yapılan ilk çalışma Sher ve ark. (1984) tarafından gerçekleştirilmiş olup, yüksek seviyede kontrol semptomları gösteren bir örneklem kullanılmıştır. Bu çalışma için alanda en sık kullanılan Wechsler Bellek Ölçeği kullanılmış olup, kontrol etme semptomunun belleğin bütün alanları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine replikasyon çalışmaları, bu çalışmanın geçerliliğini yeniden göstermiş ve OKB’de sözel bellek konusunda temel bir eksiklik yaşadığını iddia etmişlerdir. 17 kişilik bir OKB’li örneklemden oluşan başka bir çalışma, Kaliforniya Sözel Öğrenme Testini (KSÖT) kullanarak, OKB’li katılımcıların hem anlık hem de gecikmeli geri getirme becerilerinde kontrollere göre geri kaldığını göstermiştir (Deckerbarsh ve ark. 2000). Tükel ve ark. 2011’de yaptığı ayrı bir çalışmada, KSÖT ile OKB’li katılımcıların bütün alt testlerde diğer gruplardan performans olarak geride kaldığını ve bu sebeple sözel belleklerinde bir eksiklik olduğunu iddia etmişlerdir. Başka çalışmalar da, benzer sonuçları aynı testler üzerinden raporlamıştır (Exner ve ark., 2009; Sawamura ve ark., 2005; Radomsky ve Rachmann, 1999) Ancak bu sonuçların aksine, literatürde OKB’li bireylerde bellek ile ilişkilendirebilecek herhangi bir eksiklik bulmayan çalışmalar da vardır. 10 kişilik OKB’li bir örneklem ile tanıma üzerinden gerçekleştirilen bir deneyde, OKB grubunun performansı diğer gruplardan ayırt edilememiştir ve böylece OKB’li bireylerin bu tip bellek öğelerinde bir eksiklik yaşamadığı vurgulanmıştır (Macleod ve ark., 1997). Yine 20 kişilik bir OKB örneklemini ile gerçekleştirilen bir çalışmada, OKB’li katılımcıların, subklinik ve normal gruba göre bellek performansının daha iyi olduğunu raporlamıştır (Rubenstein ve ark., 1993).

Ancak araştırmaların çoğunluğu, OKB ile ilgili olarak, kontrol ve subklinik gruplar ile kıyaslanabilir bir performans raporlamıştır. Bu sebeple OKB’de sözel bellek ile ilgili önemli bir eksiklik olmadığını tartışmışlardır (Abramovitch ve Cooperman, 2015). Benzer bir etkiyi, yine yapılan bir meta analiz çalışmasında sözel bellek ile ilgili küçük bir etki hacmi gösteren tespitler görebiliriz (Woods ve ark., 2012).

2.1.2 OKB ve Sözel Olmayan Bellek

Sözel bellekteki farklı raporlara kıyasla, sözel olmayan bellekteki sonuçlar çok daha tutarlıdır. Bu konuda yapılan ilk çalışma, OKB’de kontrol semptomu gösteren bireylerin göstermeyenlere kıyasla, Wechsler Bellek Testi’nin görsel bellek kısmında genel entelektüel yetenekte ayrışmamalarına rağmen, daha kötü performans gösterdiklerini raporlamıştır (Sher ve ark., 1989). Savage ve ark., (1999) Rey-Osterrieck Kompleks Figürler Testi (ROKF) ile yapılan çalışmada, OKB grubunun kontrol grubuna göre daha az detay hatırladığını belirtmiştir. Yine aynı testler ile yapılan ve daha büyük örneklemeleri içeren çalışmalar, benzer eksiklikleri belirtmişlerdir (Rajender ve ark., 2011; Penades ve ark., 2005). Bu çalışmalardan farklı olarak daha ekolojik olarak geçerli bir yöntem kullanan bir çalışma, aslında görsel bellek alanında kişilerin performanslarının çok daha düşük olduğunu, bu sebeple kontrol zorlantılarının arttığını belirtmişlerdir (Vandenhout ve Kindt, 2003).

Burada yine başka bir bellek alt türü olan görsel uzamsal belleğin, sözel olmayan bellek başlığı altında düşünüldüğünden, görsel bellek başlığı altında değerlendirilmesinin daha doğru olabileceği düşünülebilir. Çalışmalar genel olarak, ROKF Testi’nde OKB grubunun diğer gruplara kıyasla daha kötü performans gösterdiklerini belirtmişlerdir (Lacerda ve ark., 2005; Choi ve ark., 2004). Tükel ve ark. 2012’de yaptığı çalışmada, OKB grubunun diğer gruplara nazaran görsel uzamsal bellek testlerinde daha düşük bir performans gösterdikleri gözlenmiştir. Benzer eksiklikler yine uzamsal bellek için gözlemlenmiştir (Purcell ve ark., 1998).

2.2 OKB ve Dikkat

Literatürde yapılan birçok araştırma dikkat, dikkat yanlılığı ve dikkatte eksiklik ile ilintili olarak çalışmalarda bulunmuşlardır. Yine yapılan çalışmalar, bu konuda birçok çelişkili sonuçlar üretmişlerdir. Sonuçlar aşağıdaki bölümlerde tartışılacaktır.

2.2.1 OKB ve Dikkat

OKB ile ilgili olarak dikkatteki eksilme, genel olarak tutarsız bir şekilde raporlanmıştır. Tükel ve ark., (2012) tarafından WAIS-R testi kullanılarak yapılan çalışma, OKB’li katılımcıların dikkat menzillerinin hem ileri, hem de geriye doğru olarak kontrollerden daha kötü olduğunu göstermiştir. Başka çalışmalar ise, çeşitli testler kullanılarak başla emri verilen durumlarda, bu kararı gösterememeyi ihmal hatası olarak nitelendirmiş olup, OKB grubunun kontrol grubuna göre çok daha fazla hata yaptıklarını raporlamışlardır (da Rocha ve ark., 2011). Ancak yine bu çalışmalar ile tutarsız sonuçlar raporlayan çalışmalar mevcuttur. Moritz ve ark., yine WAIS-R testi üzerinde, OKB grubunun diğer gruplara kıyasla

herhangi bir eksiklik göstermediğini raporlamıştır. Benzer sonuçlar farklı çalışmalar tarafından da raporlanmıştır (Hollander ve ark., 1993; Okasha ve ark., 2000). Farklı bir çalışmada ise, yine ihmal hatası yöntemi kullanılarak, OKB grubunun diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ayrılmadığı gözlenmiştir (Krishna ve ark., 2011; Watkins ve ark., 2005)

2.2.2 OKB ve Dikkat yanlılığı

Alandaki ilk çalışmada, 11 OKB hastası üzerinde maruz bırakma tedavisi öncesinde ve sonrasında ikili dinleme çalışması uygulamışlardır. Sonuçlar, OKB hastalarının, korku içerikli kelimeleri, korku içerikli olmayan kelimelere göre daha fazla hatırladığını göstermiştir. Ancak tedavi sonrasında ise, iki kelime grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Foa ve McNally, 1986). Farklı bir şekilde modifiye edilmiş bir Stroop görevi kullanan bir çalışma, OKB’de yıkama semptomları olan grubun olmayan gruba kıyasla, duygusal olarak uyarıcı kelimelerde daha geç tepki verdiğini gözlemlemiştir (Shoyer ve Murdock, 1993). Radosky ve Rachmann tarafından gerçekleştirilen başka bir deneyde ise, OKB’li katılımcılar kirli ve kirli olmayan objelerin olduğu bir odaya alınmıştır ve OKB grubunun kirli objeler ile ilgili bellek performansının, hem kirli olmayan objelere göre, hem de diğer gruplardan daha üstün olduğunu raporlanmıştır. Constans ve ark. (1995) tarafından yapılan bir gerçeklik sınaması çalışmasında, OKB grubunun kendilerinde daha fazla anksiyete yaratması beklenen objelerin yerlerini hatırlamada, kontrol grubuna göre çok daha iyi bir performans gösterdiklerini belirtmiştir.

Ancak yine de literatürde, bu çalışmaların tersine, OKB’li hastalarda herhangi bir dikkat yanlılığı rapor etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Tolin ve ark. (2001) tarafından, gerçek bir kontrol durumunun -güvenli, güvensiz ve nötr objeler için kontrol etme durumunun simüle edildiği bir deneyde, herhangi bir grup için bellek olarak bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. Benzer bir şekilde OKB katılımcılarının genel bir tehdit ve OKB ile ilintili bir tehdit içeren objeleri ile, Stroop görevleri üzerinde herhangi bir farklılık göstermedikleri raporlanmıştır (Kyrrios ve lob., 1998)

2.3 OKB ve Üst-biliş

OKB’deki takıntılı şüphenin önemli bir klinik gösterge olması sebebiyle, araştırmacılar her tür bellek çalışmalarını yaptıktan sonra, kişilerin hafızalarına olan güvenini araştırmışlardır. Literatürde diğer bilişsel süreçler ile ilgili olarak tutarsız sonuçlar bulunsun da, üst-bilişsel süreçlerin en tutarlı sonuçları ürettiği söylenebilir. Bu alandaki ilk çalışma, hipotez olarak, OKB’de kontrol etme zorlantisına sahip hastaların hafızalarına olan güvenlerinin, diğer gruplara kıyasla düşük olacağını almıştır. Çalışmanın

sonucunda, OKB kontrolcülerinin bellek ya da herhangi bir bilişsel işlevde yetersiz kalmadığı, aksine kıyaslanabilir sonuçlar gösterdiği rapor edilmiştir (McNally ve Kohlbeck, 1993). Ancak burada önemli nokta, araştırmacıların gruplarda herhangi bir farklılık saptamamalarına rağmen, OKB kontrolcüler grubunun bellek performanslarına olan güvenlerinin sürekli olarak diğer gruplara kıyasla düşük kalmasıdır. Tolin ve ark. (2001) tarafından yapılan deneyde, OKB'li hastaların, anksiyete kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, tehlikeli ve nötr kelimelerde bellek performansında istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği ortaya konulmuştur. Ancak sürekli olarak, kendi bellek performanslarına olan güvenleri, diğer gruplarınkine oranla daha düşük çıkmıştır. Benzer bir sonuç yine başka bir çalışmada da bulunmuştur (Hermans ve ark., 2003). Bu sonuçlar literatürü, daha tutarsız sonuçlar veren bellek işlemlerinden, daha tutarlı sonuçlar veren bellek ile ilgili inançlara, yani daha üst-bilişsel işlevlere yönelmiştir. Üst-bilişsel işlevler, günlük hayatımızı yöneten öğeler olarak düşünülebilir. Koriat ve Helpstrup (2007)'un tanımına göre, üstbilişsel işlevler yönetici bilişsel işlevler olup, günlük bilişsel işlevleri koordine edip, gözlemlerler. Nelson ve Narens (1990) in tanımına göre, bu işlevler iki temel parçadan oluşur: Kontrol ve İzleme. Kontrol bir aksiyonun başlatılması, devam ettirilmesi veya durdurulması ile ilgili iken; izleme, kişiyi bilişsel işlevlerdeki o andaki durum konusunda bilgilendirir ve bu durumu şu andaki ve ilerideki beklentilere göre kontrol eder. Sonraki gün olan sınavına çalışan bir öğrenciyi düşünecek olursak; bir yandan ezber yapıp, bir yandan ezberini kontrol ederken, aslında yarın olan sınavda bilgileri hatırlayıp hatırlayamayacağını test ederken, aslında üstbilişsel işlevlerden izleme işlevini kullanmış olur. Bunun nihayetinde yetersiz olduğuna karar verirse; tekrar kontrol işlevini kullanarak, yeni bir aksiyon alıp ders çalışmaya devam edecektir. Hansmeir ve ark.'nın, (2016) OKB ve diğer patolojik gruplarla yaptığı üstbilişsel inançlar araştırmasında, OKB'de bu üstbilişsel inançların aslında takıntı-zorlantı ile ilgili semptomları yordadığını ve bu sebeple üstbiliş ve OKB arasındaki ilişkiye daha da dikkat çekilmesi gerektiği belirtilmiştir. Tuna ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada, OKB'li katılımcılarda tehdit-ilişkili ve nötr objelerin kullanıldığı bir metod ile, OKB'lilerin ilerideki bellek performanslarına diğer sağlıklı kontrol ve subklinik gruplara oranla daha az güvendiğini göstermiştir. Aynı zamanda kişilerin bilme hissi performansları, ilerideki bellek performanslarının güvenilir yordayıcısı olamamıştır. Ayrıca semptomlar arttıkça, belleğe olan güvenin azaldığını raporlamışlardır. Cuchi ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, OKB grubunun panik ve sağlıklı kontrollere göre, metakognitif bilişlerde çok daha yüksek skorlar aldığı ve bunların da hastalığın başlangıcında olmasa da, devam ettirilmesinde önemli bir yer tuttuklarını belirtilmiştir. Nedejkovic ve Kyrios (2007) tarafından yapılan çalışmada, temel inançlar ve ilişkili OKB süreçleri arasında, üstbilişsel işlevlerin aslında

OKB'yi diğer OKB ile ilintili değişkenlerden çok daha iyi yordadığını gözlemlemiştir. Irak ve Tosun (2008) tarafından 850 üniversitesi öğrencisi ile yapılan bir çalışmada, obsesyonlar, anksiyete ve üstbilişin ilişkili olduğu gözlenmiştir. Aslında üstbilişin, anksiyete ve takıntı-zorlanti semptomlarındaki ilişkiyi düzenlediği raporlanmıştır.

2.4 OKB ve Yürütücü İşlevler

OKB'de, özellikle son zamanlarda, yürütücü işlevlerin süreçlerdeki önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Araştırmacılar, OKB'de eksik olduğu düşünülen ya da patolojik süreçler ile ilişkilendirilen süreçlerin, aslında yönetici işlevlerdeki bir yetersizlikten kaynaklandığını düşünmeye başlamışlardır. Yürütücü işlevler temel olarak 4 alt başlıkta toplanmış olup; set değiştirme, planlama, tepki inhibisyonu ve sözel akıcılık olarak düşünülmüştür. Tükel ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada, OKB'li katılımcılara bütün bir nöropsikolojik batarya yaptıktan sonra, bütün yönetici işlevler ile ilgili olarak OKB'li katılımcıların, diğer gruplardan daha kötü bir performans gösterdiklerini raporlamışlardır. Sawamura ve ark., (2005) 16 OKB hastası ile yaptığı çalışmada, OKB hastalarının kelimeleri semantik olarak gruplandırma, kontrol grubuna göre daha yavaş olduğunu, daha az kelime hatırladığını, daha az organizasyonel stratejiler kullandığını raporlamışlardır. Bu sonuçlar OKB'de yürütücü işlevler konusundaki eksikliklerin aslında diğer bilişsel işlevlerdeki sıkıntılara temel oluşturabileceğini düşündürmüştür.

2.4.1. OKB ve Tepki İnhibisyonu

Çalışmalar, özellikle yürütücü işlevlerin farklı bir alt başlığında toplanmıştır. Tepki inhibisyonu, kişilerde öncel motor fonksiyonları durdurma amacı ile kullanılmaktadır. OKB ve bu işlev arasındaki ilişki, temel olarak OKB ve dürtüsellik ilişkisi üzerinde yoğunlaşmıştır (Abramovitch ve Cooperman, 2015). Tepki inhibisyonu, git/gitme veya dur sinyal testleri ile ölçülmektedir. Bu testler ile yapılan çalışmalar, bize OKB'nin temel olarak bu beceride kontrol gruplarına göre daha zayıf kaldığını göstermiştir (Penades ve ark., 2007; Chamberlain ve ark., 2006). Ancak yine de yapılan bir meta-analizde, tepki inhibisyonun orta derecede bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Abramovitch ve ark., 2013).

2.4.2 OKB ve Planlama

Planlama, kişinin amacına ulaşmak için kullandığı temel basamaklar olarak tanımlanmaktadır (Abramovitch ve Cooperman, 2013). Tükel ve ark.'nın (2012) Londra Kulesi ile planlama becerilerini ölçtükleri bir çalışmada, OKB grubunun diğer gruplara kıyasla, planlama becerilerinde geri kaldığını

raporlanmıştır. Cavedini ve ark., (2010) benzer sonuçları farklı bir planlama aracı olan Hanoi kulesinde gözlemlemişlerdir. Bu konudaki meta-analiz çalışmaları, bize yine farklı sonuçlar göstermişlerdir. Abramovitch ve ark., (2013) konu üzerinde çalışan 115 çalışmada ortalama bir etki görüldüğünü raporlarken; başka bir meta-analiz çalışması, 88 çalışma ile birlikte büyük bir etkinin görüldüğünü göstermişlerdir (Shin ve ark., 2014).

2.4.3 OKB ve Set Değiştirme

Set değiştirme, katılımcıların sürekli olarak an içinde meşgul olduğu görevle ilgili uyaranları alıp ilgili olmayanları gözardı edebilmesiyle, göreve başarılı bir şekilde devam etmesini sağlayan yönetici işlev özelliğidir. Tükel ve ark. (2012), genel olarak altın standart olarak kabul edilen Wisconsin Kart Eşleştirme Testi' ni kullanarak, OKB'de bu becerinin diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu, özellikle OKB'li katılımcıların sonuçlarının perseveratif nitelikte olduğunu raporlamışlardır. Benzer sonuçlar, farklı çalışmalar tarafından da raporlanmıştır (Aignes ve ark., 2007). Ancak bazı çalışmalar OKB ve kontrol grupları arasında herhangi bir farklılık raporlamamıştır (Burdick ve ark., 2008; Simpson et al., 2006). Araştırmacılar, bu konuda herhangi bir karara varmadan önce, daha fazla çalışma yapılması gerektiği konusunda hemfikirlerdir.

2.4.4 OKB ve Sözel Akıcılık

Sözel akıcılık testleri, genellikle, kontrol edilmiş kelime eşleştirme görevleri kullanılarak ölçülen bir beceri olmuştur. Bu görevlerde, kişilerin verilen belirli kategorilerde ellerinden geldikince fazlaca o kategoriye ait kelime söylemesi beklenmektedir. Harris ve Dinn (2003) yaptıkları çalışmada, OKB'li katılımcıların, diğer katılımcılara göre daha kötü performans gösterdiklerini raporlamıştır. Ancak başka bir çalışma, kontrol ve OKB grubu arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmadığını belirtmiştir (Ayçiçeği ve ark., 2003). Yapılan meta-analiz çalışmaları OKB'de sözel akıcılık konusunda küçük ve orta etki görüldüğünü raporlamıştır, yani sözel akıcılığın OKB ile ilişkili olduğu söylenebilir.

2.5 OKB ve Nöral Korrelatları

OKB hastalarına uygulanan nöropsikolojik testlerdeki düşük performans, bu tip bir bozukluğun nörobiyolojik temellerinin olduğunu düşündürmüştür. Literatürde, tutarlı olarak, OKB'nin ventral prefrontal kortikal bölgeler ile ilintili olduğu gösterilmektedir (Baxter ve ark., 1992; Schwartz, 1998; Saxena ve ark., 1998). Bu bölgenin orbitofrontal korteksi, anterior-singulat korteksi, striatumu ve talamusu içerdiği bilinmektedir ve temel olarak karar verme ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir ve buradaki

yüksek metabolik aktivasyon yine yürütücü işlevler ile ilgili olarak ilişkilendirilebilir (Mala ve ark., 2010). İlgili çalışmalarda öne sürülen frontostriatal model, bozukluğun orbitofrontal korteks altı yollardaki geribildirim dengesizliğinden kaynakladığını savunmaktadır (Mellon ve ark., 2012). Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi ile yapılan bir açık bellek çalışmasında, OKB hastalarının sağlıklı bireylerle benzer öğrenme tepkisi verdiği gözlemlenirken; bunun aksine aynı çalışmada sağlıklı bireylerde sağ striatumda aktivasyon görülmesine karşılık, OKB popülasyonunda sol medyal temporal lobda aktivasyonun haylice yükseldiği görülmüştür. Bu durumda sağ striatumun görevinin, OKB hastalarında aslında medyal temporal lob tarafından telafi edildiği düşünülmektedir (Rauch ve ark. 2000). Medial temporal ve anterior singulat alanlarının, OKB'nin nörobiyolojik anlamdaki etiyolojik açıklamalarında önemli bir rol aldığı söylenebilir. Medyal temporal alanların, OKB'de sağ striatum alanlarını telafi etmek gibi bir görevinin olduğu söylenebilir (Rauch ve ark., 2000); anterior singulat korteks bölgelerinin dikkat düzeyi ve reaksiyon ile ilintili yoğunlaşmış bir bölge olduğu literatürde yerleşmiş bir kanıdır (Posner ve Dehaene., 1994). OKB ve anterior singulat korteks üzerine yapılan bir çalışmada, söz konusu alanın OKB sahip bireylerde olağandışı aktif olarak çalıştığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, aslında alanın bir ikilem izlem bölgesi olduğunu ve ikilem durumlarında aktivasyonun arttığını belirtmişler, dolayısıyla OKB hastalarının ikilemlere hassas olduğunu iddia etmişlerdir (Veen ve Carter., 2002). Melloni ve ark. (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada, dorsolateral prefrontal korteks alanında hipoaktivasyon görüldüğünü belirtmiş ve bunun anterior singulat korteksteeki eksiklikler ile birleştiğinde, OKB hastalarında işleme ve organizasyonel beceriler konusunda ekstra bir zorluk çıkarabileceğini savunmuştur. Bu sebeple OKB'deki şüphe ve yavaşlığın kendisini gösterdiğini söylemiştir.

3. Sonuç

Literatürde zaman ile beraber birçok farklı hipotez ve görüş etiyolojik olarak OKB'yi açıklamaya çalışmış olsa da, hiçbirisinin tam anlamıyla başarılı olduğu söylenemez. Açıkça görülmektedir ki halen birçok açıklanmamış soru işareti vardır ve bunlarla ilgili olarak hem görüntüleme hem de davranışsal çok daha fazla çalışma gerekmektedir. Tarihsel olacak bakılacak olunursa, OKB'nin ilk başlarda temel olarak bir bellek bozukluğu düşünülmüş ve bunun üzerine bir çok çalışma yapılmıştır (Deckerbarsh ve ark. 2000; Exner ve ark., 2009; Sawamura ve ark., 2005; Radomsky ve Rachmann, 1999). Ancak bu sonuçların pratik olarak çoğu zaman geçerli olmadığı görülmüş ve sonrasında yapılan replikasyon çalışmalarında tam tersi sonuçlar bulunduğu için zaman ile beraber tekli olarak bellek işlevleri terkedilmiş ve daha geniş bir perspektif aranmıştır (Macleod ve ark., 1997;

Rubenstein ve ark., 1993). Bellek performansına benzer süreçler başka bir bilişsel alanda dikkat ile ilgili süreçler için de görülmüştür. Eynseck (1992), tarafından ileri sürülen hipotezde, anskiyete hastalarının, bellek ile ilgili olarak sıkıntılarının bilişsel eforlarının zaten yaşadıkları kaygı tarafından tüketildiğini, bir yandan bazı ilişkili uyaranları daha çok işlemeye yatkınken bir yandan da ilişkili olmayanları göz ardı etmeye yönelebileceklerini iddaa etmiştir. Bu sebep ile araştırmacılar etiyolojisinin kaygı bozuklukları ile bu kadar fazla ortak nokta barındırdığını bildikleri OKB'nin benzer bir süreci, dikkat ile ilgili yaşayıp yaşamadıklarını test etmek istemişlerdir. Literatür bu konuda öngörüldüğü şekilde dikkat ile ilgili olarak eksikliklerin ve yanlılıkların olduğunu raporlamış, ancak bir yandan bunun aksini gösteren, hatta OKB'li katılımcıların performansının sağlıklı kontrol gruplarına göre daha iyi olduğunu raporlayan çalışmalar da olmuştur (Tükel ve ark., 2012; Hollander ve ark., 1993; Okasha ve ark., 2000; Krishna ve ark., 2011; Watkins ve ark., 2005; Tolin ve ark. (2001); Shoyer ve Murdock, 1993). OKB ile ilgili olarak temel klinik bulgulardan birisinin takıntılı şüphe olması, araştırmacıları zaman ile beraber, bilişsel süreçlerin kendisinden üst-bilişsel süreçlerde araştırma yapmaya yönlendirmiştir. Bu alt alanın literatürdeki en tutarlı çalışmaları ürettiği söylenebilir ve bu sonuçların yine etiyolojinin anlaşılmasında büyük bir katkıda bulunduğu aşikardır. Literatürde yapılan çalışmalarda, şu ana kadar bildiğimiz kadarıyla, üst-bilişsel inançların ve süreçlerin OKB ile ilişkisi olmadığını gösteren bir çalışma olmamıştır. Ancak üst-bilişsel süreçler ile ilgili olarak, OKB etiyolojisinde tam olarak nerede yer aldığı bilinmemektedir. Bunun bir sonuç mu veya bir sebep mi olduğu sorusunun yine gelecekteki araştırmalar tarafından cevaplanması gerekmektedir. Ancak bilişsel süreç üzerine yapılan başka çalışmalar, OKB ile ilgili olarak açıklayıcı olabilecek niteliktedir. Yürütücü işlevler ile ilgili yapılan çalışmalarda, genel kaygı teorileri ile paralel şekilde OKB'li bireylerin, aslında genel olarak kaygılarının yüksek bir seviyede olduğu ve kişilerin bu yüksek kaygı seviyesinin normalde öğrenme ya da başka bilişsel işlevlere ayıracağı eforu tek başına tüketmekte olduğu ifade edilmiştir (Tekcan ve ark., 2005). Bu eforun kaygıya ayrılması kişilerin işleme becerileri ile ilgili olarak muhtemel bir blok yaratacağı ve kişilerin bu sebeple öğrenmesi gereken uyaranları alamadığı ve yine uzun süreli belleğe işleyemediği düşünülebilir (Sawamura ve ark., 2005). Bu bulguyu destekleyecek şekilde, diğer bellek bozukluğu ile ilişkili olarak OKB'nin farklı bir şekilde işlemleyebildiği uyaranları başarılı bir şekilde geri getirebildiği raporlanmıştır (Tükel ve ark., 2012). Bu durumun Yürütücü İşlevler ile ilgili olarak açıklanabileceği birkaç farklı araştırmacı tarafından tartışılmıştır. Kişilerin öğrenme kısmında efektif organizasyonel işlevler kullanamamasının bilişsel eforlar ile ilintili eksikliği kompanse edememesine ve problemin daha büyük ölçekli bir klinik görünüme yol açtığı tartışılmaktadır, ancak yine de bu konu ile ilgili olarak

gelecekteki araştırmaların daha kesin ve net sorular sorması, bütün araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir (Akbaş ve Irak., 2019; Tükel ve ark., 2012; Sawamura ve ark., 2005; Deckerbarsch 2000). Grnteleme alışmalarıda, yürütücü işlevler ile ilişkilendirilen alanların OKB’li bireylerde anormal aktivasyon gösterdiğini ve hastalığın gelişimi ve srdrm ile ilişkili olarak önemli olduğunu dile getirmişlerdir (Melloni ve ark., 20012). Bütün sonuçlar birlikte ele alındığında, OKB ile ilgili olarak tek bir temel bir sürecin değil, daha büyük bir sistem içerisinde düşünülmesi gerektiği söylenebilir.

Kaynaklar

- Abramovitch, A., & Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 5, 24-36.
- Aigner, M., Sachs, G., Bruckmller, E., Winklbaur, B., Zitterl, W., Kryspin-Exner, I., ... & Katschnig, H. (2007). Cognitive and emotion recognition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 149(1-3), 121-128.
- Akbaş, O., Irak M. (2019) Investigation of Encoding and Metacognitive Processes in Patient with Obsessive Compulsive Disorder. Master’s Thesis.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Aycicegi, A., Dinn, W. M., Harris, C. L., & Erkmen, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European psychiatry*, 18(5), 241-248.
- Baxter LJ, Schwartz JM, Bergman KS ve ark. (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessivecompulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:681-689.
- Binbay, T., Direk, N., Aker, T., Akvardar, Y., Alptekin, K., Cimilli, C., ... & TAYCAN10, O. (2014). Türkiye’de psikiyatrik epidemiyoloji: yakın zamanlı araştırmalarda temel bulgular ve gelecek için neriler. *Turk Psikiyatri Derg*, 25, 264-81.
- Butcher, J. N., Mineka, S., & Hooley, J. M. (2013). Anormal psikoloji. *İstanbul: Kakts Yayınları*.
- Burton, R. (1932). 1621. The anatomy of melancholy.

- Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics*, 15(4), 743-758.
- Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*, 15(1), 53-63.
- Cavedini P, Riboldi G, D'Annunzi A ve ark. (2002) Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia* 40:205-11
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD ve ark. (2006) Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry* 163:1282-4
- Choi, J. S., Kang, D. H., Kim, J. J., Ha, T. H., Lee, J. M., Youn, T., ... & Kwon, J. S. (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 38(2), 193-199.
- Christian, C. J., Lencz, T., Robinson, D. G., Burdick, K. E., Ashtari, M., Malhotra, A. K., ... & Szeszko, P. R. (2008). Gray matter structural alterations in obsessive-compulsive disorder: Relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 164(2), 123-131.
- Constans, J. I., Foa, E. B., Franklin, M. E., & Mathews, A. (1995). Memory for actual and imagined events in OC checkers. *Behaviour Research and Therapy*, 33(6), 665-671.
- Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R ve ark. (2004) 12 month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Compr Psychiatry*, 45:367-374.
- Derin, S. (2014). Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Bilişsel Süreçler. Unpublished Article.
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. (1994). Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(3), 449-472.
- Exner C, Kohl A, Zaudig M, Langs G, Lincoln TM, Rief W (2009). Metacognition and episodic memory in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*, 23:624-631
- Foa, E. B., & McNally, R. J. (1986). Sensitivity to feared stimuli in obsessive-compulsives: A dichotic listening analysis. *Cognitive therapy and research*, 10(4), 477-485.

- Foa, E. B., Ilai, D., McCarthy, P. R., Shoyer, B., & Murdock, T. (1993). Information processing in obsessive—compulsive disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 17(2), 173-189.
- Foa, E. B., Amir, N., Gershuny, B., Molnar, C., & Kozak, M. J. (1997). Implicit and explicit memory in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 11(2), 119-129.
- Grant JE, Mancebo MC, Pinto A, Eisen JL, Rasmussen SA. Impulse control disorder in adults with obsessive-compulsive disorder. *JPsihiatr Res* 2006; 40:494-501.
- Hansmeier, J., Exner, C., Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2016). A test of the metacognitive model of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 10, 42-48.
- Hollander E, Cohen L, Simeon D ve ark. (1994) Fluvoksamine treatment of body dysmorphic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 14:75-77.
- Koriat, A., & Helstrup, T. (2007). 11 Metacognitive aspects of memory. *Everyday Memory*, 251-269. Krishna, R., Udupa, S., George, C. M., Kumar, K. J., Viswanath, B., Kandavel, T., ... & Reddy, Y. J. (2011). Neuropsychological performance in OCD: a study in medication-naïve patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(8), 1969-1976.
- Lacerda AL, Dalgalarondo P, Caetano D ve ark. (2003) Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:657-65.
- Macdonald, P. A., Antony, M. M., Macleod, C. M., & Richter, M. A. (1997). Memory and confidence in memory judgments among individuals with obsessive compulsive disorder and non-clinical controls. *Behaviour Research and Therapy*, 35(6), 497-505.
- Maia, T.V., Cooney, R.R., and Peterson B.S (2008). The neural bases of obsessive compulsive disorder in children and adults. *Development and Psychopathology*, 20(04), 1251-1283.
- Melloni, M., Urbistondo, C., Sedeño, L., Gelormini, C., Kichic, R., & Ibanez, A. (2012). The extended fronto-striatal model of obsessive compulsive disorder: convergence from event-related potentials, neuropsychology and neuroimaging. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 259.

- McNally, R. J., & Kohlbeck, P. A. (1993). Reality monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 31, 249–253.
- Nedeljkovic, M., & Kyrios, M. (2007). Confidence in memory and other cognitive processes in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 45(12), 2899–2914.
- Nelson, T. O., & Narens, L. (1990). The psychology of learning and motivation. *Metamemory: A theoretical framework and new findings*.
- Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., Nahas, G. E., Dawla, A. S. E., Sayed, M., & Kholi, S. E. (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(4), 281–285.
- Penadés R, Catalán R, Rubia K ve ark. (2007) Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 22:404–10.
- Posner, M. I., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in neurosciences*, 17(2), 75–79.
- Purdon, C., & Clark, D. A. (1999). Metacognition and obsessions. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 6(2), 102–110.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M ve ark. (1998) Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal functions. *Biol Psychiatry*, 43: 348–357.
- Rauch SL, Shin LM, Phelps EA (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present, and future. *Biol Psychiatry*, 60:376–382
- Rachman, S. (1997). A cognitive theory of obsessions. *Behaviour research and therapy*, 35(9), 793–802.
- Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K ve ark. (2011) Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand* 124:152–61.
- Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., & Jenike, M. A. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 14(1), 141.
- Salkovskis, P. M., Forrester, E., & Richards, C. (1998). Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking. *The British journal of psychiatry. Supplement*, (35), 53–63.

- Sawamura K, Nakashima Y, Inoue M ve ark. (2005) Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 59:527-32.
- Savage CR, Baer L, Keuthen NJ ve ark. (1999) Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1;45:905-16.
- Saxena S, Brody AL, Maidment KM ve ark. (1999) Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol*, 21:683-93
- Simpson, H. B., Rosen, W., Huppert, J. D., Lin, S. H., Foa, E. B., & Liebowitz, M. R. (2006). Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder?. *Journal of Psychiatric Research*, 40(3), 247-257.
- Skoog, G., & Skoog, I. (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 56(2), 121-127.
- Shin, N. Y., Lee, T. Y., Kim, E., & Kwon, J. S. (2014). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(6), 1121-1130.
- Sher, K. J., Frost, R. O., Kushner, M., Crews, T. M., & Alexander, J. E. (1989). Memory deficits in compulsive checkers: replication and extension in a clinical sample. *Behaviour Research and Therapy*, 27(1), 65-69.
- Sher, K. J., Mann, B., & Frost, R. O. (1984). Cognitive dysfunction in compulsive checkers: Further explorations. *Behaviour Research and Therapy*, 22(5), 493-502.
- Shimamura, A. P. (1995). Memory and frontal lobe function.
- Tuna, Ş., Tekcan, A. İ., & Topcuoglu. (2005). Memory and metamemory in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy* (43), 15-27.
- Tolin, D. F., Abramowitz, J. S., Brigidi, B. D., Amir, N., Street, G. P., & Foa, E. B. (2001). Memory and memory confidence in obsessive compulsivedisorder
- Tosun, A., & Irak, M. (2008). Üstbiliş Ölçeği-30'un Türkçe Uyarlaması, Geçerliği, Güvenirliği, Kaygı ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisi. *Türk Psikiyatri*

- Tükel, R., Gürvit, H., Ertekin, B. A., Oflaz, S., Ertekin, E., Baran, B., ... & Atalay, F. (2012). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive*
- van den Hout, M., & Kindt, M. (2003). Repeated checking causes memory distrust. *Behaviour Research and Therapy*, 41(3), 301-316.
- Veen, V. V., & Carter, C. S. (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(4), 593-602.
- Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Robertson, M. M., Veale, D. M., Rogers, R. D., Pickard, K. M., ... & Robbins, T. W. (2005). Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine*, 35(4), 571-582.
- Woods, C. M., Vevea, J. L., Chambless, D. L., & Bayen, U. J. (2002). Are Compulsive Checkers Impaired in Memory? A Meta-Analytic Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9(4), 353-366. *psychiatry*, 53(2), 167-175.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1995). Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(6), 525-536.

CHAPTER 34

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Türkiye’de Fair Play’in Topluma Benimsetilmesi ve
Geliştirilmesi (Musa Çon, Bilal Okudan, Emine Bol, Ömür
Fatih Karakullukçu)**

Türkiye’de Fair Play’in Topluma Benimsetilmesi ve Geliştirilmesi

Musa Çon¹, Bilal Okudan², Emine Bol³, Ömür Fatih Karakullukçu⁴

¹*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Samsun*
E-mail: musacon@omu.edu.tr

²*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Meslek Yüksekokulu, Aydın*
E-mail: bilalokudan@gmail.com

³*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Spor Yöneticiliği Anabilim Dalı, Samsun*

⁴*Türkiye Okul Sporları Federasyonu Başkanlığı, Ankara*

1. Giriş

İçinde yaşadığımız bilgi toplumu aşamasında, hayat her geçen an hızlanmaktadır (Köse ve Uzun Dönmez, 2019). İnsan vücudu doğuştan gelen özelliklerinden dolayı sürekli hareket etme ihtiyacındadır (Yaşartürk ve ark., 2016). Spor ve fiziksel aktivitenin insan yaşamında büyük bir öneme sahip olduğu bilinen bir gerçektir (Uzun ve ark., 2017a). Sosyal bir etkinlik olan sportif aktivitelere katılım bireyin psikolojik ve toplumsal gelişimini olumlu yönde etkiler (Deryahanoğlu ve ark., 2016). İnsanların sosyal ihtiyaçlarının yanı sıra fiziksel ve duygusal ihtiyaçları da bulunmaktadır. Günümüzde bu ihtiyaçları karşılayabilmek amacıyla insanları spora yöneltmek, yeteneklerinin geliştirilmesine spor yoluyla yardımcı olmak ve sağlıklı kalabilmeleri için spor yapmalarını sağlamak gerekliliği ortaya çıkmıştır (Uzun ve Gözaydın, 2017). Bu noktada spora bağlılığın önemi ortaya çıkmaktadır (Kayhan ve ark., 2020). Günümüzde bireylerin fiziksel, duygusal ve toplumsal açıdan gelişimi grup çalışmalarının yaygınlaştırılması, karşılıklı dayanışmanın sağlanması ve toplum üyeliğinin kazanılmasının en kolay yollarından biri spordur. Spor, fiziksel aktiviteler bütünü olmasının yanında, bireylere kişisel ve sosyal kimlik hissi ve grup üyeliği duygusu vermesi ile kişinin sosyalleşmesine yardımcı olan bir kavramı ifade etmektedir (Uzun ve ark., 2017b).

