Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları

Editörler

Nizami DURAN

Canan DEMİR

Sağlık Bilimleri

LIVRE DE LYON

2023

Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları

Editörler

Nizami DURAN & Canan DEMİR

LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları

Editörler

Nizami DURAN & Canan DEMİR

LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları

Editors • Prof. Dr. Nizami DURAN • Orcid: 0000-0002-2766-3491
Assoc. Prof. Dr. Canan DEMİR• Orcid: 0000-0002-4204-9756
Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Motion Graphics

First Published • December 2023, Lyon

e-ISBN: 978-2-38236-650-9

DOI: 10.5281/zenodo.10434385

~copyright © 2023 by Livre de Lyon
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by an means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com

LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Değerli okurlar;

Tıp ve Sağlık Bilimler Araştırmaları kitabında birbirinden değerli bilimsel çalışmalar, belirli kriterlere göre yazılmış ve toplamda 24 bölüme yer verilmiştir. Bu bölümlerde Tıp, diş hekimliği, veterinerlik, eczacılık, hemşirelik ve sağlığın diğer alanlarıyla ilgili birbirinden kıymetli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalarda, sindirim sistemi, sinir sistemi, enfeksiyonlar ve antibiyotikler, cilt hastalıkları, troid, tümör, ağız, diş ve çene radyolojisi, implantlar, yeni nesil aşılar, hayvanlardan insanlara bulaşan yeni patojenler, geleneksel tıp, tıbbi cihaz kullanımı, kulak rahatsızlıkları, karpal tunel sendromu ve öğrencilerin problem çözme becerilerini etkileyen faktörler gibi konular yer almaktadır. Bu kitabın sağlık alanında bilimsel çalışma yapan tüm bilim okuyuculara önemli bir kaynak olması en büyük arzumuzdur. Kitabın zaman ve imkanlar ölçüsünde dikkatli şekilde hazırlanması amaçlanmıştır. Bu baskının şekil, tasarım ve baskıya hazır hale getirilmesinde emeği geçen yayın evine ve bölüm yazarlarına teşekkürü zevkli bir borç bilirim.

Editörler

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **I**

BÖLÜM I. İŞTAHI REGÜLE EDEN PEPTİT, PROTEİN, HORMON VE SİNYALLER 1

Mehmet BERKÖZ

BÖLÜM II. SİNİR SİSTEMİ ENZİMLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI 23

Esra DİLEK & Şule GÜRSOY

BÖLÜM III. AKUT SOLUNUM YOLU ENFEKSIYONLARI VE ANTIBIYOTIK DIRENCI 45

Tutku TUNÇ & Yasin ELMAS

BÖLÜM IV. PSORİASİS VE İLAÇ TEDAVİSİ 73

Osman KUKULA

BÖLÜM V. HİPERTİROİDİDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ 83

Osman KUKULA

BÖLÜM VI. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE MİRNA'LARIN ROLÜ 93

Gözde ÖZTAN

BÖLÜM VII. OKLÜZAL SPLİNTLERİN DİŞ HEKİMLİĞİNDEKİ YERİ 109

Hasret KOŞAR & Gözde AÇIKGÖZ

BÖLÜM VIII. SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU DEPRESYON VE DİŞ ÇÜRÜĞÜ ARASINDAKİ İLİŞKİYİ ANLAMAK 125

Mehmet SALIK & Şeyhmus BAKIR & Elif Pınar BAKIR

BÖLÜM IX. ERKEN DÖNEM İMPLANT KAYIPLARINDA VE OSSEOİNTEGRASYONDA ETKİLİ OLAN İLAÇLAR 137

Ömer ÖGÜTCEN & Fatma UÇAN YARKAÇ & Zeynep TAŞTAN EROĞLU & Dilek ÖZKAN ŞEN & Osman BABAYİĞİT

BÖLÜM X. SABİT GEÇİCİ RESTORASYONLAR 159

Emine İLDİRİN & Neslihan GÜNTEKİN & Ali Rıza TUNÇDEMİR

BÖLÜM XI. D VİTAMİNİ VE OSSEOİNTEGRASYON İLİŞKİSİ 167
Ziya Ozan CENGİZ

BÖLÜM XII. İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZLARI 177
B. Kerem APAYDIN

BÖLÜM XIII. YENI NESIL AŞILAR VE BIYOTEKNOLOJIK STRATEJILERI 187
Dilek MUZ & Mustafa Necati MUZ

BÖLÜM XIV. VİRAL ENFEKSİYONLARDA REZERVUAR KONAKÇILARIN ARTAN ÖNEMİ: HANTAVİRUS VE LYMPHOCYTIC CHORIOMENINGITIS VİRUS ENFEKSİYONU 203
Mehmet Özkan TİMURKAN & Esin GÜVEN & Seyda CENGİZ & Hakan AYDIN & Rıdvan KİRMAN & Hamza AVCIOĞLU

BÖLÜM XV. TERAPÖTİK GELENEKSEL TIBBİ BİR SİSTEM: APİTERAPİ "ZEHIRDEN İLACA ARI ZEHIRI" 221
Mustafa Necati MUZ1 & Dilek MUZ2

BÖLÜM XVI. TIBBİ CİHAZA BAĞLI BASINÇ YARASI ÖNLEME YAKLAŞIMLARI 241
Handan AYDIN KAHRAMAN

BÖLÜM XVII. KALP HASTALIKLARINDA SAĞLIĞIN SOSYAL BELİRLEYİCİSİ OLARAK "SAĞLIK OKURYAZARLIĞI" 253
Tuğba YARDIMCI GÜREL

BÖLÜM XVIII. TİNNİTUSTA REHABİLİTATİF YAKLAŞIMLAR 263
Ayşe Sanem ŞAHLI

BÖLÜM XIX. KARPAL TÜNEL SENDROMU'NUN TANISINDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİN KULLANILMASI 279
Muhammet Mustafa GÜLAÇTI

BÖLÜM XX. MİKROORGANİZMALARIN İDENTİFİKASYONUNDA FLORESAN IN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) YÖNTEMLERİ: PNA-FISH, LNA-FISH, BBFISH, CARD-FISH, GOLD-FISH, RING-FISH 295
Gülay BÖREKÇİ & Melisa TÜMKAYA

BÖLÜM XXI. SAĞLIKLI YAŞAM İÇİN FİZİKSEKSEL AKTİVİTE VE DENGE 313

Meriç ERASLAN

BÖLÜM XXII. TIP VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE ÖĞRENCİLERİN PROBLEM ÇÖZME BECERİLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER 321

Taner TUNÇ & Osman GÜRDAL

BÖLÜM XXIII. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA AKUT HİPERKAPNİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE NONİNVAZİV POZİTİF BASINÇLI VENTİLASYONUN ETKİLERİ 345

Esra KARABİBER & Serhat FINDIK

BÖLÜM XXIV. İLAÇLARIN RASYONEL KULLANILMAMASI: NEDENLERİ VE SONUÇLARI 363

Elif Pınar BAKIR & Şeyhmus BAKIR

BÖLÜM I

İŞTAHI REGÜLE EDEN PEPTİT, PROTEİN, HORMON VE SİNYALLER

Peptides, Proteins, Hormones and Signals Regulating Appetite

Mehmet BERKÖZ

(Doç. Dr.), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE,
E-mail: mehmet_berkoz@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-4219-8054

1. Giriş

Enerji dengesi ve vücut ağırlığının korunması, enerji alımı ile enerji tüketimi arasındaki dengeye bağlıdır. Obezite, enerji alımındaki net fazlalığın ifadesidir (1). Afferent ve efferent yolakların karmaşık bir fizyolojik sistemi, enerji alımı ile harcama arasındaki dengeyi sağlar. Açlık yeme dürtüsünü uyarır. Tokluk hormonları sindirime yardımcı olur ve ayrıca gıda alımı üzerine tokluk hissine katılır. Beyindeki merkezi devre, tokluk sinyallerini ve uzun vadeli enerji durumu sinyallerini birleştirerek, beslenme durumundaki değişikliklere verilen yanıtları koordine eder (2). Enerji alımının primer belirleyicisi, merkezi düzenleme ve çevresel düzenlemedir. Merkezi sinir sistemi (MSS) çevreden hormonal ve metabolik sinyaller alır. Enerji homeostazını planlamak için beyin ve periferik organlardaki merkezlere yorumlanan ve yönlendirilen uzun süreli veya kısa süreli nitelikte bir düzenleme süreci bulunur. Bu bütünleyici düzenleme çoğunlukla hipotalamusun kavisli ve paraventriküler çekirdeklerinde gerçekleşir. Üçüncü ventriküle bitişik kavisli çekirdek (ARC), gıda alımının merkezi kontrolünün odağıdır ve nöropeptit Y (NPY) ve Agouti ile ilgili peptit (AgRP) yoluyla iştahı uyaran birbiriyle ilişkili iki adet 'birinci dereceden' nöron içerir ve pro-opiomelanocortins (POMC) ile kokain ve amfetaminle ilgili transkript (CART) yollarıyla iştahı inhibe eder. Bu nöronların aksonları, tirotropin salgılattırıcı hormon (TRH)

salgılayan paraventriküler çekirdeklerde (PVN) lokalize olan 'ikinci dereceden' nöronlara projeksiyon yaparak iştah baskılayıcı etkileri olan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve oksitosinin salınımını uyarır. Hipotalamusun lateral hipotalamik bölgelerinde (LHA) ve perifornik alanında (PFA) üretilen oreksin ve melanin konsantre edici hormon (MCH) iştahı artıran peptitlerdir. Adipogenez sinyalleri ARC'ye ulaştığında, iştah baskılayıcı peptitler salınır ve katabolik eğilim aktive edilir. Anabolik yolların aktivasyonu, iştah uyarıcı peptitlerin salınmasına neden olur. İştah baskılayıcı peptitler salınır ve katabolik eğilim aktive edilir (3).

2. Oreksijenik Sinyaller

2.1. Nöropeptit Y

Nöropeptit Y (NPY), hipotalamusun en bol bulunan peptitlerinden ve en güçlü oreksijenik (iştah arttırıcı) faktörlerden birisidir. İlk kez domuz beyninden izole edilmiş olup 36 amino asitlik bir peptittir. NPY, bünyesinde peptit YY (PYY), pankreatik polipeptit (PP) ve peptit Y (PY) de bulunduran PP-kat peptit ailesinin bir üyesidir. NPY, ARC'deki hücre gövdeleri tarafından sentezlenir ve en yüksek konsantrasyonların bulunduğu PVN'ye aksonal olarak taşınır. NPY ifade eden nöronlar dorsomedial hipotalamik çekirdek (DMN) ve ventromedial hipotalamik çekirdek (VMN)'de de belirgindir. Beynin tüm bu bölgeleri beslenme davranışını ve enerji dengesini etkiler. NPY, sistemik dolaşımda da bulunur. NPY, burada esas olarak adrenal medulla ve sempatik sinirlerden gelir, ancak bu periferik hormon kan-beyin bariyerini geçemez. NPY pankreasta, hem adacık hücrelerinde hem de sempatik sinir terminallerinde bulunur (4). NPY, NPY G-proteine bağlı reseptörler (öncelikle Y_1 ve Y_5) aracılığıyla iştah açmayı başlatır. NPY ayrıca kavisli melanokortin sinyallemesinin anoreksijenik etkisini de bastırır (5).

Hipotalamik NPY mRNA ve NPY ekspresyon düzeyleri açlıkla beraber artar ve yeniden yemek alınımından sonra azalır. Yüksek karbonhidratlı bir diyetle beslendiğinde, diyabetik sıçanlar hipotalamik ARC'de artan NPY gen ekspresyonu ve yüksek yağlı diyet ile baskılanmış NPY ekspresyonu sergilerler. Bu nedenle, NPY sentezi ve bunun alıcı ifadesi, metabolik durum ve gıda mevcudiyetindeki değişikliklere duyarlıdır. Açlık ve gıda yoksunluğu NPY salımını arttırırken, obez deneklerde NPY nöronlarının aktivitesi, lezzetli yiyeceklerin aşırı yenmesinin kısıtlama girişimlerini aşağı regüle etmektedir. Bu gerçekler beyin ve yağ dokusu arasında enerji metabolizmasında uzun döngü

kontrol sisteminin varlığını desteklemektedir. Bu sistemin modülasyonunda çeşitli çevresel faktörler söz konusudur. Bunlar arasında insülin ve leptin, önleyici bir etki gösterken, glukokortikoidler ve ghrelin ise uyarıcı-afferent sinyaller olarak işlev görürler (4).

2.2. Agouti İlişkili Peptid

Agouti İlişkili Peptid (AgRP), NPY'yi birlikte eksprese eden medial kavisli çekirdek içinde bulunan nöronlar tarafından üretilir. İnsanlarda AgRP, farelerde agouti sinyal proteinine dizi benzerliğine sahiptir (5). Agouti proteini, ciltte normal olarak üretilen alfa melanosit uyarıcı hormonun (α-MSH) melanokortin-1 (MC-1) reseptörü üzerindeki etkisini engelleyen bir parakrin sinyal molekülüdür. Farelerde agouti sinyal proteininin aşırı ekspresyonu, MC-1 reseptöründe α-MSH'ı bloke ederek sarı kaplama rengine yol açar. Bu fareler aynı zamanda obez, insüline dirençli, hiperglisemiktir ve vücut uzunluğunun artmasına neden olur (6). Bunun nedeni, melanokortin-3 ve melanokortin-4 reseptörlerinin endojen bir antagonisti AgRP'nin enerji dengesinin kontrolünde rol oynamasıdır (7). Bu reseptörlerin tıkanması, beslenmenin uyarılmasına yol açmaktadır.

2.3. Melanin Konsantre Edici Hormon

Melanin konsantre edici hormon (MCH), 19 amino asitlik hipotalamik bir peptit olup önemli bir enerji dengesi düzenleyicisidir. MCH sentezi öncelikle beynin lateral hipotalamus ve zona inserta bölgelerinde görülür. MCH, MCH reseptörü 1 (MCH-R1) ve MCH reseptörü 2 (MCH-R2) için iki alıcı tanımlanmıştır. Her ikisi de, hipokampal formasyon, koku alma bölgeleri, medial nükleus akumbens, ventromedial hipotalamik çekirdek ve lateral parabrachial nükleus dahil olmak üzere beyin boyunca birçok bölgede eksprese edilen yedi transmembran domain G protein bağlı reseptörlerdir (8). MCH2R kemirgenlerde işlevsel değildir. MCH1R, kemirgenlerde MCH tarafından beslenme davranışı modülasyonuna aracılık eden önemli bir reseptördür. Kemirgenlerdeki MCH1R'deki farmakolojik antagonizma, gıda alımını azaltır ve yağ dokularında, özellikle obez hayvanlarda önemli ve sürekli kilo kaybına neden olur. Sıçan beyinlerine enjekte edildiğinde beslenmeyi akut olarak uyaran oreksijenik bir maddedir. MCH veya reseptörü bulunmayan fareler zayıftır ve metabolik hızları artmıştır, oysa ki MCH'yi aşırı eksprese eden fareler hafif obezdir ve diyetle indüklenen obeziteye karşı artan bir duyarlılığa sahiptir (9).

2.4. Oreksinler/Hipokretinler

Oreksinler/hipokretinler, iştah regülasyonu ve ödül yolları açısından önemlidir. İki adet oreksin tespit edilmiş olup bunlar; hipokretin-1 ve hipokretin-2 olarak da adlandırılan oreksin A ve oreksin B'dir. Her ikisi de pre-pro-oreksin'den türetilir. Spesifik reseptörlere, yani oreksin reseptör 1 ve 2'ye (OxR1, OxR2) bağlanma tercihinde farklılık gösterirler. (10,11). Orexin-A, yüksek afinite ile OX1R ve OX2R'ye bağlanırken, orexin-B ise benzer bir yüksek afinite ile seçici olarak OX2R'ye bağlanır (12). Oreksinler, hipotalamusun periforik lateral bölgesinde ve pankreas, böbrekler, bağırsak veya adrenal bezler gibi bazı periferik dokularda sentezlenir (10,11). Oreksin üretiminin genetik bir şekilde durdurulması, laboratuvar hayvanlarında obeziteye neden olurken, transgenik olarak oreksinin aşırı ekspresyonu, gelişmiş leptin ve insülin duyarlılığına neden olmaktadır (11,13). Narkolepsi ve düşük oreksin düzeyleri olan hastalarda narkolepsi ve daha yüksek oreksin düzeyleri ile karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi daha yüksek bulunmuştur (14). Bu nedenle mevcut kanıtlar, oreksinlerin hem kısa vadeli hem de uzun vadeli etkiler yoluyla sirkadiyen saat, uyku ve iştah regülasyonu arasında önemli bir bağlantı oluşturduğunu göstermektedir.

2.5. Ghrelin

Ghrelin, mideden salgılanan 28 adet amino asitten oluşan asillenmiş bir peptiddir. Başlangıçta 'büyüme hormonu sekretagogu' reseptörü (GHS-R) için endojen bir ligand olarak tanımlanmış olup büyüme hormonu salan bir peptittir. Ghrelin, hem periferik hem de merkezi uygulamayı takiben kemirgenlerde gıda alımında ve kilo alımında artışa neden olan oreksijenik bir bağırsak hormonudur. İntravenöz ghrelin uygulamasının sıçanlarda gastrik asit sekresyonunu ve motilitesini uyardığı da gösterilmiştir (15). Ghrelin seviyeleri yemeklerden önce artar, daha sonra besinlerin yutulmasından sonra hızla düşer (16). İnsanlarda ghrelin düzeyleri adipoz doku kütlesiyle ters orantılıdır. Ghrelin seviyesi obez kişilerde düşüktür, zayıf kişilerde daha yüksektir, kanserde, kronik kalp yetmezliğinde, kaşektif kişilerde ve anoreksiya nervoza gibi açlık durumlarında belirgin şekilde yükselir (17).

2.6. Endojen Opioid Peptitler

Morfin gibi opioidlerin, analjezik etkilerini bağlayıp uyguladığı reseptörlerin farmakolojik karakterizasyonundan sonra, doğal olarak oluşan opioidler tanımlanmıştır. Morfin benzeri etki gösteren ilk endojen opioidler 1974'te beyinde keşfedildi ve daha sonra enkefalin adı verildi. Endojen opioid

ailesi, nöropeptit ligandlarını ve bunların hücre yüzeyi reseptörlerini kodlayan bir genler ağına karşılık gelmektedir. Karakterize edilmiş endojen opioidlerin her biri bir peptittir. Üç ana aileye ayrılan birkaç endojen opioid bulunmakta olup bunlar; enkefalinler, endorfinler ve dinorfinlerdir (18).

2.7. Endokannabinoidler

Endokannabinoidlerin keşfi, marihuana, Δ9-tetrahidrokanabinolün (Δ9-THC) başlıca psikoaktif bileşeninin tanımlanması sonucunda ortaya çıkmıştır. En iyi incelenen iki endokannabinoid, anandamid (N-arachidonoylethanolamine; AEA) ve 2-arachidonoylglycerol (2-AG) 'dir. Bugüne kadar sadece iki kannabinoid reseptörü klonlanmış olup her ikisi de G-protein bağlı reseptör (GPCR) ailesinin üyeleridir. Bu reseptörlere CB1 ve CB2 reseptörleri denilmektedir. CB1 reseptörlerinin iki ek varyantı da tanımlanmış olup bunlar; değiştirilmiş bir amino terminal sekansına sahip olan CB1A ve amino terminalinde 33 amino asidin çerçeve içinde silinmesine sahip olan CB1B varyantlarıdır. Kannabinoid reseptörleri, endokannabinoidler ve endokannabinoid biyosentezini ve inaktivasyonunu katalize eden proteinler, endokannabinoid sistemini (ECS) oluşturmaktadır. ECS'nin keşfi ve karakterizasyonu son zamanlarda obezite ve ilgili metabolik bozuklukların tedavisi için tamamen yeni bir ilaç sınıfının geliştirilmesine yol açmıştır (18).

2.8. Galanin

Galanin, 1983 yılında domuz bağırsağından izole edilmiştir. İzole edilmiş peptit, N-terminal glisin ve C-terminal alanin kalıntısı nedeniyle galanin olarak adlandırılmıştır. Bunu takiben galanin, insanlar da dâhil olmak üzere diğer türlerden izole edilmiştir (19). İnsanlarda, galaninin iki moleküler formu 19 ve 30 amino asit uzunluğundadır. Galanin, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde, hipofizde ve bağırsakta, pankreas, tiroid ve adrenal bezin sinir yapılarında eksprese edilmektedir. En az üç galanin reseptör alt tipi tanımlanmış olup bunlar; GALR1, GALR2 ve GALR3'dir. Bunlar mide ve bağırsak düz kas hücrelerinde, pankreasta ve MSS'de yaygın olarak eksprese edilirler (20).

2.9. Glutamat ve γ-Aminobutirik Asit

Glutamat ve γ-aminobutirik asit (GABA), çeşitli hipotalamik bölgelerde üretilen, hipotalamusta en bol bulunan ve merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir (21). GABA'nın kendisinin düzenlenmesi, transportu, salgılaması, sentezi ve yıkımı birkaç özel moleküler mekanizma

ile gerçekleştirilmektedir. GABAerjik nöronlar, uyarıcı amino asit glutamatı GABA'ya dönüştürmek için her iki olgun glutamat dekarboksilaz izoformu, GAD65 ve GAD67 eksprese eder. Ayrıca, glutamin alternatif bir GABA kaynağı olarak kullanılır. Glutamin uzun zamandır glutamatın ön öncüsü olarak bilinmektedir. GABA sentezinde bu glutamat-glutamin döngüsünün benzer bir rolü için artan kanıtlar bulunmaktadır. Sinaptik yarıktan GABA klirensine spesifik, yüksek afiniteli, sodyum ve klorüre bağımlı taşıyıcılar, GAT1, GAT2 ve GAT3 ve veziküler GABA taşıyıcları (VGAT) aracılık etmektedir. Serbestleşen GABA, iki membran reseptör sınıfının (iyonotropik (GABAA) ve metabotropik (GABAB) reseptörleri) aktivasyonuyla iki fazlı bir tepki ortaya çıkarır (21).

2.10. Kortizol

Bir glukokortikoid hormon olan kortizol, her böbreğin üstünde bulunan iki adrenal bezdeki kolesterolden üretilir. Normalde sabah uyanma, egzersiz ve akut stres gibi olaylara ve durumlara yanıt olarak salınır (22). Kortizol, sabahın erken saatlerinde zirve salgısı ile oldukça düzensiz bir şekilde serbest bırakılır ve daha sonra öğleden sonra ve akşamları azalır (23). Kortizolün geniş kapsamlı, sistemik etkileri vücudun süreçlerini yürütme ve homeostazı sürdürme çabalarında birçok rol oynar. Vücudun üzerine yerleştirilen fizyolojik talepleri karşılamak için ihtiyaç duyduğu doğru tip ve miktardaki substratı (karbonhidrat, yağ veya protein) seçerek enerjiyi düzenler (22). Ayrıca kortizol, fiziksel ve psikolojik stres zamanlarında bağışıklık sistemini baskılayan bir anti-enflamatuar ajan olarak işlev görebilir (23). Kronik olarak kortizol yüksekliğinde, kilo, immun sistem ve kronik hastalık riski üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir (22).

2.11. Asprosin

Asprosin eksikliği olan hastalar tarafından görüntülenen subkutan beyaz adipoz dokusunda azalma ve beyaz adipoz doku bir plazma asprosin kaynağı gibi göründüğü için asprosin adını almıştır (24). Asprosinin keşfi, neonatal progeroid sendromu (NPS) olarak bilinen kalıtsal bir lipodistrofi formu olan insanları incelenirken bulunmuştur (25). Asprosin, karaciğer glikoz üretimini destekleyen, kısa süre önce keşfedilen açlık kaynaklı bir hormondur. Burada, plazma asprosinin kan-beyin-bariyerini geçtiğini ve oreksijenik $AgRP^{+}$ nöronlarını cAMP'ye bağımlı bir yolla doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir. Bu sinyal, aşağı akım anoreksijenik $POMC^{+}$'nın inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. Nöronları GABA'ya bağımlı bir şekilde, iştah stimülasyonuna ve yağlanma ve vücut ağırlığını biriktirmeye yöneltir. İnsanlarda asprosinin genetik eksikliği,

benzer mutasyonlar taşıyan fareler ve asprosin ekspresyonu ile tamamen kurtarılabilen, düşük iştah ve aşırı zayıflık ile karakterize bir sendromla sonuçlanır. Ayrıca, obez insanlar ve farelerin patolojik olarak dolaşımdaki yüksek asprosin konsantrasyonlarını sergilediğini ve bir monoklonal antikor kullanılarak plazma asprosinin nötralizasyonunu sağladığı, glisemik profillerini iyileştirmenin yanı sıra obez farelerde iştah ve vücut ağırlığını azalttığı tespit edilmiştir (26). Ayrıca farelerde, sıçanlarda ve insanlarda gece açlık ile dolaşımdaki asprosin seviyeleri artmakta, ancak farelerde plazma asprosin seviyeleri gıda tüketimini takiben hızla düşmektedir. Asprosinin kan-beyin bariyerini geçebildiği, rekombinant asprosinin intraserebroventriküler enjeksiyonunun, vahşi tip farelerde iştahı uyardığı ve merkezi bir etki mekanizması gösterdiği görülmüştür (25). Bu nedenle, asprosin, bir glukojenik fonksiyon gerçekleştirmenin yanı sıra, merkezi etkili bir oreksijenik hormondur, bunedenle hem obeziteyi hem de diyabeti tedavi etmek için potansiyel bir terapötik hedefi temsil etmektedir (26).

3. Anoreksijenik Sinyaller

3.1. Kokain ve Amfetamin Ayarlı Transkript

Hipotalamustaki bir diğer önemli tokluk düzenleyici mediatör, hayvan modellerindeki kavisli nöronlarda POMC ile insanlarda AgRP ve NPY tarafından paradoksal olarak ifade edilen CART'dır (27). CART peptidleri, kemirgen ve insan arasında evrimsel olarak güçlü bir şekilde korunmaktadır olup aktif nöropeptidler arasında yaklaşık % 95 amino asit kimliği ile korunmuş bir kritik fizyolojik işlevi düşündürmektedir. Özellikle, kavisli çekirdeği, lateral hipotalamus bölgesini, paraventriküler çekirdeği ve nükleus akumbenlerini içeren beyin bölgelerinde yüksek seviyelerde CART ekspresyonu tespit edilmiştir. CART, gıda alımı ve enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ek olarak, kavisli çekirdek içindeki CART, α-MSH ile birlikte lokalize olup proopiomelanokortin (POMC) öncülünden üretilir ve iştah ve gıda alımının önemli bir inhibitörüdür. Bu, kemirgenlerde beslenmenin inhibisyonunu gösteren çekirdek aklümenlerine CART peptidinin enjeksiyonundan elde edilen sonuçlarla uyumludur (28). CART, farklı uzunluklarda olan ve dolayısıyla proCART 1-89 ve proCART 1-102 adı verilen farklı uzunluklarda pro-peptit üreten alternatif olarak eklenmiş iki adet mRNA olarak kopyalanır. Bununla birlikte, proCART peptitleri, pro-hormon konvertazları tarafından dokuya özgü bir tarzda translasyon sonrası işlemeye izin veren birkaç yarık yeri içerir. Bu işlem, her biri üç potansiyel disülfid köprüsü içeren, bilinen en az iki biyolojik

olarak aktif peptit olan CART I (55-102) ve CART II (62-102)'yi üretir (28). CART peptitleri, peptit nörotransmitterleri için genel gereksinimleri karşılar. Bu gereksinimlerin açıklamaları değişmekle birlikte, genellikle peptitlerin dokularda mevcut olduğunu, biyolojik olarak aktif olduğunu ve Ca^{2+}'ya bağlı mekanizmalar tarafından salındığını gösterirler (29).

3.2. Pro-opiomelanokortin (POMC) Nöronları

Hipotalamus POMC ve CART üretimi yoluyla tokluğun ana düzenleyicisidir. POMC geni, cilt ve bağışıklık sistemi, hipofiz bezi ve hipotalamusun kavisli çekirdeği dâhil olmak üzere çoklu dokular tarafından eksprese edilir (30). Pro-opiomelanokortin, α-MSH gibi melanokortinler de dahil olmak üzere birkaç hormon vermek üzere parçalanan bir öncü polipeptittir (31). POMC ürünleri (MSH, ACTH ve β-endorfin) ciltte önemli rolleri, stres tepkisi, bağışıklık sistemi ve cinsel işlev sahiptir. Deneysel kanıtlar, POMC nöronlarının, besleme davranışını düzenleyen merkezi melanokortin sisteminin ayrılmaz bir parçasını oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu POMC nöronlarından salınan bir veya daha fazla melanokortin ve p-endorfin bu düzenlemeye dâhil olabilir (32).

3.3. Melanokortin Reseptörleri

Melanokortinlerin tümü, reseptör doluluğu için gerekli amino asit sekansı olan His-Phe-Arg-Trp içerir. Melanokortin reseptörleri (MCR) G-protein bağlı reseptör ailesinin bir parçasıdır. Beş MCR klonlanmış olup bunlar; MC1R, MC2R, MC3R, MC4R ve MC5R'dir. MC1R ağırlıklı olarak α-MSH reseptörü ve MC2R ACTH reseptörüdür. MCR sinyali, adenil siklazı aktive ederek cAMP birikiminin yanı sıra, protein kinaz C (PKC) ve diasilgliserol (DAG) seviyelerindeki düşüş sonucunda aktive olur (32).

3.4. Alfa Melanosit Uyarıcı Hormon

Memeli nöropeptid hormonlarının çoğunluğu olarak POMC türevi peptitlerin biyosentezi, mRNA çeviri işlemiyle büyük, inaktif bir öncü polipeptidin ardından başlayan "prohormon teorisi" kriterlerine uymaktadır. POMC durumunda, bu, merkezi sinir sistemi içinde biyolojik ve fonksiyonel çeşitliliğe yol açan farklı prohormon konvertazlarının etkisiyle diferansiyel işleme yoluyla elde edilir. Karşılık gelen mRNA'dan kodlandıktan sonra, POMC salgılanan bir proteinin golgi kompleksi içinden hücre içi kaçakçılığını takip eder ve sonuçta ekzositoz sayesinde salgılanmadan önce son işlem ürünlerinin depolandığı salgı granüllerine ulaşır. Bu işlem sırasında, POMC proteolitik

olarak endorfinler, ACTH ve α-MSH dâhil olmak üzere fizyolojik olarak önemli bir dizi peptide işlenir. Üretildikten sonra aktif α-MSH, bilinen metabolik etkilerini oluşturmak için postsinaptik melanokortin reseptörleri üzerine etki eder. MC4R aktivasyonunun derecesi ve dolayısıyla iştah kaybının derecesi, POMC nöronlarından α-MSH salınım hızı ve sinaptik alandan ayrılma veya parçalanma hızı ile orantılıdır (33).

3.5. Glukagon Benzeri Peptit-1

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1), preproglukagonun yarılmasından üretilen bir 30 amino asit peptiddir. GLP-1, GLP-1_{17-37} ve GLP-1_{17-36} amidin iki biyoaktif formu, bir oral glikoz yüküne yanıt olarak gastrointestinal sistemin L hücrelerinden dolaşıma salınır. PYY gibi GLP-1'in de ARC, PVN ve supraoptik çekirdek dâhil olmak üzere iştahın kontrolünde rol oynadığı bilinen hipotalamik çekirdeklerde merkezi olarak hareket ettiği gösterilmiştir (15). Fizyolojik olarak GLP-1, glikoza bağımlı insülin salınımını arttıran önemli bir inkretindir. Ayrıca GLP-1, glukagonun sekresyonunu inhibe eder, böylece endojen glikoz üretimini inhibe eder. Net etki, bir yemekten sonra kan şekerini yeniden düzenlemektir. GLP-1 ayrıca mide boşalmasını geciktirir ve tokluğu arttırır (15). Hem periferik hem de merkezi akut GLP-1 uygulaması sıçanlarda gıda alımını azaltırken kronik GLP-1 uygulaması ise kilo alımını azaltır. GLP-1'in normal ve obez insanlara intravenöz uygulanması, doza bağlı bir şekilde gıda alımını azaltır ve aynı zamanda mide boşalmasını azaltır. GLP-1'in peripheral uygulaması sıçanlarda beyin sapı içindeki nöronları aktive ettiğinden, bu etkilerin vagal ve beyin sapı yollarından aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca, nöronal aktivitedeki bu artış ve GLP-1'in anorektik etkileri, kemirgenlerde vagotomi sonrasında ortadan kaldırılmıştır. GLP-1, DPP-IV tarafından dolaşımda hızla yıkılır, bu da doğal GLP-1'i kriptik kullanım için uygun hale getirmez. Bu yüzden daha uzun etkili GLP-1 mimetikleri geliştirilmiştir (15).

3.6. Peptit Tirozin Tirozin

Peptit tirozin tirozin (PYY), NPY ve PP gibi 'PP-kat' protein ailesine aittir. Bu peptitler 36 amino asit uzunluğundadır ve PP-katlaması olarak bilinen ortak bir üçüncül yapısal motifi paylaşırlar. Bu proteinlerin C-terminal amidasyonu biyolojik aktivite için bir gerekliliktir. PYY endojen olarak PYY_{1-36} ve PYY_{3-36} olmak üzere iki şekilde bulunur (34). Salgılanan PYY_{1-36}'nın amino terminalde hücre yüzeyi enzimi dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) tarafından enzimatik bölünmesi, dolaşımdaki PYY immünoreaktivitesinin baskın formu olan PYY_{3-}

$_{36}$'ya yol açar (35). PYY_{1-36} ve PYY_{3-36} etkilerini nöropeptit Y reseptör ailesi aracılığıyla gösterir. PYY_{1-36}, tüm Y reseptörlerine benzer afinite ile bağlanır, ancak PYY_{3-36}, Y2 reseptör alt tipinde (Y2R) seçici bir yüksek afiniteli agonisttir (36). Y2R'nin PYY tarafından alınan yiyeceklerin azaltılmasına aracılık etmekten sorumlu reseptör olduğu düşünülmektedir. ARC içindeki NPY nöronları üzerinde bulunan bir oto-inhibitör pre-sinaptik reseptördür ve Y2R eksikliği PYY'nin anorektik etkilerini ortadan kaldırır. Ayrıca, PYY_{3-36}'nın anorektik etkileri Y2R antagonistleri tarafından zayıflatılmıştır. PYY_{3-36}'nın Y2R'nin aktivasyonu aracılığıyla gıda alımını azalttığı düşünülmektedir (15).

3.7. Pankreas Polipeptidi

PP-kat peptit ailesinin başka bir üyesi olan pankreatik polipeptit (PP), pankreasının büyük ölçüde endokrin kısmında ve kısmen ekzokrin kısmında, kolonda ve rektumda üretilir. PP ayrıca bir öğüne yanıt olarak, kalori yüküyle orantılı olarak salınır ve iştahı engeller (37). PP salınımı, ghrelin, motilin ve sekretin tarafından uyarılır. Mide boşalması ve bağırsaktaki düz kas kasılmasını ve kan akışını azaltırken PP analogları, PP salgısını önemli ölçüde azaltmaktadır. PP, Y4 ve Y5 reseptörlerine en büyük afinite ile bağlanır (38). PP, PYY gibi, uygulama yoluna bağlı olarak iştah üzerinde zıt etkilere sahiptir. Üçüncü ventriküle PP enjeksiyonu, doymuş sıçanlarda gündüz gıda alımını uyarır. Benzer şekilde, merkezi PP enjeksiyonu, gastrik boşalmayı inhibe etmek yerine uyarıcı olarak gastrik motilite üzerine periferik uygulamaya ters etki yapar. PP'nin merkezi ve periferik uygulanmasının bu zıt etkileri muhtemelen reseptör aktivasyonunun farklı bölgelerini yansıtır. PP kan-beyin-bariyerini geçemez. Dolaşımdaki PP, AP gibi çevresel MSS bölgelerine etki eder. Periferik PP'nin anorektik etkisi muhtemelen bu bölgede yüksek oranda eksprese edilen Y4 yoluyla gerçekleşir (39,40). Normal farelerde PP'nin periferik uygulanması, vagal tonusu arttırırken gıda alımını, gastrik boşalmayı ve ghrelin gastrik ekspresyonunu azaltır (41).

3.8. CRH Peptit Ailesi

CRF, beyinde yaygın olarak eksprese edilen 41 amino asitlik bir peptiddir (Michael, 2020). Adrenal bezlerden kortikosteron salgılanmasını uyaran hipofiz ACTH salınımını uyaran primer hipotalamik hormondur (42). CRF eksprese eden nöronlar hipotalamik PVN'de bol miktarda bulunur ve burada ACTH ve glukokortikoidlerin salınımını düzenleyen hipofiz-adrenal ekseni kontrol ederler (43).

3.9. Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK) ilk keşfedilen bağırsak peptitlerden biridir. Gıda alımını önlemeye ek olarak CCK, pankreatik sekresyonu, safra kesesi kasılmasını, bağırsak hareketliliğini ve mide hareketliliğinin inhibisyonunu uyarır (44). CCK'nın yarı ömrü sadece 1-2 dakikadır, bu nedenle bir yemekten 15 dakika önce uygulanırsa yemek boyutunu küçültmede etkili değildir (45). CCK, gastrointestinal sistem boyunca, esas olarak duodenum ve jejunumdan sentezlenir. Çoklu biyoaktif formlar, transtranslasyonel veya hücre dışı işlemlerle aynı gen ürününden türetilir. CCK, bağırsaktaki besinlere, özellikle de yağ ve proteine yanıt olarak, hem lokal hem de sistemik olarak, yemek başladıktan 10-30 dakika içinde kademeli bir artışla 5 saat boyunca artan miktarlarda serbestlenir (46).

3.10. Glukagon

Glukagon, Langerhans'ın pankreatik adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan 29 amino asitlik bir peptittir. Oksintomodulin (OXM) ve GLP-1 ile birlikte preproglukagon yarılmasının başka bir ürünüdür. Glukagon, açlık durumlarında ve egzersize yanıt olarak portal vene salınır ve karaciğer glikojenolizini ve glukoneogenezi teşvik etmek ve glisemik dengeyi korumak için karaciğere etki eder (47). Bağırsak, adrenal bezler, beyin, kalp, pankreas, dalak ve adipositlerde ifade edilir, ancak ağırlıklı olarak karaciğer ve böbrekte bulunur (48). Obezite için potansiyel bir tedavi olarak, glukagonun sıçanlarda ve insülin eksikliği sırasında insanlarda enerji tüketimini arttırdığı gösterilmiştir (49). Aynı zamanda insanlarda iştahın subektif olarak azaltılmasıyla gıda alımını önemli ölçüde azaltır (50). Glukagonun portal ven içine infüzyonu, sıçanlarda yemek boyutunda bir azalmaya neden olur (51). Glukagon, artan enerji harcaması ve artan tokluk üzerindeki etkisi nedeniyle obezitenin tedavisinde ilginç bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Glukagonun hepatik glikojenoliz ve glukoneojenez üzerindeki etkilerine bağlı olarak glukoz toleransı üzerindeki potansiyel olarak istenmeyen etkinin, glukagon ve GLP-1 reseptörlerindeki ikili agonizm ile etkili bir şekilde karşılandığı gösterilmiştir (52,53).

3.11. İnsülin

İnsülin iştahın bir başka hormonal düzenleyicisidir. İnsülin seviyesi yemekten sonra hızla artar ve yağlanmadaki değişiklikler sonucu doğrudan değişir. İnsülin, kan-beyin-bariyerine, dolaşımdaki insülinle orantılı olarak reseptör aracılı bir süreçle difüze olur (54). İnsülin reseptörleri, beyinde yüksek

konsantrasyonlarda bulunur. İnsülin beyine girdiğinde, anoreksijenik bir sinyal görevi görür (55). Nöronlarda insülin reseptör geninin bozulduğu farelerde obezite, artan gıda alımı, vücut yağında artış ve plazma leptin düzeylerinde düşüş, spermatogenez ve yumurtalık folikül olgunlaşmasında bozulma görülür (56). Tirozin kalıntıları üzerinde insülin reseptörünün fosforilasyonu ile aktive edilen birkaç insülin reseptörü substratı (IRS) bulunmaktadır (57). Nöronlarda IRS-1 ve IRS-2 tanımlanmıştır. IRS-2 knock-out farelerinin gıda alımını ve yağ depolarını arttırdığı görülmüştür (58).

3.12. Oksintomodulin

Oksintomodulin (OXM), bağırsak hücrelerinde pre-pro-glukagonun posttranslasyonel işleminden kaynaklanan ve midenin oksintik bezleri üzerinde inhibitör etki gösteren 37-amino asitlik bir peptittir. OXM, gıda alımına yanıt olarak ve yemek kalorisi içeriğiyle orantılı olarak kana salınır (59). OXM, gastrik boşalmayı geciktirir ve gastrik asit sekresyonunu azaltır. OXM'in akut dönemde gıda alımını azalttığı, uzun vadede ise kemirgenlerde kilo alımını azalttığı gösterilmiştir (60,61). OXM'in postprandiyal salınması, beynin iştah düzenleyici devrelerine yiyecek alımını işaret eder. OXM seviyelerinin tropikal malabsorpsiyonda ve jejuno-ileal bypass cerrahisinden sonra yükseldiği, anoreksi ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir (59). Şimdiye kadar belirli bir OXM reseptörü tanımlanmamıştır. Kanıtlar, OXM'in anoreksijenik etkilerinin aslında GLP-1R aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (43).