Sporun toplum içinde yaygınlaştırılması, diğer pek çok faktörle birlikte, fertleri yönlendiren değer yargıları, gelenek ve göreneklerin spor türlerini desteklemesi ile de bağlantılı görülmektedir (İmamoğlu ve ark., 1997; Taşmektepligil ve İmamoğlu, 1996).

Spor etiği, sporun gelişmesinde önemli rol oynayan sporun taraflarının görev ve sorumluluklarını; dürüstlük, adalet, açıklık, tarafsızlık ve saygı gibi evrensel değerler doğrultusunda yerine getirmeleri, çalışmalarını ilkelere bağlamalarını kapsamaktadır. Spor etiğinin temel amacı, bireylere spor

alanında kabul görmüş evrensel etik ilkelerin benimsetilerek bu ilkelerin sportif ortamlarda davranış boyutunda sergilenmesini sağlamaktır. Buna kısaca “Fair Play” diyebiliriz. Fair Play, İngilizce bir kelime olup “kurallara uymak” demektir. Diğer deyişle, “sportif erdemliktir”. Fair Play kimi zaman yazılı kurallara tam anlamıyla uymayı kimi zaman da yazılı olmayan ancak, hoşgörü, dürüstlük, dostluk, adalet, sevgi, sorumluluk, tarafsızlık, özveri, kardeşlik, ahlak, alçak gönüllülük vs. gibi aklımıza gelebilecek tüm olumlu davranışları içeren geniş bir kavramdır (Arıpınar ve Donuk, 2017; Atalay,2016). Engeller insanların fazla enerjilerini kullanıp boşalamamalarına ve çeşitli yeteneklerini ortaya koyamamalarına sebep olmaktadır. Bu ortamda, insan kendisini sürekli bir baskı ve stres altında hissetmekte, özellikle gençlerin daha fazla aktif olma, yenilik ve değişim ihtiyacı, çeşitli sıkıntı ve sorunlara neden olmaktadır (Uzun ve ark., 2017c).

Uluslararası Fair Play Komitesi’ne (CIFP) göre, Fair Play, sadece sporla değil gündelik hayat ile ilgili birçok temel değerleri içeren geniş bir kavramdır. Adil rekabet, saygı, dostluk, takım ruhu, eşitlik, dopingsiz spor, dürüstlük, dayanışma, hoşgörü, önemsemek, mükemmellik ve eğlence gibi saha içinde veya dışında öğrenilebilen veya yaşanılabilen, yazılı veya yazılı olmayan kuralları saymak, Fair Play’ın yapı taşlarıdır (International Fair Play Committee, 2018). Adil oyun terimi, insanların bir dizi davranış yoluyla uygulamaya koydukları bir grup sosyal ve ahlaki değeri içerir (Fernandez,2012).

Olimpiyat Tüzüğü şunları ifade ediyor: “Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC)’nin misyonu, Olimpiyat hareketini dünyaya tanıtmak ve Olimpiyat Hareketi’ne öncülük etmektir. IOC’nin rolü, gençlerin spor aracılığıyla eğitimini teşvik etmek ve desteklemek ve sporda, adil oyunun egemenliği ve şiddetin yasaklanmasını sağlamak için çaba sarf etmektir.” Adil rekabet, saygı, dostluk, takım ruhu, eşitlik, dopingsiz spor, dürüstlük, dayanışma, hoşgörü, bakım, mükemmellik ve eğlence gibi Fair Play değerleri, güzel oyunun bir parçası olması gereken unsurlardır. Modern Olimpiyat Oyunların kurucusu Pierre De Coubertin, “Olimpizm, çabada bulunan eğlenceye, iyi bir örneğin eğitim değerine ve evrensel temel etik ilkelerine saygıya dayalı bir yaşam biçimi yaratmayı hedefliyor” ifadelerini kullanmıştır (<http://www.fairplayeur.com/fair-play>, 2018).

Bu çalışmanın amacı, Fair Play’ı topluma benimsetilmesi için değişik ülkelerde yapılan uygulamaları incelemek ve böylece ülkemizde Fair Play’ı yaygınlaştırma çabalarına katkı sağlayacak önerilerde bulunmaktır. Sporda Fair Play’in başlıca sorumluları IOC ve CIFP gibi uluslararası spor kuruluşlarıdır. Bununla beraber, Fair Play’in ulusal ve bölgesel düzeyde uygulamalarından sorumlu kuruluşlar, konseyler ve komitelerde bulunmaktadır. Türkiye’de örneğin, 17 Kasım 1981’de Turgut Atakol’un başkanlığında toplanan Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi (TMOK) Yönetim Kurulu Fair Play komisyonunu tespit etti ve ancak 20 Temmuz 1993

tarihinde Türkiye Fair Play Konseyi kuruldu (Arıpınar ve Donuk, 2017). Fair Play'ın diğer akımcı kuruluşlar ise Comité International Pierre de Coubertin (CIPD), Panathlon International, European Fair Play Movement (EFPM), Fairplay Alliance ve The International Sport Movies Federation (FICTS). Her ne kadar bunlar gibi tüzel ve gönüllülüğe dayalı olarak yürütülen kuruluşların Fair Play ile ilgili görev sorumlulukları varsa da aslında sporcular, antrenörler, yöneticiler, medya mensupları, taraftarlar, hakemler, öğretmenler, aileler ve sponsorlar, yani tüm spor paydaşları, Fair Play'ın sorumlularıdır (Arıpınar ve Donuk, 2017).

2. Gelişme ve Sonuç

Fair Play'in topluma benimsetilmesi amacıyla, 1963 yılında Paris'te Uluslararası Fair Play Komitesi (CIFP) kuruldu. CIFP'nin faaliyeti, spor ve eğitim alanındaki ulusal ve uluslararası kuruluşlara, profesyonel sporculara ve özellikle çocuklara, gençlere, antrenörlere ve antrenörlük eğitimi alanlara yöneliktir. CIFP, Fair Play'ı desteklemek, Fair Play değerlerini daha iyi anlamak ve olumsuz davranışları önlemek için önemli bir eğitsel rolüne sahiptir. Bakanlıklar, Olimpiyat komiteleri, spor federasyonları, medya ve spor basın dernekleri gibi çeşitli ulusal yönetim organları ile eşgüdüm içinde çalışmaktadır. Spor dünyasının içinde veya dışında sergilenen Fair Play davranışlarını onurlandırmak ve dikkat çekmek amacıyla, CIFP her yıl Fair Play Ödülleri ile Fair Play elçileri olmayı hak eden kişileri ödüllendirmektedir (International Fair Play Committee, 2018).

CIFP, Fairplay Uygulama Elkitabı'nda, adil sporun uygulanabilmesi için beş farklı bakış açısının; “performans ve başarı”, “kuralları koymak ve onlara uymak”, “fırsat eşitliği”, “saygı” ve “sağlık”, şart olduğunu vurgulamaktadır. Yine, Fair Play Uygulama Elkitabı'nda, CIFP, Fair Play'ı aktarmak ve yaymak için belirlediği stratejilerinden bahsetmektedir. Stratejiler, bireysel ve kurumsal olmak üzere iki farklı düzeyde oluşturulabilir ve uygulanabilir. Yerel spor kulüpleri, bölgesel spor dernekleri ve uluslararası spor organizasyonları, belli bir hedefi olan kampanyalar aracılığıyla sporda Fair Play'ı teşvik edebilirler. Bu, kuralları iyileştirerek, iyi ekipman ve tesisler sağlayarak ya da eğitim programları aracılığıyla yapılabilir. Bunun için de iki genel yaklaşım vardır. Yukarıdan-aşağıya stratejiyle, yalnızca dernek yöneticileri kararları verir ve bunları uygular. Bu strateji, genellikle acil konular ile kullanılır. Aşağıdan-yukarıya strateji daha etkileşimlidir. Dernek üyeleri ile diyalogla kararlar verilir ve uygulanır. Bu bazen çok zaman alabilir, ancak avantajı daha geniş bir taban tarafından desteklenmesidir. Genellikle, bir dernekte bu iki strateji de kullanılmaktadır. İki stratejide proaktif veya reaktif tutum uygulanabilir (International Fair Play Committee, 2018).

Bireysel stratejiler arasında; bilgi geliştirme stratejisi, hareket-düzeltilme stratejisi ve ahlaki tutumu etkileyen stratejiler yer almaktadır. Bilgi geliştirme stratejisinin amacı, sporla ilgili kişilerin bilgisini geliştirmek ve artırmaktır; dolayısıyla artan bilgi birikimiyle, davranışları değiştirmek ve Fair Play’ı teşvik etmektir. Bu tedbirin etkisi her ne kadar sınırlı olsa da, bu stratejiyle çok iyi sonuçlar elde edilebilir. Örneğin, çoğu sigara içenlerin bildiği gibi sigara sağlığa zararlıdır, ancak kişiler bu alışkanlıklarından vazgeçemiyorlar. Fair Play sporunda “bilgi” ve “eylem” arasında da böyle zıtlıklar bulunmaktadır. Bu stratejiyle kural bilgisi teşvik edilebilir, çünkü bilgi yetersizliği nedeniyle, bir müsabaka “raylardan çıkabilir”. Kulüp düzeyinde, “quiz” gibi uygulamalar ile sporun kural bilgisi artırılabilir. Özellikle gençler, bunu oldukça eğlenceli bulabilir. Diğer bir önleyici strateji ise, sporculara olası yaralanmalar konusunda bilgi vermektir. Bu sadece bireysel oyuncuların ve takım üyelerinin sağlığını değil, aynı zamanda rakibin sağlığını da ilgilendirir (International Fair Play Committee, 2018).

Hareket düzeltme stratejisi, sporcunun istenmeyen hareketi sonrası hakemden gelen uyarı gibi, sporcunun davranışını doğrudan etkilemeyi amaçlamaktadır. Sportmen dışı davranışının görüldüğü yerde hakem yeşil, sarı veya kırmızı kart göstererek harekete doğrudan müdahale edebilir. İkinci bir örnek ise doping ile ilgilidir. Birçok spor dalında, dopingden suçlu bulunan sporcu, uzun süreli spordan men ediliyor. Bu tür önlemlerin, fırsat eşitliğini sağlamayı ve sporcuların sağlığını korumayı teşvik edeceği düşünülmektedir. Bu amaçla, yoğun doping testleri gittikçe artmaktadır. “Rekabetçi olmayan testler” önceden haber verilmeksizin ve sürekli olarak yapılmaktadır. Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) ilgili uygulamaları belirlemiştir. Bunların yanı sıra, olumlu spor davranışları için de birçok eylem stratejisi bulunmaktadır. Mesela, yaralı bir oyuncuya yardım edilmesi veya engelli çocuklara bir kulüpte spor yapma fırsatı verilmesi gibi dikkat çekici ve adil spor örnekleri ödüllendirilebilir. Çocuklarda ise, kimin adil oynadığını belirlemek için haftalık bir inceleme yapılabilir. En adil oyuncu daha sonra “Haftanın Oyuncusu” olarak seçilebilir ve ödül olarak ilk takıma katılabilir veya topu taşıyabilir. Kulüp düzeyinde, yetişkin sporcular arasında, “mevsimin en değerli oyuncusu” olarak aday gösterilebilir. Onore edilmek önemli, ancak böyle bir unvanının gerçek bir ödül ile taçlanması daha da keyifli olacaktır. Böylelikle, kulüp, Fair Play, saygı ve olumlu sosyal davranışa verdiği önemi göstermiş olur. Üçüncü örnek ise ilkeler, yani, sporcuların, spor doktorların, spor muhabirlerin ve veliler gibi doğrudan ve dolaylı olarak sporla uğraşanların arzu edilen davranışları anlamalarıdır. Bu algılar daha sonra yazılı olarak kaydedilir. Böylece, kılavuzlar genel olarak anlaşılabilir bir şekilde formüle edilir ve ilgililer davranışlarını buna göre düzenleyebilir. İngiliz Eğitimci Derneği’nden alınan aşağıdaki örnekte, çocuk bir başlama noktasıdır. Bazı kurallar şunlardır:

-Başarılı bir antrenör, galibiyet ve mağlubiyetten ziyade, oyuncuların iyiliği ve menfaati ile ilgilenir.

-Çocukların ve gençlerin spor eğitimine ayırmaları için beklenen süre konusunda duyarlı olunur.

-Enerji ve coşku - başka teşviklere de ihtiyaçları bulunuyor.

-Çocuklar eğlence ve zevk için oynarlar. Kazanmak sadece bunun bir parçasıdır. Bu nedenle, genç sporcuyla hiç bir zaman dalga geçmeyin ya da bir hata yaptıysa veya bir yarışma kaybettiyse onlara bağırmayın.

-Yetenekli oyunculara daha fazla oyun süresi vermekten kaçının. "Sadece" ortalama oyuncuların aynı zamana ihtiyacı var ve aynı zamanı hak ediyor. Daha az yetenekli olanlara karşı duyarlı ve sempatik olun (International Fair Play Committee, 2018).

Ahlaki tutumu etkileyen stratejiler arasında; Fair Play ile ilgili sohbetler yer alabilir. Sohbetler videoya çekilip videoda yer alanlara izletilebilir. Bu tür yansımalar etkili olduğu düşünülmektedir. Rol değişikliği alıştırmaları da etkilidir. Sporculardan, kendilerini antrenör veya hakem yerine konmaları istenilip, böylelikle karşı tarafı ve Fair Play'in kavramı daha iyi daha iyi anlamaları sağlanabilir. Son olarak, "top sporcuları" rol model olarak görmek Fair Play için önemlidir (International Fair Play Committee, 2018).

Bireysel stratejiler, her ne kadar spor kuruluşları tarafından kullanılıyorsa da, kurumların kendi stratejileri de var. Birincisi, spor ile ilgili olumlu bir imaj yaratmak. İkincisi, uluslararası yarışmalarda dâhil, dernekler sporcuların menfaatlerini temsil eder. Ancak, bu her zaman kolay olmuyor, çünkü faaliyetler genellikle ticari çıkarlar ve siyasi güçler tarafından kontrol ediliyor. Fair Play ruhu ile dernekler, sporcuların sağlığını ve iyiliğini düşünmelidirler. Bunun için yeni kurallar koyulabilir ve mevcut kurallar geliştirilebilir. Örneğin, bisiklet etkinliklerinde kasklar, tenis turnuvalarına katılan çocuklar için asgari yaş veya Olimpik boks müsabakalarında koruyucu başlık olabilir. Spor derneklerin eğitici bir rolü vardır ve genel olarak, antrenörlerin eğitimi ve kullanılan ders materyali için doğrudan sorumludurlar. Bunların yanı sıra, çocuklara yönelik Fair Play'i açıklayan ve resmedilen broşürler hazırlanması, bir kurumsal strateji olarak uygulanabilir. Farklı ülkelerden gelen kız ve erkek çocukların birbirlerini tanımaları ve arkadaşlıklar kurabilmeleri için spor dernekleri uluslararası gençlik kampları düzenleyebilir. Bu, ülkeler ve kültürler arasında anlayışı ve işbirliğini geliştirmeye yardımcı olabilecek bir stratejidir (International Fair Play Committee, 2018).

27 Mayıs 1994 tarihinde İsviçre'de kurulan bir sivil toplum derneği "European Fairplay Movement" Avrupa Fair Play Hareketi'nin temel amacı, Avrupa boyutunda geniş anlamda (spor ve günlük hayatta) Fair Play ve hoşgörüyü teşvik etmektir. Bu hareketin Merkezi Hollanda ve irtibat noktası Avusturya'dadır. Bu çalışmada, adı geçen harekete üye olan ülkelerin 2017

yılının Fair Play faaliyet raporlarında örnek çalışmaları incelenmektedir (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Milli Fair Play 2017 Raporlarına baktığımızda, Hırvatistan örneğinde Hırvatistan Olimpiyat Komitesi'nin (COC) bünyesinde Hırvat Fair Play Komitesi her yıl Fair Play'i teşvik etmek için Hırvatistan'da "Spor Seç" projesi, Hırvat Anaokulu Olimpiyat Festivali ve Fair Play Beyannamesi'nin imzalanması gibi etkinlikler düzenliyor. Özel çocuk programlarıyla, COC Fair Play değerlerine özellikle önem vermektedir. 2002 yılından bu yana her yıl COC "Çocuklukta ne öğrendiyseniz hiç unutmuyorsunuz" sloganıyla, Olimpiyat değerlerini vurgulayan "Hırvat Anaokulu Olimpiyat Festivali" adında ulusal proje düzenliyor. 2007 yılında, festivalin sloganı "Ben de bir olimpiyatçı olacağım" olarak değiştirilmiştir. Her yıl 15.000'den fazla okul öncesi çocuğu toplanıyor ve "Fair Play" yazılı tişörtler giyiyor. Hırvat anaokuluna giden her 5 veya 6 yaş arası çocuk festivale katılabilir. Festivalin amaçları; çocukları spor yapmaya teşvik etmek, spor aktivitesi ve kültürü geliştirmek, çocukların yaratıcılığını ve öz motivasyonunu geliştirmek ve Fair Play, dayanışma, başkalarına saygı, takım çalışması, kendine saygı ile şiddete karşı durma gibi temel değerleri teşvik etmektir (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018). Bir çalışmada Brock ve Hastie (2007) ilkokul öğrencilerinin sportmenlik anlayışının sezon ilerledikçe değiştiğini belirlemişlerdir.

2017 yılında, Hırvatistan'ın 47 şehrinde, 446 anaokulundan 15.811 çocuk 16. Hırvat Anaokulu Olimpiyat Festivali'ne katıldı. Hırvat Fair Play Komitesi, bu programın Fair Play ilkelerinin ve uygun davranışların teşvik edilmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu düşünmektedir. Győr 2017 XIV. Avrupa Gençlik Olimpiyat Festivali'ne hareket etmeden önce, Hırvat Fair Play Komitesi "Fair Play Beyannamesi" imzalama etkinliği düzenleyerek, sporculara, antrenörlerine ve Hırvat spor heyeti yetkililerine beyanname imzalatırdı. Bu Beyannameyi imzalayarak, spor heyeti ve sporcular; sporun değerleri, Fair Play, hoşgörü şiddete karşı durma ve saygı gibi Olimpiyat ruhu ilkelerinin korunmasına katkıda bulunacak şekilde Festival'e katılma konusundaki kararlılıklarını ve isteklerini ifade etmiş oldular. Avrupa Gençlik Olimpiyatları Festivali gibi spor müsabakalarına katılırken Hırvat erkek ve kadın sporcular kendilerine; bir rakibe, bir seyirciye, bir hakeme ve Festivalin diğer katılımcılarına saygı göstermeye ve yarışma kurallarına, kararlarına ve hakemlerin talimatları uyacağına söz verirler. Sporun ve Olimpiyatın en büyük değerinin, farklı ırk, cinsiyet, din, milliyet ve siyasi görüşten olan tüm erkek ve kadın sporcuların dostluk ve kaynaşmanın olduğunu akılda tutarak, yarışmacılar, galibiyet ve mağlubiyette aynı şekilde onurlu davranacaklarının sözünü verirler. Son olarak, bu beyannameyi imzalayarak, Hırvat spor heyetinin yetkilileri ve başkanları da spor müsabakalarının Fair Play gibi Olimpiyatların diğer

değerlerine uygun olarak düzenleneceğini ve ilerleyeceğini taahhüt eder (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Letonya'daki Fair Play hareketi, Letonya Olimpiyatları Kulübü tarafından yönetilmektedir. Her yıl Kulüp, Fair Play ilkelerini ve genel olarak hareketi tanıtmak için çeşitli aktiviteler düzenliyor. Kulüp, Fair Play'in değerlerini sergileyen davranışlar için bireylere ve kuruluşlara ödül veriyor (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Fair Play, Olimpiyat Günü, LTakım Kış Festivali, Yılın Sporcusu Ödül Töreni ve diğer önemli etkinlikler gibi Litvanya Milli Olimpiyat Komitesi'nin yıllık etkinlikleri sırasında tanıtılıyor. Milli Olimpiyat Komitesi, Kaunas şehrinde bulunan Kazimieras Ortaokulunun işbirliği ile 12 ila 13 yaşındaki gençler için "Spor ve Yaşamda Fair Play" konulu bir yarışma düzenledi. Yarışmanın amacı, Fair Play'in ruhu içinde çocukların ve gençlerin uyumlu gelişimini sağlamaktır. Yarışmaya 90 öğrenci katıldı. Her okul takımı, fiziksel aktivite, Fair Play durum analizi ve Olimpiyat ve Olimpik ve Paralimpik değerler prensipleri bilgisine dayanan üç farklı alıştırma yer alan 9 öğrenci tarafından temsil edildi. Yarışmanın sonunda bir sanat atölyesi yapıldı. Ayrıca, Litvanya Milli Olimpiyat Komitesi, Fair Play ödülü başlatmıştı. Litvanya'daki okulların ve anaokulların bir öğrenciyi, bir öğretmeni, bir ebeveyni ya da toplumdaki başka birinin özverili bir davranışı, Fair Play girişimi ya da bir örnek davranışı için bir aday göstermeleri teşvik edilir. Üst üste ikinci kez bir öğrenci Fair Play ödülünü kazanmıştır (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Polonya Olimpiyat Komitesi Fair Play Kulübü, spor değerleri ve Fair Play'in değerini daima ön planda tutan uzun bir geleneğe sahiptir. 2017 yılında 50'nci kez, Ulusal Fair Play Yarışması ve Gala Ödül Töreni düzenlendi. Polonya Olimpiyat Komitesi, 19 yıldır Herkes için Spor Festivali Spor düzenliyor. Bu, genç yaşlı, yaklaşık 20 bin katılımcı için bir aile etkinliğidir. Fair Play Club üyeleri, 2011'den bu yana etkinliğe aktif olarak katılmıştır. Bu alanda, Polonya Fair Play Kulübü, Lodz Üniversitesi Beden Eğitimi Bilimleri Fakültesi personeli ve Białka Podlaska Beden Eğitimi Akademisi, Beden Eğitimi ve Spor Fakültesi personeli ve öğrencileri tarafından desteklenmektedir. Festival katılımcıları arasında, spor ve olimpiyat değerlerini ve Fair Play kurallarını destekleyen özel bir program hazırladılar ve gerçekleştirdiler. Fair Play müsabakaların 50. yıldönümü vesilesiyle, Polonya Olimpiyat Komitesi Fair Play Kulübü, Polonya Postası ile ortaklaşa, Fair Play'i teşvik eden resimler içeren kartpostallar ve pullar basmıştır. "Fair Play" adında kitap İngilizce basıldı. Bu kitap, yükseköğretim düzeyinde Fair Play hakkında bilgi sahibi olmak ve anlamak için hazırlanmıştır (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Portekiz'de Sporda Ulusal Etik Planı (PNED), eğitim ve spor değerleri için bazı iyi uygulamalar ve stratejiler geliştirmektedir. 2017 yılında PNED'nin Fair Play'i teşvik etmek amacıyla birçok tanınmış sporcu ve spor

şahıslarını PNED'ye elçi olmaya davet etmiştir. Diğer etkinlikleri arasında, eğitim-öğretim de yer alıyor. Bilinçlendirme amacıyla okul ve kulüplerle birlikte düzenlenen 628 tanıtım etkinliğine toplam 10.200 çocuk katılmıştır. Öğretmenler için 26, antrenörler için 34 eğitim verilmiştir. Milli Spor Federasyonları, Spor Dernekleri ve Belediyeler gibi spor ile yakından ilgili olan kamu ya da özel sektörlerinin ulusal ve uluslararası etkinliklerine katılımı teşvik ediliyor. PNED 120 ulusal etkinliğe ve Londra ile Lizbon'da düzenlenen iki uluslararası konferansa "SIGA Forumu"na katıldı. Fair Play ve etik değerlerin sporda tanıtılmasıyla öne çıkan sporculara ödül verilmiştir (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Slovakia Club Fair Play of the Slovak Olympic Committee (KFP SOV), Slovakya'da etik spor değerlerinin tanıtımına en çok katkıda bulunanlara Fair Play ödülleri veriyor. Çeşitli yurt içi ve yurt dışı etkinliklerde başarılar elde eden örnek niteliğindeki davranışlar için uygulanan "Adil Oyun Kartı" projesi, gençlik ve okul spor etkinliklerinde de tanıtıldı ve önemini vurgulamak için birçok platformda tanıtıldı. Hakemler, olağanüstü olumlu davranış sergileyen sporculara, seyircilere ve antrenörlere fiziksel olarak bu kartları gösterebilir. Örneğin, Slovak Ulusal eskrim şampiyonalarında Fair Play Card kullanıldı. Slovakya'da farklı medya aracılığı ile Fair Play tanıtılıyor. Örneğin, Koşice'deki Slovak Spor Lisesi'nin Facebook sayfasında, "Fair play ne anlama geliyor? Sadece bir davranış biçimi midir? Bu öğrenilebilecek belirli bir yaşam felsefesi midir? " diye bir tartışma başlatıldı. Öğrenciler, sosyal ağı kullanarak bu önemli konu hakkındaki görüşlerini paylaşabilir ve tartışabilirler. KFP SOV ve Slovak Olimpiyat Komitesi işbirliği ile "bir takımız" başlıklı uluslararası bir fotoğraf yarışmasını başlattı ve duyurdu. Çevrimiçi yarışmaya 70'den fazla fotoğraf katıldı. Ulusal turun en iyi üç katılımcısı ödüllendirildi ve 2017 Avrupa Spor Şehri, Banská Bystrica'daki Olimpiyat Gününün bir parçası oldu (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

1960 yılında kurulan Panathlon International, Kulüp üyelerinin gönüllü çalışmalarına dayalı bir birliktir. Bugün, Panathlon, 4 kıta ve 30 ülkede bulunmaktadır. Ağın 11 bölgede 300'den fazla kulübü var. IOC tarafından resmen tanılan International Panathlon, kültür ve spor etiğinin tanıtımı ve yayılması için uluslararası bir harekettir. Amacı ise, bireyi eğitmek ve geliştirmek için ve insanlar arasında bir dayanışma aracı olan, sporun değerlerini derinleştirmek, yaymak ve savunmaktır. "Panathlon" kelimesi Yunan kökenlidir ve "spor disiplinleri grubu" ile tercüme edilebilir ve "Ludis Iungit" sloganı "sporla birleşik" anlamına gelir (Panathlon International, 2018). Panathlon International'un bir üyesi olan Belçika Panathlon Wallonie-Bruxelles genç sporcuların ve antrenörlerin arasında spor etiğinin değerlerini ve Fair Play'ı tanıtmak ve yaymak için çalışmaktadır.

Fair Play için aktivist olan Panathlon Wallonie-Bruxelles, zengin faaliyet programı ile hedefine ulaşmayı amaçlıyor. Hedefi, sporda aktif olan herkese

spor etiği değerlerini öğretmektir. 2017 yılında gerçekleştirdiği faaliyetler arasında; Fair Play Ödülleri, Fair Play Uluslararası Günleri, “Sporda iyi ol, zekice ye!” Programı kapsamında ilköğretim çocuklarına yönelik Spor, Sağlık-Beslenme ve Fair Play ile ilgili 3 farklı çalıştay, Fair Play temalı grafik-sanat (resim veya bilgisayar grafiği) yarışması, yarışmaya katılan 50 resim sergisi, fotoğraf sergisi, çalıştay, Fair Play lokasyonların seçilmesi, Uluslararası Spor Film Festivali, “Spor: İnsanlığın Ruhu” konulu konferans, antrenörlerin eğitimi, “Sıfır Tolerans, Tam İntolerans” Kampanyası ve afiş yarışması düzenlendi ve “Herkes Adil Olsun” Marşı hazırlandı (<http://www.fairplayeur.com/fair-play/>, 2018).

Türkiye’de ise, Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi Fair Play Komisyonu, Fair Play kavramı ve ruhunun ülke genelinde yaygınlaştırılması amaçlı faaliyetleri kapsamında “Fair Play Üniversiteler Kervanı” projesini 2014 yılından itibaren yürütmektedir. Üniversitelerde Fair Play düşüncesinin yayılması ve geleceğin spor öğretmenleri, antrenörleri ve yöneticilerinin Fair Play felsefesini benimseyip, yetiştirecekleri öğrencilerine benimsetmesi adına oluşturulan proje ile ülke sporuna katkıda bulunulması hedeflenmiştir. 2017 sonu itibarıyla ziyaret edilen toplam üniversite sayısı 40 olurken, konferans ve etkinliklerde toplam 75 bin kişiye ulaşılmıştır (Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi, 2018).

Proje kapsamında Fair Play kavramının geleceğin spor insanlarına benimsetilmesi ve onların vasıtasıyla ülke sporuna katkıda bulunulması hedeflenmektedir. Etkinliklerde, Türkiye ve Dünya Fair Play Karikatür Yarışmalarında ödül kazanan karikatürler sergilenmekte ve gerek Türkiye gerekse uluslararası Fair Play kuruluşlarında görev yapan konuşmacıların yer aldığı konferanslar düzenlenmektedir. Fair Play Ödülleri TMOK tarafından her yıl Olimpiyatevi’nde düzenlenen törenle veriliyor. TMOK Fair Play Komisyonu’na yürütülen çalışmalarda, yılın son ayında yurt çapında başlatılan taramalar Mart - Nisan aylarına kadar devam etmekte, Nisan ayında toplanan Büyük Jüri, ‘Sportif Davranış’, ‘Sportif Kariyer’ ve ‘Sportif Tanıtım’ dallarında Türkiye Fair Play Ödülleri’ni kazananları belirlemektedir. ‘Büyük Ödül’, ‘Şeref Diploması’ ve ‘Kutlama Mektubu’ olarak dağıtılan ödüller, önceki yıllarda ‘Toplumsal’ ve ‘Sportif’ olarak iki kategoride sürdürülmüş olup, günümüzde ‘Sportif’ kategoride verilmektedir. Türkiye Fair Play Ödülü’nü kazananlar arasından birçok isim, sergiledikleri davranışlar, yaptıkları çalışmalar ve verdikleri hizmetlerle CİFP ve EFPM tarafından da 1983 yılından bu yana Dünya ve Avrupa ödülleri ile onurlandırılmıştır (Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi, 2018).

Fair Play Karikatür Yarışması, Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi Fair Play Komisyonu tarafından ulusal ve uluslararası çapta 1996 yılından itibaren organize edilen bir yarışmadır. Karikatürün; Fair Play idealinin anlaşılması ve yaygınlaştırılması çalışmaları çerçevesinde çocuklara, gençliğe ve tüm topluma Fair Play’i anlatmanın iyi bir yolu olabileceği

düşüncesiyle, ilk olarak 1996 yılında ulusal düzeyde bir karikatür yarışması düzenlenmiştir. Yüksek mizah gücü ve düşüncelerini çizgiyle ifade edebilme becerisiyle tanınmış Türk toplumunda bu girişimin olumlu yankı bulmasıyla, 1997’de yarışmanın kapsamı genişletilerek ilköğretim, lise ve yükseköğretim öğrencileri de yarışmaya dahil edilmiştir. Duyulan ilginin artması sonucunda yarışma 2001 yılından itibaren uluslararası alanda da düzenlenmeye başlanmıştır. Dereceye giren karikatürlere çeşitli ödüller verilmekte ve yarışmaya yollanmış olan karikatürlerin jüri tarafından seçilen bir kısmı bir albümde yayınlanmaktadır (Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi, 2018).

Bandura’ya göre, çocuklar davranış kalıplarını ve standartlarını hem anne babalarında hem de kardeşlerinde, akranlarında ve diğer yetişkinlerde yeniden gözlemlerler. Yani sporcular takım arkadaşının ya da en iyi arkadaşının sportmenlik dışı bir davranışı onayladığını düşünürse; sporcuların bu tür davranışı onaylama olasılığının daha yüksek olacağı söylenebilir (Bandura, 1977). Literatürde sportmenlik davranışı ile yapılan çalışma mevcuttur. Öğrencilerin sergilemiş olduğu sportmenlik davranışları farklı değişkenler açısından incelenmiştir (Caz ve İkizler, 2019). Bandura’nın Sosyal Öğrenme Kuramı’na göre de (1977), sporcuların hile, saldırganlık ve diğer anti sosyal davranışları takım arkadaşları ve antrenörleri gibi sosyal gruplarla etkileşerek öğrendiklerini söylemek mümkündür. Bundan dolayı, öğrenilen bir olgu ve davranış olan Fair Play eğitimi çok küçük yaşta aileler tarafından çocuklara verilmelidir.

Yıldırım’ın da ifade ettiği gibi, aileler, antrenörler, öğretmenler ve yöneticiler etik ve ahlak açısından sporculara örnek teşkil edecek tutum ve davranışlarda bulunmalı ve onları da bu yönde davranmaları konusunda motive etmelidir. Özellikle çocuk ve gençlerin küçük yaşlardan itibaren sporda ahlaklı olmayı öğrenebilmeleri açısından basın ve yayın organları spor müsabakalarında yaşanmış olan Fair Play örneklerini tv, gazete vb. görsel veya işitsel iletişim araçları ile ön plana çıkararak, bu tür olayların önemi vurgulamalıdır. Okullarda ve kulüplerde sporcuların rakibine, antrenörüne, takım arkadaşına, seyirciye ve hakeme karşı saygılı olmaları ve ahlaklı davranışlar sergilemeleri için spor eğitimleri içerisinde bu husus üzerinde hassasla durulmalıdır (Yıldırım, 2017). Ancak literatür incelendiğinde antrenörlerin etik dışı davranışlarının farklı değişkenler açısından incelendiği çalışmanın yer aldığı görülmektedir. İlgili çalışma, antrenörlerin etik dışı davranış düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir (Caz, 2019). Davranış kalıpları hem kişisel hem de durumsal faktörlere göre değişebilir (Boixados ve ark.,2004).

Başaran’ın (2017) çalışması sonucu varılan nokta ise, bilhassa amatör spor kulüpleri başta değerlendirilmek üzere, Fair Play anlayışının bütün kulüplerde sporculara, antrenörlere ve ilaveten yöneticilere de verilmesi gerekmektedir. Böylelikle spordaki saygısızlık, hoşgörüsüzlük, anlayışsızlığın yol açtığı şiddetin boyutu azaltılabilir, onların kişilik

gelişimine katkıda bulunulabilir. Tüm okullarda Fair Play kavramının sadece sporla sınırlı olmayıp, bir yaşam biçimi olduğunu vurgulayacak eğitim modeli hazırlanabilir.

Sonuç olarak, Türkiye’de Fair Play’in daha geniş tabana yayılabilmesi için TMOK Fair Play Komisyonunun sadece Üniversitelere yönelik değil de tüm spor paydaşlarına, özellikle il ve ilçe anaokul, ilkokul, ortaokul ve lise öğrencilerine ve gençlere yönelik daha çeşitli ve ilgi çekici etkinlikler (festivaller, oyunlar ve canlandırmalar) düzenlemesi gerektiği söylenebilir. Bunların yanı sıra, tüm vatandaşlarımıza yönelik “Fair Play” hakkında farkındalık yaratabilmek için sosyal medya üzerinden bilgilendirme yapılabilir, broşürler, kitaplar, kartpostallar, afişler ve tişörtler basılabilir.

3. Referanslar

- Arıpınar E, Donuk B. Spor yönetim ve organizasyonlarında etik yaklaşımlar, İstanbul, Ötüken Neşriyat A.Ş, 2017.
- Atalay A. Türkiye’de üniversitelerde eğitim gören öğrenci-sporcuların ahlaki karar alma tutumları, Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi, 2016; 4 (31): 53-66.
- Bandura A, Social learning theory, General Learning Press, 1977.
- Başaran Z, Erdoğan RB, Körmükçü Y, Adalı H. Beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencilerinin fair-play anlayışlarının incelenmesi, Türkiye Beden Eğitimi ve Spor Araştırmaları Dergisi, 2017; 9 (1).
- Boixados M, Cruz J, Torregrosa & Lordes M. Relationships among motivational climate, satisfaction, perceived ability, and fair play attitudes in young soccer players, Journal of Applied Sport Psychology, 2004; 16: 301-317.
- Brock JS, Hastie PA. Students' conceptions of fair play in sport education, ACHPER Healthy Lifestyles Journal, 2007, 51 (1).
- Caz, Ç. (2019). Antrenörlerin Sergilemiş Olduğu Etik Dışı Davranışların Sporcu Gözüyle Değerlendirilmesi. Gelecek Vizyonlar Dergisi. 6: 20-25.
- Caz, C., İkizler, H.C. (2019). Üniversite Öğrencilerinin Beden Eğitimi Dersi Sportmenlik Davranış Düzeyleri ve Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi [Students of University’ Sportsmanship Behavior Levels and Relationship with Sociodemographic Characteristics], Spor Eğitim Dergisi, 3(1), 25-35.