3.13. Leptin

Leptin, beyaz yağ dokusundan salgılanan ve iştahı baskılayarak ve enerji tüketimini artırarak uzun vadeli enerji dengesinde rol oynayan bir hormondur (62). Leptin esas olarak adipositler tarafından eksprese edilir ve salgılanır, ancak mide fundusu, meme bezi, plasenta, hipofiz ve iskelet kasında da düşük seviyelerde salgılanmaktadır. Leptin oruç sırasında hızla düşer ve beslenme sırasında yavaş yavaş artar. Kemirgenler ve insanlarda yapılan çalışmalar, leptin ve insülindeki bu değişiklikler arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Kadınlarda daha yüksek leptin seviyesi, kısmen deri altı yağ dokusunda üretimin artması ve östrojenler tarafından uyarılması ile açıklanmaktadır. Öte yandan, leptin erkeklerde androjenler tarafından baskılanmaktadır (63). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonları vücut yağ kütlesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Obez bireylerinde daha yüksek leptin konsantrasyonları görülmekte olup bu durum, obez bireylerin leptin direncine sahip olduğunu

göstermektedir. Obez bireylerde leptin direnci, leptinin olumlu etkisini ciddi şekilde sınırlamaktadır. Leptin konsantrasyonu, yemek tüketimine yanıt olarak hızlı bir şekilde artmaz, çünkü leptin uzun süreli enerji homeostazı üzerinde baskın bir rol oynamaktadır (62).

3.14. Amilin

Adacık amiloid polipeptidi (IAPP) olarak da bilinen amilin, pankreas hücrelerinden insülin ile birlikte eksprese edilen 37-amino asitlik bir hormondur. İnsülin gibi, amilinin de dolaşım ve plazma konsantrasyonu vücut yağı ile orantılı olarak artar. Dolaşımdaki amilin seviyeleri, obez bireylere kıyasla obezlerde daha yüksektir ve tip 1 diyabetli bireylerde büyük oranda yoktur. Amilin glukagon salımını inhibe ederek hepatik glikoz üretiminin engellenmesi yoluyla kan şekeri azalır. Pankreastaki parakrin etkisinin ötesinde, amilin gastrointestinal sistem motilitesini azaltır. Amilin periferik veya merkezi uygulanması, gıda alımını inhibe ederek vücut ağırlığını azaltır (64).

3.15. Obestatin

Obestatin, ghreline benzer şekilde pre-pro-ghrelinin post-traslasyonel modifikasyonu sonucu oluşan 23-amino asitlik bir peptit yapıda hormondur ve sadece gastrointestinal sistemde değil, aynı zamanda dalak, meme bezi, anne sütü ve plazmada da bulunur (65,66). Obestatin anorektik bir hormon gibi davranır, gıda alımını azaltır, gastrik boşalmayı ve jejunal motiliteyi yavaşlatır ve kemirgenlerde vücut ağırlığı artışını sınırlar (67). Obestatin, mide ve bağırsaktan hormonların ve maddelerin beyne tokluk veya açlık hakkında sinyal verdiği karmaşık bir bağırsak-beyin ağının parçası olarak işlev görür. Daha ileri çalışmalar, obestatinin hafızayı iyileştirmek, uykuyu düzenlemek, hücre çoğalmasını etkilemek ve glikoza bağlı insülin salgılanmasını inhibe etmekle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu hormon sadece fizyoloji alanında değil, aynı zamanda obezite, diyabet ve psikojenik yeme bozuklukları olan hastalarda incelenmiştir. Obestatin, hücre fizyolojisi ve onkolojisinde görülebilecek proliferatif etkiler uygulayarak hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynamaktadır (66).

3.16. Bombesin Benzeri Peptitler

İlk olarak kurbağa derisinden izole edilen 14 amino asitlik bir peptit olan bombesin (BB), başlangıçta memelilerdeki güçlü biyolojik etkileri nedeniyle yoğun ilgi yaratmıştır (68). Daha sonra gastrin salan peptid (GRP)

ve nöromedin B (NMB) de dâhil olmak üzere iki memeli bombesin homologu daha keşfedilmiştir. Ayrıca bu peptidlere uygun BB1, BB2 ve BB3 reseptörleri de keşfedilmiştir. BB'ler strese maruz kalma durumunda ve iştah açıcı olaylara yanıt olarak salınmaktadır (69).

3.17. Adiponektin

Adiponektin, bir -N terminal sekansı, hiperdeğişken alan, 15 kollajen tekrarı ve bir -C terminal sekansından oluşmaktadır (70). Adiponektin esas olarak olgun adipositler tarafından üretilmesinin yanı sıra plazmada da bulunur. Plazma seviyeleri, leptin gibi diğer proteohormonların seviyelerinden daha yüksek olup kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (71). Hem adiponektin hem de leptin, iştahın düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı gösterilen AMPK adı verilen ortak bir enzimi kontrol etmek için hücre yüzeyi reseptörleri (sırasıyla AdipoR1/2 ve Ob-R) aracılığıyla etki eder. Hipotalamik AMPK aktivitesi oruçla artar, gıda alımıyla birlikte azalır. Adiponektin, leptin, insülin ve glikozun AMPK aktivitesini ghrelin aracılığıyla azalır. AMPK'nin inhibisyonu, iştah uyarıcı hormonların, NPY ve agouti ile ilişkili proteinin baskılanmasına neden olurken, AMPK'nın aktivasyonu ise bu mediatörlerin ekspresyonunu arttırarak beslenmeyi indükler. Bu nedenle, tokluk ve beslenme arasındaki denge, AMPK'nin beyindeki inhibisyonuna veya aktivasyonuna bağlıdır (72). Ayrıca adiponektin, antidiyabetik, antienflamatuar ve antisklerotik etkiye de sahiptir. Adiponektin, karbonhidrat ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Serbest yağ asitlerinin dokularda kullanımını ve taşınmasını arttırırken, karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. Bu metabolik ve insülin duyarlılaştırıcı etkilere, obezitede bozulduğu bilinen AMPK sinyalizasyonunun aktivasyonu aracılık eder. Bugüne kadar, adiponektin için çeşitli reseptörler tanımlanmış olup bunlar; $AdipoR_1$ (iskelet kası, beyin, böbrek, kalp, karaciğer, akciğerler, dalak ve testislerde bulunur) ve $AdipoR_2$'dir (karaciğer ve beyinde bulunur) (71). Adiponektin reseptörleri (AdipoR1 ve AdipoR2) yedi transmembran alanı içerir, fakat yapısal ve fonksiyonel olarak G-protein bağlı reseptörlerden farklıdır. Her iki reseptör de AMPK'nin fosforilasyonuna ve aktivasyonuna aracılık etmektedirler (70).

3.18. Nörotensin

Nörotensin esas olarak beyinde ve gastrointestinal kanalda eksprese edilen 13-amino asitlik bir peptitdir. Beyinde nörotensin yaygın olarak bulunmakta ve iştahı, nosisepsiyonu, termoregülasyonu, hipofizer hormonların sekresyonu ve

dopaminerjik iletimin modülasyonu gibi çeşitli fonksiyonları düzenler. Nörotensin incebağırsaktaki enteroendokrin hücrelerden de salgılanarak besinlerin emilimi ve gastrointestinal sistem motilitesi üzerine etki gösterir. Beyin nörotensinin anoreksijenik potansiyele de sahip olduğu bilinmektedir (73).

3.19. Serotonin

Serotonin (5-HT veya 5-hidroksitriptamin) bir nörotransmitterdir ve bu nedenle bir nörondan diğerine impulsların iletilmesine yol açar. 5-HT serotonerjik nöronlar tarafından salgılanır ve postsinaptik nöron reseptörleri üzerinde etkinlik gösterir. 5-HT, bazı hormonların salınımı, uyku, vücut ısısı ve iştah regülasyonu, ruh hali, motor aktivite ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli bir rol oynar (74). 5-HT, farklı fonksiyonları olan reseptörler yoluyla açlık ve tokluk üzerinde etkinlik gösterir.

3.20. Nesfatin-1

Nesfatin-1, 396-amino-asitlik bir protein olan nükleobindin 2'nin (NUCB2) N-terminal fragmanının post-translasyonel modifikasyonu ile oluşan 82-amino-asitlik bir peptiddir. NUCB-2'in bölünmesi sonucunda, nesfatin-1'in yanı sıra nesfatin-2 fragmanı (85-163) ve nesfatin-3 fragmanı (166-396) da eksprese edilir. Başlangıçta hipotalamik bir nöropeptit olarak tanımlanan nesfatin-1, beynin diğer bölgelerinde, pankreasın Langerhans adacıklarında ve gastrik endokrin hücrelerinde de eksprese edilir. Nesfatin-1 doygunluğa ulaşmadan da kan-beyin-bariyerini geçebilir. Nesfatin-1'in gıda alımı, vücut yağı ve glikoz homeostazının düzenlenmesinde rolü vardır (75).

4.Sonuç

İştah enerji alımı ile ilgili olmasına rağmen son gelişmeler enerji tüketiminin gıda alımını yönlendirmede ve modüle etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İnsan iştahındaki ortaya çıkan biyolojik değişkenlikler obezite ile ilgili önemli bir faktördür. Doygunluk peptidleri ve gıda seçimleri olarak adlandırılan açlık profillerindeki bireysel farklılıklar, obez kişilerin özelliklerindeki ve alışkanlıklarındaki değişkenlikle uyumludur. Bu, iştah hakkında obeziteyi açıklayan tek bir hipotezin geçerli olmadığı anlamına gelmektedir (76).

İştah kontrolü, bir dizi faktörün enerji alımı üzerindeki etkisini değerlendirmek için hayati önem taşımaktadır. Bunlar arasında; gıdaların formu

ve bileşimi, gıdaların enerji yoğunluğu ve tüketilen porsiyonun büyüklüğü, kullanılan obezite karşıtı ilaçlar, duysal gıda kalitesi, fiziksel aktivite ve uygulanan düşük kalorili rejimler yer almaktadır. İnsanın iştahı insan fizyolojisinin son derece karmaşık bir yönüdür, ancak bilimsel bir yaklaşım onu obezite çalışması için uygun kılmaktadır (77).

Kaynaklar

1. Dham S, Banerji MA. The brain-gut axis in regulation of appetite and obesity. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3 Suppl 4:544-554.

2. Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):183-187. doi:10.1136/adc.2005.073759

3. Yuksel B. Neuroendocrinological control of obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(1):58-64.

4. Schloegl H, Percik R, Horstmann A, Villringer A, Stumvoll M. Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(2):104-112. doi:10.1002/dmrr.1154

5. Leibel RL, Chung WK, Chua SC Jr. The molecular genetics of rodent single gene obesities. *J Biol Chem*. 1997;272(51):31937-31940. doi:10.1074/jbc.272.51.31937

6. Ollmann MM, Lamoreux ML, Wilson BD, Barsh GS. Interaction of Agouti protein with the melanocortin 1 receptor in vitro and in vivo. *Genes Dev*. 1998;12(3):316-330. doi:10.1101/gad.12.3.316

7. Yang YK, Thompson DA, Dickinson CJ, et al. Characterization of Agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol Endocrinol*. 1999;13(1):148-155. doi:10.1210/mend.13.1.0223

8. Segal-Lieberman G, Rubinfeld H, Glick M, Kronfeld-Schor N, Shimon I. Melanin-concentrating hormone stimulates human growth hormone secretion: a novel effect of MCH on the hypothalamic-pituitary axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E982-E988. doi:10.1152/ajpendo.00138.2005

9. Hervieu G. Melanin-concentrating hormone functions in the nervous system: food intake and stress. *Expert Opin Ther Targets*. 2003;7(4):495-511. doi:10.1517/14728222.7.4.495

10. Carter ME, Schaich Borg J, de Lecea L. The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(1):39-45. doi:10.1016/j.coph.2008.12.018

11. Kodadek T, Cai D. Chemistry and biology of orexin signaling. *Mol Biosyst*. 2010;6(8):1366-1375. doi:10.1039/c003468a

12. Mavanji V, Pomonis B, Kotz CM. Orexin, serotonin, and energy balance. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(1):e1536. doi:10.1002/wsbm.1536

13. Funato H, Tsai AL, Willie JT, et al. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metab*. 2009;9(1):64-76. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.010

14. Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8(4):373-399. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.008

15. Bewick GA. Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):283-297. doi:10.11613/bm.2012.032

16. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-1719. doi:10.2337/diabetes.50.8.1714

17. Austin J, Marks D. Hormonal regulators of appetite. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009;2009:141753. doi:10.1155/2009/141753,

18. Rahman SMK, Uyama T, Hussain Z, Ueda N. Roles of Endocannabinoids and Endocannabinoid-Like Molecules in Energy Homeostasis and Metabolic Regulation: A Nutritional Perspective. *Annu Rev Nutr*. 2021;41:177-202. doi:10.1146/annurev-nutr-043020-090216

19. Iismaa TP, Shine J. Galanin and galanin receptors. *Results Probl Cell Differ*. 1999;26:257-291. doi:10.1007/978-3-540-49421-8_12

20. Baldwin GS, Whitehead RH. Gut hormones, growth and malignancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994;8(1):185-214. doi:10.1016/s0950-351x(05)80231-9

21. Delgado TC. Glutamate and GABA in Appetite Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:103. Published 2013 Aug 15. doi:10.3389/fendo.2013.00103

22. Sarapultsev A, Sarapultsev P, Dremencov E, Komelkova M, Tseilikman O, Tseilikman V. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation. *Stress*. 2020;23(6):651-661. doi:10.1080/10253890.2020.1766020

23. Chearskul S, Kooptiwut S, Pummoung S, et al. Obesity and appetite-related hormones. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(11):1472-1479.

24. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-579. doi:10.1016/j.cell.2016.02.063

25. Beutler LR, Knight ZA. A Spotlight on Appetite. *Neuron*. 2018;97(4):739-741. doi:10.1016/j.neuron.2018.01.050

26. Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-1453. doi:10.1038/nm.4432

27. Austin J, Marks D. Hormonal regulators of appetite. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009;2009:141753. doi:10.1155/2009/141753

28. Lau J, Herzog H. CART in the regulation of appetite and energy homeostasis. *Front Neurosci*. 2014;8:313. Published 2014 Oct 13. doi:10.3389/fnins.2014.00313

29. Rogge G, Jones D, Hubert GW, Lin Y, Kuhar MJ. CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions [published correction appears in Nat Rev Neurosci. 2010 Mar;11(3):218. Dosage error in article text]. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(10):747-758. doi:10.1038/nrn2493

30. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:457-475. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.06.013

31. Kim GW, Lin JE, Valentino MA, Colon-Gonzalez F, Waldman SA. Regulation of appetite to treat obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(2):243-259. doi:10.1586/ecp.11.3

32. Millington GW. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4:18. Published 2007 Sep 1. doi:10.1186/1743-7075-4-18

33. D'Agostino G, Diano S. Alpha-melanocyte stimulating hormone: production and degradation. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(12):1195-1201. doi:10.1007/s00109-010-0651-0

34. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept*. 1994;51(2):151-159. doi:10.1016/0167-0115(94)90204-6

35. Medeiros MD, Turner AJ. Processing and metabolism of peptide-YY: pivotal roles of dipeptidylpeptidase-IV, aminopeptidase-P, and endopeptidase-24.11. *Endocrinology*. 1994;134(5):2088-2094. doi:10.1210/endo.134.5.7908871

36. Grandt D, Teyssen S, Schimiczek M, et al. Novel generation of hormone receptor specificity by amino terminal processing of peptide YY. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;186(3):1299-1306. doi:10.1016/s0006-291x(05)81547-5

37. Track NS, McLeod RS, Mee AV. Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations. *Can J Physiol Pharmacol*. 1980;58(12):1484-1489. doi:10.1139/y80-223

38. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept*. 1996;65(3):165-174. doi:10.1016/0167-0115(96)00110-3

39. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):854-859. doi:10.1038/nature05484

40. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2116-2130. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.048

41. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1325-1336. doi:10.1016/s0016-5085(03)00216-6

42. Kojima S, Ueno N, Asakawa A, et al. A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. *Peptides*. 2007;28(2):459-463. doi:10.1016/j.peptides.2006.09.024

43. Yin Y, Guo Q, Zhou X, et al. Role of brain-gut-muscle axis in human health and energy homeostasis. *Front Nutr*. 2022;9:947033. Published 2022 Oct 6. doi:10.3389/fnut.2022.947033

44. Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(5):R992-R998. doi:10.1152/ajpregu.00272.2003

45. Weller A, Smith GP, Gibbs J. Endogenous cholecystokinin reduces feeding in young rats. *Science*. 1990;247(4950):1589-1591. doi:10.1126/science.2321020

46. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest*. 1985;75(4):1144-1152. doi:10.1172/JCI111809

47. Striffler J, Cardell EL, Cardell RR Jr. Effects of glucagon on hepatic glycogen and smooth endoplasmic reticulum. *Am J Anat*. 1981;160(4):363-379. doi:10.1002/aja.1001600402

48. Svoboda M, Tastenoy M, Vertongen P, Robberecht P. Relative quantitative analysis of glucagon receptor mRNA in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol*. 1994;105(2):131-137. doi:10.1016/0303-7207(94)90162-7

49. Nair KS. Hyperglucagonemia increases resting metabolic rate in man during insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(5):896-901. doi:10.1210/jcem-64-5-896

50. Schulman JL, Carleton JL, Whitney G, Whitehorn JC. Effect of glucagon on food intake and body weight in man. *J Appl Physiol*. 1957;11(3):419-421. doi:10.1152/jappl.1957.11.3.419

51. Geary N, Le Sauter J, Noh U. Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol*. 1993;264(1 Pt 2):R116-R122. doi:10.1152/ajpregu.1993.264.1.R116

52. Pocai A, Carrington PE, Adams JR, et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes*. 2009;58(10):2258-2266. doi:10.2337/db09-0278

53. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol*. 2009;5(10):749-757. doi:10.1038/nchembio.209

54. Baura GD, Foster DM, Porte D Jr, et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1824-1830. doi:10.1172/JCI116773

55. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979;282(5738):503-505. doi:10.1038/282503a0

56. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000;289(5487):2122-2125. doi:10.1126/science.289.5487.2122

57. Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr Rev*. 1995;16(2):117-142. doi:10.1210/edrv-16-2-117

58. Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, et al. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature*. 2000;407(6802):377-382. doi:10.1038/35030105

59. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4696-4701. doi:10.1210/jc.2003-030421

60. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology*. 2001;142(10):4244-4250. doi:10.1210/endo.142.10.8430

61. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology*. 2004;145(6):2687-2695. doi:10.1210/en.2003-1338

62. Dorling J, Broom DR, Burns SF, et al. Acute and Chronic Effects of Exercise on Appetite, Energy Intake, and Appetite-Related Hormones: The Modulating Effect of Adiposity, Sex, and Habitual Physical Activity. *Nutrients*. 2018;10(9):1140. Published 2018 Aug 22. doi:10.3390/nu10091140

63. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 2000;21(3):263-307. doi:10.1006/frne.2000.0197

64. Carneiro Teixeira JF, Maia-Lemos PDS, Cypriano MDS, Pellegrini Pisani L. Obesity in Survivors of Childhood Cancer: a Review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;15(1):33-39. doi:10.17458/per.vol15.2017.tlcp.obesitysurvivors

65. Zhao CM, Furnes MW, Stenström B, Kulseng B, Chen D. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res*. 2008;331(3):575-587. doi:10.1007/s00441-007-0514-3

66. Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2-4):193-199. doi:10.1159/000334106

67. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4753-4758. doi:10.1210/jcem.86.10.7885

68. Erspamer V, Erpamer GF, Inselvini M. Some pharmacological actions of alytesin and bombesin. *J Pharm Pharmacol*. 1970;22(11):875-876. doi:10.1111/j.2042-7158.1970.tb08465.x

69. Merali Z, Graitson S, Mackay JC, Kent P. Stress and eating: a dual role for bombesin-like peptides. *Front Neurosci*. 2013;7:193. Published 2013 Oct 25. doi:10.3389/fnins.2013.00193

70. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*. 2013;419:87-94. doi:10.1016/j.cca.2013.02.003

71. Howard ML, Hossaini R, Tolar C, Gaviola ML. Efficacy and Safety of Appetite-Stimulating Medications in the Inpatient Setting. *Ann Pharmacother*. 2019;53(3):261-267. doi:10.1177/1060028018802816

72. Steinberg GR, Kemp BE. Adiponectin: starving for attention. *Cell Metab*. 2007;6(1):3-4. doi:10.1016/j.cmet.2007.06.008

73. Ratner C, Skov LJ, Raida Z, et al. Effects of Peripheral Neurotensin on Appetite Regulation and Its Role in Gastric Bypass Surgery. *Endocrinology*. 2016;157(9):3482-3492. doi:10.1210/en.2016-1329

74. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):851-864. doi:10.1016/s0006-3223(98)00186-3

75. Masuo K. Nesfatin-1 could be a strong candidate obesity or diabetes medication, if blood pressure elevation can be controlled. *Hypertens Res*. 2014;37(2):98-99. doi:10.1038/hr.2013.152

76. Müller MJ, Geisler C, Hübers M, Pourhassan M, Bosy-Westphal A. Body composition-related functions: a problem-oriented approach to phenotyping. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):179-186. doi:10.1038/s41430-018-0340-6

77. Gibbons C, Hopkins M, Beaulieu K, Oustric P, Blundell JE. Issues in Measuring and Interpreting Human Appetite (Satiety/Satiation) and Its Contribution to Obesity. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):77-87. doi:10.1007/s13679-019-00340-6

BÖLÜM II

SİNİR SİSTEMİ ENZİMLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Enzymes of the Nervous System and Mechanisms of Action

Esra DİLEK[1] & Şule GÜRSOY[2]

[1] (Doç. Dr.), Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,
E-mail: edilek@erzincan.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3629-5168

[2] (Dr. Öğr. Üyesi), Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,
E-mail: sule.gursoy@erzincan.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5236-5974

1. Giriş

Sinir sistemi ya da sinir ağı, içsel ve dışsal çevrenin algılanmasını sağlayan, bilgi oluşturan ve oluşturulan bilgiyi işleyen, vücut içerisindeki hücreler ağı sayesinde sinyallerin farklı bölgelere iletimini sağlayan, organların ve kasların aktivitelerini düzenleyen bir organ sistemidir (1). Sinir sisteminin en basit işlevi, bir hücreden diğerine veya vücudun bir parçasından diğerlerine sinyal iletmektir (2). Güvenilir sinyal iletimi, nöral devre fonksiyonu için önemli bir gerekliliktir (3).

Nörotransmiterler, beyin hücrelerinin birbirleriyle konuşmak için kullandığı kimyasallardır. Bazı nörotransmiterler hücreleri daha aktif hale getirir (uyarıcı olarak adlandırılır), diğerleri ise bir hücrenin aktivitesini engeller veya azaltır (inhibitör olarak adlandırılır) (4). Kimyasal geçiş, "sinaps" adı verilen özel olarak tanımlanmış bir nöroanatomik bölgede gerçekleşir (2).

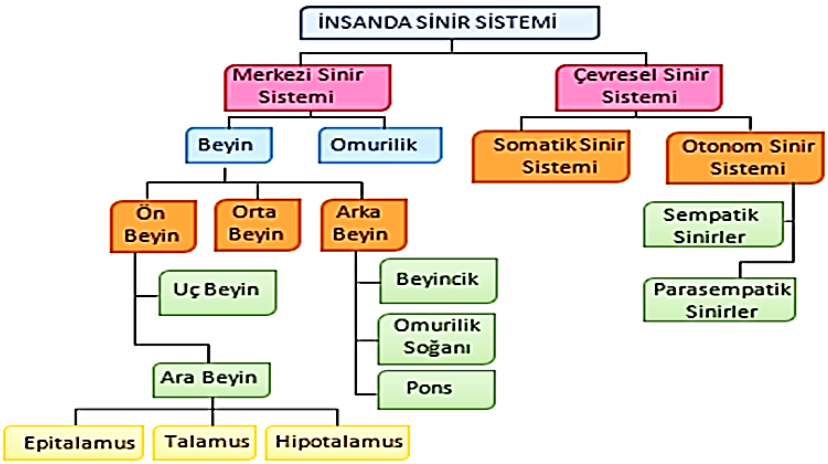
Enzimler, reaksiyona girdiği zaman herhangi bir değişikliğe uğramadan kimyasal reaksiyonu katalizleyen moleküllerdir. Biyolojik sistemlerin reaksiyon

hızını arttıran bu katalizörler, biyokimyasal olayların vücutta yaşam ile uyumlu bir şekilde oluşmasını sağlayan kimyasal ajanlardır (5). Sinaptik yarık farklı enzimleri barındırır. Bu enzimler, salınan nörotransmiterlerin bozunmasında rol oynar. Nörotransmiterleri hızla bozabilir ve konsantrasyonlarını azaltabilirler. Nörotransmiterlerin bu tükenmesi, sinir uyarılarının iletimini engeller (6).

Bu bölümde, nörotransmiterlerin sentezinin kontrol edilebildiği kısaca sinir sisteminde görev alan enzimler ve etki mekanizma yolları bir arada sunulmaktadır.

2. Sinir Sistemi Enzimleri ve Etki Mekanizmaları

Sinir sistemi, beyin ve omurilikten vücudun çeşitli bölgelerine mesajlar taşıyan karmaşık bir sinir ve hücre ağıdır (1). Sinir sistemi, beyin ile iç organlar dâhil vücudun geri kalanı arasında sinyaller iletir. Bu şekilde, sinir sisteminin aktivitesi hareket etme, nefes alma, görme, düşünme ve daha fazlasını kontrol eder (7).



Şekil 1. İnsanda sinir sistemi

Beyin ve omurilik, bilgilerin değerlendirildiği ve kararların alındığı merkezi sinir sistemi (CNS) olarak bilinen kontrol merkezini oluşturur. Periferik sinir sisteminin (PNS) duyu sinirleri ve duyu organları vücudun içindeki ve dışındaki koşulları izler ve bu bilgileri CNS'ye gönderir. PNS'deki efferent sinirler, fonksiyonlarını düzenlemek için kontrol merkezinden kaslara, bezlere ve organlara sinyaller taşır (8).

Sinir sisteminin ilk akla gelen görevi, bir hücreden diğerine ya da vücudun bir parçasından diğer parçalarına sinyal iletmektir. Kimyasal iletim, "sinaps" adı verilen özel olarak tanımlanmış bir nöroanatomik bölgede gerçekleşir. Nörokimyanın bu özel alanı, nörotransmiterlerin salınımı, nöronlar üzerindeki spesifik tanıma bölgelerine bağlanmaları ve nöronal geri alım ve enzimatik katabolizma gibi vericinin inaktivasyonuna katkıda bulunan faktörlerle ilgilenir. Sinir sisteminde görev alan enzimler üzerinde birçok çalışma vardır. Bu çalışmada ise sinir sisteminde görev alan kolinesterazlar (asetilkolinesteraz-bütirilkolinesteraz), aspartoasilaz, tirozin hidroksilaz, aromatik L-amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz), dopamin beta- hidroksilaz, feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT), serotonin N- asetiltransferaz (arilalkilamin N-asetiltransferaz), triptofan hidroksilaz, hidroksi indol O-metiltransferaz (N-asetilserotonin O-metiltransferaz) enzimleri ve etki mekanizmaları ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

2.1. Kolinesterazlar

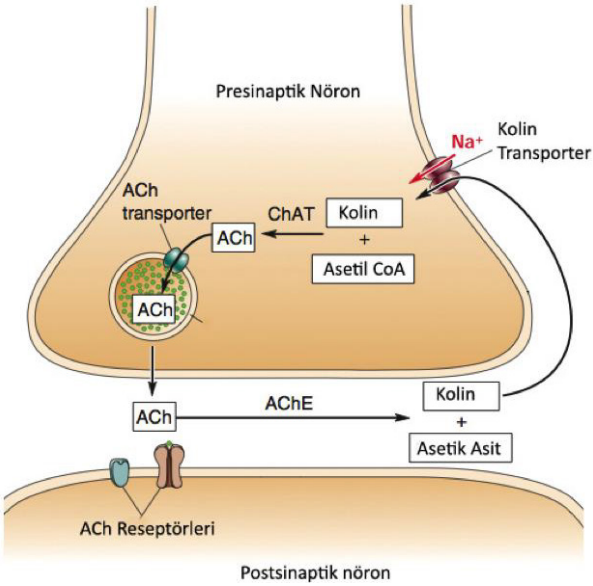
Kolinesterazlar, kolinerjik ve kolinerjik olmayan dokularda geniş bir dağılıma sahip, plazma ve diğer vücut sıvılarında da bulunan enzimlerdir. Substrat spesifikliğine, yüksek miktarda substrat varlığındaki davranışlarına ve inhibitörlere karşı davranışlarına göre iki sınıfa ayrılmışlardır.

2.1.1. Asetilkolinesteraz

Asetilkolinesteraz ya da gerçek kolinesteraz (AChE: E.C.3.1.1.7, Asetilhidrolaz) olarak biline enzim, beyin ve eritrositlerde yoğun miktarda bulunur. AChE, nörotransmitter olan asetilkolini hidrolizleyen hidrolaz grubu bir enzimdir. Başlıca sinir-kas kavşağında ve sinaptik iletimi sonlandırdığı kolinerjik beyin sinapslarında bulunmaktadır. Karboksilesteraz enzim ailesinin bir üyesidir (9).

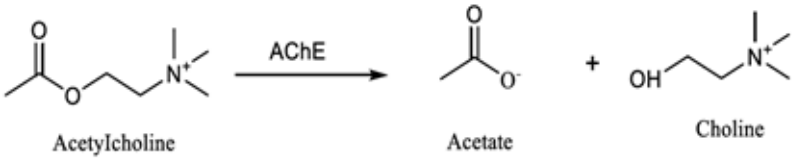
AChE enziminin yapısını Sussman 1991'de X-ışını analizi ile ilk olarak Torpedo californica'da belirlemiştir (10). Moleküler yapısı ise 14 alfa sarmal ile çevrili 12 beta levhadan oluşmaktadır (11).

AChE'nin birincil biyolojik görevi; Asetilkolinin (ACh) sinaptik boşlukta serbest bırakıldığında oluşan sinirsel sinyalleri hızlıca sonlandırmaktır. ACh'ni asetat ve koline hidrolizini katalizleyen AChE, sinaptik boşluktan ACh'i kaldırır (Şekil 2) (12).



Şekil 2. Asetilkolin metabolizması

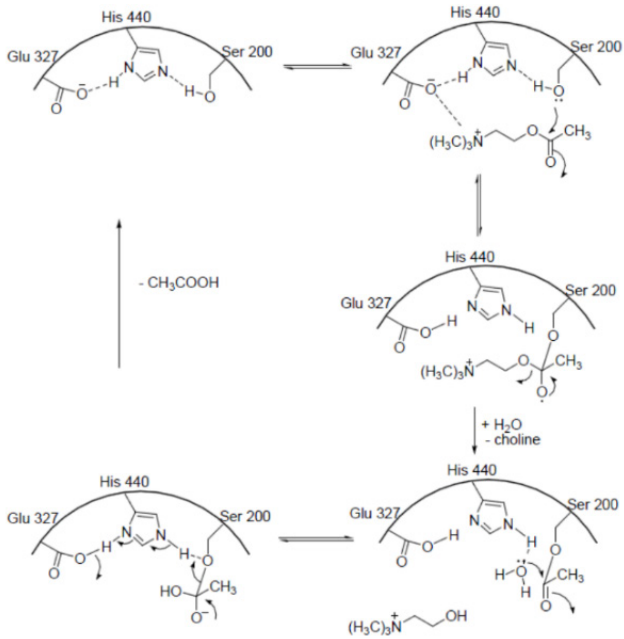
AChE enziminin ACh'i hidrolizi, asetilasyon ve deasetilasyon işlemlerinin içerisinde bulunduğu asit-baz katalizli reaksiyon sonucunda oluşmaktadır (Şekil 3.).



Şekil 3. Asetilkolinesteraz enziminin hidroliz mekanizması

Ester bağı içerikli alt ünitedeki serin hidroksilin (Ser 200) aminoasitinin asetilasyonu, His 440 içerisindeki imidazol parçası ve Glu 327 içierisindeki asidik kısım ile gerçekleştirilmektedir. Ser 200 geçici bir kovalent tetrahedral geçiş durumu oluşturabilmek için ACh'nin karbonil karbonunda nükleofilik bir bağ kurar ve His 440 serin hidroksil grubundan proton alır. Ester bağının kopması ve protonun His 440'dan kolin oksijene transfer edilmesiyle geçici kurulan tetrahedral geçiş durumu, trigonal asetil enzim formuna dönüşür. Sonuç olarak meydana gelen asetil serin ara ürünü, ikinci bir tetrahedral geçiş durumu oluşturabilmek için bir H_2O molekülü ile bağ yapar. Tetrahedral geçiş

durumunun ortadan kalkması, asetatı oluşturur ve ardından aktif bölge eski heline geri döner. AChE enziminin aktif bölgesinin ACh ile etkileşimi Şekil 4'de gösterilmiştir (12).



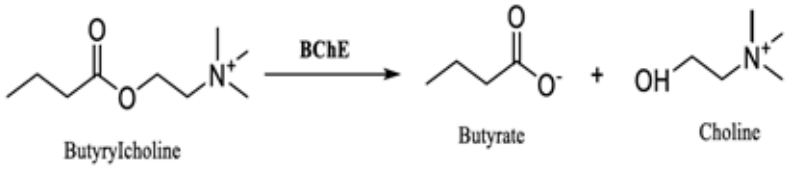
Şekil 4. ACh'nin AChE tarafından hidroliz mekanizması

2.1.2. Bütirilkolinesteraz

Bütirilkolinesteraz (BChE: E.C.3.1.1.8 açilkolinaçilhidrolaz) spesifik olmayan kolinesteraz veya pseudokolinesteraz olarak bilinir. Yaklaşık olarak 342 kDa ağırlığında olan BChE serum, pankreas, karaciğer ve santral sinir sisteminde bulunur (13,14). Beyinde, BChE ACh'nin hidrolizi için AChE enzimini destekleyici enzim olarak çok önemli rol oynamaktadır (15,16)

Görevi çeşitli kolin türevi bileşikleri hidroliz etmektedir. Asetilkolin-asetilkolinesteraz ilişkisi gibi bütirilkolin-bütirilkolinesteraz ilişkisi bulunmamaktadır. Bunun başlıca nedeni ise ACh vücutta çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşturulurken, bütirilkolin (BCh) sentetik olması ve vücutta doğal yollardan sentezlenmemesidir (17).

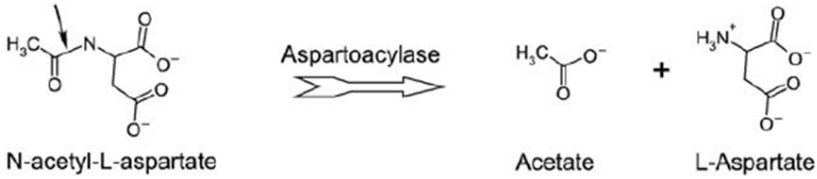
BChE metabolizmada BCh'i bütirat ve koline hidroliz ederek katalizleyen enzimdir (Şekil 5.). BChE, memelilerde bilinen biyolojik substratı olmayan bir enzimdir (18).



Şekil 5. Bütirilkolinesteraz enziminin hidroliz mekanizması

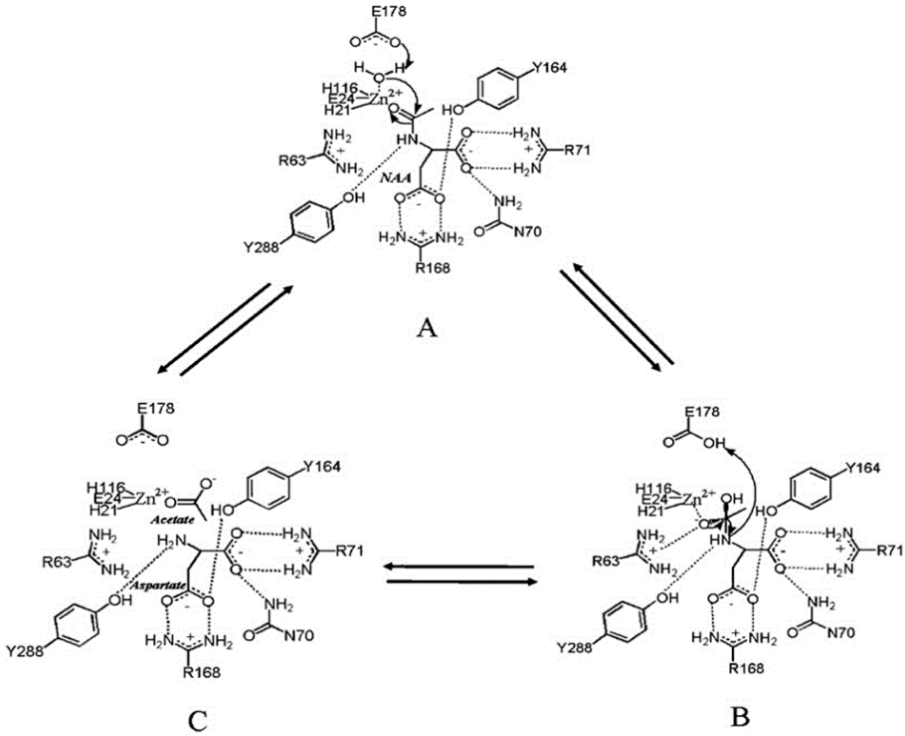
2.2. Aspartoasilaz

N-asetil-L-aspartat (NAA), beyin gri maddesinin nöronal mitokondrisinde L-aspartat ve asetil-CoA'dan sentezlenir (19). Aspartoasilaz, omurgalı beyninde N-asetil-L-aspartatın aspartat ve asetata hidrolizini katalize eder (20).



Şekil 6. N-asetil-L-aspartat'ın Aspartoasilaz tarafından hidrolizi

Enzim-ara analog kompleksinde gözlemlenen etkileşimlere dayanarak, substratın α-karboksil grubunun, N70, R71 ve Y288'in yan zincir fonksiyonel grupları ile etkileşimler yoluyla konumlandırılması muhtemeldir. β-karboksil grubu, R168 ile iki dişli bir etkileşim ve ayrıca Y164'e bir hidrojen bağı yoluyla yönlendirilecektir. Substratın α-amino grubu, Y288 ile hidrojen bağına yerleştirilecektir ve bu, asetil karbonil oksijeni R63 ile olası bir etkileşim yoluyla yönlendirecektir (Şekil 7). Bu daha sonra substratın karbonil karbonunu, metale bağlı sudan E178'e proton transferi ile oluşturulan çinko koordineli hidroksil grubu tarafından saldırı pozisyonuna yerleştirir (Şekil 7A). Hidroksit saldırısı, R63'ün guanidino grubu üzerindeki pozitif yük tarafından stabilize edilen negatif yük ile tetrahedral ara ürünü oluşturur (Şekil 7B). Bağlı tetrahedral ara analoğun yapımız tarafından temsil edilen bu önerilen ara maddedir. Bu ara maddenin çökmesi ve C-N bağının bölünmesi, amino grubunun E178 tarafından protonlanmasıyla katalize edilir ve asetat ve L-aspartat ürünlerinin oluşumuna yol açar (Şekil 7C). Bu ürünlerin salınması ve bir su molekülünün çinko koordinasyon küresine bağlanması katalitik döngüyü tamamlar (21).



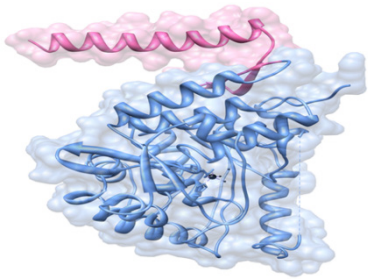
Şekil 7. Aspartoasilazın önerilen katalitik mekanizması.

NAA hidrolizinin önerilen karboksipeptidaz tipi mekanizmasında tetrahedral orta (B)'yi oluşturmak için meydana gelmesi gereken nükleofilik atağın yanı sıra substrat bağlanma grupları ile varsayılan etkileşimler gösterilmektedir. Bu ara ürünün çökmesi, L- aspartat ve asetat (C) üretimine yol açar (21).

2.3. Tirozin Hidroksilaz

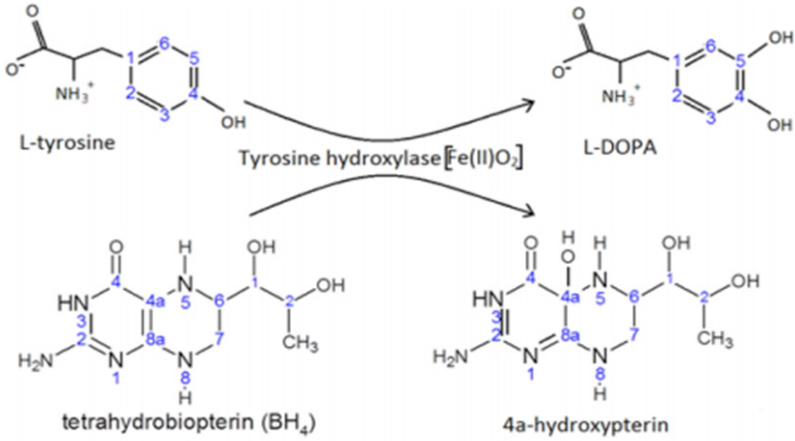
Tirozin hidroksilaz (TyrH) veya tirozin 3-monooksijenaz, amino asit L-tirozinin L-3,4 dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüşümünü katalize etmekten sorumlu enzimdir (22,23). TyrH, katekolamin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Tirozini DOPA'ya dönüştürmek için tetrahidrobiopterin ve moleküler oksijen kullanır (24).