- Deryahanoğlu, G., İmamoğlu, O., Yamaner, F., & Uzun, M. (2016). Anthropometric characteristics of sedentary women and comparison of their psychological states Sedanter kadınların antropometrik özellikleri ve psikolojik durumlarının karşılaştırılması. *Journal of Human Sciences*, 13(3), 5257-5268.
- Fernández-Río J, Méndez-Giménez A, Cecchini JA, González de Mesa C. Achievement goals and social goals' influence on physical education students' fair play, *Revista de Psicodidáctica*, 2012; 17 (1): 73-91.
- İmamoğlu. O., Taşmektepligil. M. Y., Türkmen. M. (1997). Türk Kültüründe Spor, Ondokuzmayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi,10:139-144
- Köse, B., & Uzun, M. (2019). Spor bilimlerinde okuyan öğrencilerin zaman yönetimi davranışları. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi*, 3(2), 82-87.
- Taşmektepligil. M. Y., İmamoğlu. O. (1996). Türkiye’de Kültürel Yapının Spora Etkisi Üzerine Düşünceler, Gazi Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 1 (I):41-51
- Uzun, M., Özlü, K., Dalbudak, İ., Köse, B., & Gürkan, A. C. (2017a). A review study on the anthropometric characteristics and some physiological parameters of some Judoists. *J. Soc. Sci*, 60, 253-282.
- Uzun, M., Yurdadön, Ü., İmamoğlu, O., Musa, Ç. O. N., Çavuşoğlu, G., & Taşmektepligil, M. Y. (2017b). Ortaokul Öğrencilerinin Sportif Etkinliklere Katılma Ve Fiziksel Aktiviteden Hoşlanma Durumlarının Belirlenmesi. İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 4(1), 38-52.
- Uzun, M., İmamoğlu, O., Yamaner, F., Deryahanoğlu, G., & Yamaner, G. (2017c). Examination of the factors which prevent to participate the recreative activities: Example of girls high school Rekreatif etkinliklere katılımı engelleyen faktörlerin incelenmesi: Kız lisesi örneği. *Journal of Human Sciences*, 14(1), 950-962.
- Uzun, M., & Gözaydın, G. (2017). Tercih Edilen Rekreatif Alan Ve Aktivite Çeşitlilikleri: Çanakkale Örneği. *Kilis 7 Aralık Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 1(1), 1-14.
- Yaşartürk, F., Uzun, M., İmamoğlu, O., & Yamaner, F. (2016). Examination of the Obstacles for the Participation of the Recreative Activities of Sedentary Women. *International Journal of Sport Culture and Science*, 4(Special Issue 3), 789-803.

Yıldırım M. Üniversitelerde okul ve kulüp takımlarında oynayan sporcuların sporda fair-play anlayışlarının belirlenmesi (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi örneği), *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi (İÜBESBD)*, 2017; 4 (1): 01-15.

İnternet kaynakları

International Fair Play Committee. <http://www.fairplayinternational.org/what-is-fair-play-> (Erişim tarihi: 25.05.2018).

<http://www.fairplayeur.com/fair-play/> (Erişim tarihi: 25.05.2018).

Panathlon International. <http://www.panathlon-international.org/index.php/en/> (Erişim tarihi: 25.05.2018).

Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi. <http://www.olimpiyatkomitesi.org.tr/Detay/Faaliyetlerimiz/Fair-Play/28/1> (Erişim tarihi: 25.05.2018).

CHAPTER 35

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Effects of UGT and CYP2C19 Gene Polymorphisms on the
Efficacy and Side Effects of Mycophenolic Acid in Renal
Transplant Patients (Hayriye Şentürk Çiftçi, Meltem Savran
Karadeniz, Rüştü Oğuz)**

Effects of UGT and CYP2C19 Gene Polymorphisms on the Efficacy and Side Effects of Mycophenolic Acid in Renal Transplant Patients

Hayriye Şentürk Çiftçi¹, Meltem Savran Karadeniz², Rüştü Oğuz³

¹ Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey hayriyesenturk@gmail.com

² Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Anesthesia, Istanbul, Turkey mskaradeniz@gmail.com

³ Istanbul Demiroglu Bilim University, Gayrettepe Florence Nightingale Hospital, Tissue Typing and Immunogenetic Laboratory, Istanbul-Turkey rustu.oguz@florence.com.tr

1. Introduction

Renal transplantation is known as one of the preferred treatment methods for patients with end stage renal disease. In patients with renal transplant, graft survival and patient survival from the immunosuppressive therapy given greatly affected. It is difficult to balance both the toxicity of immunosuppressive therapy and the risk of rejection after transplantation. Close monitoring of immunosuppressive is required for graft survival and good patient follow-up. While rejections decreased due to the variation in immunosuppressive therapy applied to prevent rejection after transplantation, graft survival increased. Since immunosuppressive drugs have critical dose drug characteristics, monitoring of blood levels is important in setting their optimum doses. The low levels of these drugs in the blood cause insufficient immunosuppressive effects and an increased risk of rejection, while high blood levels cause side effects such as nephrotoxicity and neurotoxicity. Increase in drug efficacy and decrease in the frequency of side effects can be achieved by individualizing drug therapy (1-6).

2. Mycophenolic Acid (MPA)

Among these drugs, mycophenolic acid (MPA) is an immunosuppressive drug used in combination therapy with steroid / calcineurin inhibitors (tacrolimus or cyclosporine) to prevent rejection (7,8). MPA reversibly blocks inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). It has an anti proliferative effect on lymphocytes by showing a selective effect. There are two prodrugs used in the clinic [mycophenolate mofetil (MMF) and mycophenolate sodium (MPS)] (9,10). MPA is metabolized by glucuronidation to an inactive MPA glucuronide by uridine diphosphate (UDP) glucuronosyl transferases (UGTs) (11). MMF is the ester prodrug

form of MPA, and following oral intake, it converts to the active form of MPA when it passes from the portal vein to the liver. MMF is absorbed from the gastrointestinal tract. MPA undergoes phase II glucuronidation mainly in the liver, small intestine and kidney. One feature of MPA is its time dependent pharmacokinetics (3,12,13). Due to differences in MPA pharmacokinetics, IMPDH concentrations, and MPA exposure among patients, it is not easy to assess the effect of concentration-dependent enzyme inhibition on outcomes. (14). The metabolism of MPA includes the conjugation of acyl glucuronide (AcMPAG) and phenolic glucuronide (MPAG) via UGTs.

3. Pharmacogenetic of MPA

Studies have shown that the enzymes that metabolize MPA cause differences in drug effects among patients. MPA is metabolized by the UGT enzyme system. Polymorphisms in these enzymes are important in the pharmacokinetics of MPA. The pharmacokinetics of MPA are characterized by large inter-individual variability between individuals. The genetic variability of the enzymes that metabolize MPA has led to research related to the clinical outcomes of patients and polymorphisms in enzymes. Common side effects of MPA are diarrhea, indigestion, anemia, thrombocytopenia, and gastrointestinal system irritation. An increase in cytomegalovirus (CMV) disease has been observed at higher doses. When MMF is used with tacrolimus or cyclosporine, different area under curve (AUC) concentrations and side effect profile occur. MMF is the ester prodrug form of MPA, and following oral intake, it converts to the active form of MPA upon the first passage from the portal vein to the liver. MMF is rapidly hydrolyzed into its active form. The metabolism of MMF includes several enzymatic steps including esterases and cytochrome P450 phase II enzymes. MMF is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract (14,15). It transforms into MPA by de-esterification before systemic circulation. After oral dosing, MMF rapidly disappears in the systemic circulation, followed by a rapid rise in MPA concentration. It reaches its maximum concentration in 1 hour. Its half-life is 17 hours. MPA plasma concentration makes its second peak 6 to 12 hours after oral or intravenous intake. MPA is usually linked to albumin. MPA undergoes phase II glucuronidation mainly in the liver. An important feature of MPA is its time dependent pharmacokinetics. MPA AUC 0-12 hours value in the early posttransplantation period is lower than the value when the same dose is taken in the late period. This change occurs within the first 6 months. Pharmacologically, at MPA concentrations, MPA concentrations are consistent with IMPDH inhibition. At an important point in MPA pharmacokinetics, due to differences in IMPDH concentrations and MPA exposure between patients, it is not easy to evaluate the effect of

concentration-dependent enzyme inhibition on outcomes. Depending on the change in the genetic structure of these enzymes between individuals, the elimination of drugs may be different and may lead to differences in drug effect between individuals and thus affect graft functions. Drug-drug interactions and genetic factors affect the elimination and plasma concentrations of MPA. In particular, inter-individual pharmacokinetic differences have been explained by genetic diversity (16,17).

4. Polymorphism

Genetic polymorphism is defined as the occurrence of two or more alleles at a certain frequency in a locus in the normal population, when there are at least two phenotypes and the frequency of one of these phenotypes is more than 1%. Polymorphisms are named as single nucleotide polymorphism (SNP) because they are formed as a result of a single base change. SNPs occur approximately every thousand bases (18).

It is known that patients respond to medications in different ways. These differences are greater between members of a population than between members of a population, within the same individual at different ages, or between monozygotic twins. Pharmacogenetics is the study of such inherited genetic differences in drug metabolic pathways that can affect drug response; and although many non-genetic factors - such as diet, age, and concomitant use of other drugs, may contribute to variability in drug response during treatment, it is clear that inheritance plays an important role in many cases (19).

4. UGT Enzymes

Metabolism of drugs can be active or slow due to differences in genetic structure. While the targeted blood level may not be reached in fast metabolizers, unwanted side effects can be seen in slow metabolizers due to the accumulation of high blood levels.

The UGT enzyme system in the liver and small intestine is responsible for MPA metabolism. Polymorphisms in the forms of these enzymes UGT1A9, UGT1A8, UGT1A7 and UGT2B7 are important in the pharmacokinetics of MPA (20,21).

The UGT enzyme system is responsible for MPA metabolism in phase II enzymes in the liver and small intestine. They are localized in the liver, kidney, intestine, spleen and nasal mucosa. They form conjugates with alcohols, phenols, carboxylic acids, aliphatic amines and free sulfhydryl groups. Generally, they react with highly nucleophilic heteroatoms.

Two UGT enzyme families have been identified. These are called UGT1A and UGT2. There are nine functional UGT1A isoenzymes

(1A1,1A3-1A10). UGT2 isoenzymes are 2A1, 2B7, 2B10, 2B11, and 2B17. Most enzymes of 1A are low expressed in the colon. UGT1A enzymes are localized on chromosome 2 (2q37). Amino thermal parts have substrate recognition regions. The UDP-glucuronic acid binding domain is located on exons 2-5. UGT2 enzymes are localized on chromosome 4 (4q13) (20,21).

Of these enzymes UGT1A7 (N129K / R131K at codon 129/131), UGT1A8 (AG at 173, CY change at 277) UGT1A9 (GTC-GCC and Val-Ala change at codon 167, TGC-GGC at codon 183). and Cys-Gly shift) and UGT2B7 (CAT-TAT and His-Tyr change at codon 268) are important in the pharmacokinetics of MPA. It has been shown in the studies that polymorphisms (SNP) occurring in the UGT1A9 gene show a 50% reduction in the targeted concentrations of MPA (20,21). In addition, the UGT2B7 polymorphism may be associated with the production of the acyl glucuronide metabolite, gastrointestinal toxicity, and MPA. The importance of genetic diversity in the biotransformation pathway has been identified and it has been determined that MPA has effects on its pharmacokinetics (22).

5. Proton Pump Inhibitors-(PPI) and MPA

In addition, the UGT2B7 polymorphism may be associated with the production of the acyl glucuronide metabolite, gastrointestinal toxicity, and MPA. The importance of genetic diversity in biotransformation pathway has been defined and it has been determined that MPA has effects on its pharmacokinetics. Polymorphisms in these enzymes have been reported to be associated with side effects such as blood diseases, infections, gastrointestinal disorders and diarrhea. In addition to these enzymes, polymorphisms in the IMPDH enzyme also cause inter-patient changes in the activity of this enzyme and are associated with inter-patient variability of MPA concentrations. Many kidney transplant patients require the use of long-term anti-ulcer (Proton pump inhibitors-PPI) drugs. However, there is an interaction between MPA and proton pump inhibitors. It has been shown that the proton pump inhibitor pantoprazole or lansoprazole has an effect on the bioavailability of MPA in patients using MMF and MPS. Rabeprazole and lansoprazole from PPI inhibit acid secretion in gastric parietal cells. Cytochrome P450 enzyme system, which plays an important role in PPI metabolism, is responsible for drug interactions. Cytochrome P450 is the most important enzyme group in phase I reactions. Cytochrome P450 monooxygenase enzyme systems are the heme protein family found in all mammalian cell types and prokaryotes except mature erythrocyte and skeletal muscle cells. This system can be altered by numerous mechanisms such as induction or inhibition, and quite different forms can arise between individuals. CYP450 enzymes are proteins made up of 400-530 amino acids. Based on the base sequence similarities, the P450 system is classified into 55

different families. The CYP2C gene, located on the tenth chromosome, is 27 bp long. CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19 forms are available. Omeprazole, esomeprazole, pantoprazole are extensively metabolized by CYP2C19. Rabeprazole and lansoprazole are metabolized by CYP2C19 and CYP3A4. CYP2C19 with a chromosome location of 10q24.1 was defined as polymorphic. The gene for the CYP2C19 enzyme contains nine exons 1473 base pairs long and encodes a protein made up of 490 amino acids. Polymorphisms associated with enzymes involved in drug metabolism are being investigated in various populations (22,23,24). CYP2C19 enzyme is known to be responsible for the metabolism of many drugs such as diazepam, mephenytoin, proton pump inhibitors [(PPI) (lansoprazolone), omeprazole, pantoprazole)], phenytoin, barbiturates.

CYP2C19 enzyme is involved in the metabolism of many drugs such as diazepam, mephenytoin, proton pump inhibitors [(PPI) (lansoprazolone), omeprazole, pantoprazole], phenytoin, barbiturates. CYP2C19 enzyme is responsible for the metabolism of many drugs such as diazepam, mephenytoin, proton pump inhibitors [(PPI) (lansoprazolone), omeprazole, pantoprazole)], phenytoin, barbiturates. The normal activity allele of CYP2C19 is CYP2C19*1. The genotypes of CYP2C19 are classified as rapid metabolizer (RM), intermediate metabolizer (IM) and poor metabolizer (PM). More than ten alleles have been identified. CYP2C19*2 and *3 are known mutant alleles. CYP2C19*2 occurs with the change of Guanine ---- Adenine in the 681st base pair in the 5th exon. Persons carrying these mutation alleles are defined as poor metabolisers because they have no enzyme activity. The areas under the drug concentration-time curve (AUC) were found to reach higher values in individuals who metabolized slowly (25,26,27). Studies have evaluated the clinical significance of UGT1A9 or other UGT polymorphisms on MPA metabolism in kidney transplant recipients (28). Michelon et al. Examined the relationship between UGT2B7 and UGT1A9 polymorphisms and side effects in 218 kidney transplant patients at one-year follow-up. (29). Ciftci et al. showed that there is a correlation between the UGT1A9 1399 C> T polymorphism and MPA pharmacokinetics among kidney transplant patients. It has been reported that determining the UGT1A9 polymorphism in patients can help achieve the target of MPA blood concentrations. (30).

Some studies have shown a relationship between the pharmacokinetic parameters of MPA and clinical outcome, and those studies have suggested that decreasing MPA levels with PPI use leads to acute rejections (31,32). Miura et al. showed that usual therapeutic doses of rabeprazole and lansoprazole have a clinically significant influence on the dose-adjusted AUC of tacrolimus in PMs of CYP2C19 having CYP3A5*3=*3 (32). Miura et al. show that rabeprazole and lansoprazole may inhibit tacrolimus metabolism thereby increasing blood concentrations of tacrolimus in

CYP2C19 PM recipients having the CYP3A5*3=*3 genotype. For these recipients, a lower dosage of tacrolimus is required to achieve the target therapeutic index (33). Itagaki et al. have reported that lansoprazole, but not rabeprazole, inhibited tacrolimus metabolism in renal transplant recipients with CYP2C19*1=*2 (). Miura et al, show that regardless of CYP2C19 genetic polymorphism, recipients having CYP3A5*1=*1 /* 1=*3 did not show significant interactions between tacrolimus and rabeprazole or lansoprazole (34). Laria et al reported that PPIs can interact with other drugs through renal excretion, raising the gastric pH. At the same time, interaction can occur through P450 (CYP) system (35).

Some studies have shown a relationship between the pharmacokinetic parameters of MPA and clinical outcome, and those studies have suggested that decreasing MPA levels with PPI use leads to acute rejections (31,32). Ciftci et al. reported that no significant differences were found between the coadministered MMF and MYF groups with rabeprazole/ lansoprazole or without PPI. Also, Ciftci et al. reported that the association between CYP2C19 genetic polymorphism and the influence of MPA pharmacokinetic and side effects (30).

6. Conclusion

The determination of UGT and CYP2C19 polymorphism, MMF and MPS used in combined therapy with Tacrolimus and Cyclosporine will help to reach the target blood concentrations and reduce the risk of rejection and nephrotoxicity with minimal side effects and calcineurin inhibitors. In addition, in order to use all immunosuppressive drugs effectively, well-known drugs, drug interactions in combined therapies, and also knowing the effects and side effects of other drugs are effective in allograft survival.

References

1. Kaplan B, Meier-Kriesche HU: Renal transplantation: A half century of success and the long road ahead. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15;3270-3271.
2. Türkmen A: Immunosuppressive therapy approach in renal transplantation. *Türkiye Klinikleri Nefroloji*, 2003;1;30-34.
3. Titiz İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. Üçüncü baskı. 2010;Bölüm 1:105-228.
4. Danovitch GM. Böbrek Nakli El Kitabı. Tuncer Karpuzoğlu. Çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara Güneş Kitapevi, 2003; pp.62-110.

5. Kırkpanturk A, Yılmaz Mİ, Yenicesu M. Monitoring of immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Turk Neph Dial Transplant*. 2009;18(1):35-47.
6. Kılıcaslan Ayna T, Senturk Ciftci H, Tozkır H, Gürtekin M, Carin M. *Gaziantep Medical Journal*. 2009;15(3):42.
7. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol*. 1987; 139(6):1797-1803.
8. Hayriye Şentürk Çiftçi, Tülay Kılıcaslan Ayna, Yaşar Çalışkan, İlter Güney, Mehmet Gürtekin. Farmakogenetik ve kalsinörin inhibitörleri. *Türkiye Klinikleri J Nephrol*. 2011;6(2):62-68.
9. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Rubin NT, Cosimi B. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002;346(8):580-590.
10. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Baker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients:a pooled efficacy analysis of three randomised, double blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation*. 1997;63:39-47.
11. Srinivas TR, Kaplan B, Meier- Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opinion*2003; 4: 2325-2345.
12. Pellegrino B, Mancini MC. Immunosuppression. *Drug and diseases*, 2011;470-471.
13. David NE, Pereira LM, Kakehashi E, Sumita NM, Mendes MC. Et al. The need of mycophenolic acid monitoring long term renal transplants. *Clin Transplant*, 2005; 19 (1):19-25.
14. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(6):429-455.
15. Evans WE, Relling MV. *Science*, 1999; 286:487-491.
16. Kayaalp SO. İlaçların biyotransformasyonu. *Tıbbi Farmakoloji*, 2000;96-107.
17. Vural N. *Toksikoloji*, 1996;299-301.
18. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *The Pharmacogenomics Journal*, 2007; 6 (1):162-165.

19. Cao X, Durairaj P, Yang F, Bureik M. A comprehensive overview of common polymorphic variants that cause missense mutations in human CYPs and UGTs. Biomedicine and Pharmacotherapy volume. 2019; 111:983-992.
20. Shaw LM, Figurski M, Milone MC, Trofe J and Bloom RD. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:1062-1072.
21. Kuypers DR, Naesens M, Vermeire S, Vanrenterghem Y. The impact of uridine diphosphate-glucuronosyl-transferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region single- nucleotide polymorphisms T-225A and C-2152T on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:351-361.
22. Betonica GN, Filho MA, bertollo EMG, Alvarenga MPS, Guillemette C, Villeneuve L, Biancamano MOM, and Bertelli ECP. Influence of UDP-Glucuronosyltransferase Polymorphisms on Mycophenolate Mofetil Induced Side Effects in Kidney Transplant Patients. Transplantation Proceedings. 2008;40:708-710.
23. Logt EMJ, Bergevoet SM, Roelofs HMJ, Hooijdonk Z, Morsche RHM, Wobbes T, Kok JB, Nagengast FM, and Peters WHM. Genetic polymorphism in UDP-glucuronosyltransferases and glutathione S-transferases and colorectal cancer risk. Carcinogenesis. 2004;25(12):2407-2415.
24. Desai AA, Innocenti F, and Ratain MJ. UGT pharmacogenomics: implications for cancer risk and cancer therapeutics. Pharmacogenetics. 2003;13:517-523.
25. Owens ML, Wilson SE, Saltzman R, et al. Gastrointestinal complications after renal transplantation. Arch Surg 1976; 111: 467-471.
26. Moore TC, Hume DM. The period and nature of hazard in clinical renal transplantation. Ann Surg 1969; 170: 1-12.
27. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Suzuki T, Habuchi T. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. Ther drug Monit. 2008;30 (1):46-51.
28. Kuypers DR, Naesens M, Vermeire S, et al. The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T on early myco- phenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther. 2005;78: 351–361.

29. Michelon H, Konig J, Durrbach A, et al. SLCO1B1 genetic polymorphism influences mycophenolic acid tolerance in renal transplant recipients. *Pharmacogenomics*. 2010;11:1703–1713.
30. Ciftci HS, E, Demir E, Karadeniz MS, Tefik T, Nane I, Oguz FS, Aydin F and Turkmen A. Influence of uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (1A9) polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in patients with renal transplant. *Renal Failure*. 2018; 40 (1):395–402.
31. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients-a prospective case-controlled study. *Am J Transplant* 2009;9:1650e6.
32. Kuypers DR. Influence of interactions between immuno-suppressive drugs on therapeutic drug monitoring. *Ann Transplant* 2008;13:11e8.
33. Miura M, Inoue K, Kagaya H, Satoh S, Tada H, Sagae Y, Habuchi T and Suzuki T. Influence of Rabeprazole and Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 Polymorphisms in Renal Transplant Recipients. *Biopharm. Drug Dispos*. 2007;28: 167–175.
34. Itagaki F, Homma M, Yuzawa K, Fukao K, Kohda Y. Drug interaction of tacrolimus and proton pump inhibitors in renal transplant recipients with CYP2C19 gene mutation. *Transplant Proc*. 2002; 34: 2777–2778.
35. Laria A, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli GF. Proton pump inhibitors in rheumatic diseases: clinical practice, drug interactions, bone fractures and risk of infections. *Reumatismo* 2011;63:5e10.

CHAPTER 36

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Considerations and Truths for Proper Vitamin D
Supplementation (Lütfiye Karcıoğlu Batur, Ahmet Ozaydin)**

Considerations and Truths for Proper Vitamin D Supplementation

Lütfiye Karcioğlu Batur¹, Ahmet Ozaydin²

¹*Biruni University, The Faculty of Engineering and Natural Sciences, Molecular Biology and Genetics*

E-mail: lbatur@biruni.edu.tr

²*Istanbul University-Cerrahpasa Cerrahpasa Medical Faculty Department of Medical Genetics*

E-mail: aozaydin@istanbul.edu.tr

1. Introduction

Vitamin D is accepted as a fat soluble hormone. Unlike other vitamins, Vitamin D is largely synthesized from cholesterol in the skin by sunlight, and plays a regulatory role in the maintaining of mineral stability, can be transported from the tissue where it is produced to different body parts and can function by binding to the relevant receptor (1,2).

2. The structure and Sources of Vitamin D

Dietary vitamin D can consist in either the form of D2 (Ergocalciferol) or D3 (Cholecalciferol) (3). Both the D2 and D3 forms have a comparable structure. Unlike D3, vitamin D2 has double bonds on the 22nd and 23rd carbons in its side chains and contains a methyl group at the 24th carbon (4).

Vitamin D3 has an animal origin, while vitamin D2 has an vegetable origin. Both D3 and D2 can enter the metabolic system of vitamin D as a nutritional or drug supplement (5). Besides sweet potato, parsley, broccoli, seaweed, mushroom, oat and fatty fish types such as mackerel, salmon; Vitamin D can be ingested from the animal foods such as milk, butter or yolk. However, both plant and animal foods cannot meet the daily vitamin D needs (6). The primary resource of vitamin D is the sun, 90-95% of Cholecalciferol, a vitamin D precursor is synthesized in the dermis and epidermis layers through the UVB efficacy (2,7).

3. Vitamin D Metabolism

Vitamin D3 is synthesized from 7-dehydrocholesterol, abundant in the basal layers of the epidermis. In the presence of sunlight (UV-B), at the 282-320 nm wavelengths, the sterol B ring breaks the bonds between 9th and 10th carbons, and as a result of the opening of the ring, previtamin D3 (secosterol ring) transforms into vitamin D3 in more than 2-3 days with the effect of

body temperature. It joins to the bloodstream through diffusion and most of it is transported by binding to the circulating vitamin D binding protein (DBP). Excessive sunlight causes the previtamin D₃, a vitamin D precursor, to turn into inactive forms (lumisterol₃ and tacisterol₃). The melanin reduces the formation of previtamin D₃ by absorbing some of the incoming light. It has also been reported that the quantity of 7-dehydrocholesterol in the dermis decreases with age (8).

Both D₃ and D₂ vitamins are not active, and firstly they are transformed to 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] by 25-hydroxylase, a member of the p-450 family of liver enzymes (2).

Some of the 25(OH)D formed passes into the blood cycle, and it has been reported that 25(OH)D in the enterohepatic circulation is the best parameter that provides the information about the vitamin D level of the body (2,9). Nowadays, the measurement of plasma 25(OH)D level is utilized to obtain information about the vitamin D level.

Up to 90% of the 25(OH)D in circulation is transported by binding to DBP with high affinity and up to 10% with Albumin. 1-2% of it is transported freely without any carrier. (10,11).

3.1. Vitamin D Mechanism of Action

Binding of 1,25-dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D] to the vitamin D receptor (VDR) initiates the transcription of vitamin D-controlled genes. (12,13).

4. Vitamin D Binding Protein (DBP)

DBP was firstly isolated from plasma by Hirschfeld in 1959 (14,15). DBP is a multifactorial protein found in plasma (16-18). It is very crucial in the transport of vitamin D, as it binds with high affinity to the 85% -90% of the circulating 25(OH)D (19). In addition, studies have shown that DBP has anti-inflammatory and immune regulatory functions (20).

DBP is in glycoprotein structure and consists of 458 amino acids that 16 amino acids frequently repeat. Gc (group specific component) gene encodes the DBP. The Gc gene is 35 kb in length on the chromosome 4q12-q13 and comprises 12 introns and 13 exons (7,21). Although DBP can be synthesized in a wide diversity of tissues, the main source of DBP synthesis is the liver (21). DBP can be detected from many biological materials such as plasma, saliva, cerebrospinal fluid, breast milk and semen (14). Multiple proteases control the degradation of DBP (22). In healthy individuals, the DBP production rate is about 10 mg/kg/day, and the plasma DBP concentration reaches 300-600 mg/ml (23).

4.1. Albumin (ALB)

The main protein for the transport of vitamin D is DBP. DBP binds up to 99% of circulating vitamin D metabolites with ALB and plays a considerable role in their transport. (10). Since the affinity of ALB for 25(OH)D is lower than DBP, it carries 10% of the circulating 25(OH)D.

5. Vitamin D Deficiency

A study carried out in the USA shows that exposure of the face, arms and hands to sunlight for 10-15 minutes several times a week is sufficient to meet the vitamin D requirement.

The primary resource of vitamin D synthesis is sunlight and in cases where sunlight is sufficient, there is no need to receive additional vitamin D supplement. A study carried out in the USA shows that exposure of the face, arms, and hands to sunlight for 10-15 min several times a week is sufficient to meet the vitamin D requirement. (24). In addition, many studies have reported that the vitamin D, which is synthesized endogenously by sunlight, may differ according to the seasons and geographic areas. For instance, the individuals living in the north of $\sim 33^\circ$ latitude synthesize almost no vitamin D through the winter season (25).

Some factors negatively affect the vitamin D synthesis. Increased skin pigmentation, aging and the use of sunscreens can be given as examples (26). It has been reported that the sun protection creams with a factor of 30 and above significantly reduce the synthesis of vitamin D in the skin (27). It has been demonstrated that the capability to synthesize vitamin D in the elderly with the effect of sunlight decreases by 1/4 to 1/5 compared to the adults under 30 years old. Vitamin D synthesis is affected by seasons and environmental factors such as the clouds, the intense ozone, and the air pollution (28).

According to the report of IOM (Institute of Medicine) in 2010, it has been determined that the level of vitamin D not below 20 ng/ml is enough for bone healthiness. According to the same report, it has been reported that vitamin D at the determined level has many benefits other than the bone health (29).

6. Vitamin D Toxicity

When the serum 25(OH)D concentration reduces under 20 ng/ml, a vitamin D insufficiency is observed but among 20-30 ng/ml, it is stated that there is an inadequacy of vitamin D. When it exceeds 30 ng/ml, vitamin D is considered to be sufficient. In addition, according to the IOM report published in 2011, the upper limit for 25(OH)D in serum is 50 ng/ml (29). However, in intoxication, the serum 25(OH)D level requires to rise over 150

ng/ml (30). However, it is very rare for serum 25 (OH) D to reach such an elevated level.

Vitamin D intoxication causes excess Ca absorption from the digestive tract, resulting in a hypercalcemia. Calcium has long been known to have significant functions in various systems such as the nervous, muscular, and digestive system. As a result of hypercalcemia, many different disorders can be observed, mainly weakness, muscle weakness, hypertension, abdominal pain, nausea, peptic ulcer, polydipsia, dehydration, and renal failure (31).

7. Free Vitamin D

According to the free hormone theory, released hormones can enter the cells and create a biological effect (32). DBP partially acts as a 25(OH)D store in the serum and protects the body against the lack of vitamin D. Additionally, it has been shown to limit the biological activity by binding 1,25 (OH) ₂D injected into mice (33). In-vitro studies on keratinocytes and monocytes have also displayed that DBP hinders the effect of vitamin D. (34,35). This situation might be clarified by the affinity of 25(OH)D to the carrier proteins.

While 25(OH)D is transferred in the serum, it binds to the carrier proteins with a determined affinity (36). It has been shown that DBP binds to 25(OH)D with the highest affinity ($7 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$) (14,37). A small amount of 25(OH)D binds with much lower affinity ($6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$). In addition, it has been reported that the cells can benefit from vitamin D metabolites bound to ALB with lower affinity as well as the unbound molecules (19,38).

In clinical laboratories, total 25(OH)D levels are measured from the patient's plasma to determine the vitamin D level routinely. However, for vitamin D to be effective, it must be turned into effective 1,25(OH)₂D form. However, the cells cannot intake the DBP bound 25(OH)D into the cell. Therefore, DBP bound 25(OH)D in serum with high affinity must be released from DBP to be converted to active form. Because of the low affinity of 25(OH)D to ALB, ALB releases 25(OH)D more easily. Therefore, the level of bioavailable vitamin D is feasible to calculate by the sum of 25(OH)D transported by ALB and freely available form (38,39).

In general, DBP levels in healthy persons do not vary extensively; however, DBP levels may vary in some physiological (e.g. pregnancy) or pathological (like liver disease, etc.) situations (40). This situation suggests that the individuals having the same concentration of ligand may have different levels of the bioavailable and free ligands if their DBP levels differ from each other. Therefore, it would be more accurate calculating free vitamin D and bioavailable vitamin D instead of the serum 25(OH)D level routinely measured in clinics. Some studies on mice have proven this notion. For instance, in a study comparing Dbp (+/+) mice with Dbp (+/-) and Dbp (-

/-) mice, 1.25(OH)₂D and 25(OH)D levels were measured in mice under three conditions. While 1.25(OH)₂D and 25(OH)D levels were found normal in Dbp (+/+) mice, they were lower in mice with Dbp (+/-) and very low in Dbp (-/-) mice. At the consequence of this work, the level of plasma 25(OH)D was found to be decreased gradually, and the bone quality was normal in mice with all types of DBP. However, the bone anomalies were observed in Dbp (-/-) mice when the vitamin D admission was ceased. This suggests that the total serum metabolite levels in DBP knockout mice are not the exact biomarkers to indicate the vitamin D status, in fact, DBP behaves like a 25(OH)D storage, and can be released from 25(OH)D binding proteins if needed (41).

Powe et al. computed the bioavailable and free vitamin D levels in the serum in their studies, but they did not reveal a reference range (19). In an another investigation by Aloia et al. with African-Americans in 2015, reference distribution levels of the free serum 25(OH)D in whites was reported as 2.76-7.74 pg / ml, 2.81-7.69 pg/ml in blacks and 2.79-7.70 pg/ml in a total of 164 individuals (42).

8. Conclusion

More studies are needed to investigate the health problems associated with the genotypic variations in the metabolism of vitamin D because of the very widespread vitamin D use, especially in our country and this consumption is increasing over the years. In order to investigate this issue clinically and to reveal its relevance to the public health, the question of whether the widespread genetic variants are related to low concentrations of plasma 25(OH)D should be considered. In order to reveal our similarity with different populations and to make comparisons between free vitamin D and plasma vitamin D, there is a need for studies with a large number of participants and association analyzes on large-scale data from Turkish population and different populations, and even from individuals living in different regions of countries.

9. References

1. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi. 2011;42:14-27.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
3. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer. 2014;14(5):342-57.

4. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
5. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem.* 2003;278(39):38084-93.
6. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2008;4:1-7.
7. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *İTOD.* 2014 Aug 5;20(2):71-4.
8. Bhagavan, N.V. ve Ha, C.E. (2011). Chapter 16- Vitamin Metabolism. İçinde Bhagavan, N.V. ve Ha, C.E. (Eds), *Essentials of Medical Biochemistry.* Academic Press; 503515
9. ORAL O , ZUSA A , HASDEMİR S , NOMİKOS G , VAROL S . Vitamin D and Its Metabolic Functions. *International Journal of Sport Culture and Science.* 2015; 3(Special Issue 4): 493-486.
10. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:317.
11. Tsuprykov O, Chen X, Hoche CF, Skoblo R, Lianghong Yin, Hoche B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D?. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;180:87-104. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.11.014
12. Haussler, M.R., Whitfield, G.K., Haussler, C.A., Hsieh, J.C. ve Jurutka, P.W. (2011). Chapter 8-Nuclear vitamin D receptor: Natural ligands, molecular structurefunction, and transcriptional control of vital genes. İçinde Feldman, D. ve Adams HJ.S. (Eds.), *Vitamin D.* (3rd ed.). Academic Press; 137-170.
13. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1-2):1-12.
14. HIRSCHFELD J. Immune-electrophoretic demonstration of qualitative differences in human sera and their relation to the haptoglobins. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1959;47 160-168. doi:10.1111/j.1699-0463.1959.tb04844.x.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87(4):1080s-6s.

16. Bouillon, R. (2011). The vitamin D binding protein DBP. In: Feldman, D. ve Adams HJ.S. (Eds.), Vitamin D. (3rd ed.). Academic Press; 57-72
17. Haddad JG. Plasma Vitamin-D-Binding Protein (Gc-Globulin) - Multiple Tasks. *J Steroid Biochem.* 1995;53(1-6):579-82.
18. Speeckaert M, Huang GM, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica Chimica Acta.* 2006;372(1-2):33-42.
19. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Colterone G, Ankers E, et al. Vitamin D-Binding Protein Modifies the Vitamin D-Bone Mineral Density Relationship. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1609-16.
20. Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Mannisto S, Albanes D. Serum Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Risk of Colorectal Cancer. *Plos One.* 2014;9(7).
21. Cooke NE, McLeod JF, Wang XK, Ray K. Vitamin D binding protein: genomic structure, functional domains, and mRNA expression in tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40(4-6):787-793. doi:10.1016/0960-0760(91)90304-n
22. Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, Rich SS, Wagenknecht LE, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocr Metab.* 2008;93(9):3381-8.
23. Cross HS, Peterlik M, Reddy GS, Schuster I. Vitamin D metabolism in human colon adenocarcinoma-derived Caco-2 cells: expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase activity and regulation of side-chain metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997;62(1):21-28. doi:10.1016/s0960-0760(97)00020-4
24. Akpınar P, İçağasıoğlu A. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. *Türk J Osteoporos* 2012;18.
25. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111-48.
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

27. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51-108.
28. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115-24.
29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704
30. Belkız, Ö., Ceyda, K. ve Zuhall, P. (2008). D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6, 23-31
31. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel Rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
32. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev.* 1989;10(3):232-74.
33. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest.* 1999;103(2):239-51. doi: 10.1172/JCI5244.
34. Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology.* 1989;124(2):649-654. doi:10.1210/endo-124-2-649
35. Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, Zella LA, Pike JW, Modlin RL, et al. Vitamin D-Binding Protein Directs Monocyte Responses to 25-Hydroxy- and 1,25-Dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocr Metab.* 2010;95(7):3368-76.
36. Bikle DD, Nemanic MK, Gee E, Elias P. 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 Production by Human Keratinocytes - Kinetics and Regulation. *J Clin Invest.* 1986;78(2):557-66.
37. Speeckaert M, Huang GM, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica Chimica Acta.* 2006;372(1-2):33-42.
38. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, et al. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012;82(1):84-9.

39. Chun, R.F., Nielson, C.M. Chapter 51- Free Vitamin D: Concepts, Assays, Outcomes, and Prospects. in: Feldman, D. Vitamin D. 4th eds. Academic Press. 2018; p925-937.
40. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest.* 1984;74(6):1966-1971. doi:10.1172/JCI111617
41. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct.* 2012;30(6):445-56.
42. Aloia J, Mikhail M, Dhaliwal R, Shieh A, Usera G, Stolberg A, et al. Free 25(OH)D and the Vitamin D Paradox in African Americans. *J Clin Endocr Metab.* 2015;100(9):3356-63.

CHAPTER 37

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Burnout Syndrome in Sports (Baykal Karataş, Gökhan
Bayraktar)**

Burnout Syndrome in Sports

Baykal Karataş¹, Gökhan Bayraktar²

¹*Ağrı İbrahim Çeçen University, School of Physical Education and Sports,
bkaratas@agri.edu.tr*

²*Ağrı İbrahim Çeçen University, School of Physical Education and Sports,
gbayraktar@agri.edu.tr*

1. Introduction

Burnout syndrome is a condition which reveals itself in people through indicators of emotional, mental and physical fatigue. Burnout which has great impact on motivation, performance and efficiency, has also great influence on sportive achievement.

Burnout syndrome with sub-models and theories specific to sports such as the Cognitive-Emotional Stress Model, Negative Practice Stress Response Model, Unidimensional Identity Development and External Control Model, Commitment and Trap Theory, Self-Determination Theory and etc., reveals through physical, behavioral and psychological symptoms. Different aspects of the burnout concept will be taken into account through these models. Starting from the information obtained from studies conducted on this concept, it is observed that burnout minimizes mental, emotional and physical resistance of athletes, physical education teachers, trainers and referees and reduces their motivation for success. This case can be overcome through preparing proper training programs, sufficient resting, regular and balanced diet and positive connection and interaction with family and society. According to the results of the study, it can be said that it is important to overcome burnout both for getting sportive and social success.

Burnout is depletion of physical and mental resources. It arises when we spend more energy than we get (Çabuk, 2015:218). Lexical meaning of burnout is "Depletion of energy, power or resources against extreme needs, jading, becoming unsuccessful". The feeling of burnout is a severe emotional reaction developed by an employee against his/her job and organization. This situation physically and spiritually wears out people (Altungül, 2006: 42).

Competence information can also be obtained from physical and psychological determinants. Experiencing pain and exhaustion in physical circumstances or perspiration and elevating pulse can be considered as indicators of insufficiency. In addition, psychological states such as depression also influence the feeling of competence. People perceive them

sufficient in positive emotions while on contrary they feel insufficient when they are depressed (Çimen, 2007) .

Pines and Maslach (1998) define burnout as physical and emotional depletion covering negative self-conception, negative business manners and development of loss of interest and feelings towards other people (Kargün, 2011: 50).

Studies conducted on burnout syndrome in sports indicate that the performance of athletes is negatively influenced from burnout and anxiety levels of them also increase based on burnout (Sözeren, Kelecek 2019: 17).

2. Burnout

There are several definitions of burnout in the literature. It makes difficult to comprehend the dynamics of burnout, as there is not any generally accepted definition for burnout. Along with technological developments, living conditions and changes in social fields influence requests and demands, performance efficiency, daily lives and professional lives of people.

Burnout syndrome arising through the indicators of emotional, mental and physical fatigue in people has continued its importance since today from 1970s, as it has been suggested for the first time. From this respect, studies to be conducted on this subject are important (Güneş. 2016: 26).

The concept of burnout was firstly suggested by Freudenberger (1974) as a result of the changes caused by the intensive workload which he had both on him and others. Freudenberger (1974), considering burnout as a process which influences efficiency and performance of a person, considered burnout as a psycho-social structure. Burnout which was defined by Maslach and Jackson (1981), as a syndrome with physical and mental aspects covering negative attitudes of a person towards his/her professional life, daily life and other people along with his/her other feelings arising due to that problem as, physical exhaustion, long-term fatigue, helplessness and hopelessness, has begun to be examined under the field of sports psychology by Readeke and Smith (2001) after 2000s (Demirci, 2018: 14).

a. Burnout Models

Six sports-specific models have been developed for understanding burnout better. These are Cognitive-Emotional Stress Model, Negative Practice Stress Response Model, Unidimensional Identity Development and External Control Model, Commitment and Trap Theory and Self-Determination Theory.

i. Cognitive - Emotional Stress Model

It is indicated that this model developed by Smith (1986) is made up of four stress-oriented phases containing behavioral, psychological and physiological components. The situational wishes as the first phase of the components influenced by individualism and motivation state high tempo physical exercises or extreme pressure in the path of achieving a goal. In the cases where the situational wishes are higher than the available level of energy, it arises as a possible situation where stress and burnout in time is experienced (Demirci, 2018: 17).

ii. Negative Practice Stress Response Model

Silva suggests that physical training which causes physical and psychological stress in athletes can have both positive and negative consequences.

This model focused on the reactions against physical trainings has been developed by Silva for describing the concept of burnout better. (Beşiktaş, 2016: 30)

iii. Unidimensional Identity Development and External Control Model

According to this model where it is considered that the social organization process of high-level performance sports have influence on self and self-test mechanisms, it is suggested that the competitive structure of sports do not allow young athletes to develop a normal personality and consequently causes the burnout syndrome. Coakley (1992) determined that competitive young athletes develop a lifestyle distant to social environment and only focused on success in sports and they are deprived of social support in case of any failure and they experience burnout through the influence of extreme stress (Demirci, 2018: 18).

iv. Commitment and Trap Theory

According to this theory, thinking of drifting apart from sports or retiring from sports will cause the feeling of loss of self-identity. And this will decrease motivation of athletes and cause them to experience burnout. (Beşiktaş, 2016: 30).

v. Self-determination theory

According to this theory, adoption, adaptation and interiorization of attitudes, behaviors and values experienced and observed by a person during his/her relations and interaction with the environment is through motivation.

In the self-determination theory, “internal motivation” and “external motivation” concepts are taken into consideration and these two motivation types and differences between these two are addressed. (Kocayörük, 2012: 25).

vi. Integrated Model Related with Burnout of Athletes

This model has been established by reviewing all burnout related theories and combining them within the context of a conceptual approach.

This model suggests that the period of burnout can be explained through early diagnoses such as affective disorders and weak motivation completely causing burnout along with their priors of the burnout period such as intensive training, school and job responsibilities, the circumstances arising physical and emotional fatigue, feeling of failure or decreasing value of sports and finally, inappropriate consequences such as sometimes drifting apart from sports or retiring from sports or damaged resistance equation. In addition to this, the trap theory of this model presents that these factors generally cause burnout syndrome in athletes as well as the impacts of coping with some personal differences and social environmental factors on the condition of their burnout (Demirci, 2018: 20).

3. Conclusion and Discussion

In the study of Hanedar (2018), related with analyzing the connection between the attitudes of physical education teachers against undesired student behaviors and professional burnout levels, the population of the study is 236 physical education teachers working in secondary schools and high-schools of the Ministry of National Education in Yenimahalle District of Ankara Province during 2017-2018 academic year. The sample of the study is 201 physical education teachers working in Yenimahalle District of Ankara Province. According to this study, analyzing the scores of sub-levels of burnout based on age variable and the result of one-way analysis of variance; within the sub-level of personal failure, the teachers between the ages of 26-30 have become significantly distinct compared to the teachers at the age of 46 and older by getting higher score than them. In other words, it is emphasized that the teachers between the ages of 26-30 experience burnout higher.

In his study, analyzing and comparing the levels of burnout of physical education teachers assigned in primary schools of different provinces Cihan (2011), the sample of the study is 407 physical education teachers in total as 37 male and 16 female physical education teachers working in Kırşehir Province, 95 male and 82 female physical education teachers working in Antalya Province and 103 male and 74 female physical education teachers

working in Erzurum. According to this study, decreasing level of feeling for personal success of physical education teachers varies based on age [$t(405)=-3.46; p<0.05$]. Analyzing the average values, it is observed that decreasing level of feeling for personal success of physical education teachers older than the age of 40 are higher than the physical education teachers younger than the age of 40.

Considering the results in general, it is observed that the teachers at 26-30 age group experience burnout more than the teachers at 46 or older. Furthermore, the level of decreasing personal success of physical education teachers vary based on age; it is concluded that the level of decreasing personal success of physical education teachers older than 40 are higher than the physical education teachers at 40 or younger. With regards to gender, it is found that the male athletes experience desensitization in their branches more than female athletes in same branches. According to Baydar (2013), male physical education teachers got significantly lower scores than female physical education teachers. In other words, it is concluded that female physical education teachers experience more burnout than male physical education teachers. In the study of Mumcu (2014), no significant difference could be found between the civil status of physical education teachers and their burnout levels and job satisfaction scores. It has been found that there was an advantage in favor of the ones with university education at the personal sub-level, one of the sub-levels of burnout based on education level variable of the study. It is seen that the variables of the term of coaching and monthly net income have statistically significant influence on emotional burnout, desensitization and personal success. With regards to job satisfaction, it is observed that there are statistically significant differences between the Central Anatolia Region and Marmara Region and Marmara Region and the Mediterranean Region. In addition to this, statistically significant differences have been found between the Aegean Region and the Southeastern Anatolia Region. Based on the years of the referees in their categories; only with regards to "job satisfaction" variable, statistically significant differences have been found between the ones indicating that they were working 1-3 years and the ones working 7-9 years. It is observed that the sub-dimensions of burnout in athletes as emotional/physical burnout and desensitization and the sub-dimension of decreasing success sub-dimension of physical aggression, hostility and anger is only positively related with the hostility sub-dimension. According to the results of this study, it is observed that mental resistant shows negative correlation with burnout and the athletes with high mental resistance experience the feeling for loss of success and burnout less.

In conclusion, in the scientific studies conducted on the subject of burnout, it is generally considered that the related recommendations would

be effective by considering that it would be better to have lower burnout levels for sportive success.

4. Suggestions

- It can be ensured that trainers, physical education teachers, referees and their families, experiencing burnout syndrome, are provided appropriate psychological support programs.
- It should be ensured that the trainers follow scientific studies conducted on their branch for them to improve themselves.
- Handicapped/disabled groups are more special groups than the ones who are not handicapped/disabled. Consequently, it will be a better approach to use trainers who know their physical, social and psychological aspects better and have university education in these issues.
- Considering that the trainers who get their trainer's certificate from training courses experience more burnout than the trainers who have graduate or post-graduate education, we can begin with on-the-job trainings supported by related academics for resolving that problem.
- Referees, physical education teachers and trainers should be sufficiently supported financially for the work they do and they should be appreciated and motivated.
- The subject of burnout should be emphasized in the courses and seminars organized for physical education teachers, referees and trainers and the preventive precautions should be indicated significantly.
- The environment and working conditions of referees at all branches should be improved and the supports for preventing burnout should be provided.
- Considering the studies conducted on burnout in sports, it is observed that the studies on athletes are little in number. Consequently, increasing the number and improving the quality of the studies conducted on sports branches and athletes of this issue will provide contribution in the literature.

5. References

- Altungül, O. (2006). *Futbol aktivitelere katılanların kişilik özellikleri ışığında stres düzeylerinin Belirlenmesi*. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Elazığ.

- Balcı, A. (2005). Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntem, Teknik ve İlkeler. Ankara: PegemA Yayıncılık.
- Baydar, H.Ö (2013). İlkokul Ve Orta Okulda Görev Yapan Beden Eğitimi Öğretmenlerinin Yaşam Doyumları Ve Mesleki Tükenmişlik Düzeylerinin İncelenmesi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara.
- Beşiktaş, M. Y. (2016). *Doping Kullanan Erkek Vücut Geliştirme Sporcularının Yarışma Sonrası Tükenmişlik Durumlarının Ölçülmesi*, İÜ Spor Bilimleri Dergisi 2016, Cilt (Vol) 6, Sayı (No) 3 1303-1414.
- Cihan, B.B (2011) *Farklı İllerde Çalışan İlköğretim Okullarında Görevli Beden Eğitimi Öğretmenlerinin, Mesleki Tükenmişlik Düzeylerinin İncelenmesi Ve Karşılaştırılması*
- Çabuk A (2015). *Özel eğitim alanında çalışan öğretmenlerin tükenmişlik düzeylerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi*. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı Klinik Psikoloji Bilim Dalı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Çimen, S.(2007). *İlköğretim öğretmenlerinin tükenmişlik yaşantıları ve yeterlik algıları* Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli.
- Demirci, E. (2018). *Sporcularda Tutkunluk, Mükemmeliyetçilik ve Tükenmişlik Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*, Mersin Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi, Mersin.
- Güneş, C.(2016). *Engelli Sporcularla Çalışan Antrenörlerin Mesleki Yeterliliklerinin Tükenmişlik Ve İş Doyumu Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi*, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi Kahramanmaraş.
- Hanedar, A.N (2018) *Beden Eğitimi Öğretmenlerinin İstenmeyen Öğrenci Davranışlarına Karşı Tutumları İle Mesleki Tükenmişlik Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi* Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale
- Karagün, M. (2011). *Futbol Hakemlerinin İş Tatmini Ve Mesleki Tükenmişlik Düzeylerinin Çeşitli Faktörler Açısından İncelenmesi*, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Malatya.
- Kocayörük, E. (2015). *Öz-Belirleme Kuramı Açısından Ergenlerin Anne Baba Algısı ile Duyuşsal İyi Oluşları Arasındaki İlişki*, Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi, 2012, 4 (37), 24-37.

- Kurtulget, E. , Kaplan, G, Çepikkurt, F. (2018). *Basketbolcularda Tutkunluk ve Zihinsel Dayanıklılığın Tükenmişliği Belirlemedeki Rolü* Türkiye Spor Bilimleri Dergisi 2018; 2(2);82-91.
- Mumcu, L. (2014). *Beden eğitimi öğretmenlerinin iş doyumu ve mesleki tükenmişlik düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi*, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Trabzon.
- Sözeren, A. Kelecek, S. (2019). *Sporcularda Saldırganlık; Tükenmişlik ve Yarışma Kaygısının Rolü*, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Spor Bilimleri Bölümü, Ankara
- Uğur, H. (2014). *Türkiye Futbol Liglerinde Görev Yapan Faal Futbol Antrenörlerinin Bazı Sosyo-Demografik Özelliklerinin Tükenmişlik Düzeyleri İle İlişkisi* Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Kütahya.

CHAPTER 38

Scientific Developments for Health and Life Sciences

Helikopter Ebeveynlik (Emine Beyaz)

Helikopter Ebeveynlik

Emine Beyaz

*Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,
emine.egokceoglu@gmail.com*

1. Giriş

Aile, bireyin toplumsallaşması vb. açısından büyük rolü bulunmaktadır (1). Anne-babaların, çocuğun her yönlü gelişimi için temin ettiği ortam ile çocuk yetiştirmeye ilişkin tutum ve davranışları ebeveynlik olarak tanımlanır (2). Ebeveynliğin sağlıklı bir çocuğun büyüüp gelişebilmesindeönemli rolü vardır. Kişilik gelişimi çocukluk döneminde başlar. Bu süreçte çocukların rol model aldıkları kişiler genellikle ebeveynleridir. Ebeveynlerin çocuklarına sergiledikleri davranış ve tutumlar çocukların psikolojik ve kişisel gelişimi çok etkilidir (3).Çocukların sosyal anlamda etkilendikleri ilk kurum aile olduğu için aile içinde edinilen davranış ve tutumlar çocuğun hayatını şekillendirecektir (4). Bireyler kimlik kazandıktan sonra kendilerini topluma ne kadar ait hissedecekleri ebeveynlerinin kendilerine yönelik davranış ve tutumlarıyla yakından alakalıdır (1).

Günümüzde çok sayıda ebeveynlik tutum tipleri mevcuttur. Literatürde demokratik, otoriter ve izin verici vb. ebeveyn tutumları bulunmaktadır (5). Ebeveynler sergiledikleri tutumlar ile genellikle çocuğu sürekli kontrol altında tutmayı hedeflemektedir (6). Teknolojinin gelişmesi ile birlikte ortaya çıkan bir ebeveynlik kavramı ise dijital ebeveynliktir. Teknolojik ilerlemeler (internete rahat erişme vb.) ve çevresel güven faktörlerinin yetersizliği, ebeveynlerin çocukları sürekli koruma altına almaya çalışmasına neden olmaktadır (7,8). Dijitalleştiğimiz süreçte çocuk ve ergenler bu zamana hazır olmadığından karşılaştıkları veriler ile karşılaştıklarında verileri nasıl değerlendireceğine yazık ki bilememektedirler. Ebeveynlerin görevi çocuğa sadece dijital ortamları tanıtmak değil, aynı zamanda bu ortamların güvenilirliğini sağlamak, bilgi edinme yollarını göstermek ve onları kontrol etmektir. Günlük hayatta ebeveynler çocuklarını fiziksel ortamlarda tüm olumsuzluklara karşı nasıl koruma güdüsüsergiliyorsa, dijital ebeveynlik kavramı bağlamında da ebeveynler çocuklarını dijital dünyadaki olumsuz durumlara karşı korumalıdır (9). Ebeveynlerin davranış ve tutumları incelendiğinde mevcut ebeveyn tiplerine ek olarak son helikopter ebeveynlik kavramı eklenmiştir.

ABD medyasında, ebeveynlerin çocuklarının üzerinde sürekli gezinme eğilimleri bulunması nedeniyle, aşırı korumacı tutum anlamına gelen "helikopter" ebeveyne ilişkin tartışmalar var (10). Helikopter ebeveynliği,

İngiltere'den Çin'e kadar (11) çeşitli ülkelerde uluslararası düzeyde tartışılmaktadır (12,13). Bu ebeveynlerin davranışları daha sık, ilkökul, ortaokul ve lisedeki çocuklara odaklanmıştır (14). Daha yakın zamanlarda bu tartışma, üniversitede helikopter ebeveynlik konusuna taşındı ve ebeveynlerin üniversite okuyan çocukları için dönem ödevleri yazması veya profesörleriyle notları tartışmak için iletişime geçmesi gibi anekdotları içeriyor (12). Aslında, bazı üniversiteler artık personele bu tür ebeveynlerle etkileşimde bulunmaları için kılavuzlar sağlamaktadır (15,16). Günümüzde medya tartışması, işyerinde yetişkin çocukların aşırı ebeveynlik yapmasına odaklanmaya başladı ve ebeveynlerin iş fuarlarına katıldığı (yetişkin çocuklar yerine), kötü bir performans değerlendirmesinden şikayet etmeye çağırıldığı veya hatta teşebbüs ettiği insan kaynakları uzmanlarından örnekler içermektedir. Çocukları için daha yüksek bir maaş pazarlığı yapmak gibi (17,18).

1.1. Helikopter Ebeveynlik Kavramı

Helikopter ebeveynlik, günümüzde ebeveyn tutumlarına ilişkin en önemli sorunlardan biridir. Her kültüre ait ebeveynde ortaya çıkan bu tutum, çocuklarını hayatlarının tek odağı yapan ebeveynler için kullanılmaktadır. Helikopter ebeveyne sahip bireylerin bencilliğe, egosantrizme ve narsizm özelliklerine daha yatkın oldukları araştırmalarla saptanmıştır (19). 1980'li ile 2000'li yılların başı arasında doğmuş olanlar, ebeveynlerinin sürekli yakınlarında bulunduğu ve hayatlarının birçok alanını yöneten okullara gitmişlerdir (20). Bu ebeveynler, helikoptere benzetilerek çocuğun hemen üzerinde yer alan ebeveynler olarak tanımlanmıştır. Bir çocuğun “annem başımda helikopter gibi dönüyor” söylemi ile ilk defa 1990'da “Parenting with Love and Logic: Teaching Children Responsibility” kitabında kavramsal olarak kullanılmıştır (21). 2012'de Padilla-Walker ve Nelson, helikopter ebeveynliği “çocuklarının refahı ve geleceği için yanlış yönlendirilmiş olsa sonsuz yatırım yapan iyi niyetli olan ebeveynler” şeklinde tanımlamıştır (22).

Helikopter ebeveynlik; çocukları ile aşırı düzeyde ilgili olup çocuk merkezli yaşayan, çocuk ile her daim iletişim içinde olan, çocuk için sürekli plan yapan, çocuklarına gereğinden fazla yardımcı olan, hatta çocukları yerine karar veren, yöneterek müdahale eden, mükemmeliyetçi anne babanın tutumlarını tanımlayan kavramdır (23,24). Bu kavram; 1969'da psikoterapist Ginott tarafından kavramsallaştırılmıştır (22). Bazı araştırmacılar Helikopter ebeveynliğin etnik köken, yaş, gelir durumu vb. gözlemlenmeden tüm kültürlerde var olduğunu iddia ederken, bu ebeveynlik tipinin sınıf, ırk, kültür ve gelir durumu ile doğrudan ilişkili olduğunu belirten araştırmacılar da vardır (25).

Helikopter ebeveynler çocukları ile her zaman iletişim içindedir. LeMoyne ve Buchanan (2011) çalışmasında mobil teknolojinin gelişmesine bağlı olarak ebeveynlerin çocuklarına her an ulaşma isteği,

çocukları üzerindeki kontrol gücünün artması ve çocuklarının nerede, ne yaptığını bilme isteği helikopter ebeveynliğin artmasına neden olmuştur (26). Teknolojinin gelişmesi ile telefon çocuk ve ebeveyn arasında bir bağ haline gelmiştir (27).Yapılan bir çalışmada (28), helikopter ebeveynlik kavramını anne ve babanın ebeveynlik ile ilgili bir çeşit tatmin olma yolu olarak ifade ederken, başka bir çalışmada (29) ise anne ve babaların hayatta kendileri için kurguladıkları idealleri gerçekleştirememesi, böylece bir telafi yöntemi olarak bu tutumu sergilediklerini belirtmektedir.“Dünyanın en uzun göbek bağı” şeklinde nitelendirilen cep telefonu yaygın “helikopter ebeveynler”, tüm iyi niyetleri ile çocuklarının başarılı olması için gayret etmektedir.“Sen beceriksizsin, bu genç yaşında hayatını dengelemeyi bilmen mümkün değil, işte bu yüzden ben devrede olmak zorundayım”. Bu çocuklar önceki nesillerle kıyaslandığında büyük bir teslimiyet gösterirler. Hayat bu çocuklara çok daha kolay gelmektedir. Bu durum ise çocuklarda özgüven yetersizliğine ve özerklik geliştirme becerilerinin azalmasına yol açmaktadır (30).Helikopter ebeveynler, çocukların sorumluluklarını üstlenmelerinin önüne geçerek sürece dahil olduklarından dolayı (31) yapılacak araştırmalar öncelikli olarak, ebeveynlerin çocuğun duygusal iyilik durumunu ve sorumluluk alma yetisini etkileyip etkilemediğine odaklanmalıdır (32)

1.2. Helikopter Ebeveyn Özellikleri

Bu tip ebeveynler genellikle mükemmeliyetçi olup çocuklarıyla ve çocuğun yaşadığı problemlerle aşırı düzeyde ilgilenme, çocuk sorunları çözebilecekken çocuğun tüm sorunları kendisi çözme, çocuğun tüm hayatıyla aşırı ilgilenme, çocuğunun hayatını planlama ve yönetme, katılacağı etkinliklere vb. çocuk adına karar verme, sürekli kural koyma, çocukların tercih ya da isteğini önemsememe gibi tutumlara sahiptir (33-36). Hatta ebeveynlerin kontrolü sıklaştırarak çocuğunu tehlikelerden koruyacağını düşünme, ebeveynler arası dengesiz sorumluluk paylaşımı, çocuğun ağır, kronik hastalık geçirmesi ve ailedekidiğer çocukların olumsuz durum yaşaması gibi durumlar da görülebilir (37).

Çocuklarına karşı aşırı ilgi ve kontrol sağlama durumu sıklıkla genç kuşak tek veya az çocuklu ebeveynlerde, yüksek gelir durumunda sahip bireylerde gözlenmektedir (34,38,39). Bu tutumdaki ebeveynlerin çocuklarına sergiledikleri davranışların bilincinde oldukları, davranış sebepleri olarak ise toplumda çocuğa ilişkin suç ve istismarın artması akademik rekabet, mevcut ekonomik ve sosyal düzen olduğu belirtilmiştir (40).

Helikopter ebeveynlerin tutum ve davranışlarının altında yatan sebebin aslında ebeveynlerin kendi egoları olduğu ifade edilmiştir (28). Helikopter ebeveyn tutumuna sahip anne-babalar çoğunlukla ‘biz bugün resim yaptık’, ‘bugün okulda yıldız aldık’ vb. çoğul özne kullanarak çocuklarının adına

konusmayı tercih etmektedir (27). Bu iletişim şekli aslında karşılıklı, yoğun ve etkili bir iletişim olsa da, iletişim içeriğinde sadece çocuktan beklenen ideal davranışlar, beklentiler, sorumluluklar ve öneriler vardır (41).

Helikopter ebeveynliğin ortaya atılma sebebi, ideal çocuk oluşturmak ve hayatının merkezine konulan çocuğun hiçbir olumsuzlukla karşılaşmamasıdır. Geçmişte kendi yaptığı hatalara çocuğunun düşmesini istememe, çocuklar ve ebeveynler arası rekabet, başarıyı hedefleme helikopter ebeveynlikte pekiştirici bir rol oynar. Anne babalar, yoğun kontroller sonrası çocuğun hayatında kendileri açısından olumlu değişimleri ya da atlatılan riskleri gördükçe sergiledikleri tutumun ne kadar doğru olduğunu düşünür. Ancak ebeveynler ilerleyen zamanda kontrolü bıraktıklarında çocukları kendi hayatlarını yönetemeyeceklerini göreceklerdir (37).

1.3. Helikopter Ebeveynliğin Çocuk Gelişimine Etkileri

Helikopter ebeveyn tutumuna sahip anne ve babalar iyi niyetli de olsa, bu tutumun çocuklar üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (42). Çocuklarda anksiyete, içe kapanma, depresif davranışlar, okulda fiziksel aktiviteye katılmama ve sosyal katılım yetersizliği, düşük yaşam kalitesi (21), problem çözme becerilerinin yetersiz gelişimi (12), yetişkinlik döneminde depresyona yatkınlık ve depresyon ilaçlarını kullanımına yatkınlık ve baş etmede yetersizlik (26), sık duygusal sorunlar (43), kimlik gelişimi ve özgüven ile ilgili sorunlar (22), bireyselleşememe ile gelişen bağlanma sorunları (44), bağımlı kişilik gelişimi (45) veya narsist kişilik gelişimi, sosyal, iş ve aile yaşantısında uyum sorunları görülebilir. Yapılan bir çalışmada iki ve dört yaş çocuklarda anksiyete, depresyon, düşük benlik saygısı ile aşırı ebeveynlik arasında olumlu bir ilişki; orta çocukluk çağı çocuklarda da benzer bulgular saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada ise helikopter annelerin aşırı koruyucu olması çocuklarda sosyal kaygı artışına yol açtığı bildirilmiştir. Sonuç olarak; aşırı yoğun ilgi, çocuğun duygusal, ruhsal ve sosyal gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri bıraktığı bilimsel çalışmalar ile desteklenmiştir (21).

1.4. Ebeveynlik Tarzları ve 'Helikopter Ebeveynliği'

Literatürde, ebeveyn davranışlarını kontrol etmeye odaklı çalışmalarda 'helikopter ebeveynliği' incelenmiştir. Farklı ebeveynlik stilleri, farklı duygusal ve davranışsal sonuçlar ile ilişkilidir. Yüksek düzeyde ebeveyn kontrolü içeren ebeveynlik tarzına sahip olan çocuklar (örneğin, otoriter ebeveynlik stili) hoşnutsuz, içine kapanık ve güvensiz olma olasılıkları daha yüksektir (46). Yetersiz sevgi, sıcaklık ve ilgi, aşırı koruyucu ve kontrol edici

davranışları olan ebeveynlik tipleri, çocuklarda depresyonla ilişkilendirilmiştir (47).

Ebeveyn kontrolü genellikle 'helikopter ebeveynliği'nin bir bileşeni olarak kabul edilir. İki farklı kontrol türü bulunmaktadır: davranışsal kontrol ve psikolojik kontrol (46). Davranışsal kontrol tipik olarak disiplin ve izleme ile ilgili konuları içerir (48). Psikolojik kontrol, diğer kontrol tipinin aksine, önemli ölçüde değişiklik gösterir. Ballash (2006), psikolojik kontrolü, ebeveynlerin çocuklarının özerklik ve bağımsızlık geliştirmesini engelleme girişimleri olarak tanımlamaktadır (46). Barber ve ark. (1994), psikolojik kontrolü, çocuğun bireyselleşme sürecini (yani, bir çocuğun ailesinden ve ebeveynlerinden yaşadığı psikolojik mesafenin derecesi) engelleyen aile etkileşim kalıpları olarak tanımlar (48). Schiffrin ve ark. (2014) ise, psikolojik kontrolü, çocuğu kontrol etmek için suçluluk duygusu ve sevgiyi durdurma olarak tanımlar (49).

Tanımlanma ve değerlendirilme konusundaki farklılıklara rağmen, psikolojik kontrol, gelişimsel literatürde genellikle olumsuz sonuçlar ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (46,48,49). Çocuklarda orta düzeydeki davranışsal kontrol genellikle daha olumlu sonuçlarla ilişkilendirilir. Bu model ebeveynin gencin hayatına aktif olarak dahil olduğunu gösterir. Bununla birlikte, psikolojik kontrolle bağlantılı olumsuz etkiler, davranışsal kontrol seviyeleri (yani, 'helikopter ebeveynliği'nin bir bileşeni) gelişimsel olarak uygun olmadığında bulunur. Schiffrin ve ark.'a (2013) göre, bazı davranışsal kontrol türleri (örneğin, bir çocuğun yaşına göre çok katı kurallar) psikolojik olarak kontrol edici olarak deneyimlenebilir (bir çocuk ebeveynlerini hayal kırıklığına uğrattığı için suçlu hissedebilir) (49).

1.5. Helikopter Ebeveynliğin Değerlendirilmesi

Literatürde son zamanlarda helikopter ebeveynlik kavramına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmış olup, helikopter ebeveynlik tutumunu ölçen ölçekler geliştirilmiştir (26,28,49,50). LeMoyne ve Buchanan (2011) tarafından üniversite öğrencilerinin şimdiki ve geçmişteki etkileşimlerindeki ebeveyn kontrol algılarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen "Helicopter Parenting Scale (HPS)" beşli likert tipinde toplam 10 maddelik bir ölçektir. Ölçekten alınan puan yükseldikçe helikopter ebeveynlik tutumunun da yükseldiğini ifade edilmektedir. Ölçeğin Cronbach alpha değeri 0.71 olarak hesaplanmıştır (26). LeMoyne ve Buchanan'ın geliştirdiği ölçekte istatistiksel ve kavramsal sınırlamalar olduğunu düşünen Odenweller, Booth-Butterfield ve Weber (2014) tarafından 'Helicopter Parenting Instrument (HPI)' geliştirilmiştir. Ölçek toplam 15 maddeden oluşmaktadır (28). Diğer bir ölçüm aracı ise, Schiffrin ve ark. (2014) tarafından geliştirilen "Helicopter Parenting Behaviors Questionnaire", hem helikopter ebeveynliği hem de özerklik desteğini ölçmektedir. Helikopter ebeveynlik alt ölçeği dokuz

madde, özerklik desteği alt ölçeği altı madde olmak üzere toplam 15 maddelik ve altılı likert tipte bir ölçektir (49). Bir diğer ölçek ise Love (2016) tarafından yüksek lisans tezi olarak geliştirilen 'The Multidimensional Helicopter Parenting Scale' dir (50). Aynı şekilde Hind (2016) tarafından bireylerin yaşamlarında ebeveynlerin katılımını ölçmek amacıyla geliştirilen "Helicopter Parent Controlling Item" beşli likert tipte toplam 22 maddelik bir ölçektir (51).

Türkiye'de helikopter ebeveynlik kavramı literatürde yeni bir kavramdır. Literatürde yurtdışında helikopter ebeveynliği değerlendirmek amacıyla geliştirilen ölçeklerin uyarlanma çalışmaları olduğu gibi, Türk kültürünü dikkate alarak geliştirilen ölçeklerde bulunmaktadır. Helikopter ebeveynlik kavramı Türkiye'de ilk olarak Yılmaz (2019) tarafından konu ile ilgili özgün bir ölçek geliştirme çalışması ile literatüre kazandırılmıştır (52). Ayrıca Okray (2016) tarafından 'Helicopter Parenting Scale' Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılarak 'Helikopter Ana-Babalık Ölçeği' olarak literatürde yer almaktadır (53). Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.6. Helikopter Ebeveynlik ve Üniversite Öğrencileri

1990'lerden beri popüler medyada çocukların yaşamlarına uygun olmayan yollarla aşırı derecede karışan ebeveynleri tanımlamak için 'helikopter ebeveynliği' terimi kullanılmaktadır (31). Fingerman ve ark. (2012)'de "iniş pisti çocukları" fiziksel olarak bağımsız davranışlar sergileyebilir (ör. Profesörlerle notlar hakkında konuşmak) ancak ebeveynleri onlara müdahale ettiği için bunu yapmaya çalışmamaktadır (54). Popüler medya bu türden hikayelerle doludur (12,55). Ayrıca 'helikopter ebeveynliği' bir salgın oluşturabileceği öne sürülmektedir.

Ne yazık ki, 'helikopter ebeveynliği'ni nasıl tanımlandığı ve ölçüldüğü belirsizdir. Benzer şekilde, üniversite öğrencileri için 'helikopter ebeveynliği' yaygınlığını veya olası etkilerini belgeleyen çok az bilimsel çalışma vardır (31). Popüler medyadan gelen anektodlara göre üniversite öğrencilerine yönelik 'aşırı ebeveynliği' zararlı olduğu kabul edilmek zorundadır (26,54). Örneğin, bir Washington Post makalesi, bir üniversite öğrencisinin "birisinden zorlayıcı bir şey yapmasını istediğinde anksiyete nöbetleri geçirdiğini" anlatır (56). Bu durumun sebebi, sorunları kişinin kendi başına nasıl çözeceğini öğrenmemesine bağlanabilmektedir. 'Helikopter ebeveynliği' zararlı olduğu varsayımı, gerçek ilişkilerini deneysel olarak inceleme ihtiyacını yoğunlaştırmaktadır (57).

1.7 Helikopter Ebeveynlik İle İlişkili Kavramlar

Araştırmacılar 'helikopter ebeveynliği' ile ilgili ve bu tür bir yardımın üniversite öğrencileri için yararlı mı yoksa zararlı mı olduğuna ilişkin spekülasyon yapmaktadır. 'Helikopter ebeveynler', üniversite çağındaki çocukları için onların başarılarını ve mutluluklarını sağlayarak en iyi olanı yaptıklarını düşünme eğilimindedir (22,31,58). Ancak en iyi niyet her zaman istenen etkiyi yaratmayabilir (59). 'Helikopter ebeveynlik' davranışlarının olumlu veya olumsuz öğrenci sonuçlarına ilişkin çeşitli karışık sonuçlar bulunmuştur.

Fingerman ve ark. (2012) 'helikopter ebeveynliği' kavramsallaştırmalarını kontrol yerine destek üzerine odaklanarak 'pratik destek (örn. uygulamalı görevler ve ayak işlerini yürütme), finansal destek, duygusal destek (örn. sevilme ve bakılma), sosyalleşme (örn. çocukla iletişim) ve tavsiye verme' incelemiştir. "Helikopter ebeveynliği" tarafından sağlanan ekstra desteğin, genç yetişkinlerin hedef duygusu ve yaşam doyumu üzerinde olumlu yönde ilişkili olduğunu bulmuştur. (54). Buna karşılık LeMoyne ve Buchanan (2011) 'helikopter ebeveynliği'nin kontrol etme (yani karar verme ve problem çözme) ve izleme (ör. "Büyürken her hareketimi ebeveynlerim denetledi") gibi olumsuz tartışmalı yönlerini incelemiş, 'helikopter ebeveynlik' biçimlerinin, üniversite öğrencilerinin 'refahı' ile negatif yönde ilişkili olduğunu bulmuştur (26). Segrin ve ark. (2012) 'aşırı ebeveynlik' veya tavsiye verme, problem çözme, 'somut yardım' (örneğin, yemek pişirme, temizlik, çamaşır yıkama), tehlikeden koruma, finansal yardım, izleme, dikkat, engelleri kaldırma, duygularını yönetme konularını incelemiş; bu durumların düşük düzey ebeveyn-çocuk iletişimi ile ilişkili olduğunu ve dolaylı olarak aile memnuniyetini azaltabileceğini bulmuşlardır (31).

Üniversite öğrencilerinde 'helikopter ebeveynliği' ile depresyon arasındaki ilişki üzerine çok az deneysel araştırma yapılmıştır. Schiffrin ve ark.(2013)'te üniversite öğrencilerinin depresyon düzeyi ile 'helikopter ebeveynliği'nin aşırı kontrol unsurları arasında pozitif bir korelasyon, Ayrıca öğrencinin yaşam doyumu (kalitesi) ile 'helikopter ebeveynliği' arasında olumsuz bir ilişki olduğunu bulmuştur.'Helikopter ebeveynliği' üniversite öğrencilerinin refahı üzerindeki olumsuz etkilerinin olduğu, bunun yanı sıra çocuğun 'özerklik ve yeterlilik için psikolojik ihtiyaçları üzerine algılanan ihlal olarak ilişkilendirilmiştir (49).

'Aşırı ilgili ebeveynlik' ayrıca çocukluk döneminde artan kaygı ile ilişkilendirilmiştir .Hudson ve Dodd (2012), çocukluk döneminde ebeveynlerin aşırı katılımının anksiyete bozuklukları için bir risk faktörü olduğunu bulmuştur (60). 'Aşırı ebeveynlik', küçük çocuklarda güvensiz ve endişeli eğilimlerle ilişkilendirilmiştir (31). Yapılan bir çalışmada aşırı derecede hoşgörülü veya kontrolcü ebeveynlere sahip olmanın gelecekteki psikolojik problemler için risk faktörü olduğunu bulmuştur (61).