TyrH, dört özdeş alt birimden (homotetramer) oluşan bir tetramerdir. Her alt birim üç etki alanından oluşur. Peptid zincirinin karboksil terminalinde tetramerizasyona izin veren kısa bir alfa sarmal alanı vardır (25).



Şekil 8. Tirozin hidroksilaz enziminin yapısı

Sıçandan elde edilen TyrH, iki etki alanı, tetramerizasyon alanı (pembe) ve katalitik alan (mavi) gösterir.



Şekil 9. Tirozin hidroksilaz enzim reaksiyonu

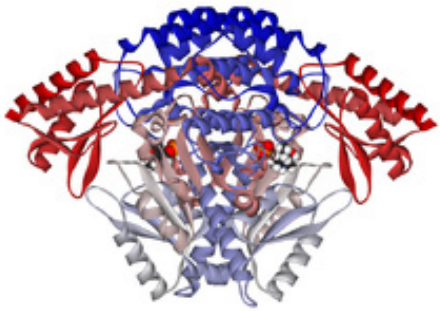
TyrH reaksiyonunun ilk adımı, 4-α-hidroksi(tetrahidro)pterin elde etmek için 4-α-karbonun hidroksilasyonudur. Bu adımda, BH_4, O-O bağının heterolitik bölünmesi için iki elektron bağışlar ve bir Fe(IV)-okso ara maddesi bırakır. Katalitik mekanizmanın ikinci aşaması, elektrofilik aromatik ikame ile L-DOPA üretmek için Fe (IV) -okso türlerinin tirozinin fenol yan zincirine saldırmasını içerir (26,27). TyrH, hem substrat hem de kofaktör için stereospesifik bir enzimdir (28).

2.4. Aromatik L-Amino Asit Dekarboksilaz (Dopa Dekarboksilaz)

Aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi, her biri öngörülen molekül ağırlığı 54k Da olan iki 480 amino asit monomerinden oluşan bir

homodimerdir.(29,30). AADC, 5-hidroksitriptofanın (5-HTP) ve L-DOPA sırasıyla nörotransmiterler serotonin ve dopamine dönüşümünü katalize eder (31).

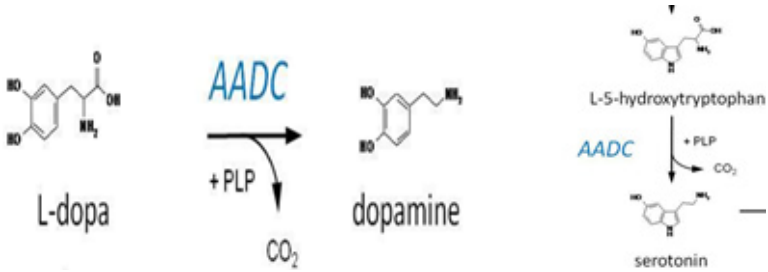
Kristal yapının analizinden her monomer üç alandan oluşur; bir β-levha ve sekiz α-sarmalın büyük bir merkezi alanı; bir β-levha ve üç α-sarmalın bir c-terminali küçük alanı ve iki α-sarmal içeren bir N-terminal alanı (27). Homodimer, her bir monomerin geniş alanı içinde bir molekül olan iki piridoksal 5'-fosfat (PLP) molekülünü bağlar (32,33).



Şekil 10. Bir DOPA dekarboksilaz dimerinin şerit diyagramı (32)

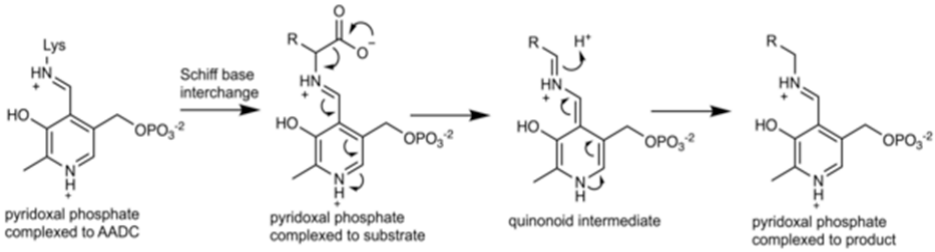
AADC birkaç farklı dekarboksilasyon reaksiyonunu katalize eder (34):

- L-DOPA'dan Dopamine-bir nörotransmitter
- L-Fenilalanin-fenetilamin-bir nöromodülatör olarak işlev gören bir eser amin
- L-Tirozin-tiramin-bir eser amin nöromodülatörü
- L-Histidin-histamin-bir nörotransmitter
- L-Triptofandan triptamine-bir eser amin nöromodülatörü
- 5-HTP'DEN serotonine (5-hidroksitriptamin) - bir nörotransmitter

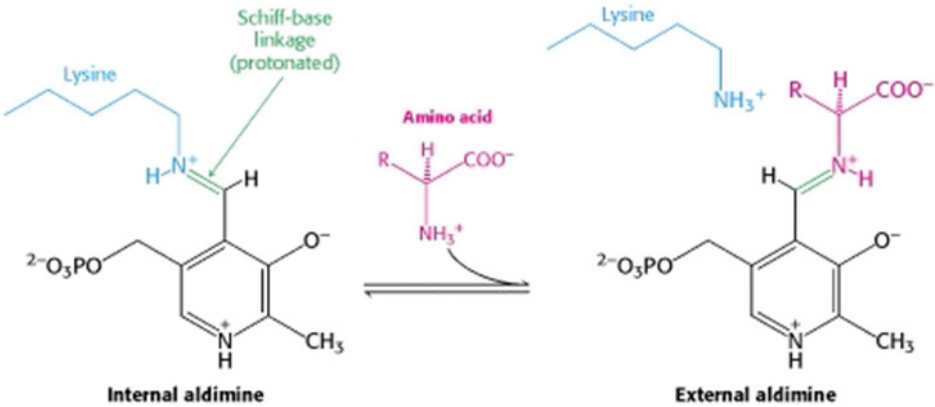


Şekil 11. L-dopa katabolizması(sol),
L-5- hydroxytryptophan katabolizması (sağ) (31)

Enzim, kofaktör olarak B vitamininin aktif formu olan piridoksal fosfatı (PLP) kullanır. PLP, AADC'deki dekarboksilasyon mekanizması için gereklidir. Aktif enzimde PLP, bir Schiff bazı olarak AADC'nin lizin-303'üne bağlanır. Substrat bağlanması üzerine, Lys-303 substratın amini tarafından değiştirilir. Bu, dekarboksilasyon tercih edilecek şekilde substratın karboksilatını aktif site içinde konumlandırır. Substratın dekarboksilasyonu, bir kuinonoid ara ürün üretir, bu daha sonra PLP'nin bir Schiff bazı eklentisini ve dekarboksilatlı ürünü üretmek için protonlanır. Lys-303 daha sonra orijinal Schiff bazını yeniden oluşturarak ürünü PLP'yi korurken serbest bırakabilir (35).

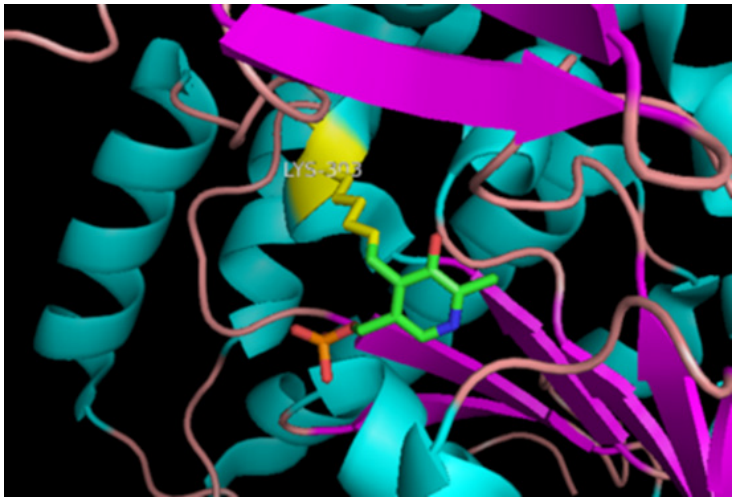


Şekil 12. Aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzim mekanizması



Şekil 13. Piridoksal fosfatın Lys303'e Schiff bazı bağlanma reaksiyonu

PLP, bir Schiff bazı bağlantısında (aldimin) lizin tortularına kovalent olarak bağlanır. Bu formda, Schiff bazını enzimin lizinine, amino asit substratına bir Schiff bazı ile değiştirmek için birçok serbest amino asitle reaksiyona girer.



Şekil 14. Piridoksal fosfatın Lys303'e Schiff bazı ile bağlantısı

2.5. Dopamin Beta- Hidroksilaz

Dopamin beta - hidroksilaz (DBH, dopamin β - monooksijenaz; EC 1.14.17.1), lokus coeruleus (LC) ve gangliyon sonrası sempatik liflerin noradrenerjik hücrelerinde dopaminden (DA) norepinefrin (NE) sentezlemek için gerekli bir enzimdir (36).

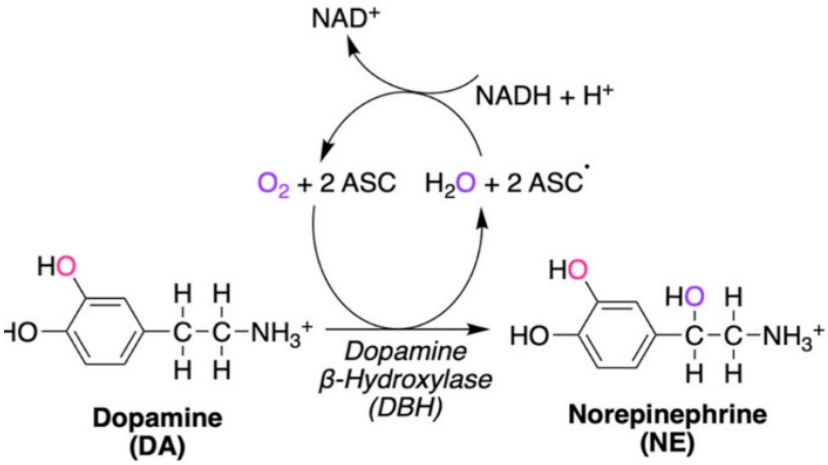
DBH, dört özdeş alt birimden oluşan 290 kDa bakır içeren bir oksijenazdır ve aktivitesi, bir kofaktör olarak askorbat gerektirir (37).

İnsan DBH'sinin dört alanı vardır: bir dopamin beta-monooksijenaz N-terminal (DOMON) alanı, iki bakır katalitik çekirdek ve bir tetramerizasyon alanı. İki bakır katalitik çekirdek, bakırın üç histidin veya iki histidin ve bir metiyonin ile şelatlanmasına bağlı olarak bakır His veya bakır Met olarak adlandırılır (36).

DBH'de bir bakır (Cu) üç histidine ve bir su molekülüne bağlanırken, diğeri (Cu) iki histidin kalıntısına ve indirgenmiş formda bir ek metiyonin kalıntısına bağlanır (38).

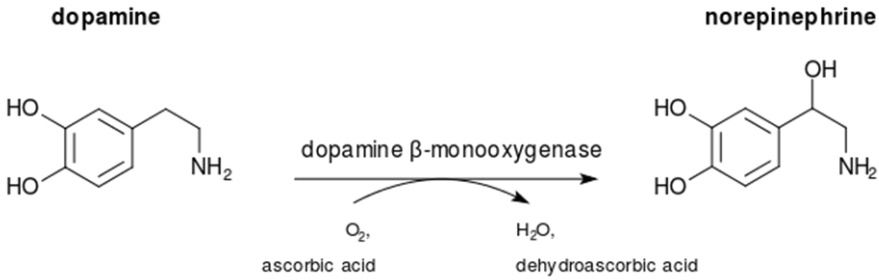
Oksijen, substrat olarak dopamin, tiramin veya 2-fenil-etilamini kabul eden DBH için ikinci kofaktördür (39).

Bakır O'nun rolü, yardımcı substrat askorbik asitten elektron transferidir, bakır Met ise substratı hidroksile eder (40).



Şekil 15. Norepinefrinin biyosentezi için reaksiyon yolu

Enzimin üç substratı dopamin, C vitamini (askorbat) ve O_2'dir. Ürün olan norepinefrin, dehydroascorbate ve H_2O (36).

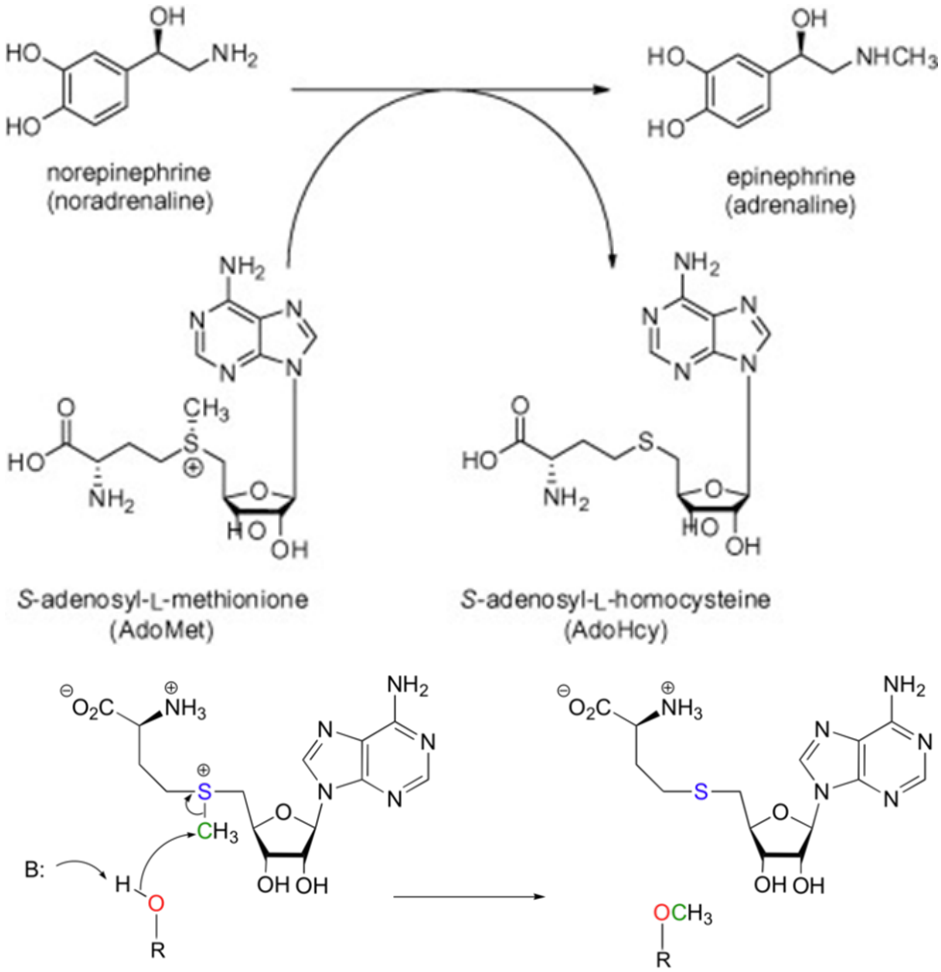


Şekil 16. Norepinefrinin biyosentezi için reaksiyon yolu

Askorbik asit elektron verici bir kofaktör görevindedir. Enzim askorbatı dehidroaskorbata oksitlediği zaman Cu^{2+} Cu^{+}'a indirgenir. Eklenen substrat hidroksillenir ve Cu^{+} Cu^{2+}'a yeniden oksitlenir. Bu gösteriyor ki hidroksilasyon sırasında proteine bağlı çoğu Cu^{2+} döngüsel redüksiyon ve oksidasyona uğrar (41).

2.6. Feniletanolamin N-Metiltransferaz (PNMT)

Feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT), esas olarak adrenal medullada bulunan ve norepinefrini (noradrenalini) epinefrine (adrenalin) dönüştüren bir enzimdir (42).



Şekil 17. Feniletanolamin N-metiltransferaz enzim mekanizması

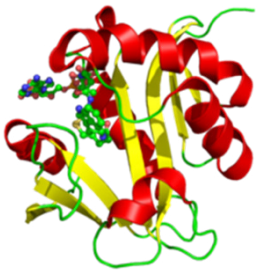
Feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT), norepinefrinin (noradrenalin) epinefrine (adrenalin) dönüşümünü katalize ederken, eş zamanlı olarak S-adenosil-L-metionin (AdoMet), S-adenosil-L-homosisteine (AdoHcy) dönüştürülür. Bu reaksiyon, katekolamin biyosentezindeki son adımı temsil eder (43).

Yapılan bazı çalışmalarda, hPNMT'deki metil transfer reaksiyon mekanizmasını araştırmak için üç kuantum kimyasal aktif bölge modeli kullanılmıştır (44,45). Tüm modeller, metil transfer reaksiyonunun bir S_N2 mekanizması yoluyla gerçekleştiğini doğrulamaktadır (43-45).

2.7. Serotonin N- Asetiltransferaz (Arilalkilamin N-Asetiltransferaz)

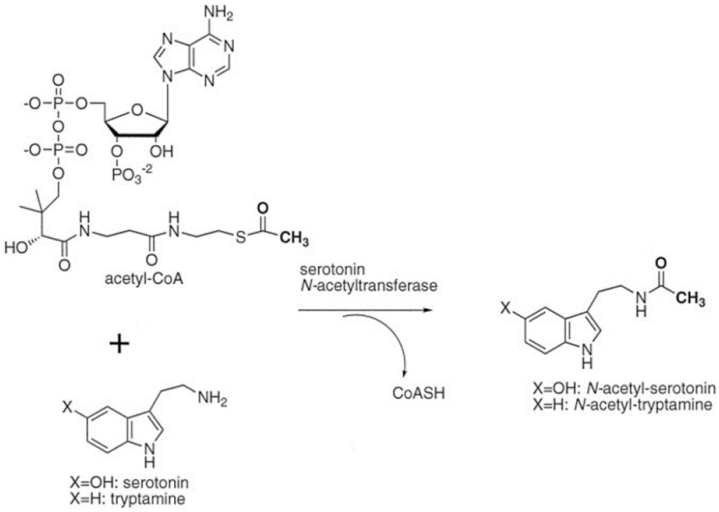
Serotonin N- asetiltransferaz (arilalkilamin N- asetiltransferaz, AANAT) ,melatonin biyosentezinde sondan bir önceki enzimdir. Bu enzim biyolojik olarak özellikle ilgi çekicidir çünkü aktivitesindeki büyük değişiklikler omurgalılarda dolaşımdaki melatonindeki büyük gece/gündüz ritmini tetikler (46).

AANAT, çoğu asetiltransferaz enzimleri olduğuna inanılan 150'den fazla protein içeren motif A / B süper ailesine ait olan 24 kDa proteinidir (47).



Şekil 18. Aralkilamin N-asetiltransferazın kristalografik yapısı. (48)

AANAT, serotonin (5-hidroksitriptamin) ve asetil-CoA'dan N -asetil-5-hidroksitriptamin üretimini kontrol ederek melatonin biyosentezini düzenler (Şekil 19). N -asetil-5-hidroksitriptaminin melatonine dönüşümü, nispeten sabit seviyelerde ifade edilen hidroksiindol- O- metiltransferaz tarafından katalize edilir. Bu aşamanın hızı, N -asetil-5-hidroksitriptamin mevcudiyeti ile düzenlenir (46).



Şekil 19. Serotonin N- asetiltransferaz enzimi tarafından katalize edilen enzim reaksiyonu (46)

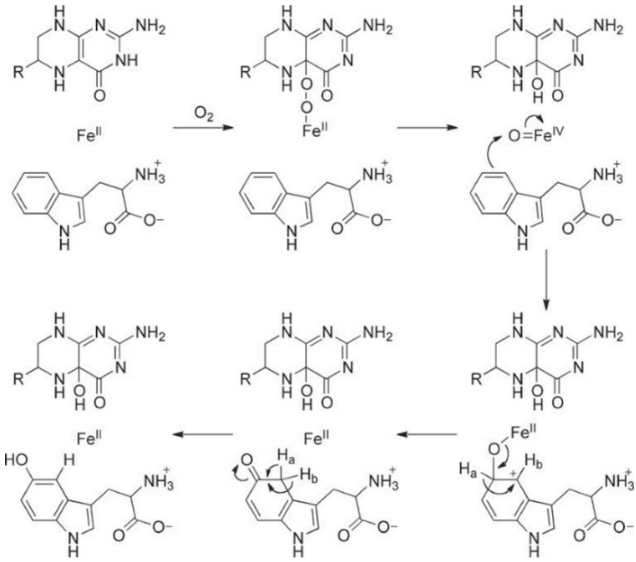
Aralkilamin N-asetiltransferaz tarafından katalize edilen birincil kimyasal reaksiyon, iki substrat, asetil-CoA ve serotonin kullanır. AANAT, Asetil-CoA'nın asetil grubunun serotoninin birincil aminine transferini katalize eder, böylece CoA ve N-asetilserotonin üretir.

AANAT, sıralı bir üçlü karmaşık mekanizmaya uyar. Substratlar, asetil-CoA'nın serbest enzime bağlanması ve ardından üçlü kompleksi oluşturmak için serotoninin bağlanması ile ardışık olarak (sıralı) bağlanır. Asetil grubunun transferi gerçekleştikten sonra, ürünler düzenli olarak önce N-asetil-serotonin ve son olarak CoA ile salınır (46).

2.8. Triptofan Hidroksilaz

Triptofan hidroksilaz (TPH), tirozin hidroksilaz (TH) ve fenilalanin hidroksilaz (PAH), aromatik amino asit hidroksilazların bir süper ailesinin üyeleridir ve önemli metabolik yolaklardaki anahtar adımları katalize eder (49).

Triptofan hidroksilaz, fenilalanin hidroksilaz ve tirozin hidroksilazı içeren, yakından ilişkili, pterine bağımlı aromatik amino asit hidroksilaz ailesinin bir üyesidir. Bu enzimlerin her biri, belirli bir aromatik amino asidin hidroksilasyonunu katalize eder, aktivite için demir ve diğer substratlar olarak tetrahidrobiopterin ve moleküler oksijene sahiptir. TRH' nin fizyolojik işlevi, 5-hidroksitriptofan oluşturmak için triptofanı hidroksile etmektir. Memeli metabolizmasında bu, nörotransmiter serotonin üretiminde hız sınırlayıcı süreçtir (50).



Şekil 20. Triptofanın hidroksillenmesi

Oksijen ekleme mekanizmasıyla ilgili olan pterine bağımlı hidroksilazların ortak bir özelliği, bir amino asidin hidroksilasyonu üzerine bir NIH kaymasının meydana gelmesidir. Böylece 5-H triptofan, TRH tarafından 4-H-5-hidroksitriptofana dönüştürülür (51-53).

Triptofan, tetrahidrobiopterin ve oksijen substratları, enzimin demirli formuna bağlanır. Oksijen başlangıçta aktif bölgedeki tetrahidropterin ile reaksiyona girerek bir peroksipterin oluşturur. Peroksipterinin oksijen-oksijen bağının heterolitik bölünmesi, bir ferryl okso türünün, gerçek hidroksile edici ara ürünün ve hidroksipterin ürününün oluşumuyla sonuçlanır. Aktifleştirilmiş oksijen türlerinin amino asit substratının aromatik halkasına saldırısı, daha sonra bir NIH kaymasına uğrayan bir katyon üretir. Bu türün yeniden aromatizasyonu daha sonra hidroksillenmiş amino asit ürününü üretir (50).

2.9. Hidroksi İndol O-Metiltransferaz (N-Asetilserotonin O-Metiltransferaz)

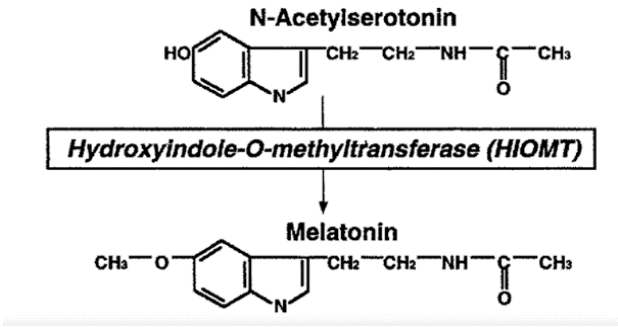
N-Asetilserotonin O-metiltransferaz (ASMT), nor-melatonin'i melatonine dönüştürerek triptofan metabolizması yolunda melatonin biyosentezindeki son reaksiyonu katalize eden bir enzimdir (54).

Enzim ayrıca 5-hidroksi-indoleasetatın 5-metoksi-indoleasetata (triptofan metabolizmasında ikinci bir reaksiyon) dönüşümünü katalize eder (55).

Triptofan metabolizması yolunda, n-asetilserotonin o-metiltransferaz iki ayrı reaksiyonu katalize eder. İlk reaksiyon da N-asetil-serotoninin N-asetil-5-metoksi-triptamine reaksiyonudur. S-adenosil-L-metiyonin, substrat olarak kullanılır ve S-adenosil-L-homosisteine dönüştürülür (56).

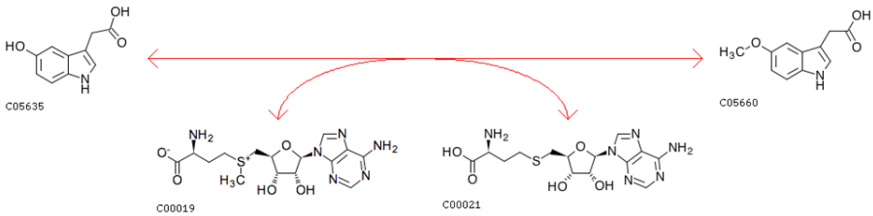
Triptofan metabolizma yolunda N-Asetilserotonin O-metiltransferaz tarafından katalize edilen ikinci reaksiyon şudur: S-Adenosil-L-metiyonin + 5-Hidroksiindoleasetat ↔ S-Adenosil-L-homosistein + 5-Metoksiindoleasetat (57).

1958'de Lerner ve arkadaşları (58) melatonin, N asetil-5-metoksitriptamini izole ettiler ve bunu epifiz bezinin aktif cilt rengini açan bileşen olarak tanımladılar. Axelrod ve arkadaşları daha sonra melatonin biyosentezinin serotonin N-asetiltransferaz (NAT) ile serotoninin N asetilasyonunu (59) ve ardından 5-hidroksi kısmının hidroksiindol-O-metil-transferaz (HIOMT) ile metilasyonunu (60) içerdiğini gösterdi. (Şekil 21)



Şekil 21. Melatonin sentezi.

Serotonin, N-asetilserotonin üretmek için serotonin N-asetiltransferaz (NAT) ile asetillenir. N-asetilserotonin daha sonra melatonin oluşturmak için hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) ile metillenir.



Şekil 22. Hidroksiindol-O-metiltransferaz reaksiyonu (57)

S-adenosilmetiyoninin önce HIOMT'ye bağlanması zorunludur, bu da N-asetilserotonin'in katalitik bölgede bağlanmasına izin veren konformasyonel değişikliklere neden olur, daha sonra metil transferi gerçekleşir ve ürünler yine sıralı bir şekilde enzimi terk eder (61).

3. Sonuç ve Öneriler

Sinir sistemi ya da sinir ağı, içsel ve dışsal çevrenin algılanmasını sağlayan, bilgi oluşturan ve oluşturulan bilgiyi işleyen, vücut içerisindeki hücreler ağı sayesinde sinyallerin farklı bölgelere iletimini sağlayan, organların ve kasların aktivitelerini düzenleyen bir organ sistemi olduğundan dolayı dikkatleri üstüne çekmiştir ve birçok makalenin konusu olmuştur. Bu bağlamda Sinir sisteminde görev alan enzimler üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam edilmektedir. Bu çalışmada ise sinir sisteminde görev alan ve önemli olduğunu düşündüğümüz asetilkolinesteraz aspartoasilaz, tirozin hidroksilaz, aromatik L-amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz), dopamin beta- hidroksilaz,

feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT), serotonin N-asetiltransferaz (arilalkilamin N-asetiltransferaz), triptofan hidroksilaz, hidroksi indol o-metiltransferaz (N-asetilserotonin o-metiltransferaz) enzimlerini ve etki mekanizmalarını derledik.

Canlı organizmalar için önemli bir sistem olan sinir sisteminin çalışmasında görev alan ve literatürde tanımlaması yapılmış birçok enzim bu çalışma kapsamında bir araya getirilerek etki mekanizmaları ortaya konulmuştur. Konuyla ilgilenen bilim insanlarına yeni çalışmalar yapmaları adına ışık tutacağını düşünüyoruz.

Kaynakça

1. Kıss, J.B., Vizi, E.S., (2001). Nitric Oxide: A Novel Link Between Synaptic and Nonsynaptic Transmission Trends Neuroscience, Trends in Neuro Science, 24, 211-215.

2. Paul A.Velletri, WalterLovenberg (1987), Advances in Clinical Chemistry. 26, 79-155

3. Jahnke, S., Memmesheimer, R. M., & Timme, M. (2014). Oscillation-induced signal transmission and gating in neural circuits. PLoS computational biology, 10(12), e1003940.

4. Bayrak, B.K., (2008). Sinir Hücrelerinde İletim ve Bunun Öğrenme Sürecine Etkisi, Selçuk Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi, 25, 101-113.

5. Uğurlu, E. , (2012) , Karbonik Anhidrazın İnhibisyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

6. Bear, M.F., Connors, B.W., Paradıso, M.A., (2006). Neuroscience, 3rd ed., Lippincott Williams and Wilkins, USA.

7. Noyan, A. (1988). Fizyoloji, 8. Baskı, Meteksan Yayınları, Ankara, 1157.

8. Miller AD, Zachary JF. (2017). Nervous System. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 805–907

9. Shirinzadeh H., Dilek E., Alım Z. (2022). Evaluation of naphthalenylmethylen hydrazine derivatives as potent inhibitors on, antiatherogenic enzymes, paraoxonase I and acetylcholinesterase activities

ChemistrySelect, 7, Article e202104489

10. Koçancı F.G. and Aslım, B. (2016). Structure and Functions of Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Plants, Manas Journal of Agriculture and Life Science, 6(1), 19-35,

11. Sussman JL, Harel M, Frolow F, Varon L, Toker L, Futerman AH, and Silman I, C. (1988) J. Mol. Biol. 203, 821-823.

12. Schumacher M, Camp S, Maulet Y, Newton M, MacPhee-Quigley K,Taylor SS, Friedmann T, Taylor P, (1986). Nature 319, 407-9

13. Mesulam M.M., Guillozet A., Shaw P., Levey A., Duysen E.G., Lockridge O. (2002). Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. Neuroscience 110, 627-639.

14. Darvesh, S., Hopkins, D.A.,Geula, C., (2003). Neurobiology of butyrylcholinesterase. Nature Reviews Neuroscience, 4 (2), 131-138.

15. Soreq K., Zakut H. (1993). Human cholinesterase and anti-cholinesterase. Academic Press. Newyork.

16. Greig N., Utsuki T., Ingram D., et al. (2005). Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augmants learning and lowers Alzheimer‟s β- amiloid peptide in rodent. PNAS 102, 17213-17218.

17. Çokuğraş, A. N., (2005). The Effects of Indole -3-acetic acid on Human and Horse Serum Butyrylcholinesterase. Chemicobiological Interactions. 157-158 (16): 375–378

18. Kutty, K.M., Annanpurna, V., Prabhakaran, V., (1989). Pseudocholinesterase: A protein with functions unrelated to its name. Biochemical Society Transactions, 7, 555-556

19. Madhavarao C.N., Chinopoulos C., Chandrasekaran K., Namboodiri M.A.A. (2003) Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. Journal of Neur. Chem ,86(4), 824-835

20. Eduard Bitto, Craig A. Bingman, Gary E. Wesenberg, Jason G. McCoy, George N. Phillips. (2007). Structure of aspartoacylase, the brain enzyme impaired in Canavan disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 104 (2) 456-461

21. Le Coq J, Pavlovsky A, Malik R, Sanishvili R, Xu C, Viola RE. (2008). Examination of the mechanism of human brain aspartoacylase through the binding of an intermediate analogue. Biochemistry. 47(11):3484-3492.

22. Nagatsu T. (1995). Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology. Essays Biochem.30:15-35. PMID: 8822146.

23. Seymour Kaufman (1995). Tyrosine Hydroxylase. Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology.

24. S. Colette Daubner, Tiffany Le, Shanzhi Wang. (2011). Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. Arch Biochem Biophys. 508(1): 1–12.

25. Kent E. Vrana , Stephen J. Walker , Paul Rucker , Xuan Liu. (1994). A Carboxyl Terminal Leucine Zipper Is Required for Tyrosine Hydroxylase Tetramer Formation. Journal of Neurochemistry , 63(6), 2014-2020

26. Eser, B.E., et al., (2007). Direct spectroscopic evidence for a high-spin Fe(IV) intermediate in tyrosine hydroxylase. J Am Chem Soc. 129, 11334-5.

27. Hillas, P.J., Fitzpatrick, P.F., (1996). A mechanism for hydroxylation by tyrosine hydroxylase based on partitioning of substituted phenylalanines. Biochemistry. 35, 6969-75.

28. Bailey, S.W., Ayling, J.E., (1978). Separation and properties of the 6- diastereoisomers of l-erythro-tetrahydrobiopterin and their reactivities with phenylalanine hydroxylase. J Biol Chem. 253, 1598-605

29. Ichinose H., Kurosawa Y., Titani K., Fujita K. and Nagatsu T. (1989) Isolation and characterization of a cDNA clone encoding human aromatic L-amino acid decarboxylase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 164, 1024-1030.

30. Nasrin S., Ichinose H. and Nagatsu T. (1992) Comparison of characteristics of bovine aromatic L-amino-acid decarboxylase with human enzyme. Biochim. Biophys. Acta 1118, 318-322.

31. George Francis Gray Allen.(2010), The neurochemical consequences of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. , Department of Molecular Neuroscience .

32. Burkhard P, Dominici P, Borri-Voltattorni C, Jansonius JN, Malashkevich VN (2001). “Structural insight into Parkinson’s disease treatment from drug-inhibited DOPA decarboxylase”. Nature Structural Biology. 8 (11): 963–7.

33. Ishii S., Mizuguchi H., Nishino J., Hayashi H. and Kagamiyama H. (1996) Functionally important residues of aromatic L-amino acid decarboxylase probed by sequence alignment and site-directed mutagenesis. J. Biochem. (Tokyo). 120, 369-376.

34. Wen Y, Wang J, Zhang Q, Chen Y, Bao X. (2020). The genetic and clinical characteristics of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in mainland China. J Hum Genet. 65(9):759-769.

35. Bertoldi M (2014). Mammalian Dopa decarboxylase: structure, catalytic activity and inhibition. Archives of Biochemistry and Biophysics. 546: 1–7.

36. Eugene Gonzalez-Lopez, Kent E. Vrana. (2020). Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease. Journal of Neurochemistry. 152 (2), 157-181

37. Rush RA, Geffen LB (1980). Dopamine beta-hydroxylase in health and disease. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 12 (3): 241–77.

38- Reedy B.J., Blackburn N.J. J. Am. Chem. Soc. 116, (1994), 192- 1931.

39. Slama P., Jabre F., Tron T., Réglier M. (2001). Dopamine β-hydroxylase inactivation generates a protein-bound quinone derivative. Febbs Letters.(491,1-2) , 55-58

40. Brenner M.C., and Klinman J.P. (1989). Correlation of copper valency with product formation in single turnovers of dopamine beta-monooxygenase. Biochemistry. 28(11), 4664 - 4670.

41. Kaufman S., Bridgers W.F., Baron J. (2014), The Mechanism of Action of Dopamine B-Hydroxylase, Advences İn Chemistry ;American Chemical Society, January 1 1968

42.Goldstein M., Fuxe K., Hökfelt T. (1972). Characterization and tissue localization of catecholamine synthesizing enzymes. Pharmacol Rev. b24(2):293-309. PMID: 4564603.

43. Qian Wu, Michael J. McLeish. (2013). Kinetic and pH studies on human phenylethanolamine N-methyltransferase. Archives of Biochemistry and Biophysics, 539, 1-8

44. Georgieva P., Wu Q., McLeish M.J., Himo F. (2009). BBA–Proteins Proteomics 1794, 1831–1837.

45. Hou Q.Q., Wang J.H., Gao J., Liu Y.J., Liu C.B. (2012). Biochim. Biophys. Acta 1824 533–541

46. Jacqueline De Angelis, Jonathan Gastel, David C. Klein, Philip A. Cole. (1998). Kinetic Analysis of the Catalytic Mechanism of Serotonin N-Acetyltransferase. JBC, Enzymology| Volume 273, Issue 5, P3045-3050.

47. Klein DC, Coon SL, Roseboom PH, et al. (1997). The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. Recent Prog Horm Res. 52:307-57; discussion 357-8. PMID: 9238858.

48. Eva Wolf, Jacqueline De Angelis, Ehab M Khalil, Philip A Cole, Stephen K Burley. (2002). X-ray crystallographic studies of serotonin N-acetyltransferase catalysis and inhibition. Journal of Molecular Biology, 317(2), 215-224

49. McKinney J, Teigen K, Frøystein NA, Salaün C, Knappskog PM, Haavik J, Martínez A (2001). Conformation of the substrate and pterin cofactor

bound to human tryptophan hydroxylase. Important role of Phe313 in substrate specificity (PDF). Biochemistry. 40 (51): 15591–601.

50. Graham R. Moran, Agnes Derecskei-Kovacs, Patrick J. Hillas, and Paul F. Fitzpatrick. (2000). On the Catalytic Mechanism of Tryptophan Hydroxylase. Journal of the American Chemical Society, 122, Number 19

51. Guroff, G., Levitt, M., Daly, J., Udenfriend, S. (1966). Biochem. Biophys. Res. Commun., 25, 253-259.

52. Daly, J.; Levitt, M.; Guroff, G.; Udenfriend, S. (1968). Arch. Biochem. Biophys., 126, 593-598.

53. Renson, J. D.; Daly, J.; Weissbach, H.; Witkop, B.; Udenfriend, S. (1966). Biochem. Biophys. Res. Commun., 25, 504-513.

54. Azam SS, Abbasi SW. (2013). Molecular docking studies for the identification of novel melatoninergic inhibitors for acetylserotonin-O-methyltransferase using different docking routines. Theor Biol Med Model. 24;10:63.

55. Kanehisa M, Goto S, Hattori M, et al. (2006). From genomics to chemical genomics: new developments in KEGG. Nucleic Acids Res.;34:D354–D357.

56. Ron Caspi, Hartmut Foerster, Carol A. et al. (2006). MetaCyc: a multiorganism database of metabolic pathways and enzymes. Nucleic Acids Research, Volume 34(1), D511–D516

57. Cardinali DP, Pévet P. (1998). Basic aspects of melatonin action. Sleep Med Rev; 2:175-190

58.. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J. Am. Chem. Soc. 80:2587

59. Weissbach H, Redfield BC, Axelrod J. (1960). Biosynthesis of melatonin: enzymic conversion of serotonin to N-acetylserotonin. Biochim. Biophys. Acta 43: 352–53

60. Axelrod J, Weissbach H. (1961). Purification and properties of hydroxyindole-Omethyltransferase. J. Biol. Chem. 236:211–13.

61. Morton, D. J., Forbes, H. J. (1989). Probable mechanism of catalysis of pineal gland hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) from rainbow trout (Salmo gairdneri). Journal of Neural Transmission, 75(1), 65–71.

BÖLÜM III

AKUT SOLUNUM YOLU ENFEKSIYONLARI VE ANTIBIYOTIK DIRENCI

Acute Respiratory Infections and Antibiotic Resistance

Tutku TUNÇ[1] & Yasin ELMAS[2]

[1](Dr. Öğretim Üyesi), tutkutunc58@hotmail.com
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-8274-9386

[2](Eczacı) yasinelmasssss@gmail.com
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
ORCID: 0009-0004-1567-606X

1. Giriş

Akut solunum yolu enfeksiyonları dünya çapında yaygındır ve birçok ülkede önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etkenler %80-90 oranında virüslerdir (SSV, rhinovirus, parainfluenza, influenza, adenovirüs). Etken olan bakteriler arasında ise en sık izole edilenler; *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae ve Bordetella pertussis*'tir (1).

Solunum yolu enfeksiyonları (SYE) birçok farklı mikroorganizma grubu ile hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı olarak gelişebilir. Faktör yelpazesi geniş olan bu SYE'lerin virüslerle ortaya çıkanları çocuk ve ileri yaşlarda daha çok karşımıza çıkmakta olup, çoğunlukla toplum kaynaklıdır (2).

Antibiyotikler 20. Yüzyılın başlarında sağlık hizmetlerine ve klinik uygulamaya girişlerinden bu yana, tıpta devrim yaratmıştır (3). Bu ilaçlara karşı bakterilerin çok çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmesi ise büyük endişe vermektedir. Antibiyotik direncindeki artışla birlikte, yaşlılar da dahil olmak

üzere tüm popülasyonlarda solunum yolu hastalıklarının çözülmesi, küresel bir sağlık endişesi olmaya devam edecektir (4).

Antimikrobiyal özelliklere sahip moleküller, çeşitli mikroplar tarafından insanlık bunların bakteriyel enfeksiyonları önleme ve tedavi etmedeki yararlarını fark etmeden önce uzun zaman önce var olmuşlardır. Bu nedenle, bakteriler antibiyotiklere maruz kalmış, ancak genellikle sadece antibiyotik üreten organizmaların yakın çevresinde mikro ölçekte maruz kalmıştır. Yirminci yüzyılda, öncelikle doğal olarak üretilen antibiyotik moleküllerinin sentetik türevleri olmak üzere, antibiyotiklerin toplu üretimine başladık, ancak tamamen sentetik bileşikler de ürettik. Sonuç olarak, tüm bakteriyel topluluklar, hızlı direnç gelişimine yol açan benzersiz antibiyotik seçim baskılarına maruz kalmıştır. Bu durum da günümüzde birçok patojenin neden olduğu enfeksiyonlarda karşılaştığımız direnç sorununa neden oldu (4).

2. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut solunum yolu enfeksiyonları) dünya genelinde akut hastalıkların önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) çok yaygın olmakla birlikte nadiren yaşamı tehdit ederken, alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) pnömoni ve bronşiolit gibi daha ciddi hastalıklardan sorumludur ve her yıl solunum yolu hastalıklarının neden olduğu yaklaşık 4 milyon ölüme katkıda bulunan başlıca etmenlerdir. Bu ölümlerin çoğu gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda, özellikle de Afrika ve Güneydoğu Asya'da yaşayanlarda meydana gelmektedir. Ölümcül bir solunum yolu enfeksiyonu geliştirme riski en yüksek olan popülasyonlar çok küçük yaştakiler, yaşlılar ve bağışıklık sistemi baskılanmış olanlardır. ASYE'leri oluşturan farklı sendromların klinik belirtilerindeki örtüşmeler, kesin bakteriyolojik veya viral etiyolojinin belirlenmesindeki zorluklar ve kızamık dahil olmak üzere birden fazla patojenle eş zamanlı enfeksiyonun sık görülmesi, sendroma özgü veya patojene özgü hastalık yükünün tahmin edilmesini özellikle zorlaştırmaktadır (2).

Yapılan toplum tarama çalışmalarında tanımlanan bütün hastalıkların yaklaşık %35-80'ini, sağlık kurumlarına yapılan başvuruların %20-60'ını, 0-5 yaş aralığındaki çocuklarda görülen bütün hastalıkların yaklaşık olarak %50'sini, 5-12 yaş aralığındaki çocuklarda görülen bütün hastalıkların ise yaklaşık olarak %30'unu akut solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır (6).

Düşük sosyoekonomik durum (kalabalık nüfus, beslenme yetersizliği), sigara dumanına maruziyet, doğuştan kalp ve akciğer hastalıklarına sahip olma

ve immün yetmezlik gibi bazı etmenler akut solunum yolu enfeksiyonu sıklığını artırmaktadır (1).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma sıklığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer olmasına rağmen gelişmiş ülkelerin aksine gelişmekte olan ülkelerde akut solunum yolu enfeksiyonları tehlikeli ve ölümcül bir hastalık özelliği kazanabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde 0-5 yaş aralığındaki çocuklarda ölüm nedenlerinin %20'sini akut alt solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. Türkiye'de ise 14 yaşın altındaki çocuklarda ölüm nedenlerinin ikinci sırasında akut solunum yolu enfeksiyonları bulunmaktadır (7).

Pnömoni de dahil olmak üzere akut solunum yolu enfeksiyonları (SYE), 65 yaş ve üstü erişkinlerde önemli bir hastalık yükü oluşturur. Küresel Hastalık Yükü (KHY), Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışması'na göre, alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaşlı erişkinlerde 1,2 milyon ölüme ve 13,5 milyon engellilikle sonuçlanan yaşam süresine neden olduğunu tahmin edilmektedir (8,9).

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarını içeren akut solunum yolu enfeksiyonları (SYE), yetişkinler arasında antibiyotik reçetesinin en yaygın nedenidir. Birleşik Krallık›ta, 587 genel muayenehaneden alınan sekiz milyondan fazla hasta kaydının incelenmesi, üst solunum yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) oral antibiyotik reçetelerinin yaklaşık %31›ini ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) oral antibiyotik reçetelerinin yaklaşık %19›unu oluşturduğunu göstermiştir (10,11).

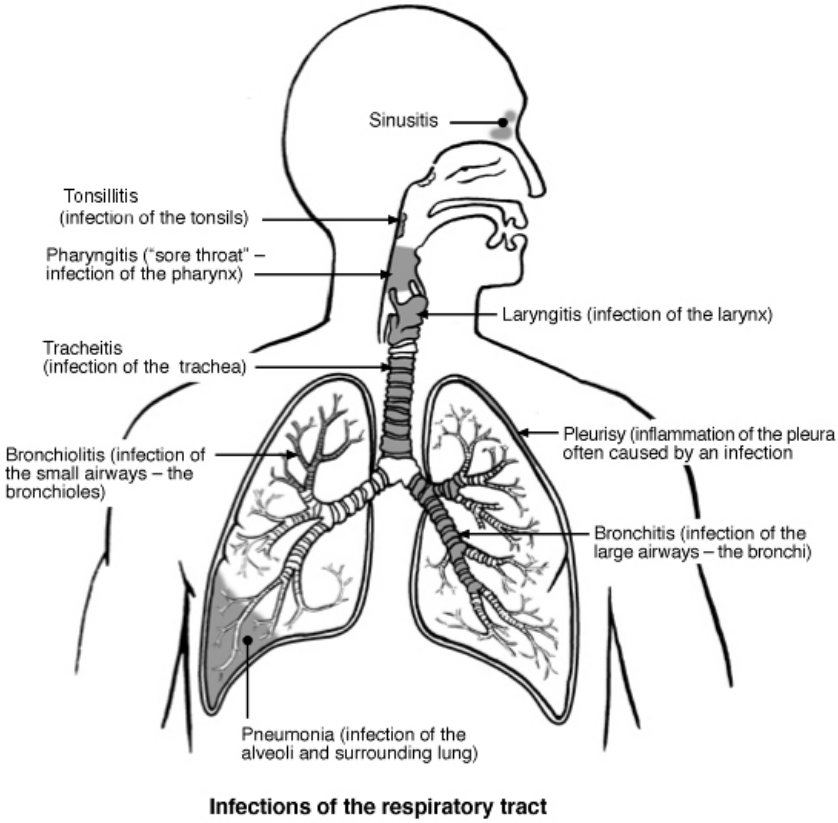
2.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (ÜSYE)

Üst solunum yolu enfeksiyonları, özellikle çocuk hastalarda kliniklere en sık başvuru sebeplerindendir. ÜSYE vakalarının çoğu viral veya bakteriyel kaynaklıdır. ÜSYE olguları burun akıntısı veya tıkalı burun, hapşırma, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı, ateş, halsizlik, vücut ağrıları gibi çok çeşitli belirtilerle kendini gösterebilir ve özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik etmesiyle mortal seyredebilir (12).

Üst solunum yolları denilince başta burun, paranazal sinüsler, nazofarenks, orofarinks ve larenks olmak üzere baş boyun bölgesindeki ve göğüs kafesinin yukarısındaki anatomik yapılar akla gelir. Üst solunum yollarının viral enfeksiyonları veya diğer ismiyle soğuk algınlığı (rinit, nezle) insanlarda en sık görülen solunum yolu rahatsızlıklarıdır. Çocuklarda yılda ortalama 6-10 kez, erişkinlerde ise yılda ortalama 2-4 kez ortaya çıkan üst solunum yolu hastalıkları

(ÜSYE) genellikle kendi başına kısıtlar ve bazen de komplikasyonlara neden olur. Komşu solunum yolunun benzer mukozalarını tuttuklarından dolayı bu enfeksiyonların bulgu ve belirtileri de ortak özellikleri paylaşırlar. Öksürük, burun ve boğaz akıntısı ve boğaz ağrısı, düşük ateş ortaya çıkar ve enfeksiyon bazen aynı zamanda birden fazla anatomik bölgeyi de etkileyebilir (13,14).

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının bir kısmı bakteriyel kaynaklıdır. En sık görülen bakteriyel etken grup A streptokoklardır (GAS). GAS kaynaklı üst solunum yolu enfeksiyonları olgularında süpüratif ve non-süpüratif komplikasyonlar meydana gelebilir, bu nedenle etkenin doğru ve hızlı bir şekilde belirlenmesi ve tedavinin zamanında başlanması önemlidir. Uygun örnek alımı yapılmış ÜSYE vakalarında boğaz kültürü altın standart yöntem olsa da sonuç almak zaman alabilir. Bu nedenle, bu vakalarda hızlı strep A testi ile GAS›ların özgü antijenleri tespit edilebilir (15).



Şekil 1. Solunum yolu enfeksiyonları (16).

Çizelge 1. Yaygın solunum yolu enfeksiyonları ajanları (17).

Klinik Hastalık	Bakteri	Virüs	Mantar	Diğer
Soğuk Algınlığı	Nadir	Rinovirüs Coronavirüs Parainfluenza virüsleri Adenovirüs Solunum sinsityal virüs İnfluenza virüsü	Nadir	Nadir
Farenjit	Grup A streptokok *Corynebacterium diphtheriae* *Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma pneumoniae* *Mycoplasma hominis* (Tip 1) Karışık Anaeroblar	Koksaki virüsü İnfluenza virüsü Rinovirüs Coronavirüs Parainfluenza virüsleri Epstein-Barr virüs Herpes simplex virüsü	*Candida albicans*	Nadir
Bronşit	*Haemophilus influenzae* Tip B *Corynebacterium diphtheriae* *Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*	Solunum sinsityal virüs Parainfluenza virüsü Adenovirüs Herpes simplex virüsü	Nadir	Nadir
Pnömoni	*Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* *Mycoplasma pneumoniae* *Legionella* spp Anaerob Bakteri *Mycobacterium tuberculosis ve diğer Mycoplasma* spp *Coxiella burnetii* *Chlamydia psittaci* *Chlamydia trachomatis* *Chlamydia pneumoniae*	Adenovirüs Parainflunza virüsleri Solunum sinsityal virüs İnfluenza virüsü Varisella zoster virüs Kızamık virüsü Sitomegalovirüs Herpes simplex virüsü Hantavirüs	*Histoplasmat capsulatum* *Blastomyces dermitidis* *Paracoccidioides brasiliensis* *Coccidioides immitis* *Candida albicans* *Filobasidiella (Cryptococcus) neoformans* *Aspergillus fumigatus* ve diğer *Aspergillus spp*	*Pneumocystis carinii*

2.1.1. Soğuk Algınlığı (nezle)

Rinit, nezle veya soğuk algınlığı, özellikle kış aylarında çok sık görülen ve aynı zamanda solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülen hastalığıdır. Bu hastalık, özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde daha sık görülmektedir. Soğuk algınlığı, burun ve boğazda meydana gelen enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkan viral bir enfeksiyondur. 100'den fazla serotipe sahip rinovirüsler, yetişkinlerde soğuk algınlığının yaklaşık %25'ine neden olan en yaygın patojenlerdir (18).

Genellikle burun akıntısı ve tıkanıklığı, hapşırma, boğaz ağrısı ve öksürük gibi klasik semptomlar ortaya çıkar. Miyalji ve baş ağrısı da mevcut olabilir. Ateş nadirdir. Semptomların süresi ve viral saçılma, patojene ve hastanın yaşına göre değişir. Komplikasyonlar genellikle nadirdir, ancak bunu sinüzit ve orta kulak iltihabı takip edebilir. Bu belirtiler, genellikle 7-10 gün içinde kendiliğinden iyileşse de bazen daha uzun sürebilir. Semptomları hafifletmek için dekonjestanlar, ateş düşürücüler, sıvılar ve yatak istirahati genellikle yeterlidir. İyi el yıkama ile birlikte başkalarına bulaştırmamak için bazı faaliyetlerin kısıtlanması, hastalığın yayılmasını önlemek için en iyi önlemlerdir (19).

Soğuk algınlığı, genellikle hava yoluyla bulaşır. Bu nedenle, enfekte kişilerin hapşırması veya öksürmesi sonucu havada bulunan virüsler, sağlıklı kişilerin solunum yoluyla vücuda girebilir. Bunun yanı sıra, virüslerin el teması yoluyla da bulaşması mümkündür. Soğuk algınlığı teşhisi, genellikle hastalığın belirtilerine dayanarak konulur. Ancak, bazen benzer belirtilere sahip başka bir enfeksiyon olan grip ile karıştırılabilir. Grip, soğuk algınlığından daha ciddi bir hastalıktır ve daha yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı ve kas ağrıları gibi belirtilere neden olabilir. Bu nedenle, grip teşhisi için daha fazla test yapılması gerekebilir. Soğuk algınlığı için spesifik bir tedavi ve soğuk algınlığı profilaksisi için ticari olarak temin edilebilen bir aşı yoktur (20).

2.1.2. Grip

Grip, influenza virüsüne bağlı bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık soğuk ve kuru iklimlerde ve genellikle kış aylarında yaygın olarak görülür. Grip, genellikle ani başlangıçlı ateş, miyalji, titreme, baş ağrısı, kırgınlık, iştahsızlık gibi sistemik semptomlarla başlar. Burun akıntısı, boğaz ağrısı ve kuru öksürük genellikle başlangıçta olmasına rağmen sistemik semptomlar daha ön plandadır. Çocuklar, bağışıklık sistemi zayıflamış olanlar ve özellikle yaşlılar, grip komplikasyonları nedeniyle ciddi hastalık riski altındadır. Grip hastalığı, kişiden kişiye birincil olarak öksürük veya hapşırma ile solunum yolu damlacıkları yoluyla bulaşır (21,22).

Grip, her yıl dünya genelinde birçok insanı etkilemekle birlikte grip salgınları, ekonomik kayıplara, iş gücü kayıplarına ve hatta ölümlere neden olabilir. Bu nedenle, grip salgınlarından korunmak için aşılar ve diğer koruyucu önlemler alınmalıdır. Grip virüsü hızla mutasyona uğrayabildiği için ve her yıl yeni bir aşı geliştirilmesi gerekebilir. Grip, halk sağlığı açısından oldukça önemli bir konudur ve dünya genelinde bilim insanları, sağlık uzmanları ve hükümetler, grip salgınlarından korunmak için çalışmalar yürütmektedir. Son yıllarda, COVID-19 salgını gibi diğer enfeksiyon hastalıkları da dikkatleri bu konu üzerine çekmiştir ve grip salgınlarına karşı koruyucu önlemler, bu tür hastalıkların yayılmasını da önleyebilir (23,24).

2.1.3. Orta Kulak İltihabı (otit)

Orta kulak iltihabı, kulakta bulunan ve ses dalgalarının alınmasını sağlayan kulak zarının arkasında bulunan hava dolu bir boşluğun iltihaplanmasıdır. Orta kulak iltihabına neden olan en yaygın bakteriler *Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae* ve β-laktamaz üreten *Moraxella catarrhalis'*tir. Orta kulak iltihabı, genellikle küçük çocuklarda daha sık görülür. İlk şikâyet genellikle sürekli şiddetli kulak ağrısı (bebeklerde ağlama), ateş ve kusma ile beraber ortaya çıkar. Orta kulak iltihabı, sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu enfeksiyonlar, burun ve boğazda oluşan virüs veya bakterilerin orta kulağa geçmesi ile iltihaplanmaya sebep olur. Diğer nedenler olarak ise sinüzit, alerjiler, hava değişiklikleri, yüksek irtifa ve sigara dumanı da gösterilebilir (17).

Orta kulak iltihabının belirtileri arasında kulak ağrısı, kulakta dolgunluk hissi, işitme kaybı, ateş ve bazen kulaktan akıntı da yer alır. Orta kulak iltihabı tedavisinde etkili ve tercih edilen bir antibiyotik olarak amoksisilin kullanılır. Bazı toplumlarda β-laktamaz üreten *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* sorun yaratabilir, bu nedenle birçok doktor amoksisilin-klavulanat kombinasyonunu kullanır. Fakat, bazı durumlarda, kulakta oluşan sıvıların dışarıya akıtılması için tüpler takılması gibi cerrahi müdahaleler gerekebilir. Orta kulak iltihabının teşhisi için kulak içinde görüntüleme testleri ve işitme testleri gibi çeşitli testler kullanılır. Erken teşhis ve tedavi de olası komplikasyonların önlenmesinde önemlidir (25,26).

2.1.4. Sinüzit

Sinüzit, paranazal sinüslerin bir veya daha fazlasının akut iltihabi bir durumudur. Bu rahatsızlıkta enfeksiyon önemli bir rol oynar. Sinüzit genellikle üst solunum yolları ile sürekli olan ve iletişim halinde olan paranazal

sinüslerin diğer solunum yolu bölgelerinin enfeksiyonlarından kaynaklanır. Sinüs boşlukları, burun içindeki kemiklerde bulunan ve içi hava ile dolu boşluklardır. Bu boşluklar, burun deliklerine açılan dar kanallarla bağlantılıdır. Normal şartlarda bu boşluklar hava ile dolar ve mukus, bu kanallar aracılığıyla dışarıya atılır. Ancak, sinüzit oluştuğunda, bu kanallar tıkanabilir ve mukus sinüslerde birikir. Bu birikme, bakteri veya virüslerin büyümesi için uygun bir ortam oluşturur ve sonuçta sinüzitin semptomları ortaya çıkar. Akut sinüzitten sorumlu en yaygın bakteriyel etkenler *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis*'tir. *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes,* gram-negatif bakteriler ve anaeroblar da dahil olmak üzere diğer bazı mikroorganizmalar da tespit edilmiştir (26).

Sinüzit, akut veya kronik olarak seyredebilir. Akut sinüzit genellikle bir soğuk algınlığı sonrasında meydana gelir ve 2-4 hafta sürer. Kronik sinüzit ise yaklaşık olarak 12 haftadan uzun süren semptomlara sahiptir. Semptomlar, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı, yüz ağrısı veya basıncı, öksürük, yorgunluk ve hatta diş ağrısı gibi çeşitli belirtilerle kendini gösterir. Sinüzit tedavisi, sinüzitin tipine ve nedenine ve semptomların şiddetine bağlı olarak değişebilir. Akut sinüzit genellikle kendi kendine geçer, fakat semptomların hafifletilmesi için ağrı kesiciler veya burun spreyleri kullanılabilir. Kronik sinüzit ise, antibiyotikler, burun spreyleri, alerji ilaçları veya hatta ameliyat gibi daha agresif tedaviler gerektirebilir. Sinüzit, günlük yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, semptomları hafifletmek için erken teşhis ve uygun tedavi önemlidir. Ayrıca, soğuk algınlığı gibi diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi, sinüzit riskini azaltmada yardımcı olabilir (28,29).

2.1.5. Farenjit

Farenjit, ağız boşluğu ve burun arasında bulunan farenks adı verilen bölgenin enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Farenks gırtlakla bağlantılı bir bölgedir. Farenjit genellikle viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile sigara içme gibi enfeksiyon olmayan etmenlere bağlıdır. Bu enfeksiyonlar solunum yoluyla veya doğrudan temas yoluyla da bulaşabilir. Soğuk algınlığında olduğu gibi, farenjitte de viral patojenlerin nazofarinks ve ağız boşluğunun mukozal hücrelerine saldırdığı görünmektedir. Bu durum mukozal zarların ve bademciklerin ödem ve hiperemisine yol açar. Farenjit genellikle kızarmış, ağrılı veya "kaşınan" bir boğaz ile kendini gösterir. Bazı hastalarda ayrıca bademciklerde şişme veya kızarıklık da görülebilir. Patojene bağlı olarak ateş ve halsizlik, kas ağrısı veya baş ağrısı gibi sistemik belirtiler de ortaya çıkabilir. Bakteriyel farenjitte yutma güçlüğü görülebilir (15).

Viral farenjit için semptomatik tedavi önerilmektedir, yani ağrı kesiciler ve ateş düşürücüler gibi semptomları azaltmaya yönelik ilaçlar verilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise organizmaya göre değişkenlik gösterecek şekilde antibiyotikler kullanılabilir. Bununla birlikte, farenjitlerin çoğu zaman viral kökenli olduğu ve antibiyotiklere direnç geliştirme riski taşıdığı için, doktorun tavsiyeleri doğrultusunda tedavi edilmelidir. Farenjitin önlenebilmesi için ellerin sık sık yıkanması, enfeksiyonlu kişilerden uzak durulması, sağlıklı beslenme ve yeterli uyku gibi temel hijyen kurallarına uyulması önerilir. Ayrıca, tütün ürünlerinden uzak durulması, alkollü içeceklerin azaltılması ve stresin azaltılması da sağlıklı bir boğaz ve bağışıklık sistemi için önemlidir (30).

2.1.6. Larenjit

Larenjit, gırtlak adıyla bilinen larinks adı verilen solunum yollarının bir bölümünün inflamasyonudur. Larinks ses tellerini, havayollarını ve yutma işlemini düzenleyen kasları içerir. Larenjit, sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunun (ÜSYE) bir parçası olarak ortaya çıkar. Virüsler, bakteriler veya alerjenlere maruz kalma sebebiyle enfeksiyona neden olan maddeler, bu inflamasyonu tetikleyebilir. Larenjit boğaz ağrısı, öksürük, boğuk veya kısık ses, nefes darlığı, yutma güçlüğü ve hırıltı gibi semptomlara neden olabilir (31).

Akut larenjit genellikle birkaç hafta içinde kendi kendine iyileşirken; kronik larenjit semptomları daha uzun sürebilir ve tedavi gerektirebilir. Bazı durumlarda ise, larenjit kronik hale gelebilir ve kalıcı hasara yol açabilir. Larenjitin tedavisi genellikle semptomlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Dinlenme, yeterli sıvı alımı, nemlendiriciler, boğaz pastilleri ve ağrı kesiciler semptomları hafifletmeye yönelik olarak uygulanabilir. Antibiyotikler, sadece bakteriyel enfeksiyonlar için etkili olduğundan viral enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır. Larenjit, solunum yolları enfeksiyonlarından kaçınmak için iyi hijyen uygulamaları ve enfekte kişilerle teması önlemek için sosyal mesafeye uyulmasının önemini vurgular (31).

2.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları (ASYE)

Alt solunum yolu enfeksiyonları solunum sisteminin alt kısmını etkileyen enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar özellikle akciğerlerin enfeksiyonlarına neden olur ve solunum yolu hastalıkları arasında önde gelen ölüm nedenidir. ASYE'ler viral veya bakteriyel nedenlerden kaynaklanabilir. Ancak bakteriler baskın patojenlerdir. Viral enfeksiyonlar arasında en sık görülenler arasında influenza (grip) ve solunum sinsityal virüs (SSV) yer alır. Diğer viral enfeksiyonlar arasında parainfluenza virüsleri, koronavirüsler, adenovirüsler ve enterovirüsler

sayılabilir. ASYE'lerin bakteriyel nedenleri arasında ise *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Legionella pneumophila* gibi çeşitli bakteriler yer alır (32).

ASYE'lerin belirtileri, öksürük, balgam üretimi, hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş, yorgunluk ve halsizlik gibi semptomlarla kendini gösterir. ASYE'lerin tedavisi, enfeksiyonun nedenine ve ciddiyetine bağlı olarak değişir. Viral enfeksiyonların tedavisi semptomatik olabilir, yani hastanın semptomlarını hafifletmeye yönelik tedaviler uygulanabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar ise genellikle antibiyotiklerle tedavi edilir. ASYE'ler, özellikle ileri yaş, kronik solunum yolu hastalığı, kalp hastalığı, bağışıklık sistemi zayıflığı ve sigara içenlerde daha ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, solunum yolu enfeksiyonlarından kaçınmak için el yıkama, maske takma ve sosyal mesafe gibi önlemler alınmalıdır. Ayrıca, ASYE'lerin erken tanısı ve tedavisi önemlidir çünkü tedavi edilmediği takdirde, enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve yaşamı tehdit edebilir (33).

2.2.1. Bronşit

Bronşit, akciğerlerdeki hava yollarının (bronşlar) iltihaplanmasını içeren bir solunum yolu enfeksiyonudur. Bronşit genellikle üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar veya influenza, kızamık, kabakulak, boğmaca, kızıl ateş ve tifo gibi hastalıkların klinik sendromunun bir parçası olabilir. Bu iltihaplanma, genellikle sigara dumanı, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar veya diğer hava kirleticileri gibi nedenlerle meydana gelebilir (17). Akut bronşit genellikle birkaç gün veya hafta içinde gelişen geçici bir durumdur ve öksürük, halsizlik, ateş ve nefes darlığı gibi semptomlara neden olabilir. Kronik bronşit ise, en az üç ay boyunca devam eden ve yıllarca sürebilen bir durumdur. Kronik bronşit, sürekli öksürük ve balgam üretimi ile kendini gösteren bir durumdur ve sigara gibi çevresel faktörlerin ve *H. influenzae ve S. pneumoniae* gibi patojenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonun bir kombinasyonuyla ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle sabah vakitlerinde daha kötüdür ve zamanla daha da kötüleşebilir. Bronşit tedavisi, semptomların nedenine ve şiddetine bağlı olarak değişebilir. Akut bronşitte, genellikle semptomları azaltmak için öksürük kesiciler veya bronkodilatörler kullanılırken, kronik bronşitte, sigara bırakma, inhalerler ve/veya oksijen tedavisi gibi daha geniş kapsamlı bir tedavi planı gerekebilir. Bronşit tedavisi erken teşhis ve uygun yöntem ile genellikle iyi yönetilebilir ve komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir. Ancak, kronik bronşit gibi daha ciddi formları, uzun vadede akciğerlerde geri dönüşü olmayan hasara

neden olabilir ve solunum yetmezliği gibi daha ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir (34,35).

2.2.2. Pnömoni

Pnömoni, akciğer dokusunun iltihaplanmasıdır. Akciğer dokusunun konsolidasyonu, fiziksel muayene ve göğüs röntgeni ile tespit edilebilir. Pnömoniye, genellikle bakteriler veya virüsler neden olur ve akciğerlerdeki hava keseciklerinde (alveoller) enfeksiyonun bir sonucu olarak iltihaplanma oluşur. Ayrıca çevresel kirleticiler, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon gibi birçok faktör, pnömoniye neden olabilir. Sağlık kuruluşunda yatmayan genellikle sağlıklı kişilerde meydana gelen pnömoniler toplumda edinilen pnömoniler olarak sınıflandırılır. Hastanede veya bir bakımevinde yaşayan bir hastada ortaya çıkan enfeksiyonlar ise hastane kaynaklı veya nosokomiyal pnömoni olarak adlandırılır. Toplumda edinilen ve hastane kaynaklı pnömonilerle ilişkili etiyolojik patojenler biraz farklıdır. *S. pneumoniae*, toplum kökenli akut bakteriyel pnömoninin en yaygın etkenidir. Bununla birlikte, birçok organizma her iki tip enfeksiyona da neden olabilir. Başlıca semptomlar öksürük, göğüs ağrısı, ateş, nefes darlığı ve balgam üretimidir ve genel olarak halsizlik ve yorgunluk hissi beraberinde gelir. Pnömoni her yaşta kişide görülebildiği gibi çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler daha yüksek risk grubundadır. Ayrıca sigara içenler, kronik akciğer hastalığı olanlar, kalp hastalığı olanlar, diyabetli kişiler ve kanser gibi ciddi sağlık sorunları olanlar da yüksek risk grubundadır. Enfeksiyona neden olan organizma belirlenene kadar, tedavi kararları klinik öyküye dayanarak verilir. Bu klinik öykü, maruz kalma öyküsü, yaş, altta yatan hastalık ve önceki tedaviler, geçmiş pnömoniler, coğrafi konum, hastalığın şiddeti, klinik belirtiler ve balgam incelemesini içerir. Bir teşhis konulduktan sonra, tedavi, sorumlu olan belirli organizmaya yöneliktir Viral pnömoniler genellikle kendi kendine iyileşebilirken, bakteriyel pnömoniler için antibiyotiklerle tedavi şarttır. Özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan veya altta yatan sağlık sorunları olan kişilerde tedavi edilmediği takdirde pnömoni ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, pnömoni semptomları fark edilir edilmez hemen bir sağlık uzmanına başvurulması önem taşır (36-38).

2.2.3. Tüberküloz

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* adı verilen bir bakterinin sebep olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Tüberküloz, öksürük ve hapşırık sonucu havaya karışan enfekte damlacıkların solunması sonucu bulaşır. Hastalık sıklıkla

akciğerlerde etkili olmakla birlikte, diğer organlara da yayılabilir. Dünya çağında bir halk sağlığı sorunu olan tüberküloz özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yaygındır. Tüberküloz enfeksiyonu iki aşamadan oluşur. İlk aşama, enfeksiyonun kuluçka sürecidir ve bakteriler vücuda girer girmez kontrol edilir. Bazı kişilerde, enfeksiyon aktif hale geçmez ve bu kişilerdeki enfeksiyon "latent tüberküloz enfeksiyonu" olarak adlandırılır. Fakat, bağışıklık sistemi zayıflarsa veya başka bir nedenden dolayı etkilenirse, enfeksiyon aktif hale gelebilir. Bu durumda, kişi tüberküloz hastalığına yakalanmış olur ve semptomlar kendini gösterir. Bu semptomlar arasında öksürük, halsizlik, göğüs ağrısı, ateş, iştah kaybı ve gece terlemeleri yaygın olarak yer alabilir. Tüberküloz bakterilerini doğrulamak için genellikle balgam örneği analizi kullanılarak yapılır ve tüberküloz teşhisi konur. Yaklaşık 6 ay sürebilen tedavi antibiyotiklerle yapılır. Fakat, antibiyotik direnci gibi faktörlerin ortaya çıkması durumunda, tedavi süresi ve yöntemi değişebilir. Bir halk sağlığı sorunu olan tüberküloz, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen önemli bir hastalıktır. Bu nedenle, tüberkülozun önlenmesi, teşhisi ve tedavisi konusunda dünya çapında çalışmalar yürütülmeye devam etmektedir (39-41).

3. Antibiyotik Direnci

Antibiyotikler 20. yüzyılın başlarında sağlık hizmetlerine ve klinik uygulamaya girişlerinden bu yana, tıpta devrim yarattı. Bu ilaçlara karşı bakterilerin çok çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmesi ise büyük endişe vermektedir. Antibiyotik direncindeki artışla birlikte, yaşlılar da dahil olmak üzere tüm popülasyonlarda solunum yolu hastalıklarının çözülmesi, küresel bir sağlık endişesi olmaya devam edecektir (42).

Antibiyotik direnci, yatay gen transferi ile elde edilebilir veya bir organizmada önceden var olan genlere veya düzenleyici dizilere yönelik mutasyonlar yoluyla ortaya çıkabilir. Yararlı direnç mutasyonlarının bir popülasyon içinde yayılması "dikey gen transferi" olarak bilinir ve *M. tuberculosis*'te direnç gelişiminin anahtar mekanizmasıdır. Yatay gen transferi yoluyla direncin kazanılması, genler yakalandığında veya plazmitler dahil olmak üzere bakteri popülasyonları arasında, hatta türler ve cinsler arasında kolayca çoğaltılabilen ve ardından sonraki nesiller boyunca korunabilen aktarılabilir elementler üzerine mobilize edildiğinde gerçekleşir. Kistik fibrozisli hastaların balgamından izole edilen "bakteriyofajlar" olarak bilinen virüslerin, antibiyotik direnç genlerini barındırdığı ve bakteriler arasında direnç aktarımının başka bir ana yolu olabileceği gösterilmiştir (43). Bir bakteri popülasyonunun

bir alt kümesi, direnç kazandıran bir mutasyon veya gen edindiğinde, daha fazla antibiyotik tedavisi, duyarlı bakterileri ortadan kaldıracak ve dirençli popülasyonun gelişmesini ve devam etmesini sağlayarak, genellikle tekrarlayan enfeksiyonlara neden olacaktır. β-laktamaz AmpC'nin (Siklik adenozin monofosfat) ekspresyonu, tet(M) ekspresyonu yoluyla tetrasiklin direnci ve Erzin/Radiksin/Moesin (Erm) proteinleri yoluyla makrolid direnci dahil olmak üzere belirli direnç mekanizmaları, ilgili antibiyotiğin varlığında indüklenebilir. Aşırı ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, antibiyotik direncinin hızla gelişmesi ve artmasında önemli bir faktör olmasına rağmen, birçok çevresel ve kommensal organizma, antibiyotik kullanılmadığında bile doğuştan dirençlidir (44).

İlk antibiyotik olan Salvarsan Paul Ehrlich tarafından 1909-1910 yıllarında geliştirildi ve bunu 1928›de Alexander Fleming›in penisilin keşfi izledi. O zamandan beri çok sayıda antibiyotik keşfedildi. Ancak şimdi, yaklaşık 100 yıllık "antibiyotik çağı"ndan sonra, daha az yeni antibiyotik tanımlanmakta ve önemli bir antibiyotik direnci ortaya çıkmış durumdadır. Dünya Sağlık Örgütü, benzeri görülmemiş antibiyotik kullanımının ve ardından gelen antimikrobiyal direncin (AMD) şu anda küresel sağlık, gıda güvenliği ve insani gelişmeye yönelik en büyük tehditlerden biri olduğunu düşünmektedir. Yaygın bakterilerin, yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal tedavilere karşı yeni direnç mekanizmaları edinme yeteneği, uzun yıllardır not edilmiştir. Her on yılda bir hem tekli hem de çoklu antimikrobiyal ajanlara direnç gösteren bakteri sayısı sürekli olarak artmaktadır (45).

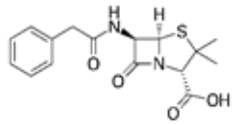
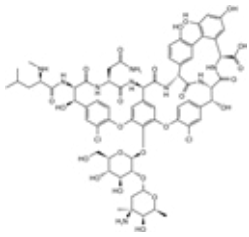
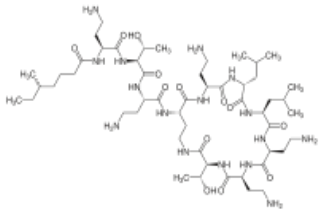
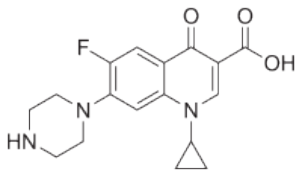
Toplum kökenli ve hastanede bulaşan enfeksiyonları olan hastalardan izole edilen gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerde antimikrobiyal direnç gözlenmiştir. Bu sorun, özellikle *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis* ve daha az derecede *S. pyogenes* dahil olmak üzere toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili en yaygın etiyolojik patojenler arasındadır. Bu patojenlerin neden olduğu SYE'lerle ilişkili morbidite ve mortalite, klinik pratisyenler için önemli ve büyüyen bir sorun oluşturmaktadır (46).

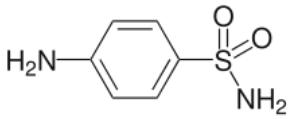
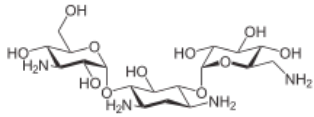
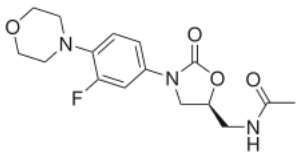
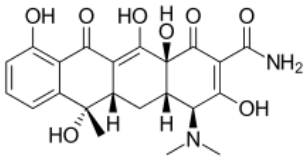
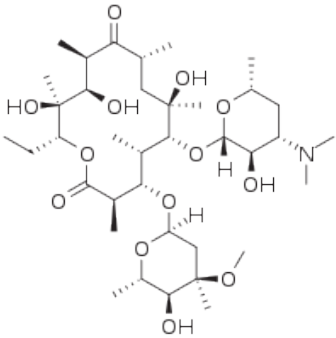
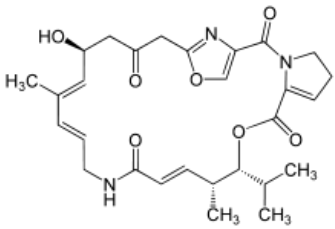
3.1. Antibiyotikler

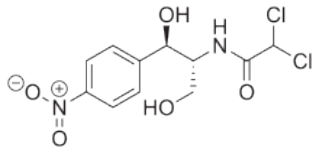
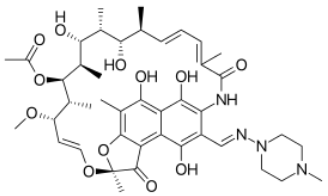
Antibiyotikler, sentetik veya doğal olarak üretilen, bakterileri öldüren (bakterisidal) veya bakterilerin büyümesini geciktiren (bakteriyostatik) bileşiklerdir. Antibiyotiklerin tercih edilen moleküler hedefleri, hücre zarfının sentezi ve bütünlüğü, protein sentezi, DNA replikasyonu ve RNA üretimi gibi temel hücresel süreçlerin bileşenlerini içerir. Bilinen ve şu anda kullanılan antibiyotiklerin çoğu, diğer mikroplar tarafından sentezlenen doğal ürünlerden

üretilmiştir ve antibiyotik keşfinin altın çağında, kabaca 1940'ların başında penisilinin geliştirilmesinden sonraki 20 yılda tanımlanmıştır. Son 30 yılda daha az tamamen yeni antibiyotik kimyasal yapı iskelesi keşfedilmiş olsa da tıbbi kimyadaki ilerlemeler ve antibiyotik direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, son derece spesifik olan, direnç mekanizmalarından kaçan ve azaltılmış toksisiteye sahip bu altın çağ bileşiklerine dayalı moleküllerin oluşturulmasını kolaylaştırdı. Aşağıdaki bölümler, antibiyotiklerin ana hedeflerini ve ardından bu moleküllere karşı direncin patojenik bakterilerde nasıl ortaya çıktığını açıklamaktadır (47).

Çizelge 2. Bakteri hücresindeki antibiyotik sınıfları ve hedefleri (48).

Birincil Hedef	**Antibiyotik Sınıfı**	**Örnek Kimyasal Yapı**	**Ana Direnç Mekanizmaları**	**Solunum Yolu Patojeninde Yaygın Direnç**
Hücre duvarı biyosentezi	β-laktamlar (penisilin G)		Modifiye penisilin bağlayıcı proteinler (ftsI, mecA), effluks, β-laktamazlar	SA, KP, PA, AB, HI, MC
	Glikopeptidler (vankomisin)		Değiştirilmiş peptidoglikan öncüleri (van gen ailesi)	SA
Hücre zarfı bütünlüğü	Lipopeptidler (kolistin)		Hücre yüzeyinde pozitif yük artışı, MprF, Mcr-1	SA, KP, MC
DNA replikasyonu ve transkripsiyonu	Kinolonlar (siprofloksasin)		Hedeflerdeki mutasyonlar: gyrAB, parEC; hedef koruma: Qnr	MT, SP, KP, HI, MC

Nükleotid sentezi veya folat biyosentezi	Sülfonamidler (sülfanilamid)		Hedef genin aşırı ifadesi, mutasyon ya da modifiye edilmiş hedef : sul ailesi	PA, KP, AB
Protein sentezi	Amino-glikozitler (kanamisin A)		Amino-glikozit değiştirici enzimler, 16S rRNA metiltransfer-azlar	AB, PA, KP, SP
	Oksazo-lidinonlar (linezolid)		23S rRNA metiltrans-feraz: Cfr; rRNA'daki mutasyonlar	SA
	Tetrasiklinler (tetrasiklin)		Efflux, tet gen ailesi, Mex-AB-OprM	PA, SP
	Makrolidler (eritromisin)		23S rRNA metiltrans-feraz: erm ailesi; efflux (mef); 23S rRNA muta-syonu	SA, SP, HI
	Strepto-graminler (pristinamisin IIa)		23S rRNA metiltransfer-azlar, antibiyotik modi-fikasyonu	SA, SP

	Kloram-fenikol		23S rRNA metiltrans-feraz, efflux, aset-iltransferaz (cat)	SA, PA, KP
RNA sentezi	Ansamisinler (rifampin)		RNA poli-merazdaki mutasyonlar (rpoB geni)	MT, SA

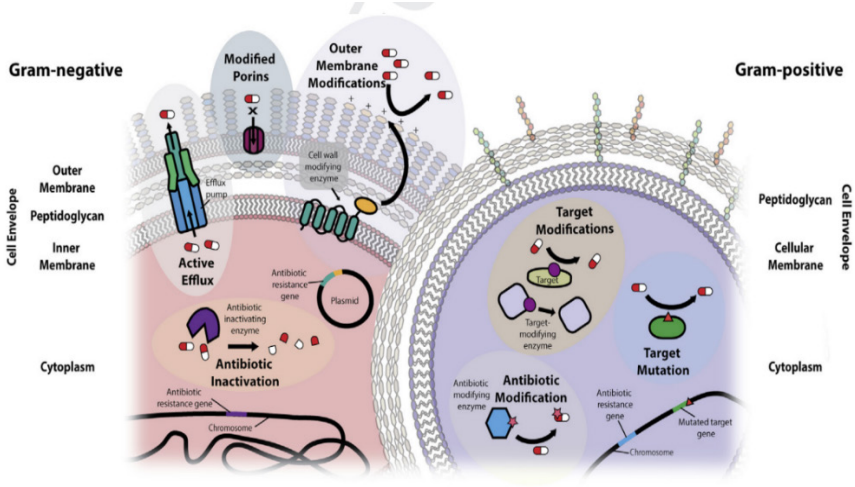
Her bir antibiyotik sınıfının temsil edici bir yapısı gösterilmektedir. Solunum yolu patojenlerinde yaygın olarak direnç görülen başlıca direnç mekanizmaları vurgulanmıştır. AB = *Acinetobacter baumannii; HI = Haemophilus influenzae; KP = Klebsiella pneumoniae; MC = Moraxella catarrhalis; MT = Mycobacterium tuberculosis; PA = Pseudomonas aeruginosa; rRNA = ribozomal RNA; SA = Staphylococcus aureus; SP = Streptococcus pneumoniae.*

Antibiyotik keşfinin altın çağından bu yana, antibiyotik keşfi ve geliştirilmesindeki yavaş düşüş ve birçok insan patojeninde ilaç direncinin evrimi, mevcut antimikrobiyal direnç krizine yol açtı. Gelecekte, genom madenciliği ve düzenlemesi gibi yeni teknolojilerin, farklı biyoaktiviteleri olan yeni doğal ürünler keşfetmek için kullanılmasıyla antibiyotik keşfinin geleceği parlak görünmektedir. Genel olarak, antibiyotik keşfi için umut verici işaretler olsa da bilimsel ilerlemelerin klinik olarak onaylanmış antibiyotiklere dönüştürülmesi için finansal modellerde değişiklikler gerekmektedir (49).