Bununla birlikte, yetişkinlerle anksiyete ve kaygı kavramlarını 'helikopter ebeveynliği' arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır. Segrin ve ark.(2013), genç yetişkinlerde 'helikopter ebeveynliğin' yüksek narsisizm seviyeleri ve uyumsuz başa çıkma stratejileri (örneğin, içselleştirme, uzaklaşma) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu etkisiz başa çıkma becerileri, artan anksiyete ve stres seviyeleri ile ilişkili bulmuştur (31).

'Helikopter ebeveynliğin' genç yetişkinlerde öz-yeterlik gelişimi üzerindeki etkileri küçük bir örnekleme bulunan bir grupta incelenmiştir. Öz-yeterlik ile 'helikopter ebeveynliği' arasındaki negatif ilişki için az sayıda çalışma mevcuttur. Bradley-Geist ve Olson-Buchanan (2014) "aşırı ebeveynliğin" genç yetişkinlerde öz-yeterlik ile olumsuz bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (34). Givertz ve Segrin, (2014), üniversite öğrencilerinde öz-yeterlik ile ebeveyn kontrolü arasındaki ilişkiyi negatif yönde olduğu bulmuştur (63). Schiffrin ve ark. (2013), aşırı ilgili veya aşırı kontrolcü ebeveynleri olan çocukların yaşamla ve stres faktörleriyle başa çıkmada daha az yetkin hissetme eğiliminde olduklarını öne sürmüşlerdir (49). 'Helikopter ebeveynlik' genç yetişkinlerin öz yeterliklerini azaltıyorsa, o zaman ebeveynler çocuklarını ortadan kaldırmak yerine bilmeden çocuklarının başarısına engel oluşturabildiği sonucuna varılmaktadır.

Anne babalar ne yapmalı?

- Çocukların kendisini ifade etmesi sağlanmalı
- Çocuklara sorumluluk alma, insanlarla empati kurabilme öğretilmelidir.
Çocuklar kendi kararlarını verebilmelidir, bu konuda cesaretlendirmelidir.
- Çocuğun aldığı kararlar yönünden takdir edilmeli, çocuk yanlış karar verebileceğini kabul etmelidir.
- Çocukların kendilik algısının gelişmesine yardımcı olma amacıyla rehberlik sağlanmalı ve çocuklara sorumluluk vermelidir. Çocuk, bireyselleştiği bir dönemde, hayatını idame ettirebilecek kapasiteye ulaşabilir.
- Çocuklara yaş ve gelişim düzeylerine uygun sorumluluk verilmelidir. Bu sorumluluğunu yerine getiremeyen çocuğun sorumluluğu aile ya da başka birileri tarafından üstlenilmemelidir. Örneğin; anne-baba çocuğuna oyuncaklarını toplama sorumluluğu kazandırmak istiyorsa, oyuncakları sadece çocuk toplamalıdır.
- Çocuğa sorumluluk vermek için, ileri yaşların beklenmesi doğru değildir. Çocuğa 2-3 yaştan itibaren kolaydan zora doğru birtakım sorumluluklar verilmeye başlanmalıdır.
- Çocuğun hayatı yönetilmemelidir (37).

1.8. Helikopter Ebeveynlik ve Hemşirenin Sorumlulukları

Helikopter ebeveynlik çocuğun okul başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde helikopter ebeveynliğin okul öncesi dönem çocuklarında stres ve kaygıya, çocukluk döneminde psikolojik sağlığı olumsuz etkilediğine, ergenlik döneminde yüksek anksiyete ve depresyon gibi sorunlara, yetişkinlikte ise düşük öz-yeterlilik, düşük yaşam kalitesine yol açacağı belirtilmektedir (24). Çocuğun okul hayatında var olan öğretmenlerin, okul hemşiresinin vb. çalışanların ebeveynlerde durum farkındalığına ilişkin yol gösterici olması gereklidir (21). Bu amaçla, okul sağlığı hemşiresi çocuğun; olumlu yönleri ön plana çıkarılarak çocuk güçlendirir, normal gelişimine destek sunarak sağlığı yükseltir, var olan veya olası sağlık problemlerine aile veya kurumlar arası işbirliği kurarak müdahalede bulunur (64). Çocuğun hayatındaki olumsuz durumların erken dönemde tanınması ve ortadan kaldırılmasında okul sağlığı hizmetleri büyük rol oynamaktadır. Bu hizmetlerden en önemlisi de okul-aile iş birliğidir (21). Bunun yanı sıra hemşireler, ebeveynlerin tutumlarını ve çocukların davranışlarını gözlemlemelidir. Ayrıca ebeveynlerin bu tutumunu ve çocukların ise algıladıkları helikopter ebeveynlik tutumlarını geçerli ve güvenilir ölçeklerle ölçmelidir. Hemşire akademisyenler ise Türkçe literatürde daha yeni bir kavram olan helikopter ebeveynlik ve bu ebeveynlik türünün çocuk sağlığına, aile sağlığına, çocuk gelişimine etkisi hakkında daha fazla araştırma yaparak, bu bilgileri literatüre kazandırılmalıdır.

2. Sonuç

Helikopter ebeveynlik kavramı anne, baba ve çocuğu anlık etkilemek ile kalmayıp; çocuğun bütün hayatı boyunca her anına etkileri olan bir kavramdır. Son yıllarda helikopter ebeveynlik kavramının gündeme gelmesi ve öneminin artması nedeniyle bu kavramın daha fazla ve araştırılmalıdır.

3. Referanslar

1. Özyürek A, Tezel-Şahin F (2017). Anne-baba olmak ve anne-babaların çocuk yetiştirme tutumları. In: Anne baba eğitimi. Güler-Yıldız T. (Edt.). Pegem Akademi, Ankara.
2. T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Politikalar Bakanlığı (2017). Değerlerin Edinilmesinde Ailenin Rolü, Aile Eğitim Programı. (Erişim Tarihi: 10.12.2020).
3. Checa P, Abundis-Gutierrez A (2017). Parenting and temperament influence on school success in 9-13 year olds. *Frontiers in Psychology*, 8, 543.

4. Özel E, Zelyurt H (2016). Anne baba eğitiminin aile çocuk ilişkilerine etkisi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, (36).
5. Sezer Ö (2010). Ergenlerin kendilik algılarının anne baba tutumları ve bazı faktörlerle ilişkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 7(1), 1-19.
6. Demiriz S, Öğretir AD (2007). Alt ve üst sosyo-ekonomik düzeydeki 10 yaş çocuklarının anne tutumlarının incelenmesi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 1(15),105-22.
7. Wesner M, Miller T (2008). Boomers and millennials have much in common. *Organization Development Journal*, 26(3), 89- 96.
8. Hunt J (2008). Make room for dady...and momy: Helicopter parents are here. *The Journal of Academic Administration in Higher Education*, 4(1), 9-12.
9. Sadiku MN, Tembely M, Musa SM (2017). Digital parenting. *Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology*, 4(1), 6454-56.
10. Cline FW, Fay J (1990). Parenting with love and logic: Teaching children responsibility. Pinon Press, Colorado Springs, CO.
11. Han F, Dong H (2010). Helicopter parents' in colleges in China. *College and University*, 86(1), 75-78.
12. Gibbs N (2009). The growing backlash against overparenting. (Accessed date: 30 November 2020). ([http://www.time. Com /time /magazine/article/0,9171,1_940697,00.html](http://www.time.Com/time/magazine/article/0,9171,1_940697,00.html)) (Accessed date: 11. 01. 2020)
13. Nelson M (2010). Parenting out of Control: Anxious Parents in Uncertain Times. University Press, New York, NY.
14. Krache D (2008). "How to ground a helicopter parent".(available at: [http://edition.cnn.com/2008/ LIVING/personal/08/13/ helicopter. parents/](http://edition.cnn.com/2008/LIVING/personal/08/13/helicopter.parents/)) (Accessed date: February 12, 2013).
15. Carney-Hall KC (Ed.) (2008). Managing Parent Partnerships: Maximizing Influence, Minimizing Interference and Focusing on Student Success, Jossey Bass, Thousand Oaks, CA.
16. Keppler K, Mullendore RH, Casey A (2005). Partnering with parents of today's college students. National Association of Student Personnel Administrators, Washington, DC.

17. Manos MA (2009). Helicopter parents: empathetic or pathetic?. Phi Kappi Phi Forum, 89(3), p. 21.
18. Tyler K (2007). The tethered generation. HR Magazine, 52, p. 5.
19. Kök EE, Ayvallı M, Ünal F (2019). Okul öncesi öğretmen adaylarının algıladıkları helikopter annelik tutumu ile empatik yönelimleri arasındaki ilişki. V. Uluslararası TURKCESS Eğitim ve Sosyal Bilimler Kongresi, 27-29 Haziran, İstanbul.
20. Coomes MD, De Bard R (2004). Serving the millennial generation [Special issue]. New Directions for Student Services, 106.
21. Seval M, Genç Rollas B(2018). Annem başımda helikopter gibi dönüyor: Helikopter ebeveynlik ve olumsuz etkileri. Uluslararası IV. Çocuk Gelişimi Kongre Kitabı, Syf: 1236.
22. Padilla-Walker LM, Nelson LJ (2012). Black hawk down?: Establishing helicopter parenting as a distinct construct from other forms of parental control during emerging adulthood. Journal of Adolescence, 35(5), 1177-1190.
23. Berger PL, Luckmann T (2008). Gerçekliğin Sosyal İnşası/Bir Bilgi Sosyolojisi İncelemesi. İstanbul: Paradigma Yayıncılık, s.70-74.
24. Yılmaz H, Büyükcebeci A (2019). Bazı pozitif psikoloji kavramları açısından helikopter ebeveyn tutumlarının sonuçları. Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi, 9(54), 707-744
25. Vinson K (2013). Hovering too close: The ramifications of helicopter parenting in higher education. Georgia State University Law Review, 29(2), 423-452.
26. LeMoyne T, Buchanan T (2011). Does “hovering” matter? Helicopter parenting and its effect on well- being. Sociological Spectrum, 31(4), 399-418.
27. Kelly L, Duran RL, Miller-Ott AE (2017). Helicopter parenting and cell-phone contact between parents and children in college. Southern Communication Journal, 82(2), 102-114.
28. Odenweller KG, Booth-Butterfield M, Weber K (2014). Investigating helicopter parenting, family environments, and relational outcomes for millennials. Communication Studies, 65(4), 407-425.
29. Van Ingen DJ, Freiheit S, Steinfeldt JA, Roberts A (2015). Helicopter parenting: The effect of an overbearing caregiving style on peer attachment and self-efficacy. Journal of College Counseling, 18(1), 7-20.

30. Hofer BK (2008). The electronic tether: Parental regulation, self-regulation, and the role of technology in college transitions. *Journal of the First-Year Experience & Students in Transition*, 20, 9-24.
31. Segrin C, Woszidlo A, Givertz M, Bauer A, Murphy MT (2012). The association between over parenting, parent- child communication, and entitlement and adaptive traits in adult children. *Family Relations*, 61(2), 237-52.
32. Bayer J, Hastings P, Sanson A, Ukoumunne O, Rubin K (2010). Predicting mid-childhood internalising symptoms: A longitudinal community study. *The International Journal of Mental Health Promotion*, 12(1), 5-17.
33. Hesse C, Mikkelsen AC, Saracco S (2017). Parent-child affection and helicopter parenting: Exploring the concept of excessi & affection, *Western Journal of Communication*, 82(4), 457-74.
34. Bradley-Geist J, Olson-Buchanan J (2014). Helicopter parents: An examination of the correlates of over-parenting of college students. *Education Training*, 56(4), 314-28.
35. Kwon KA, Yoo G, Bingham GE (2016). Helicopter parenting in emerging adulthood: Support or barrier for Korean college students psychological adjustment? *Journal of Child and Family Studies*, 25(1), 136-45.
36. Schifffrin HH, Miriam LM (2017). The effects of helicopter parenting on academic motivation. *Journal of Child and Family Studies*, 26(5), 1472-80.
37. (<https://www.sabah.com.tr/bebegimvebiz/aile-ve-iliskiler/2017/08/10/asiri-korumaci-aileler>). (Erişim tarihi 10.12.2020)
38. Gui T, Koropeckyj-Cox TJ (2016). I am the only child of my parents: Perspectives on future elder care for parents among Chinese only-children living overseas. *Journal of Cross-Cultural Gerontology*, 31(3), 255-75.
39. Kwon KA, Yoo G, De Gagne JC (2017). Does culture matter? A qualitative inquiry of helicopter parenting in Korean American college students. *Journal of Child and Family Studies*, 26(7), 1979-90..
40. Bristow J (2014). The double bind of parenting culture: Helicopter parents and cotton wool kids. In: *Parenting Culture Studies*. Palgrave Macmillan, London. (Retrieved from: https://doi.org/10.1057/9781137304612_10) (Erişim: 10.05.2020)

41. Gottlieb L (2011). How to land your kid in therapy. The Atlantic. (Retrieved from <http://www.theatlantic.com/magazine/archive/2011/07/how-to-land-your-kid-in-therapy/308555/>).
42. Kantrowitz B, Tyre P (2006). The fine art of letting go. (Accessed date: 12.09.2018). Newsweek. (<http://www.usc.edu/student-affairs/parents/images/TheFineArtofLettingGo.pdf>).
43. Kouros CD, Pruitt MM, Ekas NV, Kiriaki R, Sunderland M (2017). Helicopter parenting, autonomy support, and college students' mental health and well-being: The moderating role of sex and ethnicity. *Journal of Child and Family Studies*, 26(3), 939-49.
44. Farley JP, Kim-Spoon J (2014). The development of adolescent self-regulation: reviewing the role of parent, peer, friend, and romantic relationships. *Journal of Adolescence*, 37(4), 433-40.
45. Shoup R, Gonyea RM, Kuh GD (2009). Impact of helicopter parents. Paper presented at the annual meeting of the Association for Institutional Research, Atlanta, GA. (Retrieved from: <http://cpr.indiana.edu/uploads/AIR%202009%20Impact%20of%20Helicopter%20Parents.pdf>).
46. Ballash N, Leyfer O, Buckley AF, Woodruff-Borden J (2006). Parental control in the etiology of anxiety. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 9, 113-33.
47. Manfredi C, Caselli G, Rovetto F, Rebecchi D, Ruggiero GM, et al. (2011). Temperament and parental styles as predictors of ruminative brooding and worry. *Personality & Individual Differences*, 50, 186-91.
48. Barber BK, Olsen JE, Shagle SC (1994). Associations between parental psychological and behavioral control and youth internalized and externalized behaviors. *Child Development*, 65, 1120-36.
49. Schiffrin HH, Liss M, Miles-McLean H, Geary KA, Erchull MJ, et al. (2014). Helping or hovering? The effects of helicopter parenting on college students' well-being. *Journal of Child and Family Studies*, 23, 548-57.
50. Love H (2016). A New approach to measuring helicopter parenting: The multidimensional helicopter parenting scale. *Theses and Dissertations*, 583, 80. (Retrieved from <https://ir.library.illinoisstate.edu/etd/583>)

51. Hind BZ (2016). Conceptualization, measurement, and effects of helicopter parenting on college students from the millennial generation. Unpublished Dissertation. (Retrieved from <http://scholarworks.wmich.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2931&context=dissertations>)
52. Yılmaz H (2019). İyi ebeveyn, çocuğu için her zaman her şeyi yapan ebeveyn değildir: Algılanan Helikopter Ebeveyn Tutum Ölçeği (AHETÖ) geliştirme çalışması. *Journal of Early Childhood Studies*, 3(1), 3-30.
53. Okray Z (2016). Helicopter parenting and related issues: Psychological well being, basic psychological need sand depression on university students. *Curr Res Educ*, 2(3);165-173.
54. Fingerman KL, Cheng Y, Wesselmann ED, Zarit S, Furstenberg F, et al. (2012). Helicopter parents and landing pad kids: Intense parental support of grown children. *Journal of Marriage and Family*, 74, 880-96.
55. Loop E(2015). The dangers ofhelicopter parenting. *Global Post*. (Retrieved from <http://everydaylife.globalpost.com/dangers-helicopter-parenting-5180.html>)
56. Joyce A (2014). How helicopter parents are ruining college students. *The Washington Post*. (Retrieved from <http://www.washingtonpost.com/news/parenting/wp/201/09/02/how-helicopter-parents-are-ruining-college-students/>).^[1]_{SEP}
57. Insch GS, Heames J, McIntyre N(2010). The appropriateness of parental involvement in the job search process. *Journal of Diversity Management*, 5(2), 49-57.
58. Locke JY, Campbell MA, Kavanagh D (2012). Can a parent do too much for their child? An examination by parenting professionals of the concept of overparenting. *Australian Journal of Guidance and Counselling*, 22(2), 249-65.
59. Somers P, Settle J (2010). The helicopter parent: research toward a typology (Part I). *College and University*, 86(1), 18-24.
60. Hudson JL, Rapee RM (2001). Parent-child interactions and anxiety disorders: An observational study. *Behaviour Research and Therapy*, 39;1411-27,
61. Amato PR, Booth A(1999). A generation at risk: Growing up in an era of family upheaval. *Social Forces*, 78(1), 396-98.

62. Segrin C, Wosidlo A, Givertz M, Montgomery N(2013). Parent and child traits associated with over-parenting. *Journal of Social & Clinical Psychology*, 32, 569-95.
63. Givertz M, Segrin C(2014). The association between over involved parenting and young adults' self-efficacy, psychological entitlement, and family communication. *Communication Research*, 41, 1111-36.
64. Magalnick H, Mazyck D (2008). Role of the school nurse in providing school healthservices. *Pediatrics*, 121(5):1052-6.

CHAPTER 39

Scientific Developments for Health and Life Sciences

**Usage Areas of Artificial Intelligence in Clinical
Microbiology (Fatma Erdem)**

Usage Areas of Artificial Intelligence in Clinical Microbiology

Fatma Erdem

*Adana City Training and Research Hospital,
Department of Medical Microbiology, Adana, Turkey
dr.akfatma@hotmail.com*

1. Introduction

Artificial intelligence (AI) is defined as computer systems that perform tasks like visual perception, speech recognition, and decision-making and plays role in many areas such as research on genetics and drug discovery and in clinical care through prevention, diagnosis, therapy planning, and optimizing patient care (1, 2).

Artificial intelligence includes integration of various technologies such as, machine learning, deep learning, neural networks, natural language processing, reasoning and perception. **Machine learning** is an application of artificial intelligence (AI) that makes new interferences and learns new things by analyzing the defined data comprehensively. It uses this knowledge learned to find solutions to new problems. Machine learning methods are categorised as unsupervised and supervised. **Supervised machine learning algorithms** can apply what has been learned in the past to new data using labeled examples to predict future events. The analysis starts from a known training dataset, the algorithm is learned to make predictions about the output values. The output can be compared with the correct one, errors can be found. For unsupervised machine learning, the algorithm has no predefined knowledge or experience

The convolutional neural networks (CNNs) are applied to the detection, segmentation and recognition of objects and regions in images. Recent uses of CNNs are traffic sign recognition, the segmentation of biological images,, and the detection of faces, text, pedestrians and human bodies in natural images (3). AlexNet, Clarifai, VGG, and GoogleNet are the most popular CNNs in machine lerning applications (4). ML tecnologies are wildely used in many areas of microbiology. The application of ML in microbiology will be summerized in this chapter.

2. Artificial Intelligence (AI) In Infection Disease Diagnosis and Prevention

Artificial intelligence supports clinicians for clinical decision-making processes. In the hospital settings physicians are able to predict which haematological patients with febrile neutropenia would have multidrug-resistant Gram-negative bacilli (MDR-GNB) infections using data directly collected from electronic health records (EHRs). Access to EHRs provides central storage of all patient data and faster access for better care and better outcomes. Risk of contracting a multidrug-resistant infection depends on some factors such as antibiotic use, hospital environment and patient microbiota status. Predictions are made by algorithms with increased accuracy rate (5).

3. Role of Artificial Intelligence (AI) For Fighting With Covid-19 Disease Outbreak

Coronavirus disease (COVID-19), which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first identified in December 2019 in Wuhan, China, and declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11th 2020 (6). Human-to-human transmission of SARS-CoV-2 occurs primarily by droplets, respiratory secretions, and direct contact (7).

Rapid diagnosis of patients with COVID-19 Disease is important for rapid implementation of disease treatment and patient isolation. Virus-specific reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test is routinely used for diagnosis of COVID-19 Disease.

Unfortunately, 6-48h result time and false negative results could be reason for delay of treatment and increased risk of disease transmission person to person (8, 9).

Recently, artificial intelligence(AI) algorithms are used to early diagnosis of SARS-CoV- 2 (10). Manual interpretation of chest CT has low specificity in distinguishing COVID-19 from other pneumonia. A recent study showed that AI augmentation significantly improved radiologists' performance in distinguishing COVID-19 from other pneumonia (11).

On the other hand, robotics can be used control of the outbreaks. So, robotics play a significant role for diagnosis, treatment and transmission of COVID-19 Disease in the hospitals, offices, and on the streets because of they don't need masks and they do not get sick. They can be deployed for disinfection, delivering medications and food, measuring vital signs, and assisting border controls (12).

Robots developed by **UBTech Robotics** can get peoples attention and remind them to wash their hands and wear masks. AIMBOT also provides body temperature monitoring, crowd density monitoring, information

broadcasting, and environmental disinfection (13). Lifeline robotics developed a fully automated swab robot. It uses computer vision and machine learning to identify the perfect target spot inside the person's throat. A robotic arm with a long swab reaches in to collect the sample without person to person contact (14).

4. Machine Learning in Clinical Microbiology Laboratory

4.1. Applications used for Microbial Identification

Bacterial infections are widely major cause of death. Rapid identification is important for early treatment of infection. MS based techniques that are used to identify microorganisms are The **matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)** and **Vitek-MS** (15).

MALDI-TOF MS is a rapid and cost-effective method to correct identification of microorganisms in clinical samples. MALDI-TOF MS analyses of ribosomal proteins that are characteristic for a given family, genus, species, or even strain. This technology was first developed in 1980s. Until last few years could not be placed in routine microbiology laboratory due to a lack of comprehensive databases covering all pathogenic species and doubts as to whether differences and similarities in mass spectral patterns are exactly consistent with the established taxonomy (16).

The procedure for MALDI-TOF-MS-based identification is very simple. A small amount microbial inoculum (only one colony) is transferred to plate from an agar plate. Next, a matrix solution containing α -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid, 2,5-dihydroxy-benzoic acid, or 3,5-dimethoxy-4-hydroxy-cinnamic acid (sinapinic acid, SA) in a mixture of solvents: water, 2.5% trifluoroacetic acid (TFA), and 50% acetonitrile (ACN), ethanol or methanol is applied to the sample. These matrix components penetrate the microbial cells and extract out the intracellular proteins. Evaporation of the solvents from the cell suspension, matrix crystals containing protein molecules and other cellular compounds are formed (co-crystallization process). And next, the dried sample is placed in the analyzer chamber, where desorption (release) and ionization of matrix molecules and proteins of the microorganism take place under the influence of a laser. The resulting ionized molecules are accelerated in a vacuum analyzer column and the time of ion flight (TOF) is measured. Initially, low-mass ions reach the detector, followed by the high-mass ionized charged molecules. Then, the MALDI-TOF MS system automatically generates (based on the distribution of peptides according to their molecular weight, charge, and ion flight time a peak spectrum (**mass spectrum**) in which the peaks correspond to ions with different mass-to-charge ratios (m/z).

The obtained mass spectra is characteristics for a particular species of microorganism as called **fingerprint**. The MALDI-TOF MS system also allows to analyse the peak intensity, quantity, and peak correlation, and comparing the mass spectra of a given living organism with the spectra in the existing mass spectral database. The number of peaks that are characteristic for the genus and/or species of microorganisms (15, 17).

Since MALDI-TOF MS applied to bacterial colonies grown on agar plates, recently, enhancement of this technology allowed to direct analysis of clinical specimens without the need for prior culture or subculture. Quick bacterial identification by **MALDI-TOF MS on positive blood culture bottles** provides rapid involment of relevant treatment to the patients (18). Since blood culture bottle media contains a variety of nonbacterial proteins which may lead to miss interpretation of bacterial proteome profiles, pretreatment (by purifications of bacterial pellets and short-term subcultures (microcolonies)) is necessary for accurate identification of pathogen microorganisms. There are commercially available protocols (Sepsityper® kit (Bruker Daltonics), the VITEK® MS blood culture kit (bioMérieux), and the rapid BACpro® II kit (Nittobo Medical Co., Tokyo, Japan)) to remove host proteins and blood cells while also to concentrate the microorganisms for successful identification(19, 20).

4.2. Applications used for Antibiotic Susceptibility Testing (AST)

Antimicrobial susceptibility testing (AST) results are crucial for timely involment of effective antimicrobial treatment and should be made available by clinicians as fast as possible. However, Goal directed therapy reduces collateral damage to physiological flora and resistance development (21).

The current international AST reference method is the broth microdilution (BMD) available to obtain of the minimum inhibitor concentration(MIC)s of antibiotics for individual microorganisms. BMD takes 18–24 h after primary isolation of bacteria from the clinical specimen culture. Application of the ensemble machine-learning algorithm to **FAST (flow-cytometer method of anti- microbial susceptibility testing)** data generated PIC (predictive inhibitor consantration) results on the same working day. MALDI-TOF MS combined with FCM is applied to identify pathogen and antibiotic susceptibility test quickly. The time of identification bacteria was reduced to one hour by MALDI-TOF MS method and the time for AST can be reduced to two hours (total report time from 36–72 hours or more to within 3 hour). FAST method is not currently available in routine microbiology laboratories. But promising to be take place in laboratory after having a comprehensive data or adapting PICs to MICs (22).

Recently, A direct-on-target microdroplet growth assay (DOT-MGA) has been suggested as a rapid universal phenotypic AST method. This method is

easy to perform by application and incubation of microbial suspension as microdroplets with and without antibiotic directly on MALDI targets. After measurement, the results are evaluated by a simple algorithm by a software. The method is independent of resistance mechanism and close to the CLSI and ISO broth microdilution standards and can be expanded to further applications, such as susceptibility determination directly from clinical specimens (for blood culture bottles) and simultaneous testing of multiple antibiotics. It also has the capability for automation to allow high-throughput testing (23).

5. Using Artificial Intelligence (AI) To Study Host-Pathogen Interactions

The human microbiome plays an important role in maintaining human health and is associated with several clinical conditions such as inflammatory bowel disease, metabolic syndrome and obesity, antibiotic-associated diarrhoea, pregnancy, neurological disorders, cardiovascular disease and cancer (24-26). There are high-throughput technologies currently enable the sequencing and classification of microorganisms that live in the human body to the genus and species level (genomic sequencing of bacterial 16S ribosomal rRNA (rrNA), shotgun sequencing, internal transcribed spacer and the IS-pro technique). These approaches enable genomic analyses ideally of all microbes in a sample, whether culturable or nonculturable.

Shotgun sequencing is used to profile taxonomic composition and functional potential of microbial communities and to recover whole genome sequences whereas 16S rRNA gene sequencing profile selected organisms or single marker genes. The determination of which microorganisms are metabolically active and which microbial genes are being actively expressed is called as metatranscriptomics. The analysis of proteins and metabolites is called metaproteomics and metabolomics, respectively.

Diagnosing diseases by machine learning (ML) methods is rapidly being adopted in microbiome studies. When traditional statistical approaches are useful for identifying those cases where a single organism is associated with a disease, ML methods are able to incorporate the structure of the microbial communities as a whole and identify associations between community structure and disease state. But unfortunately, ML models are not yet well adopted because microbiome data are complex, and traditional ML methods are limited by the representation ability of the models and can not learn complex patterns from the data (27). But, it is worthy to say, there are important resources for algorithm developers such as The Human Microbiome project, the ENCODE project consortium.(28) The NIH Human Microbiome Project has analysed microbiome and host activities in longitudinal studies of disease-specific

cohorts by creating multi-omic datasets (29). Multivariate statistics and machine learning are used as post-processing tools.

Machine learning methods: Unsupervised machine learning methods include simple clustering and correlation of samples, and visualization techniques such as heat maps, ordination or networks, that allow patterns in the data to be revealed graphically. Supervised methods include statistical methods, such as multivariate analysis of variance (ANOVA) for direct hypothesis testing of differences between groups, or machine learning classifiers that train models to label groups of samples (random forests or support vector machines) (30). The supervised learning methods are classified as classification and regression. Support vector machines (SVMs), random forests (RFs), Lasso, and Elastic Net (ENet) are used as supervised machine learning classifiers for the microbiome research. As a supervised machine learning method, support vector machine (SVM) determines a linear or non-linear separating surface in a given data set to make the largest distance or margin to the nearest training data points of any classes. Random forests (RF) is a supervised classification that uses an ensemble of unpruned decision trees, each built on a bootstrap sample of the training data using a randomly selected subset of features. However, accurate trait prediction rate is important for the machine learning methods. Most of microbiome studies show similar accurate trait prediction rates for machine learning methods (31-33).

Artificial neural network (ANN) and Deep learning (DL): Artificial neural network (ANN) is an algorithm that works like of biological neurons. It includes of an input vector of numerical values that is multiplied by weights (like dendrites in a neuron), an activation function applied to sum of weighted input vectors (like cell body), and a function to produce output (like an axon). Multiple hidden layers are added to the neural network model to solve a complicated problem. By increasing or decreasing the number of nodes in the middle layers (hidden layers), the data dimension can be expanded or reduced. Thus, one can conduct classification analysis on large data. Deep learning (DL) refers to neural network modeling technique of many layers. By adding more layers or more units within a layer, a network can represent functions of high complexity and given sufficiently large models and sufficiently large datasets of labeled samples (32).

Recently, Convolution neural network (CNN) was successfully used to classify disease status of an individual with microbiome data. NNs were considered as well-suited for automatic feature selection and engineering; this makes NNs better than other ML models for classifying metagenomic data (34).

There are points keep in mind when collecting and sharing data, data developers must ensure that patients are well informed and are asked for

their consent and take into account the various national and international laws that protect the privacy of health information (35).

References

1. Lavigne M, Mussa F, Creatore MI, Hoffman SJ, Buckeridge DL. A population health perspective on artificial intelligence. *Healthc Manage Forum*. 2019;32(4):173-7.
2. Fitzpatrick F, Doherty A, Lacey G. Using Artificial Intelligence in Infection Prevention. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2020:1-10.
3. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-44.
4. Zemouri R, Zerhouni N, Racocceanu D. Deep learning in the biomedical applications: Recent and future status. *Applied Sciences*. 2019;9(8):1526.
5. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine*. 2019;46:27-9.
6. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
7. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H. & Yan, Y.(2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status Military Medical Research, 7 (1), 1. 2019;10.
8. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
9. Malheiro R, Figueiredo AL, Magalhães JP, Teixeira P, Moita I, Moutinho MC, et al. Effectiveness of contact tracing and quarantine on reducing COVID-19 transmission: a retrospective cohort study. *Public Health*. 2020;189:54-9.
10. Mei X, Lee HC, Diao KY, Huang M, Lin B, Liu C, et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(8):1224-8.

11. Bai HX, Wang R, Xiong Z, Hsieh B, Chang K, Halsey K, et al. Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. *Radiology*. 2020;296(3):E156-E65.
12. Yang G-Z, Nelson BJ, Murphy RR, Choset H, Christensen H, Collins SH, et al. Combating COVID-19—The role of robotics in managing public health and infectious diseases. *Science Robotics*; 2020.
13. https://www.ubtrobot.com/blogs/ubtech-blog/ubtech-epidemic-prevention-robots-build-a-first-line-of-defense?_pos=1&_sid=deadc49a4&_ss=r&ls=en. [
14. <https://www.lifelineroobotics.com/>.
15. Welker M. Proteomics for routine identification of microorganisms. *Proteomics*. 2011;11(15):3143-53.
16. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):380-407.
17. Akimowicz M, Bucka-Kolendo J. MALDI-TOF MS - application in food microbiology. *Acta Biochim Pol*. 2020;67(3):327-32.
18. Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology. *Molecules*. 2020;25(20).
19. Nomura F, Tsuchida S, Murata S, Satoh M, Matsushita K. Mass spectrometry-based microbiological testing for blood stream infection. *Clin Proteomics*. 2020;17:14.
20. Cordovana M, Zignoli A, Ambretti S. Rapid Sepsityper in clinical routine: 2 years' successful experience. *Journal of Medical Microbiology*. 2020.
21. Goldstein EJ. Beyond the target pathogen: ecological effects of the hospital formulary. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24 Suppl 1:S21-31.
22. Gu YF, Li Y, Zhang XL, Yu LM, Huang BH, Sun CM. A New Method Aimed to Quickly Identify Pathogen and Drug Susceptibility Test Based on Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry Combined with Flow Cytometry. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20(3):219-24.

23. Idelevich EA, Sparbier K, Kostrzewa M, Becker K. Rapid detection of antibiotic resistance by MALDI-TOF mass spectrometry using a novel direct-on-target microdroplet growth assay. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(7):738-43.
24. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. *Nutrients.* 2017;9(9).
25. John GK, Mullin GE. The Gut Microbiome and Obesity. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(7):45.
26. Maguire M, Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci.* 2019;30(2):179-201.
27. Cammarota G, Ianiro G, Ahern A, Carbone C, Temko A, Claesson MJ, et al. Gut microbiome, big data and machine learning to promote precision medicine for cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2020;17(10):635-48.
28. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641-8.
29. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009;19(12):2317-23.
30. Statnikov A, Henaff M, Narendra V, Konganti K, Li Z, Yang L, et al. A comprehensive evaluation of multicategory classification methods for microbiomic data. *Microbiome.* 2013;1(1):11.
31. Pasolli E, Truong DT, Malik F, Waldron L, Segata N. Machine Learning Meta-analysis of Large Metagenomic Datasets: Tools and Biological Insights. *PLoS Comput Biol.* 2016;12(7):e1004977.
32. Namkung J. Machine learning methods for microbiome studies. *J Microbiol.* 2020;58(3):206-16.
33. Zhou YH, Gallins P. A Review and Tutorial of Machine Learning Methods for Microbiome Host Trait Prediction. *Front Genet.* 2019;10:579.
34. Lo C, Marculescu R. MetaNN: accurate classification of host phenotypes from metagenomic data using neural networks. *BMC Bioinformatics.* 2019;20(Suppl 12):314.

35. Chuong KH, Hwang DM, Tullis DE, Waters VJ, Yau YC, Guttman DS, et al. Navigating social and ethical challenges of biobanking for human microbiome research. *BMC Med Ethics*. 2017;18(1):1.

CHAPTER 40

Scientific Developments for Health and Life Sciences

***Echinococcus* sp. ve Parazitliği (Ahmed Galip Halidi,
Abdurahman Ekici)**

Echinococcus sp. ve Parazitliği

Ahmed Galip Halidi¹, Abdurrahman Ekici²

¹Muş Alparslan Üniversitesi Bulanık Meslek Yüksek Okulu,

E-mail:g.sarisu@alparslan.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp fakültesi

E-mail:abdurrahman2400@gmail.com

1. Giriş

Ekinokokkozis, Dünya genelinde kozmopolit bir dağılım sergileyen, son konakları etoburlar ve ara konakları insan dahil çeşitli memeliler olan *Echinococcus* spp. genotiplerinin larval formlarının sebep olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Bu zoonotik enfeksiyondan sorumlu başlıca türler; *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.) *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus vogeli* ve *Echinococcus oligarthrus*'dur (Özcel ve ark., 2009a; Liu, 2012).

Ekinokokkozise sebep olan türlerden *Echinococcus granulosus* s.l.'nin larval şeklinin koyun ve sığır gibi otçul hayvanlar ve insanlarda başta karaciğer ve akciğer olmak üzere çeşitli organlarda yerleşmesiyle meydana getirdiği klinik tablo kistik ekinokokkozis (KE) olarak tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde artık pek rastlanmayan ya da nadir rastlanan KE; ülkemizde gerek hayvancılığın yaygın olarak yapılması, gerekse bu hastalıkla mücadelede alınması gereken önlemlerin yetersizliğinden dolayı sıklıkla görülmekte ve bu durum büyük bir halk sağlığı sorunu olmakla beraber çok ciddi ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır (Özcel ve ark., 2007; Özcel ve ark., 2009a).

Günümüzde KE üzerinde yaygın bir şekilde yapılan bilimsel araştırmaların sonuçları hastalığın morbiditesinin Kuzey ve Doğu Afrika, Avustralya, Güney Amerika ve Avrasya'da daha yüksek olduğu göstermiştir (Moro ve Schantz, 2006). Ülkemizde bu hastalığın yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda da hiç de azımsanmayacak derecede olgu bildirilmiştir (Yazar ve ark., 2008).

Bilim ve teknolojinin gelişimi sonucu moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanmasıyla taksonomik olarak doğrulanan *Echinococcus* s.l. türü içerisinde bugüne kadar G1'den G10'a kadar 10 farklı suş tespit edilmiştir. Bunlar sırasıyla; evcil koyun suşu (G1), Tazmanya koyun suşu (G2), manda suşu (G3), at suşu (G4), sığır suşu (G5), deve suşu (G6), domuz suşu (G7), geyik suşu (G8), insan suşu (G9), Fennoscandian geyik suşu (G10)'dur (Thompson, 1995; McManus ve Thompson, 2003; Beyhan ve Umur, 2011). Fakat en son yapılan moleküler çalışmalarla birlikte *Echinococcus* s.l. 5 tür içerecek şekilde sınıflandırılmıştır. Bunlar sırasıyla

Echinococcus sensu stricto (s.s.) (G1, G2 ve G3), *Echinococcus equinus* (G4), *Echinococcus orteppi* (G5), *Echinococcus canadensis* (G6, G7, G8 ve G10) ve *Echinococcus felidis* şeklinde olmuştur (Ito ve ark., 2017).