Solunum yolu enfeksiyonlarında en sık kullanılan antibiyotikler arasında penisilinler, makrolidler, sefalosporinler ve fluorokinolonlar bulunur. Penisilinler, bakteriyel hücre duvarını oluşturan maddelerin üretimini engeller. Bu etki, özellikle streptokoklar ve pnömokoklar gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bazı bakteriler için etkilidir. Makrolidler, bakterilerin protein üretimini engelleyerek çalışır. Bu tür antibiyotikler, genellikle bronşit ve zatürre gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Sefalosporinler, bakterilerin hücre duvarını oluşturan maddelerin üretimini engelleyerek çalışır. Bu tür antibiyotikler, genellikle zatürre ve bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Fluorokinolonlar, bakterilerin DNA replikasyonunu inhibe ederek çalışır. Bu tür antibiyotikler, genellikle kronik bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır (50).

3.2. Direnç Mekanizmaları

İçsel olabilen, gen transferi yoluyla edinilebilen veya mutasyona dayalı olabilen başlıca antibiyotik direnç mekanizmaları Şekil 2.2.›de gösterilmektedir. Direnç potansiyeli sağlayan, tek bir bakteri veya bakteri popülasyonu içindeki genetik belirleyiciler seti, «resistom» olarak tanımlanır. Klinik ortamda, bir hasta solunum yolu enfeksiyonu ile başvurduğunda, sadece nedensel ajanları değil aynı zamanda antibiyotik duyarlılık profilini de anlamak zorunludur. Solunum yolu enfeksiyonlarının çoğuna virüsler neden olur; bununla birlikte, solunum yolu hastalıkları için klinik veya hastane ziyaretlerinin büyük bir kısmı antibakteriyel reçete ile sonuçlanmaktadır. Mevcut standart teşhis prosedürleri; enfektif organizmaların kültürlenmesi girişimini ve ardından suş tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testini içerir. Kültür yapılmayan enfeksiyonların ve direncin teşhisine yönelik daha hızlı yaklaşımlar arasında polimeraz zincir reaksiyonu bazlı analizler, mikrodiziler ve hedeflenen sıralama çabaları yer alır. Bu testlerin çoğu, bakım noktasında güvenilir tanı testleri haline gelmeden önce daha fazla optimizasyon ve onay gerektirir. Klinik patojenlerde yaygın olan antibiyotik direnç genlerinin, genel rezistomun yalnızca küçük bir alt kümesini temsil ettiği, birçok yeni ve karakterize edilmemiş direnç mekanizmasının, çevresel izolatlarda ve ayrıca metagenomik dizileme ve fonksiyonel metagenomik gibi teknikler yoluyla kommensal bakterilerde sürekli olarak keşfedildiği iyi bir şekilde kanıtlanmıştır. Patojenler için mevcut olan tüm direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının, antibiyotik direncinin yayılmasının tedavisine, sürveyansına ve önlenmesine yardımcı olabileceği umut edilmektedir. Ayrıca, antibiyotik kullanımından önce viral enfeksiyonu reddetmek, gereksiz reçete ve antibiyotik maruziyetini önleyebilir (3,51,52).



Şekil 2. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerde antibiyotik direnci mekanizmaları (3).

Gram-negatif bakteriler (sol tarafta) hücre zarlarına ek bir dış zar katmanına sahiptir ve bu zar değiştirilerek antibiyotik geçişine karşı daha fazla engel sağlayabilir. Hücre zarıyla ilgili direnç mekanizmaları arasında aktif atım, porinlerin modifiye veya azaltılmış ifadesi ve hücre duvarını değiştiren enzimlerin dış zar üzerinde yapacağı değişiklikler bulunur. Gram-pozitif organizmaların (sağ tarafta) kalın bir peptidoglikan tabakası vardır ve bu tabaka da belirli antibiyotiklerin etkilerinden kaçınmak için değiştirilebilir. Plazmid kodlu veya kromozomal olarak kodlu proteinler, aminoglikozitlerin asetillenmesi ve geniş çapta yayılan β-laktamaz ailesi de dahil olmak üzere antibiyotikleri değiştirebilir veya parçalayabilir. Diğer proteinler veya mutasyonlar belirli bir antibiyotiğin hedefini koruyarak direnç sağlayabilir. Hedef değişikliği, genellikle makrolid ve aminoglikozit direncinde, metilasyonun ribozom hedefini korumasıyla ilişkilidir. Son olarak, hedefteki mutasyonel direnç genellikle kinolon ve rifampisin direncinde rol oynar (3).

4. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Antibiyotik Direnci

Antibiyotik özelliklere sahip moleküller, çeşitli mikroplar tarafından insanlık bunların bakteriyel enfeksiyonları önleme ve tedavi etmedeki yararlarını fark etmeden önce uzun zaman önce var olmuşlardır. Bu nedenle, bakteriler antibiyotiklere maruz kalmış, ancak genellikle sadece antibiyotik üreten organizmaların yakın çevresinde mikro ölçekte maruz kalmıştır. Yirminci

yüzyılda, öncelikle doğal olarak üretilen antibiyotik moleküllerinin sentetik türevleri olmak üzere, antibiyotiklerin toplu üretimine başladık, ancak tamamen sentetik bileşikler de ürettik. Sonuç olarak, tüm bakteriyel topluluklar, hızlı direnç gelişimine yol açan benzersiz antibiyotik seçim baskılarına maruz kaldı, bu da bugün birçok patojen arasında karşılaştığımız direnç sorununa neden oldu. Haklı olarak, vücudumuzda veya üzerinde bulunan mikrobiyal topluluklar üzerinde antibiyotiklerin doğrudan seçim baskılarından endişe ediyoruz. Ancak diğer çevreler de genellikle istemeden, farklı yollarla antibiyotiklere maruz kalabilirler. Çevredeki antibiyotik seçim baskılarının artmasıyla, çevresel direnç kaynaklarından direnç faktörlerinin insan patojenlerine aktarımına katkıda bulunabileceği endişeleri vardır. Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnci ile şiddetlenen solunum yolu enfeksiyonları (SYE'ler) ile birlikte, tedavisi giderek daha zor hale gelen yeni bakteriyel, viral ve fungal solunum yolu patojenlerinde bir artış olmuştur (53).

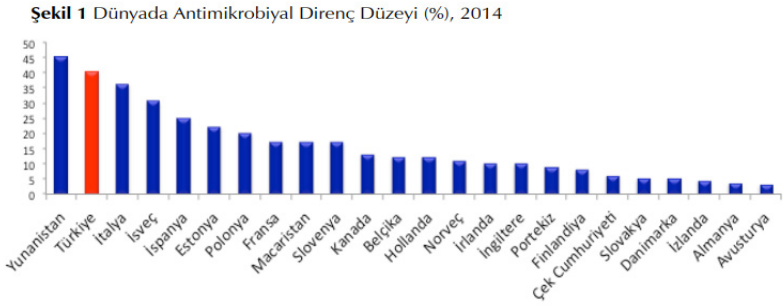
2017'nin başlarında, Dünya Sağlık Örgütü, antibiyotik tedavilerinde araştırma ve geliştirme gerektiren öncelikli patojenlerin bir listesini yayınladı. Bu liste, karbapenem dirençli *A. baumannii;* karbapenem dirençli *P. aeruginosa*; karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin dirençli Enterobacteriaceae, *K. pneumoniae; S. aureus* (metisiline dirençli, vankomisin ara ürünü ve vankomisine dirençli); penisiline duyarlı olmayan *S. pneumoniae*; ve ampisiline dirençli *H. influenzae* içermektedir. Çoklu ilaç direnci ve yeni antibiyotik ihtiyacı nedeniyle daha önce küresel bir sağlık önceliği olarak kabul edilen *M. tuberculosis* solunum yolu patojeni bu listede yer almamıştır. Ek olarak bir solunum yolu patojeni olan *M. catarrhalis*, β-laktamazların yüksek yaygınlığı (> %80) nedeniyle sıklıkla β-laktamlara dirençlidir ve makrolidlere ve florokinolonlara duyarlılığın azaldığını göstermiştir. *B. pertussis, H. influenzae* ve *S. pneumoniae*, aşılama yoluyla hedeflenen solunum yolu patojenleridir. *B. pertussis* insidansı başarılı bir şekilde azaltılmıştır; bununla birlikte, belirli ülkelerde, genellikle makrolidlere, florokinolonlara ve tetrasiklinlere karşı direnç gösteren vakalar giderek artmaktadır. *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* açısından aşılama, antibiyotik direnci ile bazı serotipleri azaltmıştır; bununla birlikte, direnci artan diğer serotipler artık enfeksiyonlarda baskındır. Birçok ülkede *H. influenzae*, yüksek düzeyde β-laktamaz üretimi ile ampisiline oldukça dirençlidir. *S. pneumoniae*, küresel olarak β-laktam antibiyotiklere karşı azalmış duyarlılık göstermeye devam ediyor ve florokinolonlar ve makrolidlerle tedavi ise bu ajanlara karşı direncin artmasıyla sonuçlandı. Son olarak, tek ajan direnci oranlarında bir artış olmakla kalmayıp, ÇİD *S. pneumoniae* ve ÇİD A.

baumannii dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli (ÇİD) patojenler Amerika Birleşik Devletleri'nde daha belirgin hale gelmektedir (54-61).

Üç büyük Kuzey Amerika sürveyans programı, *S. pneumoniae* izolatları ve diğer yaygın solunum yolu patojenleri arasındaki antimikrobiyal direnç modellerini izlemiştir. Kanada Bakteriyel Gözetim Ağı, pnömokokal *S. pneumoniae* arasında penisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, makrolidler ve florokinolonlara karşı artan direnç artışını göstermiştir. TRUST (Tracking Resistance in the United States Today) çalışmasından elde edilen veriler ayrıca yaygın antibiyotikler arasında pnömokok direncinde istikrarlı bir artışın yanı sıra çoklu ilaca dirençli *S. pneumoniae'*da bir artış olduğunu göstermektedir. Ketolid Telitromisin çalışması için Prospektif Dirençli Organizma Takibi ve Epidemiyoloji çalışmasının ABD bölümü, yaygın solunum yolu izolatları arasında birçok antimikrobiyal ajana karşı direnç modellerinde belirgin coğrafi farklılıklarla birlikte artan direnç saptamıştır. Bu büyük sürveyans programları tarafından tespit edilen direnç kalıpları, toplumdan edinilmiş solunum yolu patojenleri arasında direncin ortaya çıkmaya devam ettiğine dair bir uyarı sinyalidir (62).

Türkiye, dünya çapında veriye sahip ülkeler arasında en yüksek antimikrobiyal direnç oranlarına sahip ikinci ülkedir. Ayrıca dünyadaki en yüksek antibiyotik tüketimine sahiptir. Bu faktörler arasındaki ilişki nedeniyle Türkiye, önümüzdeki dönemde direnç oranlarında artış potansiyeli en yüksek ülkeler arasında yer almaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal direnç Türkiye için önemli bir tehdittir. Sonuç olarak, antibiyotik kullanımını azaltmaya yönelik politikalar ve programlar son yıllarda sağlık gündeminin en önemli öncelikleri haline gelmiştir. İlgili kamu kurumları tarafından çeşitli çalışmalar yapılmakta ve politikalar hızla hayata geçirilmektedir. Bu çerçevede, bu çalışmada antimikrobiyal direncin dünyadaki ve Türkiye'deki mevcut durumu incelenmekte, ekonomik etkilerine ilişkin geleceğe yönelik öngörüler sunulmakta, farklı ülkelerdeki uygulamalar değerlendirilmekte ve son olarak Türkiye'de neler yapılabileceğine yönelik öncelikli bir dizi öneri tartışılmaktadır. Direnç verilerinin izlenmesi de dahil olmak üzere hedefe uygun antibiyotik kullanımı gündem maddeleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, küresel ekonomik kayıp tahminlerinde önemli bir paya sahip olmaktadır. Bu bağlamda, dünya için yapılan ekonomik kayıp tahmin senaryoları Türkiye için uyarlandığında, Türkiye'de artan antibiyotik direnci nedeniyle 2050'ye kadar olan dönemde 220 milyar ila 1.4 trilyon dolar arasında bir ekonomik kayıp riskiyle karşı karşıya olduğu öngörülmektedir. Türkiye, mevcut antibiyotik direnç düzeyini yıllar boyunca sürdürürse, 2010'dan itibaren

ekonomiyi etkileyecek toplam kaybın 220 milyar dolar olarak hesaplandığı ortaya çıkmıştır. Önlem alınmaz ve direnç oranları artarsa gözlemlenebilecek kötümser senaryoda, bu etkinin 1.4 trilyon dolar seviyesine ulaşması tahmin edilmektedir. Veriye sahip ülkeler değerlendirildiğinde, mevcut durumda dünyada antimikrobiyal direnç oranlarının en yüksek olduğu birinci ülke Yunanistan'dır. Yunanistan'ın hemen ardından ise Türkiye gelmektedir (63).



Çizelge 3. Dünyada antimikrobiyal direnç düzeyi (%), 2014 (63).

Küresel antibiyotik kullanımı 2000 ile 2010 arasında %30 artmıştır. Tüketim genellikle yüksek gelirli ülkelerde daha yüksek olsa da tüketimdeki en büyük artışlar düşük ve orta gelirli ülkelerde olmuştur. Türkiye'den sonra en fazla antibiyotik tüketen ülke, aynı zamanda antibiyotik direnci en yüksek ülke olan Yunanistan'dır. Türkiye'yi 35,1 adet tüketim oranı ile Yunanistan takip etmektedir (63).

Çizelge 4. Dünyada antibiyotik tüketim seviyesi, 100 kişiye düşen tanımlanan günlük doz, 2014 (63).

Tüm bakteriyel topluluklar, hızlı direnç gelişimine yol açan benzersiz antibiyotik seçim baskılarına maruz kaldı, bu da bugün birçok patojen arasında karşılaştığımız direnç sorununa neden oldu (184). Bununla beraber antibiyotik kullanımını azaltmaya yönelik politikalar ve programlar son yıllarda sağlık gündeminin en önemli öncelikleri haline gelmiştir (63).

5. Sonuç

Gereksiz antibiyotik kullanımı her yaştaki insana yarar yerine zarar verir ve antibiyotik direncini indükler. Antimikrobiyal direnç hem ülkemizde hem de tüm dünyada sağlık ve ekonomik kayıplar açısından büyük sorun oluşturmaktadır. Önlem olarak çocuk sağlığının vazgeçilmez önlemleri içinde yer alan aşılar eksiksiz yapılmalıdır. Beslenme desteklenmeli, hijyene dikkat edilmeli, takip sistemleri kurulmalı, antibiyotik tüketimi olabildiğince kontrol altına alınmalı, sürekli meslek içi eğitimlere destek verilmelidir.

Kaynaklar

1. Akşit, S. Akut solunum yolu enfeksiyonları-1. Ege Üni. Tip Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, STED, 2002. 11(4), 132-135.

2. Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, Kieny MP. A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections. Vaccine. 2005 Dec 30;23(50):5708-24.

3. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial resistance and respiratory infections. Chest. 2018 Nov 1;154(5):1202-12.

4. Van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of antibiotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017;65(3):371-382

5. Larsson, D. J. Antibiotics in the environment. Upsala journal of medical sciences, 2014. 119(2), 108-112.

6. Ertuğrul YT. Alt Solunum yolları ve hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul YT (ed) Pediatri (Üçüncü baskı) İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri, 2002. 890-916

7. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Hastalık Yükü Final Raporu, Aralık 2004, Ankara

8. Shi, T., Denouel, A., Tietjen, A. K., Campbell, I., Moran, E., et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus–associated

acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. The Journal of infectious diseases, 2020. 222(Supplement_7), S577-S583.

9. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis 2017; 17(11):1133-1161.

10. Harris A, Hicks L, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med. 2016. 164:425–34. doi: 10.7326/M15-1840

11. Palin V, Molter A, Belmonte M, Ashcroft DM, White A, Welfare W, et al. Antibiotic prescribing for common infections in UK general practice: variability and drivers. J Antimicrob Chemother. 2019. 74:2440–50. doi: 10.1093/jac/dkz163

12. van Riel D, den Bakker MA, Leijten LM, Chutinimitkul S, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Seasonal and pandemic human influenza viruses attach better to human upper respiratory tract epithelium than avian influenza viruses. The American journal of pathology. 2010 Apr 1;176(4):1614-8.

13. Dereköy S, Güçlü O. Üst solunum yolu enfeksiyonları. Klinik tıp aile hekimliği, 2016. 8(4), 33-43.

14. Proud D. Upper airway viral infections. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2008; 21:468-473)

15. Van Driel ML, De Sutter AI. Thorning, S., & Christiaens, T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021. (3).

16.https://patient.info/chest-lungs/cough-leaflet/common-cold-upper-respiratory-tract-infections Erişim tarihi: 01.06.2023

17. Dasaraju, PV, Liu,C. 1996. Infections of the respiratory system. Medical Microbiology. 4th edition.)

18. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the common cold. American family physician, 2019. 100(5), 281-289.

19. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. The Lancet infectious diseases, 2005. 5(11), 718-725.

20. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361: 51–59.

21. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML. et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. Vaccine, 2007. 25(27), 5086-5096.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(RR10):1–42.

23. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. Health Technol Assess 2003;7(35):3–13, 1.

24. Nandhini G, Sujatha S. Epidemiology of influenza viruses from 2009 to 2013- A sentinel surveillance report from Union territory of Puducherry, India. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2015; 8 (9): 718-23)

25. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR. et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update). Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2016. 154, S1-S41.

26. Berkman ND, Wallace IF, Steiner MJ, et al. Otitis Media with Effusion: Comparative Effectiveness of Treatments. Comparative Effectiveness Review No. 101. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. AHRQ publication 13- EHC091-EF)

27. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS. et al. Clinical practice guideline (update) adult sinusitis executive summary. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2015. 152(4), 598-609.

28. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, et al. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2014;124(9):2007-2012.

29.Stankiewicz J, Tami T, Truitt T, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on work productivity through one-year follow-up after balloon dilation of the ethmoid infundibulum. Int Forum Allergy Rhinol. 2011;1:38-45.

30. Sykes EA, Wu V, Beyea MM. et al. Pharyngitis: approach to diagnosis and treatment. Canadian Family Physician, 2020. 66(4), 251-257.

31. Reveiz L, Cardona AF. Antibiotics for acute laryngitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. (5).

32. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. Clinical Infectious Diseases, 2011. 52(suppl_4), S284-S289.

33. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. Clin Microbiol Rev 2008; 21:716–47.

34. Douros K, Everard ML. Time to say goodbye to bronchiolitis, viral wheeze, reactive airways disease, wheeze bronchitis and all that. Frontiers in Pediatrics, 2020. 8, 218.

35. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. N Engl J Med. 2016. 374:62– 72. doi: 10.1056/NEJMra1413456

36. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. The Lancet, 2015. 386(9998), 1097-1108.

37. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. New England Journal of Medicine, 2019. 380(7), 651-663.

38. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. J Crit Care 2015;30:40-8.

39. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis (Primer). Nature Reviews: Disease Primers, 2016. 2(1).

40. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 (WHO, 2015).

41. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. Indian Journal of Tuberculosis, 2020. 67(3), 295-311.

42. Van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of antibiotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017;65(3):371-382

43. Brown-Jaque M, Oyarzun LR, Cornejo-Sánchez T, et al. Detection of bacteriophage particles containing antibiotic resistance genes in the sputum of cystic fibrosis patients. Front Microbiol. 2018;9:1-10.

44. Chancey ST, Zähner D, Stephens DS. Acquired inducible antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. Future Microbiol. 2012;7(8):959-978.

45. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Curr Opin Microbiol. 2019. 51:72–80.

46. Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. J Antimicrob Chemother 2002; 50(Suppl S1):1–7

47. Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. Nature. 2016. 529:336-343.

48. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. International journal of antimicrobial agents, 2019. 53(4), 371-382.

49. Hutchings MI, Truman AW. Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Current opinion in microbiology, 2019. 51, 72-80.

50. Tonkin-Crine S, Yardley L, Little P. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review and meta-ethnography. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2011. 66(10), 2215-2223.

51. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med. 2016. 164(6): 425-434.

52. Adu-Oppong B, Gasparrini AJ, Dantas G. Genomic and functional techniques to mine the microbiome for novel antimicrobials and antimicrobial resistance genes. Ann N Y Acad Sci. 2016. 1-17.

53. Larsson, D. J. Antibiotics in the environment. Upsala journal of medical sciences, 2014. 119(2), 108-112.

54. Wang L, Qiao X, Ai L, Zhai J, Wang X. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. 3 Biotech. 2016;6(2):166.

55. Hu F, Zhu D, Wang F, Morrissey I, Wang J, Torumkuney D. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2009-11 and 2013-14 in China. J Antimicrob Chemother. 2016;71:i33-i43.

56. Yang Y, Yao K, Ma X, Shi W, Yuan L, Yang Y. Variation in Bordetella pertussis susceptibility to erythromycin and virulencerelated genotype changes in China (1970-2014). PLoS One. 2015;10(9):1-12.

57. Dunne EM, Murad C, Sudigdoadi S, et al. Carriage of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Staphylococcus aureus in Indonesian children: a cross-sectional study. PLoS One. 2018;13(4):1-12.

58. Sheppard C, Fry NK, Mushtaq S, et al. Rise of multidrug-resistant non-vaccine serotype 15A Streptococcus pneumoniae in the United Kingdom, 2001 to 2014. Euro Surveill. 2016;21(50):1-10.

59. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevin R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. J Antimicrob Chemother. 2018;73(5):14-21.

60. Baek JY, Kang CI, Kim SH, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Emergence of multidrug-resistant clones in levofloxacin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae isolates in Korea. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2018 Jul 1;91(3):287-90.

61. Zumla A, Hui DS, Al-Tawfiq JA, Gautret P, McCloskey B, Memish ZA. Emerging respiratory tract infections. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):910-911.

62. Karchmer AW. Increased antibiotic resistance in respiratory tract pathogens—an update. Clinical Infectious Diseases, 39(Supplement_3), 2004. S142-S150.

63. https://www.tepav.org.tr/tr/haberler/s/4251 Erişim tarihi: 17.06.2023

BÖLÜM IV

PSORİASİS VE İLAÇ TEDAVİSİ

Psoriasis and Drug Treatment

Osman KUKULA[1]

[1]*(Doç. Dr.), Ondokuz Mayıs Üniversitesi,*
Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun
E-mail: okukula@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5503-2462

1. Giriş

Psoriasis ya da diğer ismiyle sedef hastalığı olarak bilinen hastalıkta; cilt katmanlarında iltihabi değişiklikler olmaktadır, nötrofil birikimi, tümör nekroz faktör TNF-α, interlökin 6 ve C-reaktif protein (CRP) salınımı artmaktadır (1). Hastalık immün sistemle ilişkilidir, kronik seyreder, genetik faktörler de sorumlu tutulmaktadır (1). Psoriasiste plak oluşumu (psoriasis vulgaris) çoğu hastalarda meydana gelmektedir (2). Hastalığın arka planında bağışıklık sistemi, genetik yapı, otoantijenler ve çevresel faktörler yer alır ancak son çalışmalarda bu hastaların serum homosistein düzeyi anlamlı derecede yüksektir (3). Buna folik asit ve B12 vitamini eksikliği neden olabilir (3). Homosistein; düzenleyici T hücrelerini baskılarken, nötrofilleri ve diğer bazı hücreleri aktive ederek, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırarak, psoriasisin immün-inflamatuar sürecini destekleyebilir (3).

Kemokinler, psoriatik inflamasyon alanında T lenfositlerin, nötrofillerin ve makrofajların hem toplanmasına hem de aktivasyonuna katılırlar, psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynar ve ondan da önemlisi, hastalığın sistemik tedavisine verilen cevabın bir göstergesi olabilirler (4). Sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri psoriasiste, hastalığın şiddetinin biyolojik göstergeleri olabilirler (4). Bununla beraber, psoriasisteki inflamasyonun mekanizması, hastalık sürecini ve tedavi sonrası iyileşmeyi izlemek için tek bir gösterge gerektirmeyecek kadar karmaşıktır (4).

Adipokinler ya da adipositokinler büyük ölçüde adipositler tarafından üretilen fizyolojik yönden aktif proteinlerdir ve immünomodülatör etkileri vardır (5). Psoriasis patogenezinde; iltihaplanma ve bağışıklık tepkilerinde rolü vardır, ancak hangi yöntemle bunun meydana geldiği kesin olarak bilinmemektedir (5).

Psoriasise eşlik eden bazı hastalıklar vardır, bunlar arasında depresif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar vardır (2). Eritemli, pullu, kaşıntılı ve çoğunlukla ağrılı cilt plaklarının gelişimi ile karakterize sistemik, immün aracılı, kronik bir hastalıktır (6). Hastalık proinflamatuar sitokinlerle yönetilir (6). Psoriasisde diyabet, psoriatik artrit, kardiyovasküler hastalık, obezite, inflamatuar bağırsak hastalığı riskinde artış meydana gelebilmektedir (6). Keratinositlerin tekrarlayan proliferasyonları ile oluşan psoriasis dünya genelinde %2-5 oranında görülebilmektedir (7). Kronik inflamasyonla seyreden hastalıkta var olan tedaviler (topikal tedaviler, fototerapi, sistemik immün modülatörler ve diğer tedaviler) yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedeflemektedir (8). Tedaviye direnç oluşumu, yüksek maliyetler, bireyler arası tedaviye verilen cevabın değişkenliği hastalığın seyrini etkiler (8). Kesin etiyolojisi bilinmemektedir, keratinositlerin aşırı çoğaldığı hastalık bir T hücre aracılı otoimmünite bozukluğudur (9). Hastalığın var olan genetik yatkınlığı, bazı uyaran faktörlerin de katkısıyla hastalığın seyrinin daha da kötüleşmesine neden olmaktadır (9). Kesin etiyolojisi bilinmemektedir (9).

Bazı faktörler birbiriyle etkileşime girerek psoriasis patogenezini olarak etkileyebilir (10). Örneğin dislipidemi, obezite ve hipertansiyon sedef hastalığının seyri ile ilişkilidir ve aynı zamanda hastanın yaşam tarzına, yaşına ve eşlik eden hastalıklara da bağlıdır (10).

Tedavi, hastalığın şiddetine göre ve ilacın verilme şekline göre değişmektedir (9). Daha önceki tedavilerde cildi yumuşatan ilaçlar ve keratolitikler kullanılırken, günümüz tedavilerinde T hücresi çoğalması hedeflenmektedir (9). Hafif hastalıkta D vitamini, hidroksiüre, topikal kalsinörin inhibitörleri, metotreksat, retinoidler, asitretin, kömür katranı gibi topikal tedaviler, siklosporin verilmektedir; şiddetli hastalıkta ise ışık tedavisi öne çıkmaktadır (9). Var olan tedaviler değerlendirildiğinde, uzun süreli tedavi nedeniyle yan etki riski fazladır (9). Bu tedavileri kombinasyon tedavilerine dönüştürmek, gerek hastalığı baskılamak gerekse ilaçların yan etkilerini azaltmak için etkili ve hızlı çözümler sunmuştur (9). Gen terapisinin ve biyolojik ilaçların gelişimi ile hastalığın tedavisinde devrim meydana gelmiştir (9). Bazı yeni ilaçlar psoriasis tedavisinde denenmektedir.

Asitretin psoriasis tedavisinde ikinci nesil olarak kullanılan bir ilaçtır (11). Bir retinoiddir, püstüler ve eritrodermik psoriasiste tercih edilmektedir (11). Etkinliği artırmak için sıklıkla diğer ilaçlarla kombine kullanılmaktadır (11).

Farklı sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Bu şekilde kullanım toksisiteyi azaltır, sistemik retinoidlerin teratojenik etkileri bulunmaktadır (11). Yan etki olarak doza bağımlı bir şekilde keilit, saç dökülmesi görülebilir (11). İmmün sistem üzerinde baskılayıcı etkinliği yoktur ve uzun süreli kullanımlarda güvenli bir ilaçtır; bu durum onu gerek kombinasyon tedavisi gerekse idame tedavisi için faydalı bir ilaç yapmaktadır (11).

Hafif ve orta dereceli psoriasiste tedavi, fototerapi ile birlikte ya da fototerapisiz topikal tedavilerdir (12). Lokalize tedavilerde direnç gelişebilir; bu da tedaviye uyumsuzluktan veya ilaçların etkisinin yetersiz olmasından kaynaklanabilmektedir (12). Başlangıç tedavisi, hastanın tedavi karşısındaki ilk tepkisini etkilemektedir (12).

Topikal kortikosteroidler, psoriasis ve atopik dermatit gibi inflamasyonla giden cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır (13). Merhemler, kremler, jeller, losyonlar ve solüsyonlar gibi formülasyonlarda bulunurlar (13). Çocuklarda kullanım için topikal kortikosteroidler reçete edilirken potensi daha az olan ve daha kısa süreli olanlar kullanılmalıdır (13). Topikal kortikosteroidler gebe veya emziren hastalarda güvenli ve etkilidir (13). Reçeteye yazılacak olan kortikosteroid dozu; tedavi süresine, uygulama sıklığına, cilt üzerinde uygulanacak bölgeye ve tedavi edilmesi gereken toplam yüzey alanına bağlıdır (13). Topikal kortikosteroidler ciltle ilgili ve sistemik yan etkilere neden olabilirler (13). Daha geniş bir uygulama alanı olması ve verilen daha yüksek kortikosteroid miktarı olumsuz etki riskini artırır (13). Potensi düşük olan kortikosteroidlerin kullanımı ve uygulama sıklığının azaltılması, olumsuz etki riskini önemli ölçüde düşürebilir (13). İnce cilt dokusu (örneğin yüz, intertriginöz alanlar gibi) ve çocukların ciltleri olumsuz etkilere daha duyarlıdırlar (13). Topikal kortikosteroidlerin en sık görülen yan etkileri arasında atrofi oluşumu, perioral dermatit, akneiform döküntüler ve purpura yer alır (13). Diğer kutanöz olumsuz etkiler arasında perioküler dermatit, folikülit, yara iyileşmesinde gecikme olması, gluteal granülom gelişimi, telanjiyektazi, hipopigmentasyon, hipertrikoz, eritem, dermatofit enfeksiyonunun maskelenmesi ya da kötüleşmesi, ikincil enfeksiyon ve kontakt dermatit oluşumu vardır (13). Topikal kortikosteroid kullanımında mukokutanöz enfeksiyon oluşumu da yaygındır (13).

Topikal kortikosteroidlerin inflamasyonu baskılaması; cilt enfeksiyonlarının uzamasına, ilerlemesine katkıda bulunabilir (13). Topikal kortikosteroidlere karşı temas duyarlılığı da meydana gelebilir ancak nadirdir (13). Farklı sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Topikal kortikosteroid kullanımıyla bildirilen sistemik yan etkiler arasında glokom, katarakt, adrenal supresyon, Cushing sendromu, hipertansiyon, hiperglisemi yer alır (13). Potensi düşük olan topikal kortikosteroidlerin yan etkileri nadirdir (13). Deliller, dozların haftada 50 gramı aşmaması durumunda yetişkinlerde sistemik olumsuz etki riskinin düşük olduğunu göstermektedir (13). Çocuklar vücut yüzey alanı/ağırlık oranının fazla olması nedeniyle, sistemik olumsuz etkilere daha fazla duyarlıdır (13). Uzun süreli tedavi gören hastalarda özellikle ince cilt bölgelerinde, çocuklar veya yaşlılar gibi hassas bireylerde kullanıldığında olumsuz etki oluşumu açısından izlenmelidir (13). Gebelerde annenin topikal kortikosteroid kullanımı nedeniyle konjenital anomali oluşumu, erken doğum, fetal ölüm veya düşük Apgar skoru gibi olumsuz gebelik kriterleri arasında herhangi bir ilişki kaydedilmemiştir (13). Emziren hastalarda topikal kortikosteroid kullanımı, olumsuz etkilerle ilişkilendirilmemiştir (13). Topikal kortikosteroidlere karşı zamanla taşiflaksi geliştiğine dair hiçbir delil yoktur (13). Bununla beraber, yüzde ve cinsel organlarda uzun süreli kullanımdan sonra kortikosteroid yoksunluğu (bağımlılığı) ortaya çıkabilir ve kabuklanma, eritem, batma, yanma, püstüller, papüller ve ödemlere sebep olabilir (13).

Potensi yüksek olan kortikosteroidler ciddi hastalıklarda ve avuç içi, ayak tabanı veya psoriasis lezyonları gibi kalın deri bölgelerinde faydalıdır (13). Topikal kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmasına rağmen, nispeten az sayıda bunların etkinliğini gösteren yüksek kaliteli araştırmalar vardır (13).

Psoriasis tedavisi son yıllarda hızlı bir gelişim gösterdi (14). Dört yeni ilaç tedaviye girdi; tapinarof, roflumilast, deucravacitinib ve spesolimab (14). Gelişim aşamasında olan ilaçlar da ayrıca bulunmaktadır. Tapinarof topikal bir aril hidrokarbon reseptörü modüle edici ilaçtır (14). Tapinarof etkili ve güvenlidir, krem formülasyonunun bulunması, günde bir kez uygulanması ve uygulanmasının basit olması tedaviye uyumu olumlu yönde etkileyebilir (15). Tapinarof için baş ağrısı, kaşıntı, folikülit, kontakt dermatit yan etki olarak rapor edilmiştir (15). Bunlar genellikle hafif ve orta şiddette olmuştur (15). Roflumilast seçici, oldukça güçlü bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür (14). Deucravacinitib oral seçici bir tirozin kinaz-2 allosterik inhibitörüdür (14).

Hafif ve orta şiddetli psoriasis için yeni onay alan bir ilaç da Benvitimod'dur (16). Etkililiği ve güvenliliği için daha fazla çalışmaya ihitiyaç

vardır (16). Benvitimod etkili ve tolere edilebilir bir aril hidrokarbon reseptör immünomodülatörüdür (17). Farklı sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Farklı sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Yan etki olarak kaşıntı, kontakt dermatit ve folikülite neden olabilir (17). Benvitimod, steroidal olmayan bir topikal tedavi isteyen psoriatik hastalar için iyi bir seçenek olabilir (17).

Roflumilast fosfodiesteraz-4 inhibisyonu ile psoriasiste steroidal olmayan bir ilaç seçeneğidir (18). Günde bir kez uygulanan, etkili ve iyi tolere edilen bir ilaçtır (18).

Spesolimab çeşitli bağışıklık aracılı bozuklukların tedavisi için geliştirilen bir interlökin-36 reseptör antagonistidir (19). Jeneralize püstüler psoriasiste olumlu bir güvenlik profiline sahiptir, güvenlik ve etkinlik açısından da mükemmel sonuçlar bildirilmiştir (20).

Bimekizumab yeni onay alan bir monoklonal IgG1 antikorudur, hem interlökin-17A hem de interlökin-17F'yi nötralize eder (21). Orta ve şiddetli psoriasiste etkili ve güvenlidir (21).

Apremilast, psoriasiste cAMP düzeyini artıran oral bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür (22). Orta ve şiddetli psoriasiste kullanılmaktadır (22). Fosfodiesteraz-4; inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır, bir T hücresi inhibitörüdür (22). Fosfodiesteraz-4 ayrıca, psoriasis histopatolojisinde güçlü bir şekilde rol alan keratinositlerde de eksprese edilir (22).

Sekukinumab; psoriasis, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit için onaylanmış bir anti-interlökin-17A IgG1-κ monoklonal antikorudur (23). Sekukinumab klinik çalışmalarda olumlu bir güvenlik profili göstermiştir; yan etki olarak en sık üst solunum yolu enfeksiyonu, aşırı duyarlılık reaksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı kandida enfeksiyonu, artralji, sırt ağrısı, öksürük, hipertansiyon, ishal, kaşıntı görülür (23).

İnfliksimab, tümör nekroz faktör TNF-α'ya bağlanan bir IgG1 monoklonal antikordur (24). Tümör nekroz faktör TNF-α'ya yüksek özgüllük, afinite ile bağlanır (24). İnhibitör, nötralize edici, sitotoksik aktiviteleriyle psoriasis'te kullanılabilir (24). Orta-şiddetli psoriasis için güvenli bir tedavi seçeneğidir (24). En önemli dezavantajı tedavi cevabının kaybolması ve infüzyon reaksiyonu oluşmasıdır (24). İnfüzyon yapılan zaman aralığının azaltılması, verilen dozun artırılması infliksimab'da görülen tedaviye cevap yokluğunu düzeltebilir (24). Farklı sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Tedaviden önce ve tedavi esnasında hastaların laboratuvar ve klinik açıdan taranması advers reaksiyonların görülme sıklığını azaltabilir (24). Metotreksatın birlikte kullanımı, infliksimab'ın immünojenisitesini azaltabilir, infüzyon reaksiyonlarını azaltabilir ve etkinliğini artırabilir (24).

Guselkumab, interlökin-23(IL-23)'ün p19 alt birimine bağlanan tamamen insan IgG1λ monoklonal antikorudur (25). Orta-şiddetli psoriasiste kullanılmaktadır (25).

Risankizumab, spesifik bir şekilde interlökin-23'ün p19 alt birimini hedef alan ve böylece interlökin-23'e bağımlı hücre sinyalini inhibe eden hümanize bir immünoglobulin IgG1 monoklonal antikorudur (26). Orta-şiddetli plaklı psoriasiste kullanılmaktadır (26). Etkili ve genellikle iyi tolere edilen bir tedavi imkanı sunar (26).

Ustekinumab, interlökin-12 ve interlökin-23'ün p40 alt birimini antagonize eden bir insan monoklonal antikorudur (27). Orta-şiddetli psoriasiste güvenli ve yaşam kalitesini iyileştiren bir ilaçtır (27).

Brodalumab, interlökin-17 reseptör A'ya yüksek afiniteyle bağlanan rekombinant, tamamen insan kaynaklı monoklonal bir antikordur (28). Orta-şiddetli psoriasiste kullanılabilen, etkili bir ilaçtır (28).

Tildrakizumab, interlökin-23(IL-23)'ün p19 alt birimini hedef alan ve interlökin-23(IL-23)/T Helper(Th17) sinyal yolunu bloke eden bir monoklonal antikordur (29). Tildrakizumab orta-şiddetli psoriasiste kullanılabilir, yüksek etkinlik ve güvenliğe imkan tanıyan bir ilaçtır (29). Yaşam kalitesinde de iyileşme meydana getirir (29).

Risankizumab, interlökin-23'ün p19 alt birimine bağlanan monoklonal bir IgG1 sınıfı antikordur (30). Antikora bağlandıktan sonra interlökin-23 seçici olarak bloke edilir, böylece proinflamatuar aktivitesi inhibe edilir (30). Orta ve şiddetli psoriasis tedavisi için etkili bir tedavi seçeneğidir (30).

Adalimumab; tümör nekroz faktör TNF- α 'yı hedef alan, rekombinant, IgG1 monoklonal antikordur (31). Adalimumab, TNF'ye bağlandıktan sonra sitokinin p55 ve p75 hücre yüzeyindeki TNF reseptörleri ile etkileşimini bloke ederek TNF ile ilişkili biyolojik reaksiyonları inhibe eder (31). Psoriasis tedavisi için onaylanmıştır (31).

Bevacizumab, vasküler endotelyal büyüme faktörüne karşı etkili bir monoklonal antikordur (32). Vasküler endotelyal büyüme faktörü, anjiyogenezde önemlidir (32). Vasküler dilatasyon, uzama ve artan kılcal geçirgenlik gibi vasküler olaylar, psoriasis patogenezinin öğeleridir (32). Bu ilacın psoriasis tedavisindeki kesin yeri henüz tanımlanmamıştır, bu hastalıkta umut verici bir ilaç gibi görünmektedir (32).

Kolşisin, özellikle lökositlerde hücre bölünmesini, mikrotübül polimerizasyonunu ayrıca sinyal iletimini ve migrasyonu engeller (32). Oral kolşisin ile psoriasiste iyileşme gösteren klinik çalışmalar vardır (32). Kolşisin ayrıca birkaç vakada yaygın püstüler psoriasisin tedavisinde de kullanılmış ve

son zamanlarda da kullanılmaya başlanmıştır (32). Guselkumab ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (32). Gastrointestinal yan etkiler yaygın görülür ve doz sınırlayıcıdır (32).

İmmün modülatör ilaçlardan; mikofenolat mofetil, azatioprin, hidroksiüre, tofasitinib, takrolimus, leflunomid kullanılmaktadır (32). Diğer kullanılan ilaçlar ise; dapson, antibiyotikler, sülfasalazin, izotretinoin, somatostatin, fumarik asit esterleri, tiazolidindionlar kullanılmaktadır (32).