Echinococcus spp. türlerindeki varyasyonlar, parazitin yaşam döngüsü, konak özgüllüğü, gelişim hızı, patojenite, antijenite, ilaçlara duyarlılık, bulaşma dinamikleri, hastalığın epidemiyolojisi ve kontrol yöntemleri üzerinde çok etkili olmaktadır. Bu faktörler dikkate alındığında bir bölgenin baskın suş ya da suşlarının tespiti, parazitin kontrolü ve eradikasyonu, parazit için tanı yöntemleri ve aşıların geliştirilmesi, üretilmesi ve ilaçların etkinliği açısından büyük önem arz etmektedir. Fakat dünyada ve Ülkemizde *Echinococcus* türlerinin sıklığını ya da varyasyonlarını saptamak için yeterli epidemiyolojik ve moleküler çalışma yapılmadığı görülmektedir (Thompson, 1995; McManus ve Thompson, 2003; Beyhan ve Umur, 2011).

Kistik ekinokokkozis uzun yıllardan beri özellikle insan ve diğer konaklarda sıklıkla görülmekte ve çok ciddi organ harabiyetleri ile birlikte ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Günümüzde hastalığın ilaç ile tedavisi tam olarak mümkün olmadığından, hastalığın önemi gün geçtikçe artmaktadır (Özcel ve ark., 2007; Özcel ve ark., 2009a).

2. *Echinococcus granulosus* Batsch, 1786 ve Parazitliği

2.1. Tarihçe

Echinococcus'un larval formunun sorumlu olduğu ekinokokkozis ya da kist hidatiğin gerek insanlarda gerekse hayvanlardaki varlığı, tarihin çok eski zamanlarında bile gösterilmiştir. Tüm dünyada pozitif tıp biliminin kurucusu ve tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat, domuz ve sığırlarda kist hidatiğin varlığını ortaya koyması ile birlikte insan karaciğerinde gördüğü hidatid kistini “su dolu kese” olarak tarif etmiştir. Hipokrat'ın ifadelerine paralel bir şekilde Kapadokyalı Arataeus ve Bergamalı Galen de insan ve hayvanlarda su dolu keselerin varlığını ortaya koymuştur. Ancak belirtilen keselerin uzun yıllar boyunca ne olduğu tam olarak anlaşılamamış, bunların tümör ya da organizmadaki bazı dokuların kistleşmiş formları olduğu düşünülmüştür (Merdivenci ve Aydınlioğlu, 1982; Tınar ve Coşkun, 1991; Unat, 1991; Gillespie ve Pearson, 2003; Rahman ve ark., 2015).

Kistik ekinokokkozis'in zoonoz özellikte bir enfeksiyon olduğu fikri ilk defa 1684 yılında Francesco Redi tarafından belirtilmiş ve bu kistler için “Veziküllü Solucanlar” ifadesi kullanılmıştır. Erişkin parazitin 1695 yılında ilk kez Philip Jacop Hartmann tarafından köpek bağırsağında görüldüğü kabul edilmektedir. KE'in zoonoz özellikte olduğu 1684'te Redi, 1685'te Hartmann, 1691'de Tyson tarafından yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir. Peter Simon Palas hidatid kistlerdeki skoleksler ile erişkin parazitin skoleksleri arasındaki benzerliğe dikkat çekmiş, 1766 yılında da kist hidatidlere “hydatigena” denilmesini önermiştir (Altıntaş ve ark., 2004).

Hidatik kistteki skoleksler ve bunların çengelleri 1780’de Goeze, tarafından tanımlamıştır. İlk olarak 1786’da Bathsch, köpeğin ince bağırsağında parazitlenen “ufak şerit” türü ile evcil hayvanlar ve insanların değişik organlarında oluşan hidatik kistlerin aynı parazit türünün ayrı birer gelişim safhası olduğunu ifade etmiş ve bu türü *Hidatigena granulosa* olarak adlandırmıştır. Ardından 1790 yılında Gmelin bu ismi *Taenia granulosa* olarak değiştirmiştir. Fakat 1801’de İsveçli bilim adamı Rudolphi, köpeklerin ince bağırsağında bulunan küçük şeridin larva evresi olan hidatik kiste *Echinococcus* ismini vermiş ve bu cinsin özelliklerini ilk kez tarif etmiştir. Carl Theodor von Siebold adlı araştırmacı, parazite ait yumurtaları detaylı incelediğinde altı çengelli embriyoyu fark etmiştir. Aynı kişi 1852 yılında koyun ve sığırdan elde ettiği kistleri köpeklere yedirmiş, enfekte olan köpeklerin bağırsaklarını incelediğinde erişkin parazitleri tespit etmiş ve bunları *Taenia Echinococcus* olarak adlandırmıştır. Yapılan bu çalışma ile parazitin ara konaklardaki kist formu ile son konaklardaki şerit formu arasındaki bağlantı açıklanmıştır. Sonraki yıllarda Kuchenmeister, Beneden ve Leuckart domuz ve at kistleriyle yapmış oldukları çalışmalarla, Siebold’un çalışma sonuçlarını doğrulamışlardır. 1863’de Naunyn, Krabbe ve Fissen farklı ülkelerde yaptıkları çalışmalarda insan kaynaklı kistlerden elde ettikleri protoskoleksleri köpeklere verdikten sonra parazitin erişkin şeklinin oluştuğunu ifade etmişlerdir. Virchow 1855’de karaciğerde tespit ettiği alveolumsuz yapıları çok boşluklu ekinokok urları adını vermiş; Leucart ise 1863’de petek görümlü yapı teşkil eden ve *Echinococcus*’un varyetesi olduğunu düşündüğü bu yapıya *Taenia echinococcosis multilocularis* adını vermiştir. Kleman ise 1883 yılında bu paraziti *Echinococcus alveolaris* olarak tanımlamıştır. Smyth adlı araştırmacı kistlerden elde ettiği skolekslerin erişkin skolekslerinden farklı olduğunu görmüş ve bunları “protoskoleks” olarak adlandırmıştır. Williams ve Sweatman’ın birlikte 1962-1963 yıllarında yürüttükleri araştırma sonucunda

Echinococcus’u morfolojik ve konak özelliklerine göre 4 alttür olarak sınıflandırılmıştır. Bu alt türler sırasıyla *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus borealis*, *Echinococcus canadensis* ve *Echinococcus equinus* olarak belirtilmiştir. E. vogeli olarak bilinen tür 1972 yılında Rausch ve Bernstein adlı araştırmacılar tarafından bir çalı köpeğinde tespit edilmiştir (Merdivenci, 1976; Merdivenci ve Aydınlioğlu, 1982; Tiğin ve ark., 1991; Unat, 1991; Altintas, 2003).

Ekinokoklara bağlı hastalığın Türkiye’deki tarihi

Ülkemiz tarihinde ekinokokların sorumlu olduğu hastalığın öyküsü, ara konak ve son konaklarda hidatik kistleri ilk tanımlayanların Anadolu doktorları olduğunu yayınlamış olan Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat tarafından derlenmiştir. KE ile ilgili yapılan çalışmaları ve bunların değerlendirmeleri,

bulundukları dönemin imkanları ve özelliklerini dikkate alarak iki dönemde inceleyebiliriz (Altıntaş, 2003; Altıntaş ve ark., 2004).

Osmanlı Dönemi

Konu ile ilgili tarihi belgeler incelenip değerlendirildiğinde, Osmanlı dönemine ait ilk bilgiye 1872 yılında Doktor C.R. Kiatibian tarafından “Kyste hydatique multiloculare” olgusunda rastlanmaktadır. Dr. Ali Rıza Bey tarafından 1903’de karaciğer kist hidatik sıvısının kimyasal analizi yapılmıştır (Altıntaş ve ark., 2004; Yalçınkaya, 2016).

Türkiye’de ekinokoklara bağlı hastalık ile ilgili “Multiloküler kist hidatik” adlı ilk yayının tarihi 1872’ye kadar uzanır ve bir Osmanlı hekimi C.R. Katibyan tarafından yazıldığı bilinir. Ekinokokkoz olarak tanımlanan, ekinokoklara bağlı hastalık hakkında ilk kitap Macaristan’dan Osmanlı İmparatorluğu’na 1848’de göç ederek, İslam dinini kabul etmiş, aynı zamanda Türk Kızılay’ının da kurucusu olan Dr. Abdullah Bey tarafından yazılmış ve ölümünden sonra 1876’da Miralay Raşit Bey tarafından yayınlanmıştır (Merdivenci, 1976).

Türkiye Cumhuriyeti dönemi

İlk modern tıbbi parazitoloji kitabının yazarı ve Türkiye’de ilk Tıbbi Parazitoloji kürsüsünün kurucusu Prof. Dr. İsmail Hakkı Çelebi, 1898’de Tıbbi Zooloji dersleri vermeye başlamıştır. İstanbul’da yapılan çalışmada sokak köpeklerinde *Echinococcus* varlığı, ilk kez onun tarafından 1928’de yayınlanmış ve adı geçen yayında 100 sokak köpeğinden üçünde parazitin erişkin formu olduğu gösterilmiştir (Unat, 1991; Altıntaş, 2003; Altıntaş ve ark., 2004).

Veteriner Hekim parazitologlar Hasan Şükrü Oytun, Ahmet Nevzat Tüzdil ve Hasip Kurtpınar tarafından ekinokokkozis ile ilgili bazı çalışmalar 1940’lı yıllarda yapılmıştır. Nevzat Tuzdil “Mezbahalarda Parazitoloji Tatbikatı” kitabını 1936’da, Hasan Şükrü Oytun “Genel Parazitoloji ve Helmintoloji” adlı kitabını 1945’de yazmıştır. Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat 1950 yılında hidatik çengellerini Ziehl- Nielsen ile boyayarak göstermiş, daha sonraki yıllarda serolojik tanıda indirekt hemaglutinasyon testini kullanmıştır. Prof. Dr. Ahmet Merdivenci 1976 yılında “Türkiye’de Hidatidoz” kitabını yazmıştır (Merdivenci, 1976; Unat, 1991; Yalçınkaya, 2016).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Ülkemizdeki üçüncü parazitoloji enstitüsü olan enstitü 1957’ye gelindiğinde kurulmuştur. Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat, tüberküloz için gönderilen bir örnekte Ziehl-Neelsen boyasıyla hidatik kancaları göstermiş ve 1950’de bunların aside dirençli olduğunu belirtmiştir. Prof. Dr. Unat’ın gözlemleri tekrarlanmış ve yıllar sonra 1973’te

R.J. Brundeler tarafından yayınlanmıştır. Ekrem Kadri Unat, daha önce S.V. Boyden tarafından tanımlanan indirekt hemaglutinasyon testini, hidatik hastalığının serolojik tanısında ilk kez kullanmış ve sonuçlarını 1956'da Mikrobiyoloji Derneği'nin Kongresinde yayınlamıştır. Bu çalışma, 1957'de Garabedian ve arkadaşlarının makalesi yayınlanana kadar literatüre geçmemiştir (Merdivenci, 1976).

Ülkemiz literatüründe ekinokokkoz ile ilgili ilk çalışma Prof. Dr. Ahmet Merdivenci tarafından "Türkiye'de Hidatidoz" başlığıyla 1976'da yayınlanmıştır. Bu kitapta yer alan bilgilere göre 1861 ile 1976 arasında Türkiye'de ekinokokkoz hakkında 550 yayın yapılmıştır. Sonraki yıllarda "Hidatidozis (Kist Hidatik Hastalığı)" adlı çalışma Prof. Dr. Merdivenci ve Prof. Dr. Kemal Aydınlioğlu tarafından 1982'de yayınlanmıştır (Merdivenci ve Aydınlioğlu, 1982).

KE'e sebep olan *Echinococcus*'un tür adı her ne kadar Batsch'ın (1786) koyunlarda hidatik kist tanımlamalarından çıkmış olsa da bu türün klasik tanımı Alman bir araştırmacı olan Vogel (1957) tarafından yapılmıştır. Fakat bu tanımda kullanılan parazitin, domuzdaki erişkin form olmasından dolayı bu tanımın tam anlamıyla

Echinococcus ile örtüşmediği ortaya çıkmıştır (Kumaratilake ve Thompson, 1982; Eckert ve Thompson, 1997). Nihayetinde Yeni Zelanda'da Williams ve Sweatman (1963) tarafından *Echinococcus*'un alt türleri için öne sürülen tanım koyun/köpek orijininin materyaline dayanan tanımlamaya en uygun ifade olmuştur. Bu türün içindeki varyantlar, sırasıyla koyun (G1), Tazmania koyunu (G2) ve manda suşları (G3) şeklinde belirtilmiştir. Belirtilen grupta yer alan varyantlar Dünya genelinde kozmopolit bir dağılıma sahiptir (Rosenzvit ve ark., 1999; Jenkins ve Thompson, 2005; Garippa, 2006; Busi ve ark., 2007). Fakat ilerleyen süreçte yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında bunların ayrı tür olarak değerlendirilemeyeceği kanısı uyanmıştır. Belirtilen sebeplerden dolayı *Echinococcus* taksonomisinde moleküler yöntemlerin kullanılması zorunlu hale gelmiştir (Altıntaş ve ark., 2004).

Bu süreç içerisinde bilimin hızla gelişmesi ile birlikte gerek erişkinlerin gerekse larvaların yaygınlığı, ekonomik etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve son yıllarda moleküler çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (Bowles ve McManus, 1993a; Utuk ve ark., 2008).

2.2. Taksonomi

Echinococcus cinsinin taksonomisinde gerek tür, gerekse suş bazında tartışmalar sürekli devam etmektedir. Konu ile ilgili, çok sayıda moleküler çalışma, sürekli artan bir hızla devam ederken, yeni tür ve suşlar ifade edilmekte ve farklı birtakım görüşler ortaya atılmaktadır (Beyhan ve Umur, 2011). Son zamanlara kadar yapılan çalışmalar ışığında *Echinococcus* cinsi

içerisinde sınıflandırılan 16 tür ve 13 alt tür ileri sürülmüştür. Ancak son dönemde gelişen moleküler yöntemlerin Taksonomi biliminde etkin bir şekilde kullanılması ile beraber daha önceleri ayrı tür ya da alttür olarak belirtilen varyantların ayrı birer tür ve alt tür olmadıkları çoğunun geçersiz ve birbirinin sinonimi olduğu tespit edilmiştir (Altıntaş ve ark., 2004).

Canlıların taksonomisinde altın standart olarak kabul gören moleküler teknikler ışığında yapılan çalışmalarla birlikte *Echinococcus* cinsi içerisinde günümüzde taksonomik olarak sınıflandırılmış dört tür olduğu bildirilmiştir. Bunlar, sırasıyla

Echinococcus, *E. multilocularis*, *E. vogeli* ve *E. oligarthrus* türleridir. Bu türler içerisinde en sık görüleni ve daha fazla öneme sahip olanı *Echinococcus*'tur. Belirtilen türlerin sistematigi aşağıda verilmiştir (Eckert ve Thompson, 1997; R. Thompson ve McManus, 2001; R. A. Thompson ve McManus, 2002).

Ülkealtı: Metazoa

Alem: Plathelminthes

Sınıf: Cestoda

Altsınıf: Eucestoda

Takım: Cyclophyllidea

Aile: Taeniidae

Cins: *Echinococcus*

Tür: *Echinococcus granulosus* Batsch, 1786

Tür: *Echinococcus multilocularis* Leuckart, 1863

Tür: *Echinococcus vogeli* Rausch ve Bernstein, 1972

Tür: *Echinococcus oligarthrus* Diesing, 1863

Echinococcus türlerindeki varyasyonlar, parazitin yaşam çemberi, konak özgülüğü, gelişim hızı, patojenite, antijenite ve kemoterapotik ajanlara duyarlılık, bulaşma dinamikleri, hastalığın epidemiyolojisi ve kontrol yöntemleri üzerinde çok büyük önem arz etmektedir. Belirtilen sebeplerden dolayı bir bölgedeki baskın suş ya da suşların belirlenmesi; parazitin kontrolü ve eradikasyonu, parazit için tanı yöntemleri ve aşıların geliştirilmesi, üretilmesi ve ilaçların etkinliği açısından önemlidir. Bilim ve teknolojinin gelişimi ışığında moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanmasıyla son zamanlara kadar taksonomik olarak doğrulanan *Echinococcus* türü içerisinde G1'den G10'a kadar 10 farklı suş tespit edilmiştir. Bunlar sırasıyla; evcil koyun suşu (G1), Tazmanya koyun suşu (G2), manda suşu (G3), at suşu (G4), sığır suşu (G5), deve suşu (G6), domuz suşu (G7), geyik suşu (G8), insan suşu (G9), Fennoscandian geyik suşu (G10)'dur. Fakat son yapılan moleküler çalışmalarla birlikte bu sınıflandırmada birtakım değişiklikler yapılmıştır. Belirtilen çalışmalar ışığında *Echinococcus* s.s. (G1, G2 ve G3), *Echinococcus equinus* (G4),

Echinococcus ortleppi (G5), *Echinococcus canadensis* (G6, G7, G8 ve G10) ve *Echinococcus felidis* şeklinde sınıflandırılmıştır (Altıntaş ve ark., 2004; Liu, 2012; Ito ve ark., 2017).

2.3. Morfoloji

Echinococcus cinsi içinde yer alan sestodlar, gelişimlerinin farklı dönemlerinde farklı canlı gruplarında yaşamlarını sürdürürler. Bu çatı altında toplanan türlerin erişkin formunun bulunduğu son konaklar karnivorlar olurken larval ya da metasestod formunun bulunduğu ara konaklar herbivor ve omnivorlardır. Bu parazitlerin son konak ve ara konaklarda yerleşmeleri rastgele olmamaktadır. Erişkinler son konağın ince bağırsaklarına yerleşirken larval formlar ara konağın başta karaciğer ve akciğer olmak üzere farklı doku ve organlara yerleşerek çeşitli patolojik bozukluklara ve klinik belirtilere sebep olmaktadır (Thompson ve McManus, 2001) (Şekil 2).

Morfolojik olarak türler arasında farklılıklar bulunmakla beraber erişkin formları genellikle 2-7 mm, nadiren de olsa 1.2-11 mm uzunluğundadır ve baş (skoleks), boyun (proliferasyon bölgesi) ve 3-4 adet halkadan (strobilia) oluşur (Thompson ve McManus, 2001; Altıntaş ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007) (Şekil 1; Tablo 1).

Parazitin erişkin formları üzerinde yapılan morfolojik çalışmalarda halkaların yapı ve fonksiyon yönünden birbirine tam olarak benzemediği anlaşılmıştır. Bu incelemelere göre halkalardan baş kısmına en yakın olanı immatür, sonraki matür ve en sondaki gebe olarak adlandırılır. Üreme organlarının gelişmediği immatür halkanın aksine, matür halkada işlevsel üreme organları vardır. Son proglotid olarak bilinen ve morfolojik olarak en büyük olan gebe halka ise yumurtalarla dolu uterusu sahiptir. Türlerle göre değişmekle birlikte parazitin seksüel gelişimi 3-4 hafta sürmektedir (Thompson ve McManus, 2001) (Şekil 4).

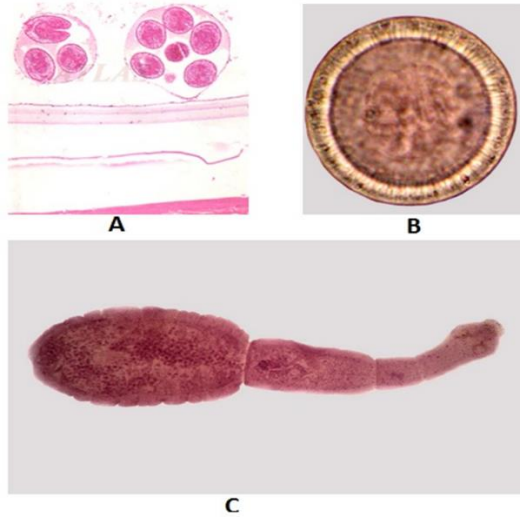


Şekil 1. *Echinococcus* türlerinin erişkin formları (Anonim, 2017a).

Tablo 1. *Echinococcus* türlerinin morfolojik özellikleri (Yalçınkaya, 2016).

Morfolojik Özellik	<i>Echinococcus</i>	<i>E. multilocularis</i>	<i>E. vogeli</i>	<i>E. oligarthus</i>
Strobila Uzunluğu (mm)	2-7 (nadiren11)	1.2-4.5	3.9-5.5	2.2-2.9
Scolex Çapı (mm)	0.26-0.36	0.24-0.29	-	-
Çekmenlerin Çapı (mm)	0.10-0.13	0.105-0.Ü5	-	-
Çengel Sayısı	30-60	14-34	28-36	26-40
Büyük Çengellerin Uzunluğu (µm)-(ortalama)	25-49 - (32-42)	24.9-34 - (31)	49-57 - (53)	43-60 - (52)
Küçük Çengellerin Uzunluğu (µm)-(ortalama)	17-31 - (22.6-27.8)	20.4-31 - (27)	30-47 - (42.6)	28-45 - (39)
Halka Sayısı (ortalama)	2-7(3)	2-6(5)	3	3
Olgun Halkanın Yeri	Sondan bir önceki	Sondan iki önceki	Sondan bir önceki	Sondan iki önceki
Gebe Halkanın boyu (mm)	1.02-3.2	0.44-1.11	2.94-4.2	-
Strobilanın Ön Kısımının Gebe Halkaya Oranı	1: 0.86-1.30	1: 0.31-0.80	1:1.90-3	1: 0.96-1.10
Testis sayısı - (ortalama)	25-80 - (32-68)	16-35 - (18-26)	50-67 - (56)	15-46 - (29)
Testislerin Dağılımı (Genital porun önünde/arkasında)	Önde - arkada eşit veya çoğunluk arkada	Çoğunluk arkada	Çoğunluk arkada	Çoğunluk arkada
Genital Porun Yeri	Olgun Halkada	Halkanın ön Yansında	Halkanın arka yansında	Halkanın ön yansında
	Gebe Halkada	Halkanın arka yansında	Halkanın arka yansında	Aşağı-Yukarı ortada
Uterusun Şekli	Yan dallanmalar yapar	Kese şeklinde	Uzun, tübüler ve kese gibi	Kese şeklinde
Ovaryumun Şekli	At nalı ya da böbrek şeklinde	Üzüm salkımı şeklinde	At nalı şeklinde	-

Yumurtaları yuvarlak, hafif oval şekilde olup genellikle 28-36 µm çapında koyu kahverenginde, ışınal çizgili görünümündedir. İçerisindeki altı çengelli embriyonun etrafı dirençli keratinize embriyofor ve birkaç katman ile örtülüdür. Embriyoyu olumsuz faktörlerden koruyan esas katman embriyofor olarak adlandırılır. Yumurtalar, köpekçillerin ince bağırsaklarında yaşayan erişkin formun gebe halkalarının içeride parçalanarak konağın dışkısında serbest hale gelmesi ya da halkanın parçalanmadan dışarı atılması ve dış ortamda parçalanması sonucu etrafa saçılır. Enfektif olarak dışarı atılan yumurtalar, 4-15 °C arasında nemli bir çevrede enfektivitelerini 4 aya kadar sürdürebilirler. Bunun aksine nisbi nemin %0 olduğu ortamlarda 1 gün, 60-80 °C arası bir sıcaklık değerinde 5 dakikada ölürler (Thompson ve McManus, 2001; Altıntaş ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007).

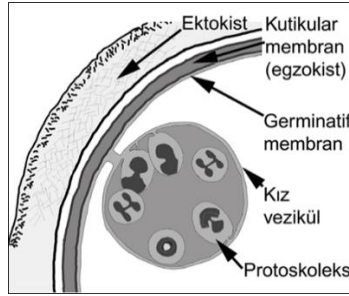


Şekil 2. *Echinococcus*'un farklı formları (A: Larval, B: Yumurta, C: Erişkin) (Anonim, 2017b).

Kistik ekinokokkozis, ara konak olarak adlandırılan canlıların, parazitin enfektif yumurtalarını oral yolla ya da nadiren de olsa solunum yoluyla alması sonucu meydana gelir. Alınan yumurtaların ara konağın mide ve ince bağırsaklarında açılması ile onkosfer serbest kalır. Parazit yapısındaki çengeller ve sentezlediği birtakım doku eritici enzimler sayesinde çok hızlı bir şekilde lamina propriyaya ulaşır. Buradan kan damarlarına ve daha sonra karaciğer, akciğer ve diğer organlara taşınır (Rausch, 1995; Thompson ve McManus, 2001; Altıntaş ve ark., 2004).

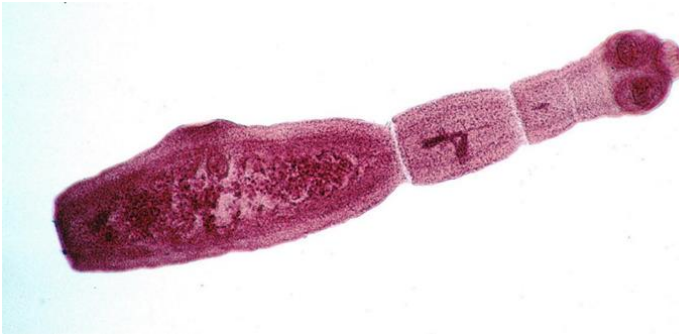
Kistik ekinokokkozis'in doku ve organ lokalizasyonu *Echinococcus* türüne ve suşuna bağlı olarak değişir. Yapılan çalışmalarda çeşitli canlılardan elde edilen izolatların incelenmesi sonucu koyun (G1) ve at suşu (G4)'nın genellikle karaciğerde, sığır (G5) ve deve suşu (G6)'nın ise daha çok akciğerlerde yerleştiği tespit edilmiştir (Romig, 2003; Kuzucu ve ark., 2004; Akısı ve Korkmaz, 2005).

Echinococcus'un larval formu olan metasestod ya da kist hidatik olarak adlandırılan kistlerin ince yapısı içten dışı sırasıyla; bir germinal membran, bunu destekleyen elastik, dayanıklı ve farklı kalınlıklarda laminar tabaka ve konağa ait fibröz bir tabaka şeklindedir. Kistin iç yüzeyini örten germinal tabakanın proliferasyonu ve kapsül oluşumunun içe doğru olması sonucu kız kese olarak adlandırılan sekonder keseler oluşur (Merdivenci ve Aydınlioğlu, 1982; Özcel ve ark., 2007; Çelik ve ark., 2015) (Şekil 3).



Şekil 3. Kist duvarının kesitini gösteren şematik çizim (Thompson ve Lymbery, 1995).

Parazitin tür ve suşuna göre farklı gelişim evreleri sergileyebilen kist, konağın ırk, yaş, bağışıklık durumu ve cinsiyetinden de etkilenmektedir. Kistler incelendiğinde içerisinde protoskoleks bulunduranlar fertil olarak adlandırılırken, protoskoleks bulundurmayan larval formlar steril kist olarak adlandırılır (McManus, 2003; Özcel ve ark., 2007; Sharbatkhori ve ark., 2009; Schantz, 2009; Elmajdoub ve ark., 2014; Rahman ve ark., 2015).

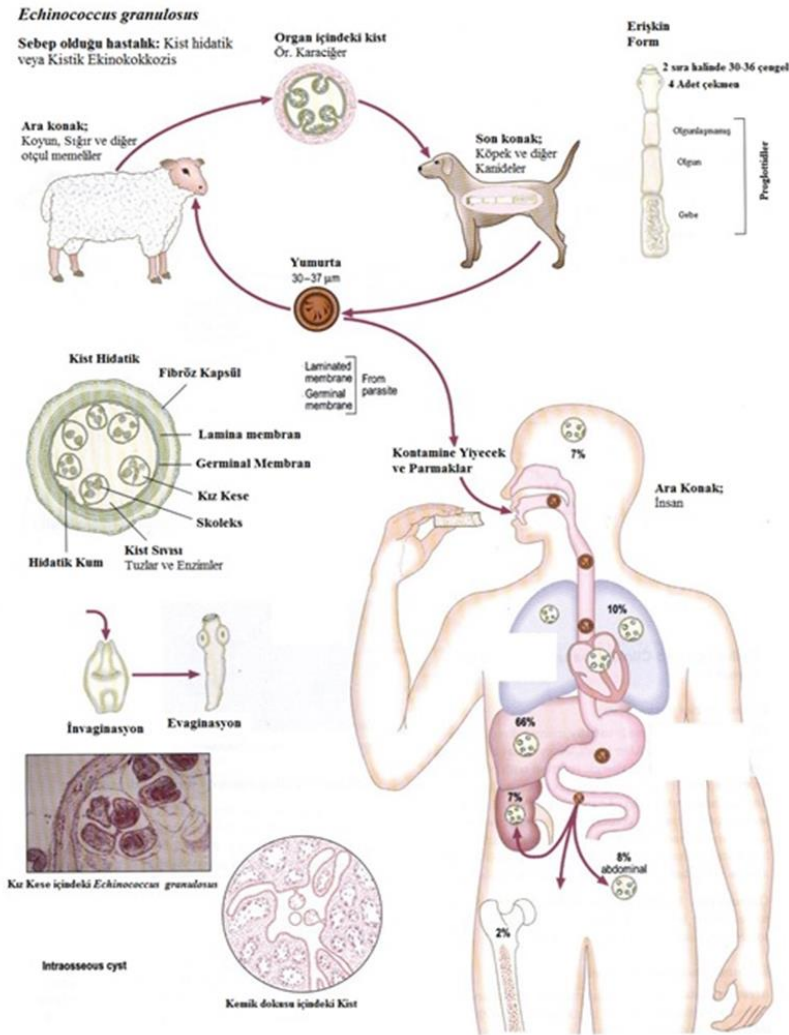


Şekil 4. Erişkin *Echinococcus* spp. (Anonim 2017c).

2.4. Hayat döngüsü

Ara konak olan omnivorlar ve insanda KE, *Echinococcus*'un enfektif yumurtalarının ağız yolu ile alınması sonucu meydana gelir. Yumurtaların solunum ve plasenta yolu ile bulaştığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ara konaklar tarafından alınan enfektif yumurtalar mide, ince bağırsak enzimleri ve çengellerinin yardımı ve safranın etkisi ile açılır. Serbest hale geçen onkosfer, çengellerinin yardımıyla bağırsak mukozasını delerek mezenterik dolaşıma katılıp yaklaşık 12 saat sonra karaciğere ulaşır. Karaciğere ulaşan onkosferlerin çoğu burada kalır ve çevresi mononükleer hücreler, lenfositler ve organın bağ dokusu ile kaplanır. Buradaki embriyo 14 gün sonra kese şeklini alır. Yirmi birinci günde metasestod ya da kist hidatik olarak adlandırılan içi sıvı dolu, etrafı çeşitli zarlarla çevrili yapıya dönüşür. Karaciğerde tutunamayan embriyonlar başta akciğer olmak üzere diğer organlara gider ve buralarda metasestod evresine geçip yerleşir. Bu

metasestodların yapıları ve gelişim süreleri, içinde bulunduğu organa ve konağa göre farklılık gösterebilir (Altıntaş ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007; Yalçinkaya, 2016). Son konakların kist içeren organları yemesiyle döngü devam eder. Ağız yolu ile alınan kistlerdeki protoskoleksler sindirim sistemindeki birtakım enzimatik reaksiyonlar ve mekanik etkiler sonucu evagine olur. Konak türüne göre değişmekle birlikte ortalama 12 ay içinde bağırsaklarda seksüel yönden olgunlaşmış hermafrodit erişkin parazitler oluşur. Döllenme ile yumurta üretiminin olduğu gebe halkaların dışarı atılmasıyla döngü tamamlanır (Özcel ve ark., 2007; Çelik ve ark., 2015) (Şekil 5).



Şekil 5. *Echinococcus*'un hayat döngüsü (Chiodini ve ark., 2001).

2.5. Epidemiyoloji

E. granulosus'un geniş konak yelpazesine sahip olması ve konakların hareketi, bu sestodun geniş alanlara yayılışına sebep olur. Yayılıştaki bölgesel farklılıklar, çevresel faktörler, konak ve insan davranışları gibi birçok faktörün etkisi vardır (Ayaz ve Tınar, 2006).

Ülkemizde ve Dünyada KE'in yaygınlığı ile ilgili verilerin yeterli miktarda olmadığı açıkça görülmektedir. Bu durum özellikle parazite karşı yapılan eradikasyon çalışmalarını sınırlayan bir unsurdur. Günümüze kadar konu ile ilgili yapılmış çalışmalarla bu parazitin epidemiyolojisi hakkında dünyadan ve ülkemizden veriler toplanmıştır.

Dünya'da *Echinococcus*'un epidemiyolojisi

Son yıllarda hastalıkla mücadele amaçlı yapılan çalışmalar ile KE'in insidansı bazı bölgelerde gözle görünür bir şekilde azalma göstermiştir. Fakat ekonomik sorunlarla mücadele edilen coğrafi bölgelerde, kontrol programlarının uygulanamaması sebebiyle, KE halen büyük bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Tünger, 2013).

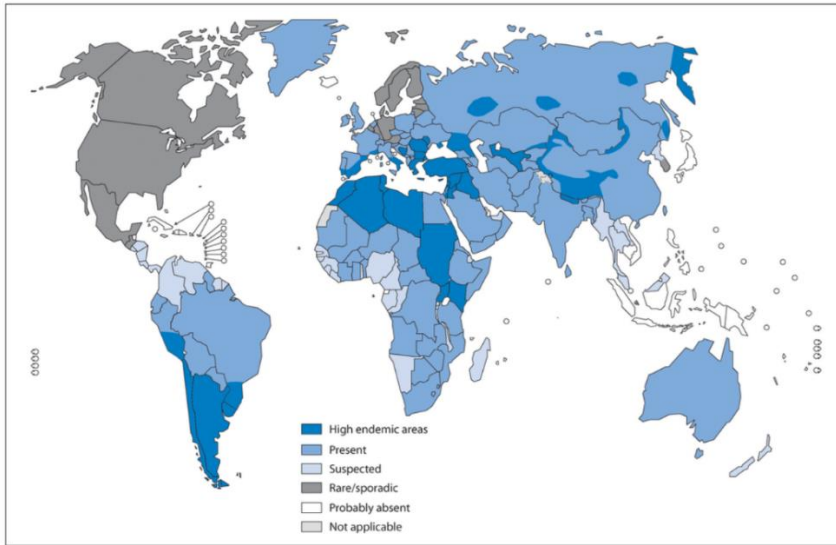
Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışma, enfeksiyonun Grönland, İzlanda gibi birkaç ada ülkesi hariç Avrasya (Akdeniz ülkeleri, Rusya Federasyonu ve komşusu olan ülkeler, Çin), Avustralya ve Güney Amerika'nın bir bölümü ve Kuzey ve Doğu Afrika'da yüksek bir yaygınlığa sahip olduğunu göstermiştir (Eckert, 2001; Thomas Romig, 2003; Zhenghuan ve ark., 2008; Ito ve ark., 2017) (Şekil 6).

E. granulosus'un epidemiyolojisi üzerine derlenmiş çeşitli çalışmalarda, bu parazitin hayat döngüsünün Avrupa'da özellikle Akdeniz'e komşu olan İspanya, İtalya, eski Yugoslavya, Yunanistan, Türkiye gibi ülkelerde ve eski Sovyetler Birliği'nin Avrupa dışında kalan kısmında köpek ve koyun arasında; Batı Avrupa ve İrlanda'da ise köpek ile atlar arasında olduğu ve insanlarda çok az morbiditeye neden olduğu saptanmıştır. Avrupa'nın Belçika, Almanya ve İsviçre gibi bazı ülkelerinde genellikle köpek-sığır döngüsüne rastlanmaktadır. Köpek-domuz döngüsü ise daha çok Polonya ve Macaristan gibi bazı doğu Avrupa ülkelerinde ve eski Sovyetler Birliği'nde görülmüştür (Altıntaş ve ark., 2004).

Son dönemlerde yeni şekli verilen sistematığe göre *Echinococcus* s.s. içerisinde yer alan G1, G2 ve G3 suşları dünya genelinde en sık rastlanan genotiplerdir. Yayılışları özellikle hayvancılığın yapıldığı bölgelerde daha baskındır. Bunlardan evcil koyun suşu olarak bilinen G1 özellikle koyun çiftliklerinin bulunduğu Fas, Tunus, Kenya, Kazakistan, Batı Çin ve Arjantin'de; Tazmanya koyun suşu olarak adlandırılan G2 Avustralya ve Tazmanya'da; G3 suşu ise daha çok Güney Asya'da bildirilmiştir (Thompson ve McManus, 2002; Tünger, 2013). Günümüzde *E. equinus* olarak tanımlanan ve ara konağı atlar olan G4 suşu Güney Afrika'nın yanı sıra

İspanya, İtalya, Lübnan, Suriye gibi Akdeniz ülkelerinde görülmektedir. Genelde sığırlarda enfeksiyona sebep olan ve *E. ortleppi* olarak bilinen G5 genotipi Avrupa, Asya, Afrika'nın bir bölümü ve Güney Amerika'da bildirilmiştir. Yeni sınıflandırma ile birlikte *E. canadensis* çatısı altında toplanan G6, G7, G8 ve G10 genotiplerinden deve ve keçilerde enfeksiyona neden olan G6 özellikle Orta Doğu, Afrika, Güneybatı Asya ve Güney Amerika'dan; insan enfeksiyonları ise Nepal, İran, Kenya ve Arjantin'den bildirilmiştir (Ito ve ark., 2017; Somily ve ark., 2005; Tünger, 2013). G7 genotipi Avrupa (özellikle İspanya ve İtalya), Asya ve Güney Amerika'da evcil domuzlarda gösterilmiştir. G8 genotipi Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da vahşi kurt ve geyiklerde; Fenoscandian Geyik suşu olarak adlandırılan G10 suşu da Finlandiya'da tespit edilmiştir (Pappaioanou ve ark., 1977; Rodriguez ve ark., 2015; Ito ve ark., 2017) (Şekil 7).