2. Sonuç

Psoriasis cildin yanısıra vücuttaki farklı organları ve farklı sistemleri etkilemektedir, hakkında yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Kullanılan ilaçların bazı etkileri kuvvetle delillendirilmiş olmasına rağmen bazı etkileri deneme aşamasındadır. Hastalığın patogenezi aydınlatılabilmesi ve tedavisinin daha geliştirilmesi adına çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Çelik Ş, Onsun N, Çakiter A, Küçük Ö, Rezvani A. Psoriasis Hastalarında C-Reaktif Protein Düzeyinin Hastalık Şiddeti ve Psoriatik Artrit İle İlişkisi. Phoenix Med J. 01 Temmuz 2020;2(2):79-84.

2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet Lond Engl. 21 Temmuz 2007;370(9583):263-71.

3. Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. Biosci Rep. 29 Kasım 2019;39(11):BSR20190867.

4. Zdanowska N, Kasprowicz-Furmańczyk M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. The Role of Chemokines in Psoriasis-An Overview. Med Kaunas Lith. 26 Temmuz 2021;57(8):754.

5. Kiełbowski K, Bakinowska E, Ostrowski P, Pala B, Gromowska E, Gurazda K, vd. The Role of Adipokines in the Pathogenesis of Psoriasis. Int J Mol Sci. 28 Mart 2023;24(7):6390.

6. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? Br J Dermatol. Nisan 2020;182(4):840-8.

7. Bakshi H, Nagpal M, Singh M, Dhingra GA, Aggarwal G. Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies. Curr Drug Saf. 2020;15(2):82-104.

8. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. Int J Mol Sci. 28 Ağustos 2023;24(17):13313.

9. Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2013;30(3):183-216.

10. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. Int J Mol Sci. 05 Eylül 2019;20(18):4347.

11. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. Expert Opin Pharmacother. Ağustos 2005;6(10):1725-34.

12. Heath MS, Kolli SS, Dowling JR, Cline A, Feldman SR. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. Expert Opin Pharmacother. Mart 2019;20(4):443-54.

13. Stacey SK, McEleney M. Topical Corticosteroids: Choice and Application. Am Fam Physician. 15 Mart 2021;103(6):337-43.

14. Del Toro NP, Wu JJ, Han G. New Treatments for Psoriasis: An Update on a Therapeutic Frontier. Cutis. Şubat 2023;111(2):101-4.

15. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof for the treatment of psoriasis. Dermatol Ther. Aralık 2022;35(12):e15931.

16. Ehsan M, Rehman AU, Athar F, Mustafa B, Javed H, Cheema HA, vd. Benvitimod for the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Dermatol Ther. Aralık 2022;35(12):e15957.

17. Lu ST, Kelly KA, Feldman SR. An overview of benvitimod for the treatment of psoriasis: a narrative review. Expert Opin Pharmacother. Şubat 2022;23(3):327-33.

18. O'Toole A, Gooderham M. Topical Roflumilast for Plaque Psoriasis. Skin Ther Lett. Eylül 2023;28(5):1-4.

19. Blair HA. Spesolimab: First Approval. Drugs. Kasım 2022;82(17):1681-6.

20. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Martora F, Guerriero L, Fornaro L, vd. Efficacy and safety of spesolimab for the management of generalized pustular psoriasis: a drug safety evaluation. Expert Opin Drug Saf. 28 Eylül 2023;

21. Ruggiero A, Potestio L, Camela E, Fabbrocini G, Megna M. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of the Current Knowledge. Psoriasis Auckl NZ. 2022;12:127-37.

22. Gao JC, Wu AG, Contento MN, Maher JM, Cline A. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:395-402.

23. Eshwar V, Kamath A, Shastry R, Shenoy AK, Kamath P. A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab. Pharm Basel Switz. 07 Kasım 2022;15(11):1365.

24. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. Drug Des Devel Ther. 2019;13:2491-502.

25. Yang EJ, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:1993-2000.

26. Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Drugs. Ağustos 2020;80(12):1235-45.

27. Aslam N, Saleem H, Murtazaliev S, Quazi SJ, Khan S. FDA Approved Biologics: Can Etanercept and Ustekinumab be Considered a First-Line Systemic Therapy for Pediatric/Adolescents in Moderate to Severe Psoriasis? A Systematic Review. Cureus. 17 Ağustos 2020;12(8):e9812.

28. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. Drugs Context. 2019;8:212570.

29. Mui UN, Patel RR, Vangipuram R, Tyring SK. Tildrakizumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Skin Ther Lett. Kasım 2019;24(6):1-4.

30. Banaszczyk K. Risankizumab in the treatment of psoriasis - literature review. Reumatologia. 2019;57(3):158-62.

31. Zhou X, Chen Z, Bi X. An Update Review of Biosimilars of Adalimumab in Psoriasis - Bioequivalence and Interchangeability. Drug Des Devel Ther. 2021;15:2987-98.

32. Neema S, Sandhu S, Gupta A, Jagadeesan S, Vasudevan B. Unconventional treatment options in psoriasis: A review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2022;88(2):137-43.

BÖLÜM V

HİPERTİROİDİDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Pharmacological Treatment in Hyperthyroid

Osman KUKULA[1]

[1]*(Doç. Dr.), Ondokuz Mayıs Üniversitesi,*
Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun
E-mail: okukula@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5503-2462

1. Giriş

Hipertiroidizm, tiroid bezinin tirotoksikoza neden olabilecek uygunsuz miktarda tiroid hormonu ürettiği ve salgıladığı bir durumdur (1). Tiroid hormonlarının artmış sentezi, önceden oluşmuş olan tiroid hormonlarının aşırı miktarda salınması veya endojen-eksojen ekstratiroidal bir kaynaktan dolayı dokularda aşırı miktarda tiroid hormonu konsantre olması neden olabilir (2). En sık nedeni Graves hastalığıdır (1). Daha sonra toksik multinodüler guatr ve toksik adenomlar gelir (1). Graves hastalığı, tirotropin reseptör antikorlarının tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerini oluşturmasına, bağlamasına ve uyarmasına neden olan otoimmün bir durumdur (1). Bunun sonucu olarak, tiroid hormonu sentezinde ve salgısında artışa neden olur (1).

Bazı eser elementler tiroid metabolizması ve fonksiyonunda önemlidir, tiroid otoimmünitesi ve tümörleri ile korelasyon göstermektedir (3). Örneğin, demir ve iyot tiroid metabolizmasıyla yakından ilişkilidir (3). Selenyum, çinko ve bakırın tiroid hormon seviyelerini etkilediğine dair güçlü deliller mevcuttur (3). Selenyum, tiroid hormonunun gerek biyosentezinde ve gerekse metabolizmasında önemli bir elementtir (3). Tiroid dokusunda selenyum en yüksek konsantrasyonda bulunur (3). Selenyum biyolojik olarak işlevini selenoproteinler vasıtasıyla yerine getirir (3). Antioksidan savunma, oksidoredüksiyonlar, tiroid hormon metabolizması, bağışıklık tepkileri, DNA

sentezi ve benzeri birçok farklı biyolojik süreçte görev alırlar (3). Selenyum eksikliğinde T4'ün T3'e dönüşme yeteneği azalır (3). Düşük serum selenyum seviyeleri, otoimmün hipotiroidizm ve yeni tanı konmuş Graves hastalığı ile ilişkilidir (3).

Tiroid hormonlarının aşırı üretiminden kaynaklanan hipertiroidide; tedavi yönteminin seçimi hastanın semptomlarına, yaşına, tercihine ve komorbiditelerine bağlıdır (2).

Antitiroit tedavide ilk tercih propiltiyourasil ve metimazoldür (4). Antitiroit ilaçlar genel olarak bakıldığında; iyodotrozinlerin bağlanmasını ve iyodun organifikasyonunu inhibe ederler ve sonuçta tiroit hormon sentezini azaltmış olurlar (4). İlaveten propiltiyourasil T4' ün T3'e dönüşümünü de azaltır (4). Antitiroit ilaçlar interlökin-2 sentezini, HLA clas II ekspresyonunu azaltıcı özelliği ile de immün sistemi baskılayıcı etki gösterir (4). Her iki ilaç da tirotoksikozda remisyon için hastayı radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedaviye hazırlamak için kullanılmaktadır (4).

1.1. Propiltiyourasil

Bir tiyonamiddir, tiroglobulinin tirozil kalıntılarına iyot katılmasını inhibe ederek tiroid hormon seviyelerini düşürerek etki gösteren tiroid hormon antagonisti olan bir ilaçtır (5). İlaveten propiltiyourasil, tiroksinin(T4) aktif forma (T3) periferal deiyodinasyonunu kısmen inhibe edebilir ve immünosupresif aktivitelere sahip olabilir (5). 1940'larda kullanıma girmiş olan bir ilaçtır ve halen hafif veya kendi kendini sınırlayan hipertiroidisi olan hastalarda Graves hastalığında hipertiroidinin geçici olarak tedavisi için kullanılmaktadır (5). Ancak hepatotoksisite ile ilgili sorunlar nedeniyle, propiltiyourasil artık hipertiroidide ikinci basamak ilaç olarak kabul edilmekte ve metimazol tercih edilmektedir (5). Propiltiourasil şu anda büyük oranda metimazole toleransı olmayan hastalarda kesin tedaviye hazırlık amacıyla veya tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi istemeyen hastalarda kullanılmaktadır (5). Gebelikte hipertiroidizmin tıbbi tedavisi için son trimesterde tercih edilen bir ilaçtır (5). Propiltiyourasil önceden emzirme döneminde tercih edilen antitiroid ilaç olarak kabul ediliyordu; ancak karaciğer hasarı oranlarının metimazole göre daha yüksek olduğuna dair deliller bunu değiştirmiştir (6). Bazı uzmanlar, metimazolün emziren annelerde tercih edilen antitiroid ilaç olarak kabul edilmesini önermektedir (6). Anne sütüyle beslenen bebeklerde propiltiyourasile bağlı karaciğer hasarı ile ilgili vaka bildirilmemiştir ve anne sütündeki az miktardaki ilacın karaciğer hasarına neden olup olmayacağı bilinmemektedir

(6). Karaciğer toksisitesi ile ilgili toksisite şüphesi varsa ilaç veya emzirme kesilmelidir (6). Emzirme döneminde propiltiyourasil dozu günlük 450 mg. ile sınırlandırılmalıdır (6). Nadiren idiyosenkratik reaksiyonlar meydana gelebilir ve bebeğin enfeksiyon belirtileri yönünden izlenmesi gerekir (6). İlaca bağlı bir kan diskrazisi şüphesi varsa, bebeğin tam kan sayımı önerilir (6). Risk az olsa da antitiroid ilaçların teratojenik etkileri olabilir (7). Propiltiyourasil, metimazole kıyasla daha az ciddi teratojenite riskine sahip gibi görünmektedir ve bu nedenle bu ilaca ihtiyaç varsa ilk trimesterde tercih edilmelidir (7). Sık görülen yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık ve döküntü yer alır (5). Propiltiyourasilin nadir komplikasyonları agranülositoz, aplastik anemi, hepatit ve nefrittir (5).

1.2. Metimazol

Metimazol, hipertiroidizm ve Graves hastalığının tedavisinde ilk basamak ilaç olarak kullanılan bir antitiroid ilaçtır (8). Metimazol tedavisi, serum aminotransferaz yükselmeleri ve tipik olarak kolestatik ve kendi kendini sınırlayan idiyosenkratik bir karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (8). Tiroglobulinin tirozil kalıntılarına iyot katılımını inhibe eden ve tiroid hormon seviyelerini düşürerek etki gösteren bir tiroid hormon antagonistidir (8). Kimyasal yapı ve aktivite açısından propiltiourasile benzeyen bir ilaçtır (8). Graves hastalığında hipertiroidinin tedavisinde, tiroidektomi veya radyasyon tedavisi istemeyen hastalarda tercihen kullanılmaktadır (8). Propiltiyourasilin ölümcül olabilen hepatotoksisitesi nedeniyle, cerrahi veya radyoiyot tedavisinden kaçınmak gerektiğinde metimazol artık hipertiroidizm için ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir (8). Yetişkinlerde doz, hasta tiroid fonksiyonları normale gelene kadar günde üç doz şeklinde 15-60 mg'dır, daha sonra günde 5-15 mg'lık bir idame dozu verilir (8). Sık görülen yan etkileri arasında gastrointestinal baş ağrısı, parestezi, saç dökülmesi, uyuşukluk ve artralji yer alır (8). Metimazolün nadir komplikasyonları arasında nefrit, agranülositoz, hepatit, aplastik anemi vardır (8). Metimazolün sebep olduğu kolestatik hepatit uzun süreli olabilir, ancak ölümler nadirdir (8). Sarılık ve semptomlar çoğunlukla tedavinin kesilmesinden sonra 2-8 hafta içinde düzelir (8).

1.3. Karbimazol

Karbimazol, metimazolün ön ilacıdır (9). Gebelerde annenin metimazol tedavisiyle, günde 20 mg'a kadar olan dozlarda emzirilen bebeklerde tiroid fonksiyonu ya da zihinsel gelişim etkilenmez (9). Karbimazol, hızla aktif ilaç

olan metimazole dönüşür, metimazol dozu dönüşümden sonra karbimazol dozunun %61'i kadardır (9).

1.4. İyodür

İyodür tiroid hormonunun sentezini ve salınımını engeller (10). İyodür ile tedavi edilen Graves hastalığı olan hastalarda tiroid kan akışında azalma, vasküler endotelyal büyüme faktöründe azalma ve interlökin-16'nın sistemik düzeylerinde azalma gözlenir (10).

İyodür genellikle Graves hastalığı için tiroidektomi öncesinde reçete edilir, ancak iyodürün Graves hastalığına yönelik olarak tiroidektominin kolaylığı ve güvenliği üzerine olan etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir (11). Tarihsel olarak bakıldığında iyodür, propranolol ile kombinasyon halinde, mevcut anti-tiroidal ilaçların yokluğunda dahi hipertiroidizmi etkili bir şekilde kontrol etmek için kullanılıyordu (11). Artık yeni çıkan anti-tiroid ilaçlar var olduğundan, iyodür hipertiroidizmi kontrol altına almak için nadiren kullanılmaktadır (11). İyodür genellikle damarlanmayı azalttığı ve ameliyatı kolaylaştırdığı için kullanılmaktadır (11).

1.5. Perklorat

Perklorat, tiroid hormon sentezinde ilk basamağı bozar, tiroid hücrelerinde güçlü bir iyodür alımı inhibitörüdür (12). Perklorat, sodyum iyodür simporterine etkiyerek iyot için rekabet eder ve ayrıca depo edilmiş olan intratiroidal iyodürü boşaltır (13). Perklorat verilmesi iyot yükünü azaltmaya yardımcı olur (13). Hastanın toleransına bağlı olarak genellikle tiyonamidlerle birlikte kullanılmaktadır (13). Sodyum iyodür simporter aktivitesinin güçlü inhibisyonuna ilaveten, perkloratın tiroglobulin ve tiroperoksidaz gen ekspresyonunu da baskılar (12). Perklorata maruz kalan hayvanlarda gelişim, hayatta kalma ve üreme ile ilgili çeşitli anormallikler tanımlanmıştır (12). İnsanlarda, perkloratın tiroid fonksiyonu üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır (12). Birkaç çalışmada, perklorat maruz kalmanın insanlarda TSH veya T4 serum seviyelerinde değişikliklerle ilişkili olmadığını bildirilmiştir (12). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda, perklorat ve nitrat ve/veya tiyosiyanat gibi diğer sodyum iyodür simporter inhibe edici anyonlara birlikte maruz kalan insanlarda, bilhassa iyot eksikliği olan yerlerde, hipofiz-tiroid ekseninin fonksiyonunda önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir (12). Dozu günlük olarak 200 mg-1000 mg arasında değişir (13). Yaygın yan etkileri şunlardır; irritasyon, döküntüler, lenfadenopati, ilaç ateşi, agranülositoz, nefrotik sendrom (13). Nadiren aplastik anemiye neden olabilir (13).

1.6. Tiyosiyanat

Tiyosiyanat, sodyum iyodür simporter aracılı iyodür alımını inhibe ettiğinden guatrojenik etkisi vardır (12). Nitrata benzer şekilde, sodyum iyodür simporter aktivitesinin tiyosiyanat aracılı inhibisyonunun gücü, perklorata göre daha düşüktür (12).

1.7. Nitrat

Nitrat, perklorat tarafından uyarılandan çok daha düşük bir etkiyle sodyum iyodür simporter aracılı iyodür alımını rekabetçi bir şekilde engeller (12). Bu anlamda, tirositlerde aşırı nitrik oksit üretimi transkripsiyonel faktörlerin ekspresyonunu azaltır, sodyum iyodür simporter aracılı iyodür alımını engeller ve TSH tarafından tetiklenen sinyal yoluna müdahale ederek tiroid hormonlarının biyosentezinde yer alan farklı genlerin ekspresyonunu potansiyel olarak engeller (12).

1.8. Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot tedavisi hipertiroidi tedavisinde hasta tarafından iyi tolere edilebilen ve etkin bir tedavidir; gebelerde ve emziren kadınlarda uygulanmaz (14). Dezavantajları, radyasyon güvenliği ve hastanın kooperasyon zorluğudur (14). Radyoaktif iyot tedavisinde amaç, tiroid fonksiyonlarını normale döndürmek ya da hipotiroidiyi sağlamaktır (14). Genellikle ilk doz radyoaktif tedavi ile cevap alınır; ancak nüks riski olabilir, persistan hastalık nedeniyle tedavi tekrarlanabilir (14). Nüks gelişmiş olan Graves hastalarında tercih edilebilecek güvenli bir tedavidir (14). Bununla beraber uzun vadeli etkileri histolojik yönden çarpıcıdır; şiddetli foliküler atrofi, stromal fibrozis, fokal onkositik metaplazi ve nükleer atipi, hafif inflamatuar değişiklikler, vasküler dilatasyon ve foliküler yıkıma neden olabilir (15). Radyasyona bağlı bu bulgular ve malignite bulguları arasındaki benzerlikler sebebiyle, değişikliklerin karsinom ile karıştırılmaması adına önceki radyasyon tedavisine ait klinik öykünün alınması kritik önem taşımaktadır (15).

1.9. Lityum

Bazı duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (15). Tiroid bezinde tiroid hormonu sentezinin azalmasına neden olur, tiroksin deiyodinasyonunu azaltır (15). Bu etkiler klinik olarak en sık hipotiroidizm şeklinde ortaya çıkar, ancak az sayıda hipertiroidizm bildirilmiştir (15).

1.10. Fenitoin

Tonik-klonik ve fokal nöbetlerde, aritmilerde ve nöropatik ağrıda tedavi için kullanılmaktadır (15). Motor kortekste voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eder (15). Ayrıca tiroksinin serum bağlayıcı proteinlere bağlanmasını inhibe eder, idrarla birlikte tiroksin klirensini artırabilir (15). Klinik açıdan bu durum, en yaygın şekilde tiroid replasman tedavisi ile tedavi edilen hipotiroidi tablosuyla neticelenir (15).

1.11. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü azaltır ve Graves hastalarında tiroksin üretimini azaltır (13). Tirotoksikoz, adrenal yetmezlikle ilişkilidir ve birlikte steroid verilmesi adrenal yetmezliğin alevlenme riskini azaltmaya yardımcı olur (13). Hidrokortizon dozu 300 mg intravenöz yüklemedir, idame için her sekiz saatte bir 100 mg veya 8 mg/gün deksametazon verilir (13). Yan etkiler steroidlerin kısa süreli kullanımıyla ilişkilidir ve hiperglisemi, yüksek tansiyon ve immün baskılanmayı içerir (13).

1.12. Kolestiramin

T4 ve T3 hormonları karaciğerde konsantre edilir ve safra içerisinde ya serbest formda ya da glukuronidlerle veya sülfatlarla konjuge olarak salgılanır (13). Kolestiramin, özellikle hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan bir safra reçinesidir (13). Tiroid hormonunun enterohepatik dolaşım aracılı yeniden emilimine müdahale eder, bu şekilde tiyonamidlere dirençli olan hipertiroidi hastalarında serum T4 ve T3'ün azaltılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (13).

1.13. Beta Adrenerjik Blokerler

Yüksek tiroid hormonu düzeyleri, hücre yüzeyindeki beta-adrenerjik reseptörlerin sayısının artması ile katekolamin sinyalini güçlendirir (2). Ortaya çıkan çarpıntı, terleme, titreme, sıcaklık intoleransı gibi adrenerjik semptomlar hipertiroidizmin en yaygın belirtilerindendir (2). Hipertiroidinin nedeni her ne olursa olsun, adrenerjik semptomlar beta blokerler ile kontrol altına alınır (2).

Beta-adrenerjik blokaj, tirotoksikozda semptomatik kontrol için tavsiye edilmektedir (13). Propranolol; bir avantaj olarak sayılabilecek, 5'-monodeiodinazı inhibe ederek T4'ün T3'e periferik dönüşümünü engeller (2). Tercih edilen ilaç olan propranolol, günde üç-dört kez 10-40 mg olarak

verilir (13). Atenolol dozu günde bir-iki kez 25-100 mg'dır ve gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (13). Metoprolol günde iki-üç kez 25-50 mg dozunda verilir (13). Nadolol günde bir kez 40-160 mg verilir (13). Yan etkileri arasında Raynaud fenomeni ve obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda bronkospazmın alevlenmesi yer alır (13). Beta-blokerler hipertiroidizmin yan etkilerini engellemek için de kullanılabilen ilaçlardır (16).

1.14. Rituksimab

Rituksimab; pre, immatür, matür ve bellek B hücrelerinde eksprese edilen bir transmembran proteini olan CD20'yi hedefleyen kimerik bir murin-insan monoklonal antikorudur (17). Rituksimab, antikora bağlı hücresel sitotoksisiteyi, B hücrelerinin apoptozunu ve kompleman aracılı lizisi indükleyerek en az 4-6 ay süresince periferik B hücresi tükenmesine neden olur (17).

1.15. Teprotumumab

Teprotumumab, aktif, orta ila şiddetli tiroid ilişkili oftalmopatide yakın zamanda tamamlanan iki klinik çalışmada değerlendirilen insülin benzeri büyüme faktörü tip 1 reseptörüne karşı inhibitor olarak kullanılan terapötik bir insan monoklonal antikorudur (18). En sık görülen ciddi advers etkiler yorgunluk, pansitopeni ve gastrointestinal sıkıntı olmuştur (18).

2. Sonuç

Özetle hipertiroidizm, en iyi tedaviyi belirlemek için çoklu tanı yöntemlerinin kullanılabildiği, birçok etiyolojiye sahip karmaşık bir patolojidir. Tedavi seçimi tercihe duyarlıdır ve hasta ile sağlayıcı arasında ortak bir karar verme sürecini içermelidir.

Bu nedenle, her bireyin kendi tedavi seçeneklerini anlaması ve endişelerine en uygun tedaviyi seçebilmesi için hasta eğitimi önemlidir. Gelecekteki araştırmalar, uzun vadeli sonuçlar açısından mevcut bazı boşlukları kapatabilecek olsa da, hastalar ve sağlayıcılar, mevcut tedavi yöntemleriyle iyi sonuçlar elde edileceği konusunda iyimser olmalıdır.

Kaynakça

1. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Gland Surg. Şubat 2020; 9(1): 124-35.

2. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 01 Mart 2016; 93(5): 363-70.

3. Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. Front Endocrinol. 2022; 13: 904889.

4. Kut E, Atmaca H. Tirotoksikoz. J Exp Clin Med. 29 Nisan 2013; 29(4S): 309-14.

5. Propylthiouracil. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/ NBK547973/

6. Propylthiouracil. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501084/

7. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 08 Mart 2021; 106(3): 883-92.

8. Methimazole. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/ NBK548406/

9. Carbimazole. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501759/

10. Elaraj DM, Fahey TJ. Editorial: The use of potassium iodide in Graves' disease. Surgery. Ocak 2018; 163(1): 73-4.

11. Randle RW, Bates MF, Long KL, Pitt SC, Schneider DF, Sippel RS. Impact of potassium iodide on thyroidectomy for Graves' disease: Implications for safety and operative difficulty. Surgery. Ocak 2018; 163(1): 68-72.

12. Serrano-Nascimento C, Nunes MT. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. Front Endocrinol (Lausanne) Ekim 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339434/

13. De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. Mo Med. 2022; 119(4): 366-71.

14. Kandemir Z, Eski D, Özdemir E, Öğmen BE, Yıldırım N, Tam AA, vd. Hipertiroidi Nedeniyle Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastalarda Tedavi

Sonuçları ve Tedavi Yanıtını Etkileyen Parametrelerin Değerlendirilmesi. Journal of Anatolian Medical Research. 2019; 4(1): 21-6.

15. Sande CM, Tondi Resta I, Livolsi VA. The Thyroid Pathologist Meets Therapeutic Pharmacology. Endocr Pathol. Mart 2023; 34(1): 48-56.

16. Beta Adrenergic Blocking Agents. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548127/

17. Suwansaksri N, Preechasuk L, Kunavisarut T. Nonthionamide Drugs for the Treatment of Hyperthyroidism: From Present to Future. Int J Endocrinol. 2018; 5794054.

18. Slentz DH, Nelson CC, Smith TJ. Teprotumumab: a novel therapeutic monoclonal antibody for thyroid-associated ophthalmopathy. Expert Opin Investig Drugs. Temmuz 2020; 29(7): 645-9.

BÖLÜM VI

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE MİRNA'LARIN ROLÜ

The role of miRNAs in Chronic Lymphocytic Leukemia

Gözde ÖZTAN[1]

[1](Öğr.Gör.Dr.) İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
E-mail: gozdeoztan@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-2970-1834

1. Giriş

Kronik lenfositik lösemi (KLL), yetişkinlerde sık görülen bir B hücreli tümördür ve tanı anında hastaların ortalama yaşı 72'dir. Hastalar klasik olarak B hücresi reseptörü (BCR) immünoglobulin ekspresyonuna bağlı olarak kategorize edilmiştir. Somatik hipermutasyon (IGHV-mutasyona uğramış) grubunu barındıran immünoglobulin ağır zincir değişken bölge (IGHV) genleri ve mutasyona uğramamış (IGHV-mutasyona uğramamış) immünoglobulin ağır zincir değişken bölge geni grubundan oluşmaktadır. Germ hattından %2'den daha az farklılığa sahip olan veya mutasyona uğramamış IGHV geninde mutasyon olmayan tümör klonlarına sahip hastalar, mutasyona uğramış IGHV genine sahip hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir. Kromozom 13q14 bölgesinde, 13q14 delesyonu, KLL'de en sık görülen sitogenetik anormalliktir; yeni sunulan vakaların yaklaşık %55'inde meydana gelmekte ve tek genetik anormallik olarak ortaya çıktığında, iyi huylu bir seyirle ilişkilendirilmektedir. Kromozom 11q bölgesindeki, 11q delesyonu (del (11q)), ilerleyen ancak daha önce tedavi görmemiş hastaların yaklaşık %25'inde ve erken evre hastaların ise yaklaşık %10'unda meydana gelir. Del (11q), proksimal DNA hasarı tepkisi kinaz ATM'sini kodlayan ATM genini hedef alır. Trizomi 12 yeni sunulan vakaların yaklaşık %15'inde görülür. Yeni sunulan vakaların yaklaşık %7'sinde

kromozom 17p'de, 17p delesyonları (del(17p)) görülür. Del(17p), TP53 genini hedef alır ve kemorezistansla ilişkilidir (1).

RNA düzenlemesi, insanlarda epitranskriptom çeşitliliğini önemli ölçüde etkiler. RNA düzenleme, mRNA'ların yeniden kodlanmasının yanı sıra, kopyalanmış kodlamayan Alu tekrarlarının önemli ölçüde düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Düzenlenmemiş Alu tekrarları, hücredeki MDA5 gibi dsRNA sensörleri tarafından tanındığı ve embriyonik ölümcüllüğe yol açan proinflamatuar bir IFN tepkisi ortaya çıkardığı için önemlidir. Bununla birlikte, kanserde ADAR inhibisyonu üzerine artan IFN sinyali çekici bir terapötik seçenek gibi görünmektedir ve bağışıklık susturmanın üstesinden gelebilir ayrıca bağışıklık kontrol noktası tedavilerini güçlendirebilmektedir. MRNA ve kopyalanan Alu tekrarlarının yanı sıra, mikroRNA (miRNA)'larda ve bunların öncülerinde de düzenleme meydana gelebilmektedir. Bu, belirli hedef transkriptler için miRNA'ların özgüllüğünü değiştirebilmekte ve aynı zamanda bunların olgun miRNA'lara dönüştürülmesini ve dolayısıyla bunların artışını ve stabilitesini de etkileyebilmektedir (2).

Birincil miRNA transkripti (pri-miRNA), çekirdekteki Drosha tarafından işlenir ve bu, öncü miRNA (pre-miRNA) adı verilen 50-70 nt'lik bir RNA döngüsü sağlar. Pre-miRNA çekirdekten dışarı aktarılır ve ayrıca DICER tarafından olgun 21-23 nt dsRNA'lara işlenir. ADAR'lar hedef olarak dsRNA yapılarını tercih ettiğinden, miRNA'lar ve bunların öncüleri ideal ADAR substratları olacaktır. KLL'de, ADARB1'in pri-miR-15/16/'ya bağlanması bunların daha ileri işlenmesini engellemekte ve olgun miR-15/16'nın aşağı regülasyonuyla sonuçlanmaktadır. miR-15/16, tümör baskılayıcı miRNA'lar grubuna ait olduğundan, bunların lösemideki aşağı regülasyonu muhtemelen hastalık patogenezine katkıda bulunmaktadır (2).

KLL, lösemi vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturur. Oldukça değişken bir klinik gidişata sahip olan bu durumun ileri yaştaki hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir. Uygun hastaya uygun tedaviyi seçmek için hastalık özelliklerinin ve önceki tedavi sırasının yanı sıra hasta tercihleri ve komorbiditelerin de dikkate alınması gerekir. Bu nedenle, KLL'yi erken tespit etmek, KLL hastalarını izlemek, tedaviye yanıt verenleri seçmek, etkisiz tedaviyi, istenmeyen yan etkileri ve gereksiz harcamaları azaltmak için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Hem homeostazide hem de hastalıkta mikroRNA'lar (miRNA'lar/miR'ler), gen ifadesinin ve buna bağlı olarak protein ifadesinin ana düzenleyicileri olarak hayati bir rol oynar. MiRNA'lar tipik olarak hücre döngüsü düzenlemesi, inflamasyon, stres tepkisi,

anjiyogenez, farklılaşma, apoptoz ve istila gibi tümör oluşumu süreçlerinde yer alan genleri kodlayan genler dahil olmak üzere mRNA'ların stabilitesini azaltır. Benzersiz özellikleri nedeniyle miRNA'lar, hastalık tespiti için doğru biyobelirteçler olarak hızla kullanılmakta ve miRNA hedeflerine dayalı ilaçlar, klinik uygulamada yaygın uygulama alanı bulmaktadır (3).

Tümör dokularında ve kan örneklerinde miRNA'ların miktarının belirlenmesi için şu anda çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. RNA dizileme ve mikroarrayler gibi yüksek verimli analizler, tümör ile normal doku veya kan arasında veya farklı hasta alt grupları arasında farklı şekilde eksprese edilen miRNA'ları tanımlamak için tarama amacıyla kullanılır. Kantitatif ters transkripsiyon (qRT)-PCR, in situ hibridizasyon ve Northern blot gibi düşük verimli yöntemler, genellikle yüksek verimli yöntemlerle bulunan diferansiyel olarak eksprese edilen miRNA'ları doğrulamak veya ilgilenilen bir veya daha fazla miRNA'yı araştırmak için kullanılır (4). Bu bölümde, KLL patogenezi, prognozu ve tedavisinde miRNA'ların rolleri ve sinyal yolakları ele alınmıştır.

2. KLL Patogenezinde Mirna'lar ve Sinyal Yolakları

KLL en yaygın lösemi türüdür ve tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. B hücreli KLL (vakaların >%95'i), olgunlaşmamış CD5+/CD19+ B hücrelerinin kemik iliği ve lenf düğümlerinde klonal genişlemesi ve birikmesi ile karakterize edilir; burada onkogenezin mikro-ortam sinyalleri tarafından yönlendirildiğine inanılır ve periferik kanda bulunur. Kötü hastalık sonuçlarının klinik açıdan en anlamlı belirteçleri, immünoglobulin ağır zincir değişken bölge lokusunda (IgHV) mutasyon eksikliği, kromozom 13q veya 17p delesyonunun yanı sıra ZAP-70 ve CD38'in yüksek ekspresyonudur. Fludarabin, siklofosfamid ve hedeflenen anti-CD20 antikoru rituksimabı içeren standart kemoterapiler, %70'in üzerinde 10 yıllık genel sağkalıma ulaşır. Bununla birlikte, nüksetme ve yüksek riskli hastaların prognozu, 5 yıllık sağkalımın %25'inden daha az kötü olabilir. Malign ve normal B hücreleri arasındaki ve farklı sitogenetiğe sahip KLL örnekleri arasındaki farklı ekspresyon, yüzlerce miRNA'yı KLL'nin patogenezi, ilerlemesi ve prognozuyla ilişkilendirmiştir. İlaç yanıtında rol oynayan miRNA'ların çoğu Tablo 1'de gösterilmektedir (5).

Tablo 1: miRNA'lar, hedefleri ve KLL'deki etkileri (5)

miRNA	Hedefler/Yolaklar	Sonuç/Korelasyon
Sinyal yolakları		
↓miR-9	NF-κB	Gelişmiş Rai evresi
↓miR-15a ve miR-16-1	IKK (NF-κB)	Fludarabin ve deksametazon direnci
↑miR-21	PTEN (AKT)	Fludarabine direnç
↑miR-22	PTEN (AKT)	B-KLL hücre çoğalması
↑miR-26	PTEN (AKT)	İleri Binet aşaması; ilk tedaviye kadar geçen sürenin kısa olması; in vitro apoptoza karşı direnç
↓miR-29	TCL-1, AKT (AKT)	Fludarabin direncine dolaylı etki (TCL-1 aracılığıyla)
↓miR-34b/c	ZAP70 (B hücresi reseptör sinyali)	Kötü genel sağkalım
↓miR-146a	NF-κB	B hücreli malignitelerin erken başlangıcı (farelerde)
↓miR-150	ZAP70, FOX1, PI3K/GAB1 (B hücresi reseptör sinyali)	Kötü genel hayatta kalma
↑miR-155	SHIP1 (B hücresi reseptör sinyali)	Kötü tedavi sonucu ve genel sağkalım
↓miR-181a, b	TCL-1 (AKT)	Fludarabin direncine dolaylı etki (TCL-1 aracılığıyla)
↑miR-214	PTEN (AKT)	İn vitro apoptoza direnç
↓miR-708	IKKα (NF-κB)	Tedavisiz sağkalımın kötü olması
Apoptoz		
↓miR-15a ve miR-16-1	BCL-2	Aşırı ekspresyon in vitro apoptozu indükler
↓miR-17-5p	BCL-2	Kötü prognoz (p53 inaktivasyonu ile ilişkilidir)
↓miR-29	MCL1	Kötü prognoz (p53 inaktivasyonu ile ilişkilidir)
↓miR-34a	BCL-2, CDK4, CDK6, E2F3, Cyclin E, c-Myc	Kötü prognoz (p53 inaktivasyonu ile ilişkilidir)
↓miR-130a	ATG2B	Açlıktan sonra gelişmiş apoptoz
↓miR-181a, b	Bcl-2, Mcl-1, XIAP, PTEN	Fludarabin duyarlılığı
↑miR-221	p27	Fludarabin direnci
Diğer hedefler		
↑miR-125b	CD20	Rituksimab direnci
↑miR-532-3p	CD20	Rituksimab direnci

Oklar (↓ ve ↑), miRNA aşağı regülasyonunu veya yukarı regülasyonunu gösterir.

MiRNA'lar, hücresel büyüme, DNA metilasyonu, apoptoz ve farklılaşma gibi çeşitli hücresel süreçlerde ve birçok kanserde rol oynayan bir grup küçük endojen kodlamayan RNA'dır. 13q14.3 kromozomal bölgesi miR-15 ve miR-16'yı içerir ve bu bölgenin delesyonu, KLL'de yaygın olarak bildirilen bir

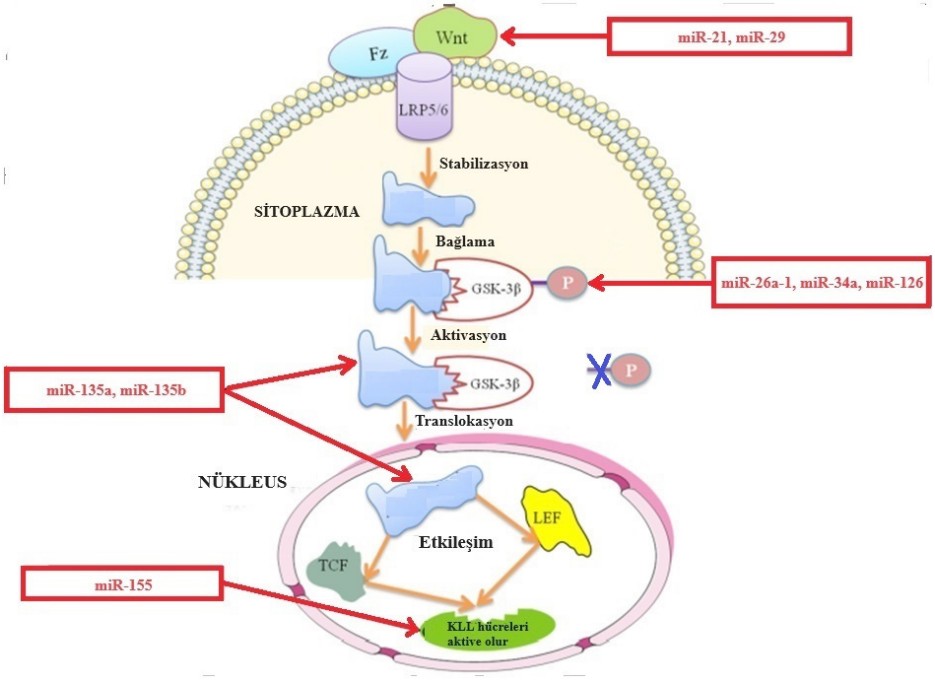
anormalliktir ve miRNA'ların KLL patogenezinde rol oynadığını düşündürür. MiRNA'lar, KLL'deki onkogenler ve tümör baskılayıcılar olarak bilinir ve aynı zamanda hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinin belirteçleri olarak da görev yapabilir (6).

MiRNA'lar, B-KLL patogenezinde rol oynayan temel faktörleri doğrudan düzenleyerek veya epigenetik modifikasyonlarla seviyelerinin değiştirilmesinden sonra B-KLL'nin düzenlenmesinde önemli moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır. Onkogenik moleküller veya tümör baskılayıcılar olarak hareket edebilirler ve çeşitli B-KLL sinyal yolaklarına dikkate değer bir katılım gösterirler. Erken B hücresi gelişimi, hücre metabolizması ve otofaji gibi hücresel prosedürlerin, NF-κB yolağı, Hedgehog sinyal yolağı dahil sinyal yolaklarının yanı sıra BTK, TCL1A, BCL2, TERT ve ısı şoku proteinleri gibi B-KLL'deki anahtar moleküllerin önemli düzenleyicileri olarak görünürler. Başlangıçta, BCR ile uyarılmış ve uyarılmamış hücreler arasında spesifik miRNA'ların farklı bir ekspresyonu bulunmuştur. Lösemik B hücrelerinde miR-155-5p mimiklerinin yüksek ekspresyonu, kontrollere kıyasla BCR stimülasyonunun artmasına yol açmıştır. Aksine, miR-155-5p inhibisyonu, BCR uyarımı azalmasının bir sonucu olan kalsiyum akışının azalmasıyla sonuçlanmıştır (7).

Başka bir çalışmada miR-150-5p'nin, GAB1 ve FOXP1'in ekspresyon seviyelerini düzenleyerek B-KLL'de BCR sinyalini düzenlediği bulunmuştur. GAB1, BCR sinyalini güçlendiren PI3K dahil çok sayıda faktörü işe dahil eden bir adaptör moleküldür. FOXP1, B hücresi aktivasyonundan sonra güçlü bir şekilde eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Karakteristik olarak miR-150-5p mimikleriyle hücrelerin transfeksiyonu, GAB1 ve FOXP1 düzeylerini azaltmıştır. Ek olarak FOXP1'in miR-34a-5p tarafından da kontrol edildiği ve DNA hasarı tepkisi sırasında seviyelerinin azaldığı ve bunun da BCR sinyallemesinde bir sınırlamaya yol açtığı bulunmuştur. SPRY2, lösemik B hücrelerinde MAPK/ERK sinyalinin aşağı regülasyonu için RAF1, BRAF ve SYK ile etkileşime giren bir inhibitör proteindir. Bu nedenle miR-21-5p'nin yüksek ekspresyonu, MAPK/ERK sinyalinin yukarı regülasyonuna ve lösemik B hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalmasına ilişkin göreceli bir sonuca yol açar. Bununla birlikte, MAPK/ERK sinyal yolağına negatif katkıda bulunan tümör baskılayıcı miRNA'lar da B-KLL'de tanımlanmıştır. MiRNA'lar ya yolağı doğrudan etkileyerek ya da bu yolağın bir tümör baskılayıcısı olan PTEN'in ekspresyonunu aşağı düzenleyerek PI3K/AKT yolağının düzenlenmesinde de rol oynar. Bu yolak hücresel büyümeyi, metabolizmayı ve hayatta kalmayı düzenlemektedir (7).

Wnt protein ailesi, kök hücrelerin çoğalması, hayatta kalması, polaritesi, göçü ve kendini yenileme özellikleri dahil olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelerde

rol oynayan, salgılanan 19 glikoprotein içerir. Çekirdekte β-katenin proteininin eksikliği, Wnt sinyalini hedef alan genlerin TCF aracılı aktivasyonunun inhibisyonuna neden olur. Hücre dışı Wnt ligandlarının salgılanan Frizzled ile ilişkili proteine (sFRP) ve LRP5 veya LRP6'ya bağlanması sonuçta β-katenin bozunmasını engeller. Birikmiş β-katenin daha sonra nükleer translokasyona uğrar ve TCF'ye ve lenfoid güçlendirici bağlayıcı proteine (LEF) bağlanarak Wnt hedefli genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Kolon kanseri, kolorektal kanser, pediatrik böbrek kanseri ve KLL gibi bir dizi insan kanserinde, Wnt/β-katenin sinyal yolağının mutasyon yoluyla alışılmadık bir aktivasyonu gözlemlenmiştir. Yüksek düzeyde korunmuş bir Wnt sinyal yolağının, KLL'nin patogenezinde hayati bir rol oynadığı düşünülebilir. MiRNA'ların, farklı seviyelerde protein ekspresyonunu düzenlemek ve KLL'de sinyal iletim süreçlerini kontrol etmek için hedef mRNA'nın karşılık gelen 3'-UTR dizilerine bağlandığı bildirilmiştir. Çok sayıda araştırma, birkaç miRNA'nın Wnt sinyalleme kademesinde çok önemli bir işleve sahip olduğunu ortaya koymuştur; örneğin, miR-34a, miR-26a, miR-126, miR-135a, miR-135b, miR-155, miR-21 ve miR-29 iyi çalışılmış miRNA'lardan bazılarıdır (Şekil 1) (8).



Şekil 1: Seçilen miRNA'lar tarafından düzenlenen KLL hücre aktivasyonundaki Wnt sinyal yolağı.

MiRNA'lar, hedef genlerin işlevini ele almak amacıyla doku kültüründe memeli genlerinin RNA interferansına (RNAi) yönelik yararlı olduklarından bilim camiasında büyük ilgi görmüştür. MiRNA'ların gen ekspresyonunu modüle etme yeteneği, tümör oluşumunda önemli bir rol oynar. Tümör hücreleri ve tümör mikro ortamı, prosurvival genlerin ekspresyonunu arttırmak ve anti-tümörojenik genleri baskılamak için miRNA'ların ekspresyon seviyelerini modüle eder. Örneğin, Myc işlem faktörü kanserde aşırı eksprese edilir ve bu olay, hedef tümör baskılayıcı genlerini inhibe eden bir dizi miRNA'nın aşırı ekspresyonuyla ilişkilidir. Ayrıca miRNA'lar, pro-apoptotik veya antiproliferatif genleri susturduklarında "oncomiR'ler" takma adını varsayarak tümör promotörleri olarak görev yapabilirler. MiRNA'lar ilk olarak lösemi hücrelerinin patogenezini ve hayatta kalmasını etkileyen plazmada dolaşan moleküller olarak tanımlanmıştır. KLL'den türetilmiş eksozomlarda bulunan en bol miRNA'lar ve bunların fonksiyonları Tablo 2'de özetlenmektedir. Tablo 2, her bir miRNA için, normal dolaşımdaki eksozomlara (yukarı ↑ veya aşağı ↓) ve hedef gene veya modüle edilmiş sürece göre KLL'den türetilmiş eksozomlardaki ekspresyon seviyelerini göstermektedir. Hedef genlerin ortaya çıkan ekspresyon seviyeleri, ilgili miRNA'nın ekspresyon seviyeleriyle ters orantılıdır (9).

Table 2. KLL türevli eksozomlar tarafından sağlanan majör miRNA'ların özeti (9)

miRNA	**KLL'den Türetilmiş Eksozomlarda İfade Düzeyi**	**Hedef**
miR-202-3p	↑	Sufu geni
miR-146a/miR-451	↑	Stromal hücrelerdeki kinazlar
miR-150	↑	Hematopoez
miR-19b	↑	TP53 ve MKI67
miR-155	↑	MDSC'lerin indüksiyonu
miR-29	↑	TCL1
miR-223	↓	HSP90B1
Y RNA	↑	Proliferasyon

Periferik kan mononükleerindeki MiR-181b ekspresyonunun, KLL'nin ilerlemesi sırasında azaldığı belirlenmiştir. MiR-181b, MCL1 ve Bcl1'in artan

protein seviyeleri ile ters ilişkilidir. MiR-181b, AP-1'e bağımlı ve NF-κB'ye bağımlı bir şekilde B soyu KLL'nin erken agresif formunda bir onkogen olarak gösterilen Tcl1'i düzenlemektedir. Sitokin sinyallemesinin baskılayıcısı (SOCS1), bir tümör baskılayıcı olarak işlev görebilir ve hematopoetik malignitelerde sıklıkla susturulur. KLL hücrelerini, p53 yolağının genotoksik olmayan bir aktivatörü olan Nutlin-3 ile tedavi ettikten sonra, SOCS1 yukarı doğru düzenlenmiştir ve buna miR-155 aşağı regülasyonu eşlik etmiş; bu da potansiyel bir terapötik gösterge sağlamıştır (10).

MiR-155 hematolojik malignitelerde oncomiR olarak görev yapar. Çeşitli araştırmalar, miR-155'in ve bunun pri miRNA'sının, CD19+ B hücreleriyle karşılaştırıldığında KLL hastalarında aşırı eksprese edildiğini göstermiştir. Bu yukarı regülasyon, miyeloblastoz viral onkogeninin (MYB) transkripsiyonel uyarıcı rolüne bağlıdır. Ayrıca bir Akt-miRNA düzenleyici ağı da mevcuttur. MiR-155, miR-182 ve miR-96 gibi miRNA'lar, PI3K sinyal yolağının bazı temel bileşenlerini düzenler. SH2 içeren inositol-5'-fosfataz-1 (SHIP), PI3K sinyallemesinin önemli bir düzenleyicisidir. Fare modelleri ve tümör hücre dizilerinin yanı sıra insan örneklerinden elde edilen veriler de dahil olmak üzere son kanıtlar, bunun bazı B hücreli malignitelerde de tümör baskılayıcı rolünü desteklemiştir. SHIP, çeşitli B hücreli lenfomalarda aşırı eksprese edilen miR-155'in hedefi olarak tanımlanmıştır. ZAP-70-pozitif KLL hastalarından alınan B hücreleri, hem bazal olarak hem de BCR çapraz bağlanmasıyla indüklenen SHIP ekspresyonunun yanı sıra azalmış SHIP fosforilasyonu sergilemiştir (10).

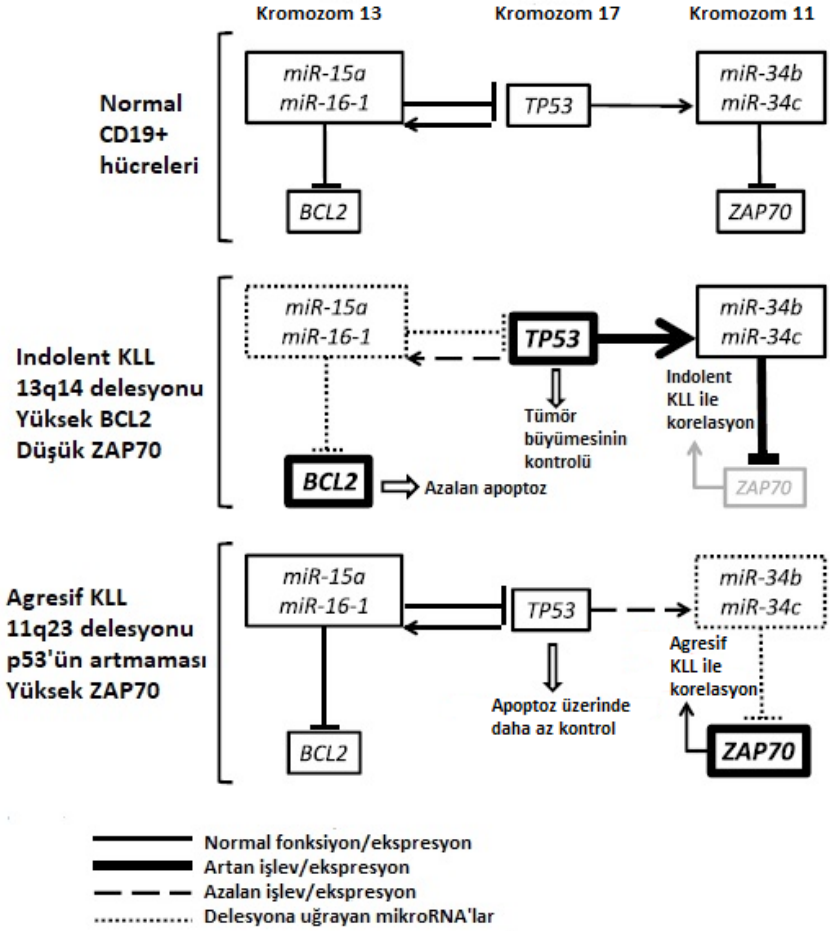
3. KLL Prognozunda Mirna'ların Fonksiyonları

2002 yılında, B-KLL'de sıklıkla delesyona uğrayan bir kısım olan kromozom 13q14 bölgesinde, bu malignitede onkobaskılayıcı olarak görev yapan iki miRNA olan, miR-15 ve miR-16 tanımlanmıştır. Bu miRNA kümesi, transkripsiyon sonrası seviyede, bu hematolojik bozuklukta onkojenik bir fonksiyon sergileyen miyeloid hücreli lösemi 1 (MCL1) ve B hücresi KLL/B hücreli lenfoma 2 (BCL2) dahil olmak üzere farklı onkogenleri düzenlemektedir. Başka bir onkobaskılayıcı miRNA kümesi olan miR-34a/b'nin farklı bir delesyona uğramış bölgede, 11q'da bulunduğunu belirtmek gerekmektedir. Bu küme, KLL hastaları için kritik bir prognostik belirteç olan zeta ile ilişkili protein (ZAP70) seviyelerini kontrol etmektedir. Özellikle miR-34a/b ve miR-15/16 ekspresyonunun, p53'ün doğrudan transkripsiyonel düzenlemesi altında olması, bu kümelerin kanser patogenezindeki ilgisini desteklemektedir.

11q bölgesinin de KLL'de sıklıkla hipermetile olması, bu hastalıkta miR-34a/b'nin inaktivasyonu için ek bir mekanizma tanımlamaktadır. MiR-181b, ilerleyici hastalığı olan KLL örneklerinde yaygın olarak azalmaktadır. MiR-181b, KLL'nin agresif formunda yer alan T hücresi lösemi/lenfoma proteini 1'i (TCL1) düzenler. Ayrıca miR-181b'ye duyarlı elementler, anti-apoptotik genler BCL2 ve MCL1'in 3'-UTR'sinde (çevrilmemiş bölgeler) gözlenir. Buna göre miR-181b'nin aşağı regülasyonu, ilerleyici hastalığı olan KLL hastalarında yukarı regüle edilen bu genlerin ekspresyonuyla ters ilişkilidir. MiR-181b'nin bu üç anahtar genin düzenlenmesindeki önemli rolü nedeniyle, KLL izlemesi için benzersiz bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (11).

11q delesyon bölgesi, miR-34b/c küme lokusunu içerirken, 17p'nin delesyonu, p53 tümör baskılayıcının ortadan kaldırılmasına yol açar ve 13q delesyonu, miR-15a/16-1 aşağı regülasyonunu içerir. Bu kromozomal değişiklikler arasındaki olası etkileşimleri doğrulamak için miR-15a/16-1 kümesinin, tümör proteini p53 ve miR-34b/c kümesinin KLL'deki 11q, 17p ve 13q delesyonlarının prognostik sonuçlarını açıklayabilecek bir moleküler yola bağlı olup olmadığı araştırılmıştır. Kromozom 13'te miR-15a/16-1, kromozom 11'de miR-34b/c ve kromozom 1'de miR-34a'nın yukarısında birkaç TP53 bağlanma bölgesi bulunmuştur. Böylece TP53 bu miRNA'ların ekspresyonunu indükleyebilir. Ayrıca miR-15a/16-1, TP53'ü hedeflerken miR-34, ZAP-70 mRNA ekspresyonunu hedefler (12).

Sonuç olarak, Bcl2 seviyesinin düşük olması nedeniyle apoptotik hücrelerin sayısı azalır, ancak sağlam p53 yolağı, tümör büyümesini nispeten düşük tutmaktadır. Bu bulgu, 13q delesyonlarının yavaş KLL ile nasıl ilişkilendirildiğini açıklayabilir. Ayrıca, 13q delesyonu olan hastalarda artan p53 seviyeleri, miR-34b/c'nin trans aktivasyonuyla ilişkilidir ve ZAP-70 seviyelerinin azalmasına yol açar, bu da sağkalım ile pozitif korelasyon gösterir. 11q delesyonu olan KLL hastaları ise daha düşük miR-34b/c seviyeleri ve daha yüksek ZAP-70 seviyeleri gösterir. Bu hastalarda miR-15a/16-1 delesyona uğramadığı için TP53 yukarı regüle edilemez ve bu durum apoptoz üzerinde daha düşük kontrol ile ilişkilidir. miR-34b/c'nin TP53 işlemi etkisizdir, çünkü lokus delesyona uğrar, bu da kötü prognozla ilişkili olan daha yüksek ZAP-70 ekspresyonuna yol açar (Şekil 2) (12).



Şekil 2: KLL›de miRNA ekspresyonu ile kromozomal sapma arasındaki etkileşim

MiRNA'ların serbestleştirilmesi, sitokin modülasyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin; IL-4, miRNA ekspresyon modülasyonuna bağlanarak hücrenin hayatta kalmasından ve terapi direncinden sorumlu genlerde ve proteinlerde değişikliklere yol açmıştır. IL-4'ün, miR-21 (5p ve 3p), miR-362 (3p ve 5p), miR-500a-3p, miR-502-3p ve miR-532'nin (3p ve 5p) ifadesini değiştirdiği ve anti apoptotik potansiyeli arttığını düşündürmektedir. MiRNA'ların modülasyonu aynı zamanda antikor uyarımı (IgM) yoluyla da meydana gelebilir ve IgM, B hücresi aktivasyonunun ve hastalığın ilerlemesinin düzenlenmesiyle bağlantılı olduğundan, yavaş ve agresif KLL arasında ayrım yapmada önemlidir. 132/212 miRNA'lar, E2F yolunun aktivasyonu ve TP53

geninin modülasyonu yoluyla KLL'nin ilerlemesini destekleyen IgM ile uyarılmış miRNA'ların örnekleridir (13).

Ayrıca lösemik hücrelerin gelişim mekanizmasındaki değişiklikler, IgVH'nin mutasyon durumundaki değişikliğin yanı sıra ZAP-70 ve mir-708 lokuslarının metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerden de kaynaklanabilir. Baer ve arkadaşları, mir-708'in hipometilasyonunun NF-kB aktivitesini azaltabileceğini ve hastaya olumlu bir prognoz kazandırabileceğini göstermiştir. MiRNA profillerinin incelenmesi, KLL prognozunun değerlendirilmesinde büyük uygulama potansiyeline sahiptir. MiR-150 genel ve tedavi gerektirmeyen sağkalım tahminlerinde kullanılmıştır. Hücresel mir-150'de azalma ve serum mir-150'sinde artış olan hastaların olumsuz prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (13).

4. KLL Tedavisinde Mirna'lar

KLL'de miRNA'lar daha kötü prognoz, tedaviye direnç ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. Özellikle mir-15a ve mir-16-1'in azalması ve değişimi KLL hastalarının yaklaşık %60'ında gözlenmiştir. MiRNA'ların işlevi, proteinin translasyonunu modüle ederek hedef mRNA'ya bağlanmaktır. Bu nedenle tedavi, onkogenik miRNA'ların rekabetçi inhibisyonuna ve baskılayıcı miRNA'ların uyarılmasına odaklanmıştır. İnhibitör anti-mikroRNA oligonükleotidleri (AMO), onkogenik miRNA'ların etki bölgelerinin inhibitörleridir. Terapötik etkinlik, vücuttan geçme yeteneklerine, nükleazlar tarafından bozulmaya direnç göstermelerine ve etki mekanizması potansiyeline bağlıdır. Antagomirler, kilitli nükleik asitler (LNA'lar) ve etkinliklerini optimize etmek için kimyasal ayarlamalar yapılan antisens oligonükleotidler (ASO'lar) olmak üzere üç tip AMO tanımlanmıştır. Başka bir terapötik yaklaşım, tümör büyümesini inhibe etmek için tümör baskılayıcı miRNA ekspresyonunu uyarmak olacaktır. Bu tip miRNA replasman tedavisi, ilgilenilen gene veya mimetik miRNA'ya dayalı bir viral vektör kullanılarak gerçekleştirilebilir. MiRNA'lara dayalı hedefe yönelik tedavi hala iyileştirme gerektirir ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Hedef genin modülasyonunun fazlalığı ve hedeflenebilecek hücre sayısı nedeniyle hedef spesifikliğini korumak ve yüksek tedavi verimliliği elde etmek gereklidir. Şu anda, lokal dağıtımı daha da geliştirecek ve bu ilaçların toksisitesini ve sistemik dağılımını azaltacak olan polimerlerden, nötr lipitlerden, konjugatlardan veya kimeralardan oluşan nanopartiküller sentezlenmiştir (14).

KLL hastaları için birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Hastaya, hastalığın özelliklerine veya tedaviye yanıta bağlı olabilirler. Yaş, genetik parametreler ve komorbiditeler muhtemelen hastanın kendisi ile ilgili olan ve

hekimin uygun tedavi seçimini sınırlayan en önemli prognostik faktörlerdir. Hastalıkla ilgili çok sayıda prognostik faktör arasında, immünoglobulin ağır zincir değişken bölgesinin (IGHV) mutasyona uğramamış/mutasyona uğramamış durumu ve olumsuz genetik anormallik (17p delesyonu veya TP53 mutasyonları) çok güçlüdür; bu sonuncusu kemoterapiye yanıt verme ve hayatta kalma olasılığının düşük olmasıyla ilişkilidir. MiRNA'lar, transkripsiyon sonrası seviyede gen ekspresyonunu düzenleyen küçük, kodlayıcı olmayan RNA'ların bir sınıfıdır. Çeşitli çalışmalar miRNA'ları B-KLL hastalarının klinik özellikleri veya sonuçlarıyla ilişkilendirmiş ve bu da en kötü sonuca sahip B-KLL alt gruplarının tanımlanmasına yol açmıştır. Fludarabine dirençli hastalarda miR-21, miR-148a ve miR-222'nin ekspresyon seviyeleri fludarabine duyarlı hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. TP53'e yanıt veren genlerin aktivasyonu yalnızca fludarabine yanıt veren hastalarda tespit edilmiş; bu durum, yanıt vermeyen hastalarda anormal miRNA ekspresyonu ile TP53 işlevsiz yolağı arasında olası bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Plazma miRNA'ları, KLL örneklerini kontrollerden ayırt edebilir ve tam remisyon, tedaviden önce düşük miR-155 seviyeleri ile ilişkilidir. Tedavi edilmemiş KLL hastalarında miRNA'nın tek başına rituksimab ile lenfo tükenmesini öngörebileceği gösterilmiştir. Visone ve arkadaşları, miR-181b'nin kan ekspresyon seviyelerinin ilerleyici B-KLL hastalarında azaldığını ancak stabil hastalığı olan hastalarda azalmadığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, tedavi sonucunun miRNA bazlı öngörücü modeli henüz önerilmemiştir (15).

KLL mikro ortamındaki miRNA ekspresyonu değişikliklerini tanımlamak için, bu bağlamda CXCR4/CD5 intraklonal hücre alt popülasyonlarını karşılaştırarak kısa kodlamayan RNA'ların karmaşık profili çıkartılmıştır. Üç miR-29 ailesi üyesinin tümü, bağışıklık nişlerinde tutarlı bir şekilde aşağı modüle edilmiş ve daha düşük miR-29(a/b/c) seviyeleri, KLL hücrelerinin BCR ligasyonuna göreceli olarak artan tepkisi ve KLL hastalarının genel sağkalım süresinin önemli ölçüde kısalması ile ilişkilendirilmiştir. Tümör Nekroz Faktörü Reseptör-İlişkili Faktör 4 (TRAF4) miR-29›ların yeni bir doğrudan hedefi olarak belirlenmiştir ve daha yüksek TRAF4 seviyelerinin, CD40 aktivasyonuna ve aşağı akış NFkB sinyallemesine karşı KLL yanıtını arttırdığı ortaya çıkmıştır. KLL›de BCR, MYC yoluyla miR-29 ekspresyonunu baskılayarak eşzamanlı TRAF4 yukarı regülasyonuna ve daha güçlü CD40-NFκB sinyallemesine olanak tanır. Bu düzenleyici döngü "BCR inhibitörleri" (BTK inhibitörü ibrutinib veya PI3K inhibitörü idelalisib) tarafından bozulur (16).

5. Sonuç

KLL, Batı dünyasında yüksek insidansa sahip, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 10.000 yeni vakaya neden olan yaygın bir hematolojik malignitedir. Lenfoid organlarda, kanda ve kemik iliğinde bulunan olgun B lenfositlerin (CD5+/CD19+/CD23+) malignitesidir. Etkilenen hastalar hafif semptomlarla yıllarca hayatta kalabildiğinden, KLL sıklıkla tesadüfen teşhis edilmektedir. KLL tedavi edilemez ve B hücreli maligniteler arasında benzersizdir ve agresif veya yavaş formlarda ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalar tanıdan sonraki birkaç ay içinde hastalıktan ölürken diğerleri 20 yıl veya daha uzun süre yaşamaktadır. Rai ve arkadaşları ile Binet ve arkadaşlarının klinik evreleme sistemleri, sağkalım süresi kısa olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir, ancak bu evreleme sistemleri KLL›nin erken evrelerinde (Binet evre A veya Rai evre 0 ila 2 hastalık) hastalığın ilerlemesi ve hayatta kalma riskini tahmin edememektedir. 13q14.3'teki delesyonlar, KLL'deki vakaların çoğunda meydana gelmektedir; bu, bir veya daha fazla tümör baskılayıcı genin bu lokusta bulunabileceğini ve tümör oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Uzun yıllar süren araştırmalardan sonra, delesyona uğramış bölgede bulunan iki küçük kodlamayan RNA'nın (miR-15a ve miR-16-1) normal CD5+ B lenfositlerinde yüksek düzeyde eksprese edildiği keşfedilmiştir. MiR-15a ve miR-16-1 ekspresyonunun KLL vakalarının çoğunda çok düşük (yaklaşık %70) olduğu bulunmuştur. Daha ileri çalışmalar, miR-15a ve miR-16-1'in, hücrelerin apoptoz geçirmesini engelleyen bir gen olan BCL2'nin ekspresyonunu hedeflediğini ve düzenlediğini ortaya çıkarmıştır (17).

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) tekniğinin klinik araçlara uyarlanmasının çok çeşitli hastalık ortamlarında değerli olduğu kanıtlandığından, bu yaklaşım muhtemelen KLL hastalarının klinik bakımında en sık kullanılan ve yaygın olarak mevcut olan yaklaşımdır. Spesifik olarak tanımlanmış bir dizi kromozomal anormallik, hastanın gidişatı ve sonucu açısından öngörücü değere sahiptir. Artan hastalık şiddetine göre sıralananlar arasında del(13q), tri12, del(11q) ve del(17p) bulunur. 13q14 delesyonu, KLL'deki en yaygın genetik anormalliktir ve daha olumlu klinik sonuca sahip bir alt grup olan mutasyona uğramış IGHV genlerine (M-KLL) sahip hastalarda daha sık bulunur. Calin ve arkadaşları, DLEU2 geninde, vakaların çoğunda kaybolan ve miR-15a ve miR-16-1'i kodlayan nispeten küçük bir aralık belirlediklerinde bu bölgedeki kritik genler aydınlatılmıştır. Bireysel bir miR'in eksprese edildiği bağlama ve hedef panelinin üyelerinin ifadesine bağlı olarak miR'ler, onkogenler veya tümör

baskılayıcılar olarak işlev görebilir. Bu nedenle, kromozom 13 üzerindeki miR-15a/16 kümesinin delesyona uğramasıyla BCL2'nin yukarı regülasyonuna ve Bcl2 üretiminin artmasına yol açar, bu da miR'lerin normalde tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü gösterir. TP53 anormallikleri miR-34a düzeylerini değiştiriyor gibi görünmektedir ve miR anormalliklerinin KLL'de önemli olduğu ilkesi ile ana düzenleyici p53 arasında bir yakınlaşma sağlamaktadır. TP53'teki delesyon veya mutasyona bağlı olarak düşük miR-34a seviyeleri, DNA lezyonlarının onarımını değiştirir ve fludarabine dirençli hastalık ile ilişkilidir (18).

İlginç bir şekilde, küçük kodlamayan RNA›ların yeni bir sınıfının üyelerinin, 17p delesyonlu KLL hastalarında TP53 geni ile birlikte delesyona uğradığı bulunmuştur. Başlangıçta miRNA'lar olarak düşünülse de, miR-3676 ve miR-4521'in (şimdi ts-53 ve ts-101 olarak adlandırılıyor), tRNA'lardan türetilmiş küçük RNA'lar (tsRNA'lar), tRNA'ların veya ön tRNA'ların belirli bölgelerindeki bölünme ürünleri olduğu kanıtlanmıştır. Ekspresyonu öncül tRNA seviyelerine karşılık gelmemektedir, bu da tsRNA'ların bozunma ürünleri olmadığını, ancak esas olarak Argonaute proteinleri ile ilişkileri yoluyla düzenleyici roller oynadıklarını göstermektedir. Hem ts-53 hem de ts-101, tüm KLL türlerinde aşağı regüle edilmiştir; ek olarak ts-53, KLL'lerin %1'inde mutasyona uğrar ve onkogen TCL1'in 3'UTR'sini hedefleyerek gen ekspresyonunu miRNA benzeri bir şekilde susturmaktadır. TCL1, lenfomagenezde ve kanserin ilerlemesinde anahtar bir moleküldür. TCL1 normal koşullar altında erken B ve T hücrelerinin gelişiminden sorumlu olsa da B-KLL'deki serbestleşmesi bu hastalığın patogenezinde nedensel bir olay olabilir. Bu aynı zamanda TCL1 ekspresyonunun, KLL dahil çoğu lösemi türünde aşağı regüle edilen miR-29 ve miR-181 tarafından düzenlenebildiği gözlemiyle de desteklenir (19).

Çeşitli çalışmalar KLL ile ilişkili kromozomal anormallikler ile miRNA deregülasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. KLL›deki miRNA›lar, hedef genler ve yollar arasındaki etkileşim, genotip ile fenotip arasındaki bağlantılar gibi açıkça karmaşıktır. Bununla birlikte, KLL›de prognostik veya terapötik biyobelirteçler olarak kullanılabilecek seçilmiş miRNA›ları tanımlamak için birçok yüksek verimli profil oluşturma çalışması kullanılmıştır. Örneğin, dokuz miRNA›dan (181b, 155, 146, 24-2, 23b, 23a, 222, 221 ve 29c) oluşan bir panel, tedavi aralıkları kısa ve uzun olan KLL hastalarını ayırmıştır. Ek olarak, miR-29a ve miR-181a gibi aday miRNA›lar, geleneksel terapötik ajanlara yanıtın öngörücüleri olma potansiyeline sahiptir. Hedeflenen miRNA terapötikleri gelişimin erken aşamalarında kalmaktadır ve öncelikle in vitro

ve fare hastalık modelleriyle sınırlıdır. Antisens miRNA'nın sistemik iletimi, hepatit C gibi hastalıklarda ümit verici görünmektedir ancak henüz KLL'de kullanılmamıştır. Ayrıca, hem küçük moleküler inhibitörler hem de miRNA'ları rekabetçi bir şekilde bağlayan "süngerler", miRNA'ları in vitro hedeflemek için kullanılmaktadır ancak henüz KLL'de in vivo olarak kullanılmamıştır (20).

KAYNAKÇA

1. Spina V, Rossi D. Overview of non-coding mutations in chronic lymphocytic leukemia. Mol Oncol. 2019;13(1):99-106.

2. Gassner FJ, Zaborsky N, Feldbacher D, Greil R, Geisberger R. RNA Editing Alters miRNA Function in Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancers (Basel). 2020;12(5):1159.

3. Doghish AS, Abulsoud AI, Elshaer SS, et al. miRNAs as cornerstones in chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and therapeutic resistance-An emphasis on the interaction of signaling pathways. Pathol Res Pract. 2023;243:154363.

4. Van Roosbroeck K, Bayraktar R, Calin GA. Measurement of miRNAs in Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Samples by Quantitative Reverse Transcription PCR. Methods Mol Biol. 2019;1881:267-276.

5. Sbirkov Y, Vergov B, Mehterov N, Sarafian V. miRNAs in Lymphocytic Leukaemias-The miRror of Drug Resistance. Int J Mol Sci. 2022;23(9): 4657.

6. Javandoost E, Firoozi-Majd E, Rostamian H, Khakpoor-Koosheh M, Mirzaei HR. Role of microRNAs in Chronic Lymphocytic Leukemia Pathogenesis. Curr Med Chem. 2020;27(2):282-297.

7. Katsaraki K, Karousi P, Artemaki PI, et al. MicroRNAs: Tiny Regulators of Gene Expression with Pivotal Roles in Normal B-Cell Development and B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancers (Basel). 2021;13(4):593.

8. Bhattacharya M, Sharma AR, Sharma G, Patra BC, Lee SS, Chakraborty C. Interaction between miRNAs and signaling cascades of Wnt pathway in chronic lymphocytic leukemia. J Cell Biochem. 2020;121(11):4654-4666.

9. Nistico N, Maisano D, Iaccino E, et al. Role of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)-Derived Exosomes in Tumor Progression and Survival. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(9):244.

10. Li PP, Wang X. Role of signaling pathways and miRNAs in chronic lymphocytic leukemia. Chin Med J (Engl). 2013;126(21):4175-82.

11. Andreani G, Carra G, Lingua MF, et al. Tumor Suppressors in Chronic Lymphocytic Leukemia: From Lost Partners to Active Targets. Cancers (Basel). 2020;12(3):629.

12. Balatti V, Pekarky Y, Croce CM. Role of microRNA in chronic lymphocytic leukemia onset and progression. J Hematol Oncol. 2015;8:12.

13. Braga TV, Evangelista FCG, Gomes LC, Araujo S, Carvalho MDG, Sabino AP. Evaluation of MiR-15a and MiR-16-1 as prognostic biomarkers in chronic lymphocytic leukemia. Biomed Pharmacother. 2017;92:864-869.

14. Gomes LC, Ferrao ALM, Evangelista FCG, et al. Advances in chronic lymphocytic leukemia pharmacotherapy. Biomed Pharmacother. 2018;97:349-358.

15. Duroux-Richard I, Gagez AL, Alaterre E, et al. miRNA profile at diagnosis predicts treatment outcome in patients with B-chronic lymphocytic leukemia: A FILO study. Front Immunol. 2022;13:983771.

16. Sharma S, Pavlasova GM, Seda V, et al. miR-29 modulates CD40 signaling in chronic lymphocytic leukemia by targeting TRAF4: an axis affected by BCR inhibitors. Blood. 2021;137(18):2481-2494.

17. Bottoni A, Calin GA. MicroRNAs as main players in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. Microrna. 2014;2(3):158-64.

18. Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:76-87.

19. Fabris L, Juracek J, Calin G. Non-Coding RNAs as Cancer Hallmarks in Chronic Lymphocytic Leukemia. Int J Mol Sci. 2020;21(18): 6720.

20. Nana-Sinkam SP, Croce CM. MicroRNA in chronic lymphocytic leukemia: transitioning from laboratory-based investigation to clinical application. Cancer Genet Cytogenet. 2010;203(2):127-33.

BÖLÜM VII

OKLÜZAL SPLİNTLERİN DİŞ HEKİMLİĞİNDEKİ YERİ

The Place of Occlusal Splints in Dentistry

Hasret KOŞAR[1] & Gözde AÇIKGÖZ[2]

[1](Arş. Gör. Dt.), Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Denizli
E-mail: kosarhasret0@gmail.com
ORCID: 0009-0005-9865-1876

[2](Dr. Öğr. Üyesi), Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Denizli
E-mail: gderindag@pau.edu.tr
ORCID: 0000-0003-0147-1798

1. Giriş

Oklüzal splintler genellikle sert akrilik materyal kullanılarak yapılan, maksilladaki veya mandibuladaki dişlerin insizal ve oklüzal yüzeylerini kaplayarak karşıt ark ile tam bir oklüzal kontağın kurulmasını sağlayan, takıp çıkarılabilen apareylerdir. (1) Dylina ve ark. (2) oklüzal splint tedavisini, "çiğneme sisteminde nöromüsküler uyum sağlama ve parafonksiyonel kuvvetler için hareketli apareylerle mekanik bir dezavantaj yaratma sanatı ve bilimi" olarak tanımlamıştır. (2)

Oklüzal splintler, ilk kez 1901 yılında Karolyi (3) tarafından bruksizmi tedavi etmek amacıyla hazırlanmıştır. (3) 1901 yılından sonra da çok sayıda farklı amaçlarla oklüzal splint tipi önerilmiştir. (4) 1921 yılında Monson (5) vertikal boyuttaki azalmanın çeşitli oklüzal problemlere yol açabileceği düşüncesiyle sadece posterior dişlere takılabilen parsiyel bir aparey önermiştir. (5) 1944 yılında Sved (6) anterior dişlerde intrüzyon ve posterior dişlerde ekstrüzyon yapabilecek bir aparey tasarlamıştır. (6) 1950'li yıllarda ise Posselt'in

(7) önerdiği aparey ile oklüzal splintlerin modern kullanımı başlamıştır. (7) Posselt, maksillaya ve mandibulaya aynı anda uygulanan bir aparey ile oklüzal disfonksiyon sebebiyle oluşan temporomandibuler eklem (TME) ve kaslarla ilişkili rahatsızlıkların çözümünü hedeflemiştir. (7,8)

Sonraki yıllarda teknolojik gelişmelerle beraber polimetilmetakrilat ve termoplastik materyalden üretilen fabrikasyon splint tipleri ile splintlerin yapım süreci hızlanmış ve yapım aşamaları kolaylaşmıştır. Bununla birlikte oklüzal splintlerin kullanımı sadece oklüzal disfonksiyonlarda sınırlı kalmayarak aynı zamanda maksillofasiyal bölgedeki birçok operasyonda destekleyici tedavi görevinde kullanılmaya başlanmıştır. (4)

2. Oklüzal Splintlerin Amaçları

Günümüze kadar araştırmacılar oklüzal splintleri farklı amaçlarla kullanmışlardır. Bunlar temelde;

- oklüzyonda oluşan prematür ve erken temasları elimine etmek,
- oklüzal kuvvetleri dengeli dağıtmak,
- çiğneme kaslarında hiperaktivite sebebiyle ağrısı olan hastalarda ağrıyı azaltmak,
- aşınmalara ve mikro çatlaklara karşı dişleri korumak,
- TME'ye gelen yükü azaltmak,
- mandibular kondili geçici olarak sentrik ilişki pozisyonuna getirerek stabilizasyon sağlamak,
- hastalarda oluşturulan yeni dikey boyuta veya oklüzyona uyumu sağlamak,
- nöromusküler refleksleri kontrol edebilmek amacıyla periodontal ligamentin propriyoseptif duyusunu azaltmak,
- optimal bir oklüzyon ile kas aktivitesinde oluşan anormal semptomları düzenlemek,
- hastanın diş sıkma veya diş gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlıklarını elimine etmek,
- hasta mitovasyonu sağlayarak plasebo etkisi yaratmaktır. (9,10)

3. Oklüzal Splintlerin Endikasyonları

Başlıca TME ve bruksizmin tedavisinde kullanılmak üzere oklüzal splintlerin çeşitli endikasyonları bulunmaktadır. Bunlara değinecek olursak;

- çiğneme miyaljisi veya TME artraljisi,
- miyospazmlar veya miyozit,
- travma veya enflamatuar eklem rahatsızlıkları öyküsü,
- bruksizm gibi mevcut parafonksiyonel alışkanlıklar,
- kararsız oklüzyon,
- gerilim tipi baş ağrıları ve kas kökenli boyun ağrısı gibi strese bağlı ağrı semptomları,
- TME bozukluklarında meydana gelen krepitasyon veya klik sesi,
- disk dislokasyonu veya deplasmanı,
- osteoartrit ve retrodiskit,
- yutma ve konuşma güçlüğü,
- tekrarlayan kronik sinüzit,
- postoperatif bakımdır. (8,11)

4. Oklüzal Splintlerin Etki Mekanizmaları

Oklüzal Ayırma Teorisi: İdeal oklüzyon splint tedavisi ile elde edilir. Bu ideal oklüzyon sayesinde kas hiperaktivitesine neden olan uyaranlar ortadan kaldırılır. Böylelikle uygun mandibula hareketlerine ve eklem fonksiyonuna izin verdiği savunulur. (12,13)

Maksillomandibular Yeniden Düzenleme Teorisi: Kas aktivitesinin ideal oklüzyon ile azaltılarak "nöromüsküler denge" sağlanabileceği savunulur. (12,13)

Dikey Boyut Teorisi: Farklı sebeplerle kaybolan dikey boyutun, kasların doğal fonksiyonunda çalışabilmesi için restore edilmesi gerektiğini ele alır. Bu konuda başlıca 3 tane teori mevcuttur ve şu şekilde sıralanabilir:

1.Çenenin sentrik ilişkide konumlandırılması
2.Oral ortopedik teori
3.Miyosentrik pozisyon

Bu 3 teorinin kesişim noktası, maksimum interküspidasyon sağlandığında maksillaya göre uygun konumlanmamış mandibulanın yeniden konumlandırılarak daha uygun bir maksillo-mandibular ilişki elde etmek ve semptomları ortadan kaldırmaktır. (12,13)

TME'nin Yeniden Konumlanması Teorisi: Mandibular kondillerin glenoid fossa içerisindeki pozisyonları değiştirilerek eklem fonksiyonunu arttırılır ve bunun sonucunda semptomların azalacağı savunulur. (12,13)

Zihinsel Farkındalık Teorisi: Splintin ağızda sürekli bir uyaran olarak rol alması hastanın eski alışkanlıklarını değiştirmesi için bir etken oluşturmaktadır. Böylelikle splintin bireyin zararlı kas aktivitelerini azaltacağı savunulur. (12,13)

Plasebo etkisi: Oklüzyona sahip olmayan (plasebo) bir aparey kullanan ve bunu bilen bireylerde plasebo apareylerle iyileşme oranı 1/3 iken; plasebo kullandığını bilmeyen bireylerde iyileşme oranı 1/3 ten daha fazladır. Buna "Hawthorne etkisi" denilmektedir. (12,14)

5. Oklüzal Splintlerin Sınıflandırılması

5.1. Stabilizasyon Splintleri (Michigan Splint, Sentrik İlişki Splinti)

Stabilizasyon splintleri Michigan splinti veya kas yenileme splinti (muscle reconditioning splint; MRS) olarak da bilinir. Kaslar üzerinde yenilenme etkisi yaratır. Kullanıldığı durumlarda kişisel sorumluluğunu artırıcı yönde etkisi için tercih edilir. Eklemin stabilitesini sağlayabilmek için kuvveti eşit bir şekilde dağıtır. Çiğneme kaslarında oluşan aktiviteyi minimalize ederek diş aşınmaları, gıcırdatma sesleri ve ağrı gibi semptomları elimine etmek amacıyla yapılır. Bunun birlikte çiğneme sisteminde meydana gelen travmalarda tanı koyma sürecinde, tedavi planlamasında ve son ideal oklüzyon ayarlamasından önce mandibular kondillerin ideal pozisyonlarında konumlandırılması için kullanılır. (4,15)

Oklüzal splint tipleri arasında en yaygın uygulanan etkili bir tedavi yöntemidir. (16) Bu splintin en önemli özellikleri oklüzyonun tamamını kapsar nitelikte olması, lateral hareketlerde kanin koruyuculu rehberliğe sahip olması, ark boyunca oklüzal temaslarda denge sağlaması ve oklüzal yüzeyinin pürüzsüz bir yapıya sahip olmasıdır. (17) Stabilizasyon splintleri dinamik bir şekilde anterior dişlerde rehberlik sağlarken, statik olarak ise sentrik ilişkide oluşturulan sentrik oklüzyonu sağlar. Aynı zamanda non-invaziv bir tedavi olarak bunu hastaya sunar. Referans noktası sentrik ilişki pozisyonudur ve bu dikkate alınarak hazırlanır. Antagonisti olan tüm dişlerde eşit temas sağlar. Posterior disokluzyona izin veren bir kanin koruyuculu rehberliğe sahiptir ve bunu posteriorda interferans oluşturmadan sağlar. (18)

Genellikle hastanın diş eksikliğin daha fazla olduğu çeneye yapılması önerilirken aynı zamanda hastanın iskeletsel ve dişsel ark formu da dikkate alınmalıdır. (19) Sıklıkla geceleri kullanılır. Bu durumda hasta parafonksiyonel alışkanlıklarını tüm gün boyunca kontrol etmelidir. Hasta stresli dönemlerinde veya aktiviteler sırasında parafonksiyonel alışkanlığa sahip ise splintin gündüz takılması önerilebilir. (20)

Maksillaya uygulandığında;

Maksilla hacminin daha fazla olması sebebi ile daha çok doku alanını kaplar ve bu şekilde daha stabil olur. Bu da splintin daha retantif olmasını ve daha az kırıkların görülmesini sağlar. Farklı ve çok yönlü kullanım amaçları vardır. İskeletsel ve molar ilişkilerde karşıt temas istendiğinde kullanımı uygundur. (9)

Mandibulaya uygulandığında;

Doğru bir anterior diş rehberliği oluşturmak Class II ve III vakalarda oldukça güçtür. Ayrıca mandibula hacminin daha az olması sebebi ile stabiliteyi sağlamak ve maksiller dişlerdeki gibi bütün temasların düz yüzeyde olmasını sağlamak özellikle anterior bölgede oldukça zordur. Yapılan aparey mandibular kondili mandibular fossa içerisinde konumlandırır ve böylelikle kassal ve iskeletsel olarak stabil bir pozisyon sağlanır. (9,21) Mandibulaya uygulanan splintler konuşma ve estetiği daha az etkilediğinden dolayı özellikle splinti tüm gün kullanması gereken hastalarda önemli bir avantaj oluşturur. Oklüzal şartları maksillaya yapılan splintlerle aynıdır. Ancak üst kesicilerin eğimlerinin labiale doğru olmasından dolayı üst kesicilerin uzun eksenine dik olacak şekilde stopper oluşturmak mümkün değildir. Bu nedenle mandibulaya uygun bir splint yapabilmek oldukça zordur. Hekimler mandibular stabilizasyon splinti yaparken sadece bilateral manuel manipulasyon tekniğini kullanarak stabil eklem pozisyonunu belirleyebilirler.