Kanada'da 1950'li yıllarda KE ile ilgili yapılan ilk çalışmada Kızılderili ve Eskimolar gibi yerli halkta tüberküloz taraması esnasında çekilen akciğer grafilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi ile pulmoner hidatidoz tespit edilmiştir. Yine aynı zaman periyodunda Alaska'da 101 yerli olgu bildirilmiştir. Bölgedeki verilerden yapılan bir derlemede 22 kesin ve olası vaka değerlendirilmiş, hastaların %70'inin kadın, %41'inin yerli olduğu, %40'ında pulmoner, %50'sinde hepatik tutulum olduğu bildirilmiştir (Pappaioanou ve ark., 1977; Somily ve ark., 2005; Tünger, 2013).



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2010. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



World Health
Organization

Şekil 6. *Echinococcus* ve KE'in dünyadaki dağılımı (Morales ve ark., 2015) .

Arizona, Kaliforniya, New Mexico ve Utah gibi Kuzey Amerika'nın batı eyaletlerinde KE olguları 1960'larda tespit edilmiştir. Tespit edilen enfeksiyonun kaynağının Avustralyalı çoban köpekleri olduğu ve hastalığın 1938'de Utah'a geldiği daha sonra da koyun ticaretiyle komşu eyaletlere yayıldığı belirtilmiştir. Bölgede enfeksiyonun, İzlanda, İtalya, Yunanistan ve son yıllarda ise özellikle Orta Doğu ve Asya gibi daha endemik bölgelerden, Amerika'ya gelen göçmenlerden bulaştığı rapor edilmiştir (Pappaioanou ve ark., 1977; Tünger, 2013).

Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda *Echinococcus* s.l.'nin genotipleri olan *Echinococcus* s.s. (G1, G2 ve G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5), *E. canadensis* (G6, G7, G8 ve G10) ve *E. felidis* tespit edilmiştir. Buna sebep olarak A.B.D.'nin yanı sıra Avrupa gibi diğer bölgelerden gerçekleşen evcil hayvan transferi gösterilmektedir. Peru'da hidatidoz prevalansının koyunlarda %89, sığırlarda %80 olduğu rapor edilmiştir. Son konak olan köpeklerde enfeksiyon prevalansının endemik bölgelerde %32-88 aralığında olduğu belirtilmiştir. Orta ve Güneybatı Peru'da KE'in cerrahi insidansı 100.000'de 1-2, asemptomatik enfeksiyon oranı %3-9,3 arasında tespit edilmiştir. 1998 yılında Peru'nun kıyı şeridinde yürütülen bir araştırmada yıllık cerrahi insidansı 100.000'de 32 olarak saptanmıştır (Moro ve ark., 2004; Tünger, 2013; Ito ve ark., 2017).

KE için endemik bir bölge olan Şili'de kontrol önlemlerinin uygulanmaya konulduğu 2000'li yıllardan sonra enfeksiyon prevalansı sığırlarda %22,3, koyunlarda %6,3 ve köpeklerde %11 seviyelerine düşmüştür. İnsan KE enfeksiyonuna bakıldığında, 1992 ile 2004 yılları arasındaki hastalık insidansı; tanısı konulmuş hastalar değerlendirildiğinde 100.000'de 2-2,5, belirtilen yıllar arasında bildirim yapılmış vakalar değerlendirildiğinde ise 100.000'de 10 olarak ifade edilmiştir. Enfeksiyon açısından Şili'deki diğer bölgelerle kıyaslandığında en önemli endemik bölge olan Güneybatı Şili'de 2005'de cerrahi insidans 100.000'de 6-20 olmuştur (Grosso ve ark., 2012a; Tünger, 2013).

Arjantin'de farklı zaman periyotlarını kapsayan çalışmalarda KE'in çiftlik hayvanlarında insidansı sığırlarda %7, koyunlarda %12,5, domuzlarda %9,8 ve keçilerde %6 olarak bildirilmiştir. İnsanlardaki enfeksiyon prevalansı ise bölgenin endemisitesine bağlı olarak farklılıkları gösterebilmektedir. Endemisitesi düşük bölgelerde sıklık 100.000'de 1,4 iken, Neuquen'de 404, Chubut'da 260, Rio Negro (Patagonya)'da 30 gibi yüksek sayılar olmuştur (Haag ve ark., 2004; Tünger, 2013).

KE bakımından Brezilya'nın en önemli endemik bölgelerinden olan Güney Batı bölgesinde, hayvanlardaki enfeksiyon prevalansı sığırlarda %25,5, koyunlarda %30,2 ve köpeklerde %11,4-38 olarak bildirilmiştir. İnsanlardaki seroprevalans ise kırsal bölgede %6, kentsel bölgede %3,5 olarak bulunmuştur (Rue ve ark., 2006; Tünger, 2013).

Avustralya’da en sık görülen genotip G1 olmakla birlikte önceki yıllarda Tazmanya koyun suşu olarak adlandırılan G2 suşu da tespit edilmiştir. Fakat son zamanlarda yapılan çeşitli eradikasyon çalışmaları ile G2 suşunun tespit edilmediği bildirilmiştir (Jenkins, 2005; Tünger, 2013). Bu bölgede özellikle bazı vahşi yaşam alanlarında *Echinococcus*’un bulaş oranının çok yüksek olduğu konumlar bildirilmiştir. Güneydoğu Avustralya bölgesinde enfeksiyon için son konakların köpekler olduğu bildirilirken ara konakların genellikle kangurular olduğu belirtilmiştir. Batı Avustralya’da, Perth şehrinin güneyinde, *Echinococcus* için enfeksiyon kaynağı olan yeni tanımlanmış benzer ara konaklar bildirilmiştir. Bu bölgede KE’in hayat döngüsünün devamı için kaynak görevi üstlenen vahşi yaşamdaki rezervuar hayvanlar önemli rol oynamaktadır. Rezervuar görevi üstlenen enfekte vahşi köpekler, otlakların ekinokok yumurtaları ile kontamine olmasına sebep olmaktadır. Son yıllarda köpek ve koyunlarda enfeksiyon prevalansı düşüş sergilediği halde özellikle güneydoğudaki bazı kırsal alanlarda *Echinococcus*’un evcil köpekler arasında tekrar sorun olmaya başladığı rapor edilmiştir. New South Wales’de köpeklerin %29’unun, Victoria’da ise %18’inin enfekte olduğu tespit edilmiştir (Jenkins ve Macpherson, 2003; Tünger, 2013). Ülke genelinde bir yıllık olgu sayısının 80-100 arasında stabil bir şekilde devam ettiği belirtilmektedir (Jenkins ve ark., 2005).

İran’da yapılan çalışmalarla *Echinococcus*’un G1 ve G6 suşları hem hayvanlarda hem de insanlarda tespit edilmiştir (Harandi ve ark., 2002).

Kazakistan’da KE prevalansı ara konaklarda yaş kriteri göz önünde bulundurulduğunda genç koyunlarda (<1 yaş) %20-25, yaşlı koyunlarda (>6 yaş) %74-80, son konaklarda ise insanla temas süreleri kriter alındığında vahşi köpeklerde %23, köy köpeklerinde %6 olarak belirlenmiştir. Enfeksiyona kaynaklık teşkil etme bakımından son konaklar birbirleri ile kıyaslandığında ilk sırayı kırsal alandaki köpekler almıştır. Farklı zaman periyotlarında yapılan çalışmalar, 1990’lı yılların ortalarında yıllık cerrahi olgu sayısının 200 olduğunu bildirirken günümüzde bu sayının 1000’e yaklaştığı belirtilmiştir. Bu durum diğer orta Asya ülkelerinde de geçerliliğini korumaktadır (Grosso ve ark., 2012b).

KE açısından endemik olan Suriye, İsrail ve Filistin gibi Arap yarımadasındaki ülkelerde enfeksiyon için en önemli risk faktörünün özellikle Kuzey Suriye, Kuzey İsrail ve Batı Filistin bölgelerinde çiftçilik ve göçebe hayatı olduğu belirtilmiştir. Belirtilen endemik bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Suriye’de köpeklerde prevalans %9-15, çiftlik hayvanlarında %5-17, İsrail’de köpeklerde %5,4-14,2, koyunlarda %4,6-10; Filistin’de köpeklerde %7,9-14,3 olarak raporlanmıştır. Yıllık cerrahi prevalans 1990 ortalarında Jerusalem’de 100.000’de 1,76, Filistin West Bank’de 3,1, Hebron’da 4,9, Jericho’da 5, Bethlehem’de 5,1 olarak bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada insanlarda kümülatif enfeksiyon oranı

Kuzey İsrail’de 100.000’de 1,5, Güney İsrail’de 0,68 olarak saptanmıştır (Shimshony, 1997).

Çin, KE açısından en önemli endemik bölge olmakla birlikte, ülkede ilk insan enfeksiyonu 1905’de rapor edilmiştir. Belirtilen yıl ve daha sonrasında yapılan çalışmalarda tespit edilen genotipler *Echinococcus*’un koyun suşu olarak bilinen (G1) ve *E. canadensis*’in deve suşu olarak bilinen G6’dır. Bölgede en yüksek endemiteye Batı Xinjiang, Ningxia ve Moğolistan da rastlanmıştır. Bölgenin en yüksek prelevans değerleri ise Doğu Tibet platolarında bulunan Güneybatı Qinghai ve Kuzeybatı Sichuan gibi kırsal alanlar ile Çin’in batı ve kuzey batısında bulunan Güney Gansu’dan bildirilmiştir. Ara konak olan koyunlarda %99, sığırlarda %88, domuzlarda %70 gibi yüksek prevalans oranları rapor edilmiştir (Abdukader ve ark., 2006; Ito ve ark., 2017). Ülke genelinde son yüzyılda yaklaşık 35.000 olgunun cerrahi yöntemlerle tedavi edildiği bildirilmiştir. Xinjiang’da 21.560 olgu bildirilmiş, prevalans 100.000’de 80 olarak saptanmıştır. Bölgenin coğrafik yapısı, sosyo-ekonomik durumu ve bölge halkının alışkanlıkları değerlendirildiğinde Çin’de yaklaşık 1 milyon insanın KE ile enfekte olduğu belirtilmektedir. Bölgede, aile yapısındaki iş dağılımı nedeniyle olguların büyük bir kısmının kadınlardan oluştuğu görülmektedir. Yukarıda belirtilen faktörlerden dolayı Çin ekinokokkoz araştırmaları için önemli bir odak haline gelmiştir (Abdukader ve ark., 2006; Yang ve ark., 2005).

Afrika’nın coğrafik yapısı ve ekonomik durumu göz önünde bulundurulduğunda KE ile ilgili yapılan çalışmaların yeterli olmadığı görülmektedir. Ülkede birkaç genotip saptanmış olmakla beraber yapılan araştırmaların ve vaka bildirimlerinin yetersiz kalması bölgenin KE enfeksiyonu ile ilgili durumunu ortaya koyamamaktadır. Özellikle koyun besiciliğinin yaygın olarak yapıldığı Kuzey ve Doğu Afrika’da en fazla G1 suşu bildirilmiş ve G6 suşunun varlığı da rapor edilmiştir. Güney Afrika’da at suşu olarak bilinen *E. equinus* ve aslan suşu olarak değerlendirilen *E. felidis* gibi vahşi suşlar tanımlanmış olsa da Afrika’nın vahşi yaşam alanlarındaki KE prelevansı ile ilgili bilgiler yetersizdir (Sadjjadi, 2006).

Libya’da son zamanlarda yapılan bir çalışmada sokak köpeklerinde %25,8 olarak saptanan seroprevalansın sahipli köpeklerde %21 olarak tespit edildiği, farklı dönemlerde yapılan değişik çalışmalarda bu oranın toplamda %58’e kadar yükseldiği görülmüştür. Özellikle parazitin ara konakları üzerinde farklı zaman periyotlarında ve ülkenin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda enfeksiyon oranı koyunlarda %1,7-33,4, sığırlarda %1-13,9, develerde %1,4-40, keçilerde %0-18 olarak belirtilmiştir (Buishi ve ark., 2005). Yine Libya’nın kuzey kıyılarında 36 köyde gerçekleştirilen başka bir çalışmada 20.200 kişinin KE açısından ultrasonla taraması yapılmış ve enfeksiyon prevalansı %1,7 olarak bulunmuştur. Libya’nın doğu bölgelerinde yapılan başka bir çalışmada insidans oranı 100.000’de 4,2 olarak hesaplanmıştır. Ülke genelinde İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar

sonucunda KE'den sorumlu en baskın suşun G1 olduğu tespit edilmiştir (Buishi ve ark., 2005).

Kuzeybatı Kenya ve Güneydoğu Sudan sınırlarında 179 insan izolatu üzerinde gerçekleştirilen moleküler yöntem tabanlı bir çalışmada G6 suşundan bir, G1 suşundan ise 178 adet tespit edilmiştir (Tünger, 2003). Ö Mısır KE endemitesi açısından düşük bir seviyededir. Yapılan çeşitli çalışmalarda son konak olan köpeklerdeki prelevans şehirlerde %3,2, kırsal alanda %6 olarak bildirilmiştir. Ara konak olan koyun ve keçilerde %0,3, domuzlarda %0,7, inek ve bufalolarda %6,4, develerde %2,5, eşeklerde %10,6 oranında KE'e rastlanmıştır. İnsanlardaki yıllık cerrahi insidans oranları 100.000'de 1,3-2,6 olarak bildirilmiştir (Kandeel ve ark., 2004).

Kistik ekinokokkozis'in önemli bir halk sorunu olarak devam ettiği ülkelerden biri olan Tunus'ta enfeksiyon prevalansı ve morbiditesi yüksek seyretmektedir. Bölge genelinde yapılmış çalışmalarda ilk sırada G1, ikinci sırada ise G6 suşu tespit edilmiştir. Bölgedeki bu morbidite yüksekliği hasta bireylerin %94,7'sinin koyun beslemesi ve çiftlik çalışanlarının %58,3'ünün seropozitif olmasıyla açıklanabilir. 1999 ile 2007 yılları arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda prevalans oranları kuzularda %10,4, 1-2 yaş arası koyunlarda %75,4, 2 yaş üstü koyunlarda %83,8-100, develerde %10,1 olarak bildirilmiştir. Yeterli veri olmamakla birlikte bölgedeki yıllık cerrahi insidans 100.000'de 15'dir (Sadjjadi, 2006).

Cezayir'de tespit edilen suşlar Tunus'la benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ara konak olarak rol alan canlılar için en önemli kaynağın köpekler olduğu belirlenmiştir. Prevalans oranı develerde %24,8, sığırlarda %13,9 ve atlarda %6 olarak bildirilmiştir. İnsan enfeksiyonları için yeterli veri olmamakla birlikte ülkenin Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre yıllık 700'den fazla cerrahi olgu rapor edilmiştir. Son verilere göre hastalık insidansının 100.000'de 3,6-4,6 olduğu belirlenmiştir (Bardonnet ve ark., 2003).

Kistik ekinokokkozis yönünden endemik olan Fas'da G1 suşu ve bu suşa benzer bir genotip, deve ve atlarda tespit edilmiştir. Hastalıkla ilgili prevalans oranları köpeklerde %22-62,8, koyunlarda %10,6, keçilerde %1,9, sığırlarda %22,9, develerde %12,1, atlarda %17,8 olarak bildirilmiştir (Azlaf ve Dakkak, 2006). Konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada KE, kuzeybatı bölgesinde sığırlarda %37,6, koyunlarda %31,6 sıklığında belirlenmiştir. Parazitözün insanlardaki yıllık cerrahi olgu sayısı 2003 yılında 100.000'de 5,5 olarak rapor edilmiştir (Azlaf ve Dakkak, 2006).

Ada ülkelerinden olan Malta ve Güney Kıbrıs gibi hastalığın elimine edildiği düşünülen bölgeler haricinde Arap yarımadası ve tüm Akdeniz ülkelerinde KE önemli bir halk sağlığı sorunudur (Eckert ve Thompson, 1988). Kıbrıs adasında çalışmalar yapılmadan önce yıllık cerrahi insidans 100.000'de 12,9 olarak karşımıza çıkmaktaydı. Yapılan eradikasyon çalışmaları sayesinde Kuzey Kıbrıs'ta 2000-2003 yıllarındaki enfeksiyon

oranları, 1998-1999'daki oranlara göre belirgin olarak düşüş göstermiş, köpeklerde %1,95'den %0,012'ye, sığırlarda %23,58'den %6,61'e, koyunlarda %5,31'den %1,53'e gerilemiş; keçilerde hep %0,5'in altında kalmış ve %0,13'de devam etmiştir. Güney Kıbrıs'ta ise hayata geçirilen kontrol programları sayesinde hastalık neredeyse eradike edilmiştir (Economides ve Christofi, 2000).

Günümüze kadar artarak devam edegelen KE ile ilgili çalışmalar bize göstermiştir ki; *Echinococcus* İrlanda, İzlanda ve Danimarka dışında tüm Avrupa ülkelerinde vardır (Hirvelä ve ark., 2003).

Avrupa'da endemitesini en yüksek olan Akdeniz bölgesinde yapılan çalışmalarda insanlardaki yıllık KE insidansı 100.000'de 4-8 olarak raporlanmıştır. Yunanistan'ın güney bölgesinde yer alan Peleponnesus'da ara konak olan koyun ve keçiler üzerinde yapılan genotip ve prevalans çalışmalarında, *E. granulosus* s.s. altında sınıflandırılan evcil koyun suşu olarak bilinen G1, bufalo suşu olarak bilinen G3 ve

Echinococcus canadensis altında sınıflandırılan domuz suşu olarak bilinen G7 tespit edilmiştir. 1980 ve 1990 ortalarında çiftlik hayvanları ile yapılan çalışmalarda ara konak prelevans oranları sığırlarda %82-56,6, koyunlarda %80-100, keçilerde %24-15,4, domuzlarda %5-9,3 olarak bildirilmiştir. İnsan ile ilgili KE olguları değerlendirildiğinde yıllık cerrahi olgu sayısının 1984'de 100.000'de 12,9 iken 1999'da 29'a kadar yükseldiği belirtilmiştir. 1998 yılında çiftlik hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada ara konak prevalans oranlarının koyunlarda %31,3, keçilerde %10,3, domuzlarda %0,6 ve sığırlarda %0 olduğu raporlanmıştır. Orta Yunanistan'da 2006 yılında yürütülen başka bir çalışmada koyunlardaki insidansın %39,3'e yükseldiğine dikkat çekilmiştir. İnsan üzerinde farklı yıllarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre prelevans 1967'de 100.000'de 9,77 iken, 1983'de 10,59'a yükselmiş, insidans 100.000'de 11,6 ile 13,35 arasında seyretmiştir. KE yaygınlığı zamanla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ile geliştirilen kontrol programları sayesinde sürekli azalarak günümüze gelmiştir. Bu durumu destekleyen en önemli veri KE insidansının bölgede 2007'de 100.000'de 0,122 olarak rapor edilmesidir. Ülke genelinde her yıl 800 KE tanısının konulduğu ve bunlardan 300 ile 400 gibi bir kısmının cerrahi yöntemlerle tedavi edildiği belirtilmiştir (Sotiraki ve ark., 2003).

Batı Avrupa ülkelerinden Almanya ve İsviçre'de ara konağı sığır olan *E. ortleppi* enfeksiyonları rapor edilmiş olmakla birlikte, günümüzde sporadik olgular bildirilmektedir. Hollanda'dan sadece bir insan olgusu yayınlanmış, İngiltere'de enfeksiyon sadece orta ve güney Wales bölgesinde sınırlandırılmıştır. Bu bölgede ekinokokkozun tekrar önem kazandığı, kırsal alandaki köpeklerde prevalansın 1989'da %3,4 iken, 2002'de %8,1'e yükseldiği bildirilmiştir (Eckert ve Thompson, 1988).

Kistik ekinokokkozis için endemik bir ülke olan İspanya'nın özellikle kuzeydoğu, orta ve batı bölgelerinde enfeksiyon yaygınlığının son birkaç yılda giderek arttığı bildirilmiştir. Bölgede yapılan çeşitli çalışmalarda tespit edilen suşlar G1, G4 ve G7 olarak bildirilmiştir. Bölgede KE vakalarının görüldüğü Alava bölgesinde son konaklar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda prevalans oranları köpeklerde %8, kurtlarda %15 olarak bulunmuştur. Ülkenin diğer bölgelerinde ara konak üzerinde yapılan çalışmalarda prelevans Madrid bölgesindeki koyunlarda %2,88, Laroja bölgesindeki koyunlarda %20,3, ülkenin kuzeydoğu, orta ve batı bölümlerindeki koyun ve ineklerde %23 olduğu bildirilmiştir. Ülkenin batısında bulunan Salamanca bölgesinde insan KE'i yüksek oranda bildirilmiştir. 1980-2000 yılları arasında cerrahi enfeksiyon insidansının 100.000'de 10,8 olduğu saptanmıştır. Laroja bölgesinde geliştirilen kontrol programları sayesinde KE prevalansının 2000 yılına kadar 100.000'de 19'dan 4'e gerilediği, ülkenin diğer bölümlerinde ise bu oranın 1,1 ile 3,4 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Mwambete, ve ark., 2004).

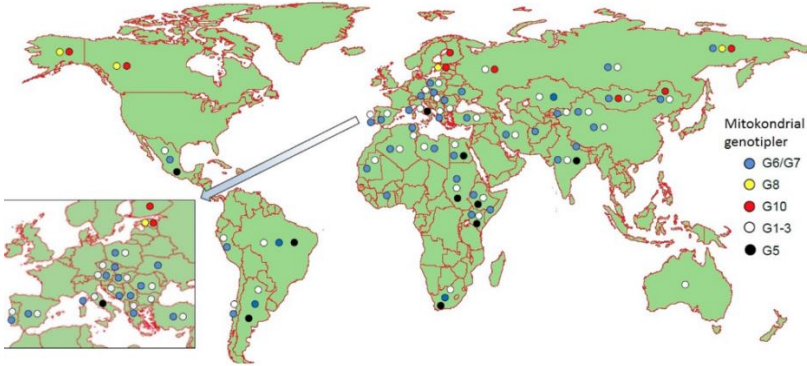
Fransa'da 1990 ortalarında yapılan bir çalışmada KE prevalansının çiftlik hayvanlarında %2,5, insanlarda ise 100.000'de 0,28'den az olduğu belirtilmiştir. Bölgedeki Korsika adasında ise 100.000'de 10 gibi daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control) 2005'de 17 insan olgusu rapor etmiştir (Eckert ve Thompson, 1988).

Echinococcus s.l. kaynaklı enfeksiyonlar açısından orta riskli bir bölge olarak kabul gören İtalya'da özellikle ülkenin güneyindeki Campania bölgesi, Sardunya ve Sicilya başta olmak üzere, çiftlik hayvanlarında G1, G2, G3, G4 ve G7 suşları saptanmıştır. Ara konak koyunlarda KE prevalansı Basilicata'da %5-28, Abruzzo'da %22, Toskana'da %47 olarak bildirilmiştir. Enfeksiyon Sicilya'da sığırlarda %67,1, koyunlarda %11,13-57,6, köpeklerde %5,6-19; Sardunya'da koyunlarda %70-92,8, sığırlarda %9,4, domuzlarda %9,4-11,1, atlarda %1, köpeklerde %3-19; Campania bölgesinde sığırlarda %10,4-14,8, bufalolarda %10-18,6 olarak bulunmuştur (Eckert ve Thompson, 1988; Garippa ve ark., 2004).

Ülkenin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda KE insidansı Orta İtalya'da koyunlarda %47-81,18, sığırlarda %15,3, keçilerde %71,97, domuzlarda %0,82; Abruzzo'da koyunlarda %20,2, sığırlarda %15,3 olarak bildirilmiştir. Ülkenin kuzey bölgesi olan Emilia Romagna'da prevalans oranları sığırlarda %0,39-0,54, koyunlarda %0,3, keçilerde %0,39, atlarda %0,34, domuzlarda ise milyonda 0,95 gibi çok düşük değerlerdedir. Apennines dağlarında ise KE prevalansı köpeklerde %31, kurtlarda %15 olarak rapor edilmiştir (Garippa, 2006).

İtalya'da çiftlik hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada KE prelevansı sığırlarda %0,52, koyunlarda %1,30, keçilerde %0,6, domuzlarda %0,0013 ve atlarda %0,019 olarak bulunmuştur. Tüm ülke genelinde insanlarda KE

insidansı 100.000'de 1,3, Sardunya'da ise 100.000'de 4-8 olmakla beraber her yıl 1000'den fazla olgunun cerrahi tedavisinin yapıldığı da bildirilmiştir. Cerrahi vakalara göre insidans, Sardunya'da 100.000'de 6,6-10,6, Emilia Romagna'da 1,57-5,6, Sicilya'da 2,3, Lombardia'da 1,22, Basilicata'da 1,76, Campania'da 0,46, Apulia'da 2,33'dür. Çalışmada, kontrolsüz hayvan kesimi ve hasta organların son konaklar tarafından tüketimine izin verilmesinin, enfeksiyonun yayılmasında en önemli risk faktörleri olduğu vurgulanmıştır (Garippa ve ark., 2004; Garippa, 2006).



Şekil 7. *Echinococcus* s.l. genotiplerinin ülkelere göre dağılımı (Ito ve ark., 2016).

Türkiye'de *Echinococcus*'un epidemiyolojisi

KE ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarına ve Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre, 1955 ile 2005 yılları arasında 55.000'den fazla KE olgusu rapor edilmiş ve bu olgulara, her yıl ortalama 2000-2500 yeni olgu eklenmiştir. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon insidansının kırsal ve kentsel yerleşim bölgeleri arasında önemli oranda farklılık gösterdiği görülmüştür (Yalçinkaya, 2016).

Ülkemizde başıboş köpeklerin sayıca fazla olması, hastalıklı organların bilinçsizce bu hayvanlar tarafından tüketilmesine izin verilmesi ve gerekli tedbirlerin alınmaması hastalığın yayılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. KE ile ilgili verilerin düzenli olarak toplanamaması ya da yanlış bildirilmesinden dolayı Sağlık Bakanlığı verilerinin gerçeği tam olarak yansıtmadığı düşünülmektedir. Bu verilere göre 1975-1994 yılları arasında 40.242 olgu bildirilmiştir. Fakat bununla beraber ülkemizde çeşitli araştırmacıların yaptığı çalışmalar ve derlemeler, enfeksiyonun sıklık durumu hakkında bize bilgi vermektedir (Saygı, 1996).

Yazar ve arkadaşları ülkemizin değişik bölgelerinde İl Sağlık Müdürlüklerinden ve Sağlık Bakanlığı'ndan elde edilen kayıtları retrospektif olarak gözden geçirmiş ve 2001-2005 yılları arasında 14.789 KE olgusu rapor edildiğini bildirmişlerdir (Yazar ve ark., 2008).

Akdeniz Bölgesi'nde; Adana, Burdur, Hatay, Antalya, İçel, Isparta, Kahramanmaraş ve Osmaniye illeri İl Sağlık Müdürlükleri verilerine göre 2001-2005 yılları arasında 2.573 olguya KE tanısı konmuştur (Koltaş ve ark., 2006). Bununla birlikte Adana ve Hatay'da 1997-2007 yılları arasında farklı Patoloji Laboratuvarlarına gönderilen 962 numune KE yönünden pozitif bulunmuştur (Hakverdi ve ark., 2009).

İç Anadolu Bölgesi'nde 2001-2005 yılları arasında 13 ili kapsayan bir araştırmada; toplam 5.346 KE vakası belirlenmiştir (Özkan, 2006). Ankara'da 1984-1994 yılları arasında patolojik değerlendirme için çeşitli laboratuvarlara gönderilen 1.470 örneğin KE yönünden pozitif olduğu bildirilmiştir (Dursun ve ark., 1995). Konya'da 1993-1998 yılları arasında Sosyal Sigortalar Hastanesi'nde servislerde yatan hastaların %0,81'i (213 vaka) KE tanısı ile opere edilmiştir (Aldemir ve ark., 1999). Eskişehir'de 1977-1994 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi'nde 208 olgu saptanmıştır (Kabukçuoglu ve ark., 1995). Kayseri'de ise çeşitli hastane ve İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarına göre 1999-2004 yılları arasında 699 KE olgu belirlenmiştir (Yazar, 2005).

Trakya Bölgesi'nde Edirne, Tekirdağ ve Kırklareli illerinde 1991 yılında yapılan bir çalışmada; insanlarda %12 ile %16,8 arasında KE yönünden seropozitiflik saptanmıştır (Özkan, 1991). İstanbul ve Edirne illerini kapsayan başka bir çalışmada; hastane kayıtlarına göre, 3.628 hasta KE tanısı konularak opere edilmiştir (Polat, 2006).

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 8 ili içine alan çalışmada 2001-2005 yılları arasında 837 olguya KE tanısı konulmuştur (Özbilge, 2006). Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ve Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde histopatolojik olarak 234 olguya KE tanısının konduğu bildirilmiştir (Özekinci ve ark., 2009).

Doğu Anadolu Bölgesi'nde 2001-2005; yılları arasında 10 ili kapsayan bir çalışmada 824 hastanın KE için opere edildiği bildirilmiştir (Yılmaz, 2006). Kaplan ve arkadaşları 2005-2007 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde 84 KE hastasına tedavi uygulandığını ve hastalığın görülme sıklığının 2-4/100000 oranında değiştiğini rapor etmişlerdir (Kaplan ve ark., 2010). Erzurum'da 1999-2004 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 111 vakaya histopatolojik olarak KE tanısı konulmuştur (Gündoğdu ve ark., 2005).

Ege Bölgesi'nde bazı illerin hastane ve İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarının esas alındığı bir çalışmaya göre, 2001-2005 yılları arasında 2.101 hastaya KE tanısı konulmuştur (Üstün, 2006). Altıntaş ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada; İzmir ve çevresindeki insanlardan alınan toplam 2.055 kan örneğinde %3.45 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir (Altıntaş ve ark., 1999).

Malatya, Muş, Bingöl, Erzincan, Erzurum, Elazığ ve Kars illerinde sığırlarda KE seroprevalansının araştırıldığı çalışmada; ELISA yöntemiyle

%63,3, IFA yöntemiyle %54,7 olduğu görülmüştür. Elazığ'da yapılan diğer çalışmada ise koyunlarda seroprevalansın ELISA ile %62, Western blot ile %66,4 olduğu görülmüştür (Simsek ve Koroglu, 2004; Şimşek ve ark., 2005).

Mimioğlu kasaplık hayvanlarda yayılımın çeşitli çalışmalar sonucunda %40-50 arasında olduğunu belirtmiştir (Mimioğlu, 1974). Doğanay ise hayvan cinsine ve bölgelere göre değişmekle birlikte oranın %2-52,3 arasında olduğunu bildirmiştir (Doğanay, 1986).

Yurdumuzda hayvanlar üzerinde farklı yörelerde çalışmalar yürütülmüş ve etken prevalansı farklı oranlarda belirlenmiştir. Bursa'da köpeklerde %36, koyunlarda %30-50,7 (Akyol, 2004); Erzurum'da sığırlarda %46, koyunlarda %71 (Arslan ve Umur, 1997); Ankara'da köpeklerde %1-54,5, sığırlarda %9,4-18,6, keçilerde %1,6-9, koyunlarda %7,3-63,2, atlarda %0,78 (Özer ve ark., 1996) ; Elazığ'da köpeklerde %3,33, koyunlarda %62,65 (Tasan, 1984); Van'da sığırlarda %19,4-37,8, koyunlarda %32,9-68,7, keçilerde %4,5-32,6 (Esatgil, 2001); Konya'da köpeklerde %28,3, sığırlarda %5,6-11,2, keçilerde %5,9-29,3, koyunlarda %51,9-79,6 (Yıldız ve Tunçer, 2005); İzmir'de köpeklerde %5,5, sığırlarda %56,5, koyunlarda %22,5 (Altintas ve ark., 1999); Kars'ta köpeklerde %40,5, sığırlarda %24,7, koyunlarda %48,4, keçilerde %25,1 oranında *Echinococcus* / KE görüldüğü bildirilmiştir (Akyol, 2004).

2.6. *Echinococcus granulosus*'da Suş Kavramı

Günümüzde moleküler tekniklerin geliştiği bir dönemde elde edilen verilerin filogenetik analizleri sonucunda suşların sistematik statüsünün yeniden değerlendirilip gözden geçirilmesini zorunlu hale getirmiştir. *Echinococcus* cinsi içerisinde yer alan ve kist hidatik hastalığına sebep olan farklı suşların belirlenmesi hastalığın epidemiyolojisi ve kontrolü açısından çok büyük önem arz etmektedir. Suş kavramı; “birden fazla özellikleri ile ayırt edilebilen tür toplulukları”, “morfolojik ve biyolojik karakterleri yönüyle ayrılan bölgesel topluluklar” ve “farklı konak türleri ile sınırlı intraspesifik varyantlar” olarak ifade edilmiştir. Fakat *Echinococcus* türleri için kullanılabilecek en ideal suş kavramı “aynı türün diğer gruplarından gen frekansları yönünden ve echinococcosisin epidemiyoloji ve kontrolünde aktüel ya da potansiyel öneme sahip bir ya da daha fazla karakter yönünden istatistiksel olarak farklılık gösteren varyantlar” şeklinde olabilir. Belirtilen tanımı diğer suş tanımlarından ayıran temel özellik tanımın uygulanabilirliğidir. Gen frekanslarındaki farklılıklar birbirleriyle ilişkili suşlar arasında sınırlı bir gen akışının bulunduğu dair ölçülebilir ve güvenilir kanıtlar sağlamaktadır. Belirtilen kısıtlı gen akışı, suş ayırımında pratik öneme sahip olan karakterlerdeki farklılıkların genetik temellerinin anlaşılmasında ayırıcı bir kriter olarak kullanılabilmektedir (McManus ve

Thompson, 2003; Ütük ve Şimsek, 2008; Özcel ve ark., 2009a; Liu, 2012; Ito ve ark., 2017).

Echinococcus için ideal olarak kullanılabilen suş kavramı pratik bir tanımlayıcı olup evrimsel ya da taksonomik olarak ayrı bir grubu ifade etmemektedir. Bu ifadelerden anlaşılacağı gibi bir suş bir ya da daha fazla populasyon ihtiva edebilir. Örnek olarak *Echinococcus*'un evcil koyun suşu dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde koyunları enfekte eden populasyonlardan oluşabilmektedir. Belirtilen populasyonlar gerek coğrafik gerekse konaksal faktörlerden dolayı sınırlı da olsa bir gen değişimi gösterebilmektedir. Fakat bu populasyonlar pratik öneme sahip karakterler bakımından farklılık gösteremediği sürece farklı suş olarak adlandırılmaları söz konusu olmamaktadır (Ütük ve Şimsek, 2008; Ito ve ark., 2017).

Suş tanımlarının bu kadar önemli olmasının temel sebebi, suş farklılığının parazitin hayat döngüsü, patojenitesi, konak spesifitesi, ilaçlara duyarlılığı, hastalığın epidemiyolojisi ve parazitin gelişim hızı üzerinde çok etkili olmasıdır. Belirtilen bilgiler ışığında parazitin kontrolü ve eradikasyon çalışmalarının sağlıklı bir şekilde ilerleyebilmesi için endemik bölgelerdeki dominant suşların bilinmesi büyük önem arz etmektedir (Eckert ve Thompson, 1997). *Echinococcus* suşları arasındaki gelişimsel farklılıklar KE'in kontrol çalışmalarını etkilemektedir. Özellikle bazı suşlarda yumurta üretim süresindeki değişkenlikler (G1 genotipinin köpeklerdeki prepatent periyodu yaklaşık 45 gün iken G7 suşu için bu süre ortalama 34 gündür) nedeniyle genotiplerin saptanması kontrol programlarında önem kazanmaktadır (Altıntaş ve ark., 2004; M. A. Özcel ve ark., 2007).

Tür ^a	Yayıliş	Son Konak	Ara Konak	İnsan Enfeksiyonları	Daha önce kullanılan suşlar (genotipler)
<i>Echinococcus granulosus</i> s.s.	Dünya Çapında	Köpek	Koyun, keçi, manda, çeşitli çift toynaklılar, kangurular	Çok Yaygın	Koyun Suşu (G1, G2 ve G3)
<i>Echinococcus canadensis</i> ^b <i>E. canadensis</i> G6/G7	Dünya çapında (bölgesel)	Köpek, kurt	Deve, domuz, sığır keçi, ren geyiği, koyun	Yaygın	Deve ve domuz suşu (G6 and G7)
<i>E. canadensis</i> G8	Holarktik Bölge	Kurt	Geyik, kanda geyiği, misk sığırı	Seyrek	Geyik Suşu (G8)
<i>E. canadensis</i> G10	Holarktik Bölge	Kurt, köpek	Ren geyiği, Geyik, kanda geyiği	Seyrek	Fennoscandian Geyik Suşu (G10)
<i>Echinococcus ortleppi</i>	Dünya çapında (sporadik)	Köpek	Sığır	Az yaygın	Sığır Suşu (G5)
<i>Echinococcus equinus</i>	Dünya çapında (sporadik)	Köpek, aslan ^c	At	Bilinmiyor	At suşu (G4)
<i>Echinococcus felidis</i>	Afrika (bölgesel)	Aslan, benekli sırtlan	Warthog	Bilinmiyor	Aslan Suşu

***Echinococcus granulosus sensu stricto* (G1, G2 ve G3)**

Echinococcus s.s. evcil koyun suşu olarak bilinen G1, Tazmanya koyun suşu olarak bilinen G2 ve manda suşu şeklinde tanımlanan G3 suşlarından oluşmaktadır. Daha önceki yıllarda bunlar ayrı ayrı suşlar olarak değerlendirilirken günümüzde üç suş *Echinococcus* s.s. çatısı altında toplanmıştır (Ito ve ark., 2017).

Evcil koyun suşu (G1)

Evcil koyunlar *Echinococcus*'un en önemli ve en yaygın ara konakları arasında yer almaktadır. Dünyanın farklı bölgelerinde konu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarla numunelerin morfolojik, biyolojik ve moleküler yöntemlerle incelenmesi sonucunda Avrupa ve komşu ülkelerindeki koyun suşunun bir örneklik gösterdiği belirtilmiştir. Günümüzde koyun suşunun Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika, Asya ve Avustralya'da tespit edildiği belirtilmiştir. G1 suşu olarak adlandırılan koyun suşu ile ilgili dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda izolatların biyolojik, morfolojik ve nükleik asit temelli yöntemlerle incelenmesi sonucunda bu suşun sadece koyunlarda bulunmadığı, bununla beraber keçi, sığır, buffalo, yak, deve, domuz ve tek tırnaklılar gibi birçok hayvan grubunda enfeksiyon sebebi olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber koyun suşunun çoğunlukla koyunlarda fertil kistler oluşturduğu, diğer konaklarda (keçi, sığır, domuz ve yaban domuzu) non-fertil kistler oluşturduğu ve özellikle sığırlardaki düşük kist fertilitesine kaynak teşkil ettiği belirtilmektedir. İnsan KE vakalarının büyük çoğunluğundan koyun suşunun sorumlu olduğu, günümüze kadar gerçekleştirilen cerrahi operasyonlarda elde edilen kist materyallerinin incelemesi ile açıkça gösterilmiştir (Thompson ve McManus, 2002; Ütük ve Şimsek, 2008; Ito ve ark., 2017).

Tazmanya koyun suşu (G2)

Avustralya'nın Tazmanya adasında bulunan koyun izolatlarının Avustralya ve dünyanın farklı bölgelerinde yer alan diğer koyun izolatlarından farklı olduğu yapılan morfolojik, biyolojik ve gelişim çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Moleküler tekniklerin altın standart olarak kabul gördüğü günümüzde, yapılan moleküler çalışmalar sayesinde Tazmanya koyun suşu olarak bilinen G2 suşu ve evcil koyun suşu olan G1 suşunun kesinlikle birbirinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Tazmanya adasında görülen KE vakalarının kökeninin Avustralya'dakinden farklı bir orijine sahip olduğu, bu küçük populasyonun genetik bir değişim sonucunda oluştuğu, Tazmanya'da belirtilen suş için son konak görevi gören hayvanlara düzenli olarak uygulanan arekolin tedavisinin parazitte adaptif bir genetik farklılaşmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Avustralya ana karasından elde

edilen koyun izolatları ile Tazmania adasından elde edilen koyun izolatları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar bu iki suşun bazı enzim bölgelerinde ve genomik DNA'nın yüksek tekrarlı korunmuş bölgelerinde önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Bu suş ile deneysel olarak yapılan çalışmalar evcil koyun suşunda son konakta enfeksiyonu takiben yumurta atımının 45. günde olmasına karşın Tazmania koyun suşunda bu sürenin 39. gün olduğu ortaya konulmuştur. Konu ile ilgili yapılan başka çalışmalarda koyun suşunun koyun, keçi, sığır, buffalo, yak, deve, domuz ve tek tırnaklılar gibi birden fazla ara konağı enfekte edebildiği belirtilmiştir. Dünyanın farklı bölgelerinden elde edilen kist materyalleri üzerinde gerçekleştirilen moleküler çalışmalar bu suşun Tazmania adası dışında Arjantin, Romanya ve Hindistan'da da bulunduğu ve dünyanın diğer bölgelerinde de bulunabileceğini göstermiştir (McManus, 2002; Bart ve ark., 2006; Ütük ve Şimsek, 2008; Ito ve ark., 2017).

Manda suşu (G3)

Asya kıtasında yer alan Manda popülasyonu *E. granulosus* için çok önemli ara konaklar arasında yer almaktadır. G3 suşu özellikle ara konakların akciğerlerine yerleşip yüksek bir fertiliteye sebep olmaktadır. Moleküler çalışmaların yaygın kullanılmadığı dönemlerde *Echinococcus*'un manda izolatlarının morfoloji ve biyolojileri üzerinde detaylı çalışmalar yürütülmüş fakat bu çalışmalar eldeki izolatların manda suşu olarak adlandırılması için yeterli olmamış, aksine bu materyallerin

Echinococcus canadensis olabileceği düşünülmüştür. Fakat sonraki yıllarda DNA-PCR (RAPD-PCR) ve DNA sekans analizi gibi moleküler tekniklerle suş ayrımı yapılabilmektedir. *E. granulosus*'un manda izolatlarını diğer (G1 ve G2) suşlardan ayıran en temel morfolojik özellik gebe halkalarının sadece 2 segmente sahip olmasıdır (Capuano ve ark., 2006; Busi ve ark., 2007; Ütük ve Şimsek, 2008; Sharbatkhori, ve ark., 2011; Hajjalilo ve ark., 2012).

***Echinococcus. equinus* (G4, At suşu)**

At suşu (G4) olarak *E. equinus* günümüzde Avrupa, Ortadoğu, Güney Afrika, Yeni Zelanda ve Amerika'da bildirilmiştir. Belirtilen suşun en ideal son konağı köpekler olmasıyla birlikte belirtilen bölgelerde tespit edilen kızıltilkilerin de enfeksiyonun yayılmasında rol aldığı düşünülmektedir. Ara konak toleransı oldukça dar olan bu suşa ara konaklık yapan başlıca hayvanlar tek tırnaklılar olarak belirtilmektedir. *E. equinus* için en ideal ara konaklardan olan atlarda parazitin larval formu olan kistler, en çok karaciğerde lokalize olmakla beraber diğer organ ve dokularda da rastlanır. Bu parazitin ara konağı olan atlar ve *Echinococcus* s.s için ara konak olan

koyunlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda iki ara konaktan izole edilen parazitlerin rostellar çengel morfolojileri ve erkek genital organ anatomileri arasında dikkate değer farkların olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber koyun kökenli enfeksiyonlara atların direnç gösterdiği, at kökenli enfeksiyonlarda ise koyunların sınırlı bir metasestod gelişimi olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kullanılan farklı ve yeni moleküler teknikler sayesinde at suşunun varlığı teyit edilmiştir. Kullanılan bu teknikler arasında yer alan mitokondrial, ribozomal ve nükleer sekans analizleri sayesinde *Echinococcus*'un koyun ve at suşlarının evrimsel farklılıkları ortaya konulmuştur. Geçen yıllar içerisinde elde edilen bilgiler ve günümüzdeki yeni tekniklerin kullanılması ile elde edilen veriler ışığında bugün at suşu tür statüsünde ve *E. equinus* adıyla sınıflandırmadaki yerini almıştır (McManus, 2002; Ütük ve Şimsek, 2008; Ito ve ark., 2017).

2.2.4. *Echinococcus orteppi* (G5, Sığır suşu)

Sığır suşu, *Echinococcus*'un diğer suşlarından farklı olarak gerek ana konak gerekse son konak tercih yönü ile çok spesifik bir suştur. Yapılan araştırmalar sonucunda bu suşun yerleştiği tek son konağın köpek, ara konağın ise sığır olduğu saptanmıştır.

Echinococcus orteppi olarak bilinen suşun (G5) son konaktaki gelişim hızı diğer suşlardan büyük bir farklılık gösterir. Sığır suşunun neden olduğu enfeksiyonlarda prepatent süre ortalama olarak 33-35 gün gibi bir süre iken diğer izolatlarda bu süre 40-48 gün arasında değişir. Sığırlardaki larval form olan kistler çoğunlukla akciğerlere yerleşir ve fertilitite oranı %90'dan yüksektir. Deneysel olarak kullanılan domuz, koyun ve sığır yavrularıyla yapılan enfeksiyon çalışmalarında, oral yolla canlı yumurtalar verilmiş ve enfekte organlarda 3 mm çapında olan veziküller gözlenmiştir. Fakat yapılan bu çalışmada oluşturulan enfeksiyonlarda 3 ay gibi süre sonunda kist gelişiminin durduğu ve bu kistlerde protoskoleks oluşmadığı gözlenmiştir (Thompson ve ark., 1984; Maravilla ve ark., 2004; Şimşek ve ark., 2005; Ütük ve Şimsek, 2008; Hajjalilo ve ark., 2012; Ito ve ark., 2017).

Echinococcus canadensis (G6, G7, G8 ve G10)

Bundan kısa süre önce farklı suşlar olarak değerlendirilen deve suşu (G6), domuz suşu (G7), geyik suşu (G8), ve Fennoscandian geyik suşu (G10) son dönemde yapılan moleküler çalışmalar ve değerlendirmeler sonucunda *E. canadensis* türü altında toplanmışlardır (Ito ve ark., 2017).

Deve suşu (G6)

Echinococcus için Afrika ve Ortadoğu'nun büyük bir kısmına uyum sağlamış olan deve, önemli ara konaklardan biridir. Belirtilen bu bölgelerde *Echinococcus*'un, diğer ara konaklarda görülen suşlarının fertilitite oranı

düşük olmasına rağmen develerden izole edilen bu formun kistlerinin tamamına yakını fertildir. Deve ve koyunlardan izole edilen kist örnekleri üzerinde karşılaştırmalı olarak yürütülen morfolojik çalışmalarda, her iki konağın izolatlarından elde edilen rostellar çengellerin morfometrik özellikleri ve sayıları arasında önemli farklılıklar tespit edilmiş fakat bu farklılığın konaktan kaynaklanan morfolojik bir varyasyon olabileceği belirtilmiştir (Harandi ve ark., 2002; Dinkel ve ark., 2004; Ahmadi ve Dalimi, 2006; Sharbatkhori ve ark., 2011; Hajjalilo ve ark., 2012).

Sonraki dönemlerde Kenya’da yapılan çeşitli çalışmalarda deve suşunun diğer suşlardan farklı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda ortaya çıkan başka bir sonuç Afrika develerinden elde edilen *Echinococcus* izolatlarının köpeklerde oldukça hızlı bir gelişim gösterdiği. Morfolojik olarak develerden elde edilen izolatlar ile koyun ve at izolatları arasında çok açık farklar; sığır izolatları ile belirgin benzerliklerin olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte Ortadoğu, Sudan, Kenya ve Somali’den elde edilen deve izolatları üzerinde moleküler yöntemler ile yürütülen çalışmalarda bu deve izolatlarının, koyun ve sığır izolatları ile olan farklılıkları ortaya konulmuş; deve suşu ile domuz suşu arasında ise çok büyük genetik benzerlikler olduğu belirlenmiştir. Bu suş için son konak görevi üstlenen hayvan; köpek, ara konak vazifesi gören hayvanlar ise deve, keçi ve sığırlardır. Günümüzde yürütülen çok sayıda moleküler çalışma ile deve suşunun varlığı teyit edilmiş ve insan enfeksiyonlarına da neden olduğu ifade edilmiştir (Harandi ve ark., 2002; Dinkel ve ark., 2004; Ahmadi ve Dalimi, 2006; Sharbatkhori ve ark., 2011; Hajjalilo ve ark., 2012).

Domuz suşu (G7)

Dünyanın farklı bölgelerinde gerçekleştirilen çalışmalarla domuz suşunun varlığı teyit edilmiştir. Domuz suşu için ideal son konağın köpekler olduğu bilinmesine rağmen yapılan çeşitli deneysel çalışmalarla gümüş tilkilerinin ve vahşi karnivorların da bu suşa konaklık yapabildiği tespit edilmiştir. Domuz suşunun son konağı olan köpeklerdeki prepatent süresinin 34 gün olduğu saptanmıştır. Polonya’nın belirli bölgelerinde domuz çiftliklerinde yürütülen çalışmalar sonucunda domuzlardaki enfeksiyon oranı %31, köpeklerdeki enfeksiyon oranı ise %11 olarak tespit edilmiştir. Fakat 20 yıllık bir süreci kapsayan çalışmalarda bölge hastanelerinden toplam bir KE vakasının bildirilmesi domuz suşunun insanlar için enfeksiyon kabiliyetinin düşük olduğunun ispatıdır (Eckert ve ark., 1993; Pawlowski ve ark., 1993; Šnábel ve ark., 2000; Dinkel ve ark., 2004; Ütük ve Şimsek, 2008).

Geyik suşu (G8)

Geyik suşu olarak adlandırılan G8 izolatının, *Echinococcus* s.s'ya en yakın suş olduğu, koyun, keçi ve mandalarda enfektif özellik sergilemediği, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki hayat siklusunun kurtlar ile büyük geyik türlerinden ren geyiği ve Kanada geyiği arasında gerçekleştiği bildirilmiştir. Belirtilen suşun serolojik yöntemlerle ve laboratuvar hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla, *Echinococcus*'un diğer evcil suşlarından ayırt edici özellikleri ortaya konulmuştur. Konu ile ilgili gerçekleştirilen başka çalışmalarla ulaşılan başka bir sonuç G8 suşunun sığırlarda enfeksiyona sebep olmadığı ve son konak görevi gören köpeklerde gelişiminin oldukça hızlı olduğudur. Günümüzde yapılan çeşitli çalışmalar ile *Echinococcus*'un geyik suşunun, parazitin koyun suşundan ziyade sığır suşuna daha yakın olduğunu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte geyiklerde birden fazla suşun enfektif özellik gösterdiği ve bunların ribozomal DNA tekrarlarının nükleer ITS bölgesinin PZR-RFLP analizi ile birbirinden ayırt edilebileceği belirtilmiştir (Moks ve ark., 2008; Ütük ve Şimsek, 2008; Ito ve ark., 2017).

Fennoscandian geyik suşu (G10)

Geyik suşları üzerinde yapılan bir çalışmada dört ren geyiği ve bir Amerikan geyiğinden elde edilen toplam beş *Echinococcus* kist örneğinin mitokondrial ve ribozomal gen bölgeleri PCR ile çoğaltıldıktan sonra sekans analizi yapılmıştır. Elde edilen veriler Finlandiya'daki geyik suşunun Amerikan geyik suşuna benzemediği ve diğer suşlardan da farklılıklarının olduğunu göstermiştir. Belirtilen sebeplerden dolayı bu suşun Fennoscandian geyik suşu (G10) olarak adlandırılmasına karar verilmiştir (Lavikainen, ve ark., 2003; Moks ve ark., 2008; Ütük ve Şimsek, 2008).

Echinococcus felidis

Moleküler yöntemlerin etkin bir şekilde kullanılmadığı dönemlerde Afrika'dan gelen esrarengiz suş olarak adlandırılan suşun taksonomik konumu, insan için enfektif olup olmadığı, ara konakları ve DNA profili, uygun izolatların bulunamaması nedeniyle bilinmemekteydi. *E. felidis* için en ideal son konakların Felidae ailesi olduğu bilinmesine rağmen ara konakları için net bir bilgiye ulaşılamamıştır. Aslan suşu olarak adlandırılan *E. felidis*'in açık durumu son zamanlara kadar belirlenmemiştir. Ancak Hüttner ve arkadaşlarının 2008 yılında moleküler sistemlere dayalı yöntemlerle güncelledikleri yeni sistematikte bu suşun konumu belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla *E. felidis*'in *Echinococcus* s.l. çatısı altında değerlendirilmiş ve günümüzdeki geçerli konumu bu şekildedir (Hüttner ve ark., 2008; Manterola ve ark., 2008; Spotin, 2015; Ito ve ark., 2017).

Kaynakça

- Özcel M, Tanyüksel M, Eren H (2009a). Moleküler Parazitoloji. Türkiye Parazitol Dern Yay, 22. Liu, 2012).
- Özcel MA, Özbel Y, Ak M (2007). *Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları: Türkiye Parazitol Dern Yay.*
- Yazar S, Özkan TA, Hökelek M, Polat E, Yılmaz H, Özbilge H, Üstün Ş, Koltaş İS, Ertek M, Şakru N, Alver O, Çetinkaya Z, Koç Z, Demirci M, Aktaş H, Parsak CK, Özerdem D, Sakman G, Cengiz ZT, Özer A, Keklik K, Yemenici N, Turan M, Daştan A, Kaya E, Sönmez Tamer G, Girginkardeşler N, Türk M, Sinirtaş M, Evci C, Kiliçturgay S, Mutlu F, Artış T (2008). Türkiye'de 2001-2005 yılları arasında kistik ekinokokkozis. *Türkiye Parazitol Derg*, 32, 3, 208-220.
- Ito A, Nakao M, Lavikainen A, Hoberg E (2017). Cystic echinococcosis: Future perspectives of molecular epidemiology. *Acta Tropica*, 165, 3-9.
- Thompson R (1995). *Biology and systematics of Echinococcus granulosus*. CAB International. Wallingford, United Kingdom.
- McManus D, Thompson R (2003). Molecular epidemiology of cystic echinococcosis. *J Parasitol*, 127, 1, 37-51.
- Beyhan YE, Umur Ş (2011). Molecular characterization and prevalence of cystic echinococcosis in slaughtered water buffaloes in Turkey. *Vet Parasitol*, 181, 2, 174-179.
- Özcel MA, Özbel Y, Ak M (2007). *Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları: Türkiye Parazitol Dern Yay.*
- Merdivenci A, Aydınlioğlu K (1982). Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı). *İst Üniv Tıp Fak Yay* 92-98.
- Tınar R, Coşkun Ş (1991). Hayvanlarda Kist Hidatik (Echinococcoses). *Türkiye Parazitol Dern Yay* 10.
- Unat E (1991). Ekinokok, Enfeksiyonlarının Tarihçesi. *Türkiye Parazitol Dern Yay*, 10.
- Gillespie S, Pearson RD (2003). *Principles and practice of clinical parasitology*: John Wiley, Sons.
- Rahman WA, Elmajdoub LE (2015). Present Status on the Taxonomy and Morphology of *Echinococcus Granulosus*: A Review. *Austin J Vet Sci Anim Husb*, 2, 2, 1013-1018.

- Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. (2004). Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayınları, No,1, İzmir
- Merdivenci A, Aydınhoğlu K (1982). Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı). İst Üniv Tıp Fak Yay 92-98.
- Tiğın Y, Burgu A, Doğanay A (1991). Hayvanlarda ekinokok türleri (*Echinococcus* sp). 7. Ulusal Parazitoloji Kongresi. Girne, Kıbrıs. Kongre Özel Kitabı. Türkiye Parazitol Dern. Yay, 10, 129-155.
- Altintas N (2003). Past to present: echinococcosis in Turkey. Acta trop, 85, 2, 105-112.
- Yalçınkaya İ (2016). Akciğer Hidatik Kisti. TÜSAD Yayınları.
- Merdivenci A (1976). Türkiye’de Hidatik Kist Hastalığı. İst Üniv Tıp Fak Yay, İstanbul.
- Bowles J, McManus DP (1993a). Molecular variation in *Echinococcus*. Acta Tropica, 53, 3, 291-305.
- Utuk AE, Simsek S, Koroglu E, McManus DP (2008). Molecular genetic characterization of different isolates of *Echinococcus granulosus* in east and southeast regions of Turkey. Acta Tropica, 107, 2, 192-194.
- Spotin A (2015). *Echinococcus shiquicus* and *Echinococcus felidis*. Current topics in Echinococcosis, In Tech. ISBN, 978-953.
- Eckert J, Thompson R (1997). Intraspecific variation of *Echinococcus granulosus* and related species with emphasis on their infectivity to humans. Acta Tropica, 64, 1, 19-34.
- Thompson R, McManus D (2001). Aetiology: parasites and life-cycles. World Organization for Animal Health
- Thompson RA, McManus DP (2002). Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. TRENDS Parasitol, 18, 10, 452-457.
- Liu D (2012). Molecular detection of human parasitic pathogens. CRC Press.
- Rausch R (1995). Life cycle patterns and geographic distribution of *Echinococcus* species. *Echinococcus* and hydatid disease. CAB International, Wallingford, 89-134.
- Romig T (2003). Epidemiology of echinococcosis. Langenbeck's Arch Surg, 388, 4, 209-217.

- Kuzucu A, Soysal Ö, Özgel M, Yologlu S (2004). Complicated hydatid cysts of the lung: clinical and therapeutic issues. *Ann Thorac Surg*, 77, 4, 1200-1204.
- Akısü C, Korkmaz M (2005). Tıbbi parazitolojide tedavi. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:20. İzmir.) ISBN 975-94646-5-9
- Çelik M, Ulutaş H, Kuzucu A (2015). Hidatik Kist. Türk toraks Derneği Yayınları, 109-113
- Thompson RA, Lymbery AJ (1995). *Echinococcus* and hydatid disease: Cab International.
- McManus D (2003). Zhang w, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*, 362, 1295-1304.
- Sharbatkhori M, Kia E, Harandi MF, Jalalizand N, Zahabiun F, Mirhendi H (2009a). Comparison of five simple methods for DNA extraction from *Echinococcus granulosus* protoscoleces for PCR-amplification of ribosomal DNA. *Iranian J Parasitol*, 4, 2, 54-60.
- Moro P, Schantz PM (2009). Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis*, 13, 2, 125-133.
- Elmajdoub LO, Rahman WA, Fadzil M, Mohd SA (2014). Studies on the Protoscoleces and Hooks of *Echinococcus granulosus* from Libya by Scanning Electron Microscope. *Acta Med Int*. 1, 2, 74-81
- Rahman WA, Elmajdoub LE (2015). Present Status on the Taxonomy and Morphology of *Echinococcus Granulosus*: A Review. *Austin J Vet Sci Anim Husb*, 2, 2, 1013-1018.
- Çelik M, Ulutaş H, Kuzucu A (2015). Hidatik Kist. Türk toraks Derneği Yayınları, 109-113
- Chiodini PL, Moody AH, Manser DW, Jeffrey HC (2001). Atlas of medical helminthology and protozoology: Churchill Livingstone Edinburgh, New York.
- Ayaz E, Tınar R (2006a). Sestoda. *Helmintoloji*. Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 103-212.
- Tünger Ö (2013). Dünyada Kistik Ekinokokkoz Epidemiyolojisi. *Türkiye Parazit Derg*, 37, 47-52.
- Eckert J (2001). WHO-OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern.

- Romig T (2003). Epidemiology of echinococcosis. *Langenbeck's Arch Surg*, 388, 4, 209-217.
- Zhenghuan W, Xiaoming W, Xiaoqing L (2008). Echinococcosis in China, a Review of the Epidemiology of *Echinococcus* spp. *Ecohealth*, 5, 2, 115-126.
- Tünger Ö (2013). Dünyada Kistik Ekinokokkoz Epidemiyolojisi. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 37, 47-52.
- Thompson RA, McManus DP (2002). Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends Parasitol*, 18, 10, 452-457.
- Somily A, Robinson JL, Miedzinski LJ, Bhargava R, Marrie TJ (2005). Echinococcal disease in Alberta, Canada: more than a calcified opacity. *BMC infect Dis*, 5, 1, 34.
- Pappaioanou M, Schwabe CW, Sard DM (1977). An evolving pattern of human hydatid disease transmission in the United States. *Am J Trop Med Hyg*, 26, 4, 732-742.
- Rodriguez-Morales AJ, Calvo-Betancourt LS, Alarcón-Olave C, Bolívar-Mejía A (2015). Echinococcosis in Colombia—A Neglected Zoonosis? In *Current Topics in Echinococcosis*. InTech.
- Rodriguez-Morales AJ, Calvo-Betancourt LS, Alarcón-Olave C, Bolívar-Mejía A (2015). Echinococcosis in Colombia A Neglected Zoonosis? In *Current Topics in Echinococcosis*. InTech.
- Moro PL, Lopera L, Cabrera M, Cabrera G, Silva B, Gilman RH, Moro MH (2004). Short report: endemic focus of cystic echinococcosis in a coastal city of Peru. *Am J Trop Med Hyg*, 71, 3, 327-329.
- Grosso G, Marventano S, Mistretta A, Gruttadauria S, Biondi A (2012a). Citation of This Article Corresponding Author of This Article Keywords for Related Literature of This Article Article-Type of This Article Open-Access Policy of This Article. *World J Gastroenterol*, 18, 13, 1425-1437.
- Haag K, Ayala F, Kamenetzky L, Gutierrez A, Rosenzvit M (2004). Livestock trade history, geography, and parasite strains: the mitochondrial genetic structure of *Echinococcus granulosus* in Argentina. *J Parasitol*, 90, 2, 234-239.
- La Rue ML, Dinkel A, Mackenstedt U, Romig T (2006). New data on *Echinococcus* spp. in southern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 48, 2, 103-104.

- Jenkins DJ (2005). Hydatid control in Australia: where it began, what we have achieved and where to from here. *Int J Parasitol*, 35, 7, 733-740.
- Jenkins D, Macpherson C (2003). Transmission ecology of *Echinococcus* in wild-life in Australia and Africa. *J Parasitol*, 127, 1-63.
- Harandi MF, Hobbs R, Adams P, Mobedi I, Morgan-Ryan U, Thompson R (2002). Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. *J Parasitol*, 125, 4, 367-373.
- Grosso G, Marventano S, Mistretta A, Gruttadauria S, Biondi A (2012b). Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol*, 18, 13, 1425-1437.
- Shimshony A (1997). Epidemiology of emerging zoonoses in Israel. *Emerg Infect Dis*, 3, 2, 229.
- Bart JM, Abdukader M, Zhang YL, Lin RY, Wang YH, Nakao M, et al. Genotyping of human cystic echinococcosis in Xinjiang, PR China. *Parasitology* 2006; 133: 571-9
- Yang Y, Rosenzvit M, Zhang L, Zhang J, McManus D (2005). Molecular study of *Echinococcus* in west-central China. *J Parasitol*, 131, 4, 547-555.
- Sadjjadi SM (2006). Present situation of echinococcosis in the Middle East and Arabic North Africa. *J Parasitol Int*, 55, 197-202.
- Buishi I, Njoroge E, Bouamra O, Craig PS (2005). Canine echinococcosis in northwest Libya: assessment of coproantigen ELISA, and a survey of infection with analysis of risk-factors. *Vet Parasitol*, 130, 3, 223-232.
- Kandeel A, Ahmed E, Helmy H, El Setouhy M, Craig P, Ramzy R (2004). A retrospective hospital study of human cystic echinococcosis in Egypt. *East Mediterr Health J*, 10, 3, 349-357.
- Bardonnet K, Benchikh-Elfegoun M, Bart J, Harraga S, Hannache N, Haddad S, Piarroux R (2003). Cystic echinococcosis in Algeria: cattle act as reservoirs of a sheep strain and may contribute to human contamination. *Vet Parasitol*, 116, 1, 35-44.
- Azlaf R, Dakkak A (2006). Epidemiological study of the cystic echinococcosis in Morocco. *Vet Parasitol*, 137, 1, 83-93.

- Eckert J, Thompson R (1988). *Echinococcus* strains in Europe: a review. Trop Med Parasitol: official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ), 39, 1, 1-8.
- Economides P, Christofi G (2000). Evaluation of control programmes for echinococcosis/ hydatidosis in Cyprus. Rev Sci Tech (International Office of Epizootics), 19, 3, 784-792.
- Hirvelä-Koski V, Haukisalml V, Kilpelä S, Nylund M, Koski P (2003). *Echinococcus granulosus* in Finland. Vet Parasitol, 111, 2, 175-192.
- Sotiraki S, Himonas C, Korkoliakou P (2003). Hydatidosis–echinococcosis in Greece. Acta Tropica, 85, 2, 197-201.
- Mwambete KD, Ponce-Gordo F, Cuesta-Bandera C (2004). Genetic identification and host range of the Spanish strains of *Echinococcus granulosus*. Acta Tropica, 91, 2, 87-93.
- Garippa G (2006). Updates on cystic echinococcosis (CE) in Italy. J Parassitol, 48, 1-2, 57-59.
- Garippa G, Varcasia A, Scala A (2004). Cystic echinococcosis in Italy from the 1950s to present. J Parassitol, 46, 4, 387-391.
- Saygı G (1996). Hydatidosis in Turkey within the last fourteen years (1979-1993): Cumhuriyet Üniversitesi.
- Koltaş İ, Koç Z, Demirci M, Aktaş H, Parsak C, Özerdem D (2006). Akdeniz bölgesinde cystic echinococcosis. 3. Ulusal Hidatidoloji Kongresi, 6-9.
- Hakverdi S, Sayar H, Yıldız M, Erdoğan Ş, Akansu B, Canda MŞ (2009). Çukurova yöresinde seyrek yerleşimli ekinokokkozis (134 olgu). Türkiye Parazit Derg, 33, 1, 77-81.
- Babür C, Usluca S, Mungan M, Beyhan YE, Altıparmak S, Taylan Özkan A. Ocak 2006-Temmuz 2012 tarihleri arasında kist hidatik ön tanısıyla başvuran olgularda immunoserolojik yöntem sonuçlarının değerlendirilmesi. 6. Ulusal Hidatidoloji Kongresi; Eylül, 12-15; Gaziantep-Türkiye: 2012. s. 107
- Kabukçuoglu S, Tel N, Tünerir B, Isıksoy S, Erisgen Ç (1995). Eskisehir bölgesinde ekinokokkozis (208 olgu). Türkiye Ekopatol Derg, 1, 3-4, 98-100.
- Yazar S (2005). Kayseri’de kistik ekinokokkozisin son altı yıldaki durumu. Türkiye Parazit Derg, 29, 4, 241-243.

- Özkan M. (1991). Edirne, çevresinde kist hidatiğin casoni, indirekt hemaglutinasyon testleri ile sıklığının araştırılması. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Bakterioloji, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne.
- Polat E, Sönmez TG (2006). Marmara bölgesinde cystic echinococcosis. 3. Ulusal Hidatidoloji Kongresi, 25. Samsun
- Özbilge H (2006). Güney Dogu Anadolu bölgesinde cystic echinococcosis. 3. Ulusal Hidatidoloji Kongresi, 31. Samsun
- Özekinci S, Bakır Ş, Mızrak B (2009). 2002-2007 Yılları Arasında Diyarbakır'da Histopatolojik Tanı Alan Kistik Ekinokokkozis Olgularının Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*, 33, 232-235.
- Gündoğdu C, Arslan R, Arslan MÖ, Gıcık Y (2005). Erzurum, çevresinde insanlarda kistik, alveolar ekinokokkozis olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*, 29, 2, 163-166.
- Üstün S, Çetinkaya Z, Türk M (2006). Ege bölgesinde cystic echinococcosis. 3. Ulusal Hidatidoloji Kongresi, 30.
- Altintas N, Yazar S, Yolasigmaz A, Akisu C, Sakru N, Karacasu F, Guzelant A (1999). A sero-epidemiological study of cystic echinococcosis in İzmir and its surrounding area, Turkey. *Helminthologia*, 36, 1, 19-23.
- Simsek S, Koroglu E (2004). Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) for immunodiagnosis of hydatid diseases in sheep. *Acta Tropica*, 92, 1, 17-24.
- Şımşek S, Köroğlu E, Dumanli N, Aktaş M, Şakı CE, Altay K, Ütük AE (2005). Seroprevalence of Cattle Hydatidosis in Some Districts in the East Anatolian Region of Turkey. *Turkish J Vet Anim Sci*, 29, 6, 1305-1310.
- Mimioğlu M (1974). Evcil Gevisenlerde Hidatidoz. Türkiye'de Ekinokokkoz Problemi Sempozyumu, 23-25. Erzurum
- Akyol Ç (2004). *Echinococcus* Türlerinin Epidemiyolojisi. Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayın No:1, 259-283.
- Arslan MÖ, Umur Ş (1997). Erzurum mezbahalarında kesilen koyun, sığırlarda hidatidozun yayılışı, ekonomik önemi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 3, 2, 167-171.

- Özer E, Özcan C, Arslan N, Kalender H, Angın M (1996). Elazığ Et, Balık Kurumunda atılan koyun karaciğerlerinde bakteriyel, paraziter etkenlerle bunların oluşturduğu ekonomik kayıplar. Tr J T Vet Anim Sci, 20, 3, 191-201.
- Tasan E (1984). Elazığ kırsal yöre kopeklerinde helmintlerin yayılışı, insan sağlığı yönünden önemi. Doga Bil Derg.
- Esatgil MU (2001). Trakya'da kasaplık hayvanlarda hidatidozun yaygınlığı. 12. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 24-28. Elazığ
- Yıldız K, Tunçer Ç (2005). Kırıkkale'de Sığırlarda Kist Hidatik'in Yayılışı. Türkiye Parazit Derg, 29, 247-250.
- Capuano F, Rinaldi L, Maurelli M, Perugini A, neziano V, Garippa G, Cringoli G (2006). Cystic echinococcosis in water buffaloes: epidemiological survey and molecular evidence of ovine (G1) and buffalo (G3) strains. Vet Parasitol, 137, 3, 262-268.
- Busi M, Šnábel V, Varcasia A, Garippa G, Perrone V, De Liberato C, D'Amelio S (2007). Genetic variation within and between G1 and G3 genotypes of *Echinococcus granulosus* in Italy revealed by multilocus DNA sequencing. Vet Parasitol, 150, 1, 75-83.
- Sharbatkhori M, Harandi MF, Mirhendi H, Hajjalilo E, Kia EB (2011). Sequence analysis of cox1 and nad1 genes in *Echinococcus granulosus* G3 genotype in camels (*Camelus dromedarius*) from central Iran. J Parasitol Res, 108, 3, 521-527.
- Hajjalilo E, Harandi MF, Sharbatkhori M, Mirhendi H, Rostami S (2012). Genetic characterization of *Echinococcus granulosus* in camels, cattle and sheep from the south-east of Iran indicates the presence of the G3 genotype. J Helminthol, 86, 3, 263-270.
- McManus D (2002). The molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus* and cystic hydatid disease. Trans R Soc Trop Med Hyg, 96, 151-157.
- Thompson R, Kumaratilake L, Eckert J (1984). Observations on *Echinococcus granulosus* of cattle origin in Switzerland. Int J Parasitol, 14, 3, 283-291.
- Maravilla P, Thompson RA, Palacios-Ruiz JA, Estcourt A, Ramirez-Solis E, Mondragon-de-la-Peña C, Aguirre-Alcantara MT (2004). *Echinococcus granulosus* cattle strain identification in an autochthonous case of cystic echinococcosis in central Mexico. Acta Tropica, 92, 3, 231-236.

- Harandi MF, Hobbs R, Adams P, Mobedi I, Morgan-Ryan U, Thompson R (2002). Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. *J Parasitol*, 125, 4, 367-373.
- Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Wälz M, Zeyhle E, Elmahdi IE, Romig T (2004). A PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus granulosus*-complex, with reference to the epidemiological situation in eastern Africa. *Int J Parasitol*, 34, 5, 645-653.
- Ahmadi N, Dalimi A (2006). Characterization of *Echinococcus granulosus* isolates from human, sheep and camel in Iran. *Infect Genet Evol*, 6(2), 85-90.
- Eckert J, Thompson R, Lymbery A, Pawlowski Z, Gottstein B, Morgan U (1993). Further evidence for the occurrence of a distinct strain of *Echinococcus granulosus* in European pigs. *J Parasitol Res*, 79, 1, 42-48.
- Pawlowski Z, Mrozewicz B, Stefaniak J, Schantz P, Wilson M, Eckert J, Zieta B (1993). *Echinococcus granulosus* pig strain from Poland has a low infectivity to humans. *Am J Trop Med Hyg*, 49, 342-343.
- Šnábel V, D'Amelio S, Mathiopoulos K, Turčeková L, Dubinský P (2000). Molecular evidence for the presence of a G7 genotype of *Echinococcus granulosus* in Slovakia. *J Helminthol*, 74, 2, 177-181.
- Moks E, Jõgisalu I, Valdmann H, Saarma U (2008). First report of *Echinococcus granulosus* G8 in Eurasia and a reappraisal of the phylogenetic relationships of 'genotypes' G5-G10. *J Parasitol*, 135, 5, 647-654.
- Lavikainen A, Lehtinen M, Meri T, Hirvelä-Koski V, Meri S (2003). Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*. *J Parasitol*, 127, 03, 207-215.
- Hüttner M, Nakao M, Wassermann T, Siefert L, Boomker JD, Dinkel A, Ito A (2008). Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* (Cestoda: Taeniidae) from the African lion. *Int J Parasitol*, 38, 7, 861-868.
- Manterola C, Benavente F, Melo A, Vial M, Roa JC (2008). Description of *Echinococcus granulosus* genotypes in human hydatidosis in a region of southern Chile. *J Parasitol Int*, 57, 3, 342-346.
- Spotin A (2015). *Echinococcus shiquicus* and *Echinococcus felidis*. Current topics in Echinococcosis, In Tech. ISBN, 978-953.



www.insackongre.com
insackongre@gmail.com