Splint kalınlıklarının hastadan hastaya değişiklik göstermesi üzerine, ideal oklüzal splint kalınlığı genel olarak 3 mm olarak kabul görmektedir. Redüksiyonsuz disk deplasmanı ve yoğun bruksizmi olan hastalara yapılan apareylerin kalınlığının ise 3 mm'den daha fazla yapılması ve bu hastalarda ideal kalınlığı bulununcaya kadar denenmesi gerektiği belirtilmektedir. (2,22,23) Ayrıca yapım tekniğine göre (geleneksel yöntemlerle hazırlanmış ve dijital yöntemlerle hazırlanmış splintler) dijital oklüzal splintlerde, polimerizasyon büzülmesinin ortadan kalktığı ve daha iyi biyouyumluluk, renk ve şekil tonlarında daha uzun süre stabilite, daha az aşınma ve daha estetik bir görünüm gibi faydalar elde edildiği bildirilmiştir. (23)

Aparey kullanan bireylerde aynı zamanda obstrüktif uyku apnesi (OUA) tanısı varsa, apne epizodlarının sıklığında ve horlamada önemli derecede artış bildiren yayınlar mevcuttur. Araştırmacılar bunun sebebinin splintin hava yolu açıklığını koruyan reflekslere olumsuz etkisinden veya splitin dili veya çeneyi hava yoluna doğru itmesinden dolayı kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. (21) Mevcut OUA tanısı olan bireylere stabilizasyon splinti planlanırken uyku apnesi doktorlarına danışılmalı ve bireyler bu riskler konusunda uyarılmalıdır. (17)

5.2. Anterior Repozisyon Splinti (Ortopedik Repozisyon Apareyi)

Anterior repozisyon splintini 1970'li yılların başında ilk kez Farrar tanımlarken (24), Clark(25) ise bu splintin yapım teknikleri ve yerleştirilmesi hakkındaki bilgileri tanımlamıştır. (25) Bu splint uygulandığı çene arkındaki tüm diş yüzeylerini örter. Bununla birlikte mandibulayı interküspal pozisyondan daha aşağıda ve önde bir pozisyonda konumlandıran interoklüzal bir splinttir. Bu pozisyonda hasta ağzını açıp kapattığında klik sesi duyulmaz. Geçici olarak terapötik bir pozisyon sağlanır. Aynı zamanda retrodiskal dokulara gelen yük miktarı azaltılarak adapte olmaları veya iyileşmeleri için izin verilir. (26)

Bu splintin endikasyonuna karar verirken öncelikli olarak uygulamamız gereken tanısal test; mandibula protrüzyondayken hastadan ağzını açıp kapatması istenir ve klik sesinin duyulup duyulmadığına bakılır. Eğer mandibula anterior konuma getirildiğinde klik sesi duyulmuyor ise anterior repozisyon splinti endikedir. (27) Ayrıca bruksizmle birlikte ya da bağımsız olarak oluşan redüksiyonlu disk deplasmanlarının tedavisinde, TME'de ağrı, klik sesi ve sekonder nedenlerle oluşan kas ağrılarını hafifletmekte kullanılır. (26) Tedavide amaç retrodiskal dokuların adaptasyonunu arttırarak mandibular pozisyonu geçici olarak değiştirmektir. İdeal bir şekilde doku adaptasyonu elde edildikten sonra, mandibular kondilin uygun muskuloskeletal pozisyonunu alarak fibröz dokularda ağrı yaratmayacak bir şekilde işlev görmesine olanak sağlamaktır. (28,24)

Bu splint otopolimerize soğuk akrilik rezin kullanılarak hasta başında hazırlanabilir. Splint hazırlanma ve takılma süresi boyunca üst dişlere sıkıca oturmalı ve stabil olmalıdır. Aksi takdirde dişlerde kontrolsüz ortodontik hareketler oluşabilir. Anterior repozisyon splinti hazırlanırken alt ve üst çenenin aljinat ile alınmış bir ölçüsü ve bununla birlikte mandibula protrüziv konuma getirilirken klik sesinin kaybolduğu anda mum ile alınan bir kapanış kaydı yeterlidir. Bu pozisyon, mandibular fossada normal bir fonksiyonun kurulabilmesi için daha ideal bir kondil-disk ilişkisi oluşturur. (29)

Splintin kullanım şekli ve zamanı konusunda farklı görüşler vardır. Araştırmacıların bir kısmı yemek yemekte dahil olmak üzere tüm gün ve yaklaşık 6-12 hafta boyunca kullanılmasını önerirken bir kısmı ise sadece gece yatarken ve 3-6 ay boyunca kullanılmasını önermektedir. (18) Hastaya aynı zamanda eklemdeki yükü azaltmak için sert gıdaları tüketmekten kaçınması, onun yerine yumuşak gıdalar tüketmesi gerektiği önerilmelidir. Ardından splinti kullanmadığı döneme geçişi ise, kontrollü ve kademeli bir şekilde sağlanmalıdır.

Günümüzde hala bazı endikasyonu olan vakalarda kullanılmakla birlikte yeni literatürlerde oklüzyonda kalıcı bozukluklara sebep olduğu için

önerilmemektedir. (30) Yapılan araştırmalarda anterior repozisyon splintinin uzun dönemde mandibular kondilin diski yakalayabilmesini sağlamakta başarısız olduğu bildirilmiştir. (15,26,31) Vakaların sadece %25-36'sında hem eklemde meydana gelen seslerin hem de ağrının azalmasında başarılı olduğu tespit edilmiştir. Uzun dönem kullanıldığında posterior open-bite gibi bir komplikasyona sebep olmaktadır. Bu komplikasyonun mandibular kondilin fossadaki orijinal pozisyonuna geri dönememesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. (15)

5.3. Anterior Bite Plane (Nosiseptif Trigeminal İnhibisyon-NTI Splint)

Maksiller anterior altı veya sekiz dişin insizal-oklüzal yüzeyini örter. Palatal plak şeklinde posterior dişlere doğru uzanan, sadece mandibular anterior dişlerle temas sağlayan bir apareydir. (32) Bu apareylerin, ağız içinde daha az yer kapladığı için daha tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. (33) Apareyde ilk olarak posterior dişlerdeki teması birbirinden ayırması istenir. Böylece posterin dişlerin çiğneme sistemi üzerindeki etkileri ortadan kalkar. (34) Kesici dişler hariç tüm dişleri ayırdığı için kaslar üzerindeki sıkma kuvvetini, parafonksiyonel hareketi ve TME gerilmesini azaltır. (15,35) Arka dişlerin fonksiyonel veya parafonksiyonel davranışlar gerçekleştirmesini engelleyerek diş sıkmayı engeller. Sert akrilikten yapılır ve ortopedik instabilite veya okluzal durumdaki ani değişiklik ile ilgili kas bozuklukları durumunda kullanılırlar. (15,20)

Anterior bite plane, çiğneme kaslarının disfonksiyonlarının tedavisinde başlangıç aşamasında ortalama 7-10 gün kullanılabilir. Bu splint tipi dişlerin ortodontik hareketi veya kaplanmamış dişlerin potansiyel supraerüpsiyonu sebebiyle risklidir. Bunun sonucunda oklüzal değişiklikler meydana gelebilir. Ayrıca uzun süreli kullanıldığında da open-bite gibi bir komplikasyona neden olabilir. (17,19)

5.4. Posterior Bite Plane

Posterior bite plane mandibular ark üzerine uygulan bir apareydir. Mandibular posterior dişler üzerine yerleştirilir ve dişlerin lingualinden geçen bir bar ile birbirine bağlanan çift taraflı sert akrilik resin platformdan oluşan bir splint türüdür. (9) Bu dizayn şekliyle anterior dişler üzerinde disoklüzyon sağlanır. Aparey yatay bir maksillomandibular ilişki, büyük dikey boyut değişiklikleri ve mandibulayı yeniden konumlandırmayı amaçlar. (15) Oklüzyonun vertikal boyutunun ciddi şekilde kaybedildiği durumlarda veya mandibula anterior pozisyonunda önemli değişiklikler olduğunda endikedir. (10) Bununla birlikte

mandibulanın öne doğru olan konumlanmasında değişiklikler yapılmasını gerektiren vakalarda ve disk interferens bozukluklarının varlığında kullanılması da önerilmektedir. (9) Anterior bite plane de olduğu gibi, bu splint türü de kaplanmamış dişlerin potansiyel olarak supraerüpsiyonuna ve/veya kaplanan dişlerin intrüzyona sebep olabilir. Bu sebeple devamlı ve uzun süre boyunca kullanımı önerilmemelidir. (8)

5.5. Yumuşak Splintler

Maksillaya uygulanan, termoplastik bir materyalden yapılan apareylerdir. Karşı arktaki dişlerle devamlı temas sağlanır ancak karşı arktaki dişlerle ilişkisini ayarlamaya ve dengelemeye gerek yoktur. (36) TME rahatsızlıklarında semptomları azalmakta destek sağlar. Hastada meydana gelebilecek dental travmalara karşı koruyucu bir splint görevi görür. Kronik ve tekrarlayan sinüziti olan hastalarda hassaslaşan posterior dişleri bruksizme karşı korur. (8) Sıklıkla akut eklem rahatsızlığı olan hastalarda acil müdahale için kullanılır. (17)

Vakumla şekillendirilmiş yumuşak splintlerin yapımı kolaydır. Fakat uyumlandırılması zordur. Yumuşak splint, amorf yapıya ve düşük yoğunluğa sahip olduğundan sert akrilikten üretilen splintler gibi dişlerin oklüzal yüzlerinde önemli bir değişiklik oluşturma ihtimali daha düşüktür. (37) Sıklıkla gece kullanılması tavsiye edilir. 6 hafta içinde ise semptomlarda azalma sağlar. Aynı zamanda hızlı bir şekilde bozulabildikleri için ve kullanıldıkça dirençlerini kaybettiklerinden 4-6 ay sonra değiştirilmesi önerilmektedir. (27) Genellikle kısa dönem kullanılması önerilmektedir ve bazı vakalarda bruksizmi şiddetlendirebildikleri bildirilmektedir. (17,19) Üretici firmalarda değişik kalınlıklarda satılmaktadır. Bu splintlere farklı internet sitelerinden veya dental olmayan satış noktalarından hızlı ve kolay bir şekilde ulaşılabilir. Bu tarz güvenilir olmayan üreticilerin etkinlik iddiaları, istenmeyen diş hareketleri ve diğer komplikasyonlar sebebiyle endişe uyandırmaktadır.

Wright (38), yumuşak splintin kullanıldığı bazı hastalarda oklüzal değişikliklerin oluştuğunu bildirmiştir. (38) Literatürde Wright'ı destekler nitelikte uyumlandırılmış yumuşak splint kullanıldığı vakalarda oklüzal değişikliğe neden olmadığı; uyumlandırılmamış yumuşak splintin kullanıldığı vakalarda ise hastaların semptomlarının arttığı belirtilmiştir. (9,39) Ayrıca yumuşak splintlerin kullanıldığı bazı vakalarda parafonksiyonel aktiviteyi tetikleyebileceği belirtilmiştir. Yumuşak splintler literatürde az yer alsa da yapılan birkaç yeni çalışma, bazı hastalarda kısa süreli kullanım durumlarında hastanın semptomlarının azalmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir. (36)

5.6. Pivoting Splint

Maksiller veya mandibuler arka uygulanabilen ve uygulandığı arktaki tüm posterior dişlerin oklüzal yüzeylerinde temas sağlayan bir apareydir. Posterior dişler üzerinde oluşturulan kontağın mümkün olduğunca arkada olması sağlanmalıdır. 1956 yılında ilk kez Sears tarafından ve ardından Lous tarafından kullanılmıştır. (18)

Pivoting splint, sert akrilik kullanılarak yapılır. Yapımı esnasında splinti sıktıktan sonra mandibular kondil aşağı yönde hareket eder. Bunun sonucunda da travmatik yük ortadan kalkar. Diskin normal pozisyonuna dönmesi sağlanır. (15) Aynı zamanda mandibulaya alttan superior yönde bir kuvvet uygulandığında anterior dişler birbirine yaklaşmaya zorlanır oluşan eğim ile pivotun posterior fulkrum noktası etrafında mandibular kondillere aşağı yönde bir kuvvet uygulanır. (8,18)

Bu splint geliştirilmesindeki amaç; mandibulada pivotun etrafında bir fulkrum ekseni oluşturup kondiler distraksiyon ile intra-artiküler basıncı azaltmaktır. Bununla birlikte eklemin artiküler yüzeylerindeki yükte de azalma sağlamaktır. Fakat güncel litaretürde yapılan çalışmalarda, pivoting splintin mandibular kondilleri distrakte etmediği bildirilmiştir. (40) Hastalarda mevcut disk düzensizliklerinde, TME'yi etkileyen osteoartrit vakalarında ve intrakapsüler inflamasyonu önlemede kullanılabilir. (15)

Genellikle kısa süreli kullanımı önerilmektedir çünkü pivot olarak kullanılan ikinci molar dişlerde intrüzyona sebep olabilmektedir. Bu sebeple apareyin kullanım süresinin 1 haftadan daha fazla olmaması gerektiği düşünülmektedir. (41)

6. Oklüzal Splintlerin Kısa ve Uzun Dönem Etkileri

Birçok araştırma ağrılı TME diskfonkiyonu olan hastalarda ağrı yoğunluğunu azaltmada ve çiğneme performansını artırmada oklüzal splint tedavisinin etkinliğini kanıtlamıştır. (39,42,43) Nascimento ve ark. (44) çalışmalarında, stabilizasyon splinti kullanan hastaların klinik semptomlarının azaldığını, genel semptomların kaybolduğunu ve yaşam kalitelerinde artış olduğunu ifade etmişlerdir. (44) Hamata ve ark. (45)da farklı kapanışlarda (maksimum interküspitasyonda ve sentrik ilişkide) hazırlanmış stabilizasyon splintlerinin çiğneme kasları üzerinde oluşturduğu etkiyi karşılaştırmışlardır ve her iki splintinde ağrı kontrolünü sağladığını bildirilmişlerdir. (45) Scholz ve ark.'nın (46), Jokstad ve ark.'nın (47), Al Quran ve ark.'nın (33) yaptıkları

çalışmalarda, farklı splint türlerinin ağrı ve semptomları azaltmada faydalı oldukları ve tedavi etkinliği açısından aralarında fark olmadığı bulunmuştur. (33,46,47) Jokstad ve ark. (47) aynı zamanda yumuşak splintlerin etkinliğinin, plasebo gruplarıyla istatistiksel olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir. (47)

TME disfonksiyon tedavisinde oklüzal splintlerin uzun vadeli etkinliği tartışmalıdır. Tedavi planlamasında hem kısa hem de uzun vadeli terapötik etkileri dikkate alınmalıdır. (48) Yapılan bir çalışmada, TME diskfonkiyonu olan hastalarda oklüzal splintlerin kısa ve uzun vadeli etkinliğini belirlemek için oklüzal splintler ve diğer tedavi modalitelerini kullanan iki grup karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda oklüzal splint, TME diskfonkiyonu olan hastalarda kısa vadeli faydalar sağlamıştır, ancak uzun vadeli etkisi diğer terapötik modalitelerle karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. (48) Benzer başka bir çalışmada da kısa süreli denemelerde, oklüzal splint tedavisinin ağrıyı azaltmadaki etkinliği kontrol grubundan daha üstün; ancak uzun süreli çalışmalarda önemsiz olarak bulunmuştur. (49) Sonuç olarak, okluzal splint kullanılarak yapılan tedavinin olumlu kısa vadeli sonuçlarla sonuçlandığı gösterilmiştir. (48,49)

7. Oklüzal Splintlere Karşı Diğer Tedavi Yöntemleri

1999 yılında Forsell ve ark. (50), TME disfonksiyonlarının tedavisinde kullanılan başlıca oklüzal splintler ile oklüzal uyumlamayı değerlendirmiş ve invaziv bir yöntem olan oklüzal uyumlamanın etkili bir tedavi olup olmadığına ilişkin yeterli kanıt olmadığını bildirmişlerdir. (50)

2004 yılında Dube ve ark. (51) noktural bruksizmi olan hastalar üzerinde stabilizasyon splintleri ile plasebo apareyleri karşılaştırmışlardır ve her iki apareyin de bu hastalarda kas aktivitelerini azalttığını tespit etmişlerdir. (51) Türp ve ark. (52) ise TME disk fonksiyonu olan hastalarda oklüzal splint tedavisinin kas ağrısını azaltma etkili olduğunu bildirirken, stabilizasyon splintinin, plasebo splint, yumuşak splint, akupunktur veya fizik tedavi gibi diğer tedavi yöntemlerinden daha başarılı olduğunu kanıtlayacak yeterli veri saptayamamışlardır. (52)

Wanman ve ark. (53) çene egzersiz programlarıyla birlikte oklüzal splint tedavisinin etkinliğini incelemişlerdir ve her iki tedavinin de TME klik sesinin algılanan yoğunluğu üzerinde birbirine yakın olumlu etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. (53) Bazı araştırmacılar da fizyoterapist gözetiminde yapılan terapötik tedavilerin, oklüzal splint tedavisinden daha üstün olabileceğini ve bununla birlikte hasta refahına katkı sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. (31)

8. Sonuç

Oklüzal splintler diş hekimliğinde başlıca bruksizm ve TME disfonksiyonlarında olmak üzere non-invaziv bir tedavi yöntemi olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Literatürde etki mekanizmalarına dair kesin kanıtlar olmamasıyla birlikte bruksizm ve TME diskfonsiyonlarının tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan araştırmalarda uzun dönemde etkinliği tartışmalıdır ancak doğru endikasyon ile düzenli kontrol seansları sağlandığında kısa dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Aynı zamanda kontrolsüz ve uzun dönem oklüzal splint kullanımı da çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Kaynakça

1. Sarı O, Yanıkoğlu N, Uytun M. Okluzal splintlerin ağız hijyeni ve diş eti üzerine etkisinin incelenmesi. Selcuk Dent J. 2022;9: 856-861.

2. Dylina TJ. A common-sense approach to splint therapy. J Prosthet Dent. 2001;86(5):539-545.

3. Karolyi M. Beobachtungen uber Pyorrhoea alveolaris. Ost-Unt Vjschr Zahnheilk 1901;17:279.

4. Ramfjord SP, Asht MM. Reflections on the michigan occlusal splint. Journal of Oral Rehabilitation. 1994;21:491-500.

5. Monson GS. Impaıred function as a result of closed bite. National Dental Association Journal. 1921;8:833.

6. Sved A. Changing the occlusal level and a new method of retention. Am J Orthod Oral Surg. 1944;30:527.

7. Posselt U. Treatment of bruxism by bite guards and bite plates. Journal of Canadian Dental Association. 1963;29:773.

8. Sancaktar Ö, Yanıkoğlu N. Temporomandibular eklem hastalıklarında okluzal splint çeşitlerinin kullanımı: derleme. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2020;30(4):681-688.

9. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion-E-book. Elsevier Health Sciences; 2019.

10. Albagieh H, Alomran I, Binakresh A, et al. Occlusal splints-types and effectiveness in temporomandibular disorder management. Saudi Dental Journal. 2023;35(1):70-79.

11. Hua J, Fan X, Nie X, He D. Preliminary evaluation of Kovacs digital occlusal splint in the treatment of temporomandibular disorders: A single-centre, cross-sectional study. J Oral Rehabil. 2023;50(8):687-697.

12. Aksüzek Ö, Mumcu E, Ceylan G, Aktaş B, Ünalan F. Temporomandibular rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan oklüzal splintler. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 2009;43:53-57.

13. Kaplan AS, Assael LA: Temporomandibular Disorders; Diagnosis and Treatment. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1992;50(9):1023.

14. Akarsu B, Ciğer S. Okluzal Splintler ve Elektromiyografik Değerlendirmeleri. EÜ Dişhek Fak Derg. 2007;28:1-8.

15. Alqutaibi AY, Aboalrejal AN. Types of Occlusal Splint in Management of Temporomandibular Disorders (TMD). J Arthritis. 2015;04(04).

16. Amorim CF, Giannasi LC, Ferreira LMA, ve ark. Behavior analysis of electromyographic activity of the masseter muscle in sleep bruxers. J Bodyw Mov Ther. 2010;14(3):234-238.

17. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: An overview for clinicians. Br Dent J. 2018;225(6):497-501.

18. Ramoğlu S, Ozan O, Aydın M. Temporomandibuler eklem bozukluklarında konservatif tedavi yaklaşımları: Okluzal splintler. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2011;5(3):913-923.

19. Erdoğ ÖM, Arifağaoğlu Ö, Karabekmez D. Bruksizm teşhis ve tedavisi üzerine güncel yaklaşımlar: Derleme. Turkish Journal of Clinics and Laboratory. 2019;10(2):251-258.

20. Ré JP, Perez C, Darmouni L, Carlier JF, Orthlieb JD. The occlusal splint therapy. Int J Stomatol Occlusion Med. 2009;2(2):82-86.

21. E.Carlsson G, Magnussan T. Managment Of Temporomandibular Disorders In The General Dental Practice. Quintessence Book; 1999.

22. Manns A, Miralles R, Santander H, Valdivia J. Influence of the vertical dimension in the treatment of myofascial pain-dysfunction syndrome. J Prosthet Dent. 1983;50(5):700-709.

23. Edelhoff D, Schweıger J, Prandtner O, Trımpl J, Stımly G, Gıft JF. Cad/Cam splints fort he fonctional and asthetic evaluation od newly defined occlussal dimentions. Quintessence International. 2017;48(3):181-191.

24. Farrar WB. Differentiation of temporomandibular joint dysfunction to simplify treatment. J Prosthet Dent. 1972;28(6):629-636.

25. Kreiner M, Betancor E, Clark GT. Occlusal stabilization appliances: Evidence of their efficacy. Journal of the American Dental Association. 2001;132(6):770-777.

26. Kaya N, Sarıdağ S. Redüksiyonlu Disk Dislokasyonunda Anterior Repozisyone Splint Tedavisi. Selcuk dent j. 2022;9:260-268.

27. Profozić A, Plazibat A, Polašek A, Pliško M, Čimić S. Position of mandibular condyles during stabilization splint wearing. Acta Clin Croat. 2017;56(4):594-599.

28. Lundh H, Westesson PL, Kopp S, Tillstriim BBA. Anterior repositioning splint in the treatment of temporomandibular joints with reciprocal clicking: Comparison with a flat occlusal splint and an untreated control group. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.

1985;60:131-136.

29. Farha KF. Sved appliance. Cranio Clin Int 1991;1:123-41

30. Orzeszek S, Waliszewska-Prosol M, Ettlin D, ve ark. Efficiency of occlusal splint therapy on orofacial muscle pain reduction: a systematic review. BMC Oral Health. 2023;23:180.

31. Zhang L, Xu L, Wu D, Yu C, Fan S, Cai B. Effectiveness of exercise therapy versus occlusal splint therapy for the treatment of painful temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2021;10(6):6122-6132.

32. Tekel N, Kahraman S. Temporomandibular eklem bozukluklarının tedavisinde oklüzal splintlerin kullanımı. Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg. 2006;61-69

33. Al Quran FAM, Kamal MS. Anterior midline point stop device (AMPS) in the treatment of myogenous TMDs: Comparison with the stabilization splint and control group. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2006;101(6):741-747.

34. Roy WA. Temporomandibular disorders: An evidence-based approach to diagnosis and treatment. Phys Ther. 2006;86(10):1451-1452.

35. Kui A, Pop S, Buduru S, Negucioiu M, The use of occlusal splints in temporomandibular disorders-an overview. Acta Stomatologica Marisiensis Journal. 2020;3:2.

36. Gray RJM, Davıes SJ. Occlusal splints and temporomandibular disorders: Why,when, how?. Dent Update 2001;28:194-199.

37. Tokushi F, Masakazu K, Kousuke M, Mitsunori U, Toshikazu O, Yasunori M. The expression of bruxism during nocturnal sleep. J Gifu Dent Soc. 36(1):9-15.

38. Wright H, Enderson G, Schulte j. A randomized clinical trial of intraoral soft splints and palliative treatment for masticatory muscle pain. J Orofac Pain. 1995;9(2):192-9.

39. Al Quran FAM, Lyons MF. The immediate effect of hard and soft splints on the EMG activity of the masseter and temporalis muscles. J Oral Rehabil. 1999;26(7):559-563.

40. Greenberg MS, Cohen SG, Springer P, Kotwick JE, Vegso JJ. Mandibular position and upper body strength: a controlled clinical trial. J Am Dent Assoc. 1981;103(4):576-579.

41. Kılıçoğlu A, Pekkan G. Diş kliniğine başvuran hastalarda bruksizmi olan ve olmayanların depresyon ve anksiyete açısından karşılaştırılması. Klinik Psikiyatri. 2009;12:68-71.

42. Conti PCR, da Corrêa ASM, Lauris JRP, Stuginskibarbosa J. Management of painful temporomandibular joint clicking with different intraoral devices and counseling: A controlled study. Journal of Applied Oral Science. 2015;23(5):529-535.

43. Ekberg E, Vallon D, Nilner M. The efficacy of appliance therapy in patients with temporomandibular disorders of mainly myogenous origin. A randomized, controlled, short-term trial. Journal of Orofacial Pain. 2003;17(2):133-139.

44. Nascimento LL Do, Amorim CF, Giannasi LC, et al. Occlusal splint for sleep bruxism: An electromyographic associated to Helkimo Index evaluation. Sleep and Breathing. 2008;12(3):275-280.

45. Hamata MM, Renato P, Zuim J, Garcia AR. Comparatıve evaluatıon of the effıcacy of occlusal splınts fabrıcated ın centrıc relatıon or maxımum ıntercuspatıon ın temporomandıbular dısorders patıents. J Appl Oral Sci. 2009;17(1):32-8.

46. Stıesch-Scholz M, Kempert J, Wolter S, Tschernıtschek H. Comparative prospective study on splint therapy of anterior disc displacement without reduction. Journal of Oral Rehabilitation. 2005 32; 474-479.

47. Jokstad A, Mo A, Krogstad BS. Clinical comparison between two different splint designs for temporomandibular disorder therapy. Acta Odontol Scand. 2005;63(4):218-226.

48. Pficer JK, Dodic S, Lazic V, Trajkovic G, Milic N, Milicic B. Occlusal stabilization splint for patients with temporomandibular disorders: Meta-analysis of short and long term effects. PLoS One. 2017;12(2).

49. Fouda AAH. No evidence on the effectiveness of oral splints for the management of temporomandibular joint dysfunction pain in both short and long-term follow-up systematic reviews and meta-analysis studies. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020;46(2):87-98.

50. Forssell H, Kalso E, Koskela P, Vehmanen R, Puukka P, Alanen P. Occlusal Treatments in Temporomandibular Disorders: A Qualitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Pain. 1999; 83(3):549-560.

51. Dubé C, Rompré PH, Manzini C, Guitard F, De Grandmont P, Lavigne GJ. Quantitative polygraphic controlled study on efficacy and safety of oral splint devices in tooth-grinding subjects. J Dent Res. 2004;83(5):398-403.

52. Türp JC, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. Clin Oral Investig. 2004;8(4):179-195.

53. Wänman A, Marklund S. Treatment outcome of supervised exercise, home exercise and bite splint therapy, respectively, in patients with symptomatic disc displacement with reduction: A randomised clinical trial. J Oral Rehabil. 2020;47(2):143-149.

BÖLÜM VIII

SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU DEPRESYON VE DİŞ ÇÜRÜĞÜ ARASINDAKİ İLİŞKİYİ ANLAMAK

Understanding the Relationship between Social Anxiety Disorder Depression and Tooth Decay

Mehmet SALIK[1] & Şeyhmus BAKIR[2] & Elif Pınar BAKIR[3]

[1](Arş.Gör.), Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
E-mail: mhmetsalik@gmail.com
ORCID: 0009-0001-4142-688X

[2](Doc.Dr.), Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
E-mail: seyhmusbakir@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2048-3065

[3](Doc.Dr.), Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
E-mail: elifpinarbakir@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4011-5091

1. Giriş

Diş çürüğü biyolojik faktörlerin yanı sıra davranışsal, sosyal ve psikolojik faktörlerin de dahil edildiği bir yaklaşımı içermektedir. (1,2) Diş çürüğü, en yaygın önlenebilir hastalıklardan biri olup; dental biyofilm içinde mikrobiyolojik değişikliklerle başlayan, tükürük akışı ve bileşimi, flor maruziyeti, diyetle alınan şekerlerin tüketimi, önleyici davranışlar (diş temizliği) tarafından etkilenen çok faktörlü bir hastalıktır. Diş çürüğüne duyarlılık genellikle birçok insanda ömür boyu devam edebilen bir durumdur. Diş çürüğü genellikle

uygun bir yaklaşım olmadan kendiliğinden sınırlanmadığı ve diş tahrip olana kadar devam edebileceği göz önünde tutulduğunda tedaviden kaçınmak ağız sağlığı açısından yıkıcı bir durum olduğu açıkça gözlemlenebilir. (1,3) Diş hekimliğinde dental tedavilerden belirgin bir şekilde kaçınma eğilimi konusunda daha çok dental anksiyete üzerinde durulmuştur. Ve bu yüzden dental anksiyete kötü ağız hijyeni ile ilişkilendirilerek çeşitli araştırmalara konu olmuştur. (4)

Dental anksiyetenin nedenleri olarak, ağrılı veya hoş olmayan diş deneyimi, travmatik diş deneyimi, aile bireylerinin dental işlemlere karşı negatif tutumları, kültürel değerler, yaş, kontrol eksikliği, çaresizlik, eğitim durumu, utanma, cinsiyet gibi çeşitli sebepler sayılmıştır. (5-8) Dental anksiyeti yönetmek için müzik yoluyla dikkat dağıtmak, hastaya müzik dinletme, hipnoz, aromaterapi, hastayı yapılan işlem hakkında bilgilendirme, akupunktur, köpek destekli terapi, kasların gevşemesini sağlama, kısa bilişsel davranışsal müdahale, sedasyon, genel anestezi ve plasebo gibi çeşitli stratejiler belirtilmiştir. (4,9) Ancak sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) başka bir deyişle sosyal fobi nedeniyle dental tedavilerden kaçınma, kötü oral hijyen ve diş çürüğü arasındaki ilişki literatürde yeterince incelenmemiştir. Sosyal anksiyete bozukluğu, sürekli olarak diğer insanlar tarafından olumsuz değerlendirilme kaygısıyla sosyal durumlardan korkma ve kaçınma eğilimi ile karakterize edilen ciddi düzeyde işlevsel bozukluğa yol açan ve diğer psikolojik sorunların ortaya çıkma riskini artırabilen yaygın görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan biridir. (10,11) Biz, diş hekimliği kliniğinin de aynı zamanda sosyal bir alan olduğunu göz önünde tutarak; bu derlemede literatürdeki veriler ışığında, sosyal anksiyete bozukluğu ve diş çürüğü arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

2.1. Sosyal Anksiyete Bozukluğu

Geniş epidemiyolojik çalışmalar, sosyal anksiyete bozukluğunun (SAB) en yaygın psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu ortaya koymuştur. Sosyal anksiyete bozukluğunun yaygınlığı genç yetişkinler arasında yüksek olmakla beraber birçok kişide bozukluk kronik bir seyir gösterebilir. (10,14) Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı, ([DSM-5] Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013) SAB için iki temel dayanak belirtmiştir:

- Sosyal değerlendirme olasılığına maruz kalındığında sürekli, belirgin ve orantısız korku.
- Tetikleyiciye maruz kalma, kişinin olumsuz olarak değerlendirileceği yönünde bir düşünce geliştirmesine yol açarak yoğun kaygı duyma. (14)

SAB'da bireyin "algısında" gerçeğe uymayan korku duyma ve bu korkudan kaçınma eğilimi olmaktadır. SAB'nin birçok yönü, utanç kavramıyla ilişkili olup onunla ortak özelliklere sahip olduğu belirtilmiş olsa da SAB olan bireyler sosyal ortamlardan daha fazla kaçınırlar. (17)

Sosyal anksiyete bozukluğunda bireyler diğer insanların zihinlerinde nasıl temsil edildiğini hayal etme yoluyla "hayali sosyal durumlar" meydana getirmektedir. (19) Bu "hayali sosyal durumların" etkisi bireylerin iç dünyasında gerçek bir yansıma bularak değersizlik, güçsüzlük, aşağılık kompleksi gibi negatif inanç, olumsuz duygu ve düşünceler oluşturur. (17,19) Sosyal anksiyete bozukluğu olan bireyler bu gibi tepki zincirlerini tetikleyebilecek koşul ve ortamlardan kaçınma, gizlenme veya çekilme davranışlarına gidebilirler (18). Hermesh ve arkadaşlarının çalışmalarında, SAB hastalarında uzun süreli anksiyetenin ciddiyeti, gündüz bruksizmin belirgin artışıyla ilişkilendirilmiştir. SAB hastalarında gündüz bruksizm bulgularına karşın, uyku bruksizmi söz konusu olunca sosyal anksiyetesi olan bireyler ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Gündüz ve uyku bruksizm arasındaki fark, SAB'nun temel semptomuna özgü gösterilmiş olup SAB hastalarında gündüz bruksizme neden olan durum diğer insanlarla etkileşimin olması olarak rapor edilmiştir. (47) Sosyal anksiyete bozukluğundan etkilenen bireyler, sosyal etkileşimlerde utanmaya neden olabilecek bir şekilde davranmaktan sürekli korku duyma veya sosyal ortamlarda olumsuz değerlendirilme korkusu ile kaçınamadıkları durumlara ancak yoğun duygusal stres altında katlanabilirler. (46) Stres, bir durumun talepleri bireyin bunlarla başa çıkma yeteneğini aştığında ortaya çıkan bir deneyim olarak anlaşılabilir. (29)

2.2. Sosyal Anksiyete Bozukluğu ve Depresyon Arasındaki İlişki

Sosyal Anksiyete Bozukluğu ve depresyon birbirleri ile yakından ilişkilidir. SAB hastalarda eşzamanlı depresyon sıklığı %35 ile %74.5 arasında gözlemlenirken depresyonlu hastalarda SAB sıklığı yaklaşık %20 ile %30 arasında belirtilmiştir. (12) Depresyon semptomları çeşitlilik gösterdiğinden, depresyon yaşayan herkes aynı belirtileri sergilemeyebilir. Depresyonun; bireyin yaş, ırk, sosyodemografik koşullar yaşam tarzı gibi farklılıklarına bağlı olarak farklı semptomlarla kendini gösterdiği belirtilmiştir. (13) Depresyon ile SAB arasındaki bu ilişki, her iki bozukluğun ortak özellikleriyle ilgili olabilir. (12) SAB; genellikle depresyon, madde bağımlılığı veya diğer anksiyete bozukluklarıyla birlikte görülebilmekte, ciddi düzeyde işlev bozukluğuna ve diğer psikolojik sorunların ortaya çıkma riskinin artmasına neden olabilmektedir.

(10,11,14) Depresyon, artmış sosyal izolasyon riski, umutsuzluk hisleri, huzursuzluk, herhangi bir faaliyeti gerçeklemede zorluk, ağrılardan yakınma ve madde bağımlılığını içerebilir. (13) SAB tedavisi gören bireylerin %60'ı depresyon kriterlerini ömür boyu karşılar. (15) Birçok çalışma, sosyal anksiyete bozukluğunu tüm yaş gruplarında gelecekteki depresyon başlangıcı için önemli bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. (16)

3. Sosyal Anksiyete Bozukluğu, Depresyon ve Diş Çürüğü Arasındaki İlişki

Diş çürüğü, diş yüzeyi ile mikrobiyal biyofilm arasındaki etkileşim aracılığıyla gerçekleşen, şeker alımıyla tetiklenen, tükürük ve içeriğinin, genetik, davranışsal, sosyal ve psikolojik gibi faktörlerin rol aldığı, çok faktörlü ve dinamik bir hastalık olup hem süt dişleri hem de kalıcı dişlerde yaşam boyu ortaya çıkabilen önlenebilir patolojik bir süreçtir. Diş çürüğü genellikle uygun bir yaklaşım olmadan kendiliğinden sınırlanmaz, bu nedenle diş tahrip olana kadar devam edebileceği göz önünde tutulduğunda tedaviden kaçınmak ağız sağlığı açısından yıkıcı bir durumdur. (1-3) SAB'dan muzdarip birey diş hekimi tarafından bireyin "diş bakımını ihmal ettiği ve kötü dişlere sahip olduğunu" bilinmesi bireyin algı dünyasında değersizlik, güçsüzlük, aşağılık, küçük hissetme duygularını harekete geçirerek tedavi almaktan kaçınabilir. (17-19)

Gale (20) , Stouthard ve arkadaşları (21) diş hekimliğindeki farklı durumlarının neden olduğu korku derecelendirilmesini belirlemek için yaptıkları farklı çalışmalarda "Diş hekiminiz dişlerinizi incelerken gülümsüyor." veya "Diş hekiminiz size dişlerinizin durumunun kötü olduğunu söylüyor." gibi olumsuz diş hekimi davranışlarının, diş tedavisinin en yoğun kaygı uyandıran durumlardan olduğunu rapor etmişlerdir. Gale (20) ve Stouthard'ın (21) çalışmaları birbirine uyumlu görünmektedir. Gale'in çalışmasında, "Diş hekiminiz dişlerinizi incelerken gülümsüyor" maddesi diş hekimliğinde en fazla kaygı uyarıcı durumlar arasında değerlendirilmiştir. (20) Diş hekiminin hastalarının ağız durumu hakkındaki yorumları da Stouthard'ın çalışmasında en fazla kaygı uyarıcı durumlar arasında değerlendirilmiştir. (21) Sosyal anksiyete bozukluğunun diğer insanların olumsuz yargılarından dolayı sosyal durumlardan duyulan korku ile karakterize engelleyici bir olgu olduğu göz önünde bulundurduğumuzda bu durumun nedeni anlaşılabilir. (11) Kaygının otonom sinir sistemi üzerinde uyarıcı bir etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu uyarımının bir sonucu olarak adrenalin ve noradrenalin salgısı artar. Savaş veya kaç tepkisine benzer şekilde, bu da tükürük akışında azalmaya neden olarak

tükürdüğün koruyucu etkisini sekteye uğratabilir. (22,23) Tükürük, glikoprotein ve mukoprotein ile oral kaviteyi kayganlaştırarak besinlerin kolay yutulmasını sağlamanın yanında tamponlama, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri arasındaki ilişkiyle diş bütünlüğünün korunması, içerdiği proteinler/ peptidler aracılığıyla antimikrobiyal etki gibi birçok fonksiyonla oral kavitede homeostazı sağlamada önemli rol almaktadır. (24-26)

Diş çürüğü, gün boyunca tekrarlanan demineralizasyon ve remineralizasyon döngülerini içeren dinamik bir hastalık süreci içerdiğinden; diş çürüğünün ilerlemesi, durması veya tersine çevrilmesi, demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dengeye bağlı olmaktadır. (5,27) Ayrıca diş çürüğü doğrudan veya dolaylı olarak ağrı, çiğneme performansında azalma, beslenme düzeninde değişiklik, estetik görünümde bozulma ve sosyal aktivitelerde azalmaya neden olabilmektedir. (28) Tedavi edilmeyen diş çürükleri bireylerin hayat kalitesini bozarak günlük yaşamlarında endişeli ve stresli olmalarına neden olabilir. Stres ve sosyal izolasyon, olumsuz sağlık sonuçlarının güçlü belirleyicileri olup ruh halini, aynı zamanda anksiyete bozukluklarını etkiler. (29)

Sosyal anksiyete bozukluğunda sosyal temastan kaçınmak bireyler üzerinde dental kaynaklı stresi kaldırmayabilir. Çünkü görsel kitle iletişim araçlarının yaygınlaşması, neredeyse fiziksel mesafenin ortadan kalktığı bir durum oluşturarak insanların birbirleriyle etkileşimde bulunmasını sağlamıştır. Bundan dolayı insanların dış görünüşüne verdiği önem ve gülümsemenin önemi inkar edilemeyecek şekilde ön plana çıkmıştır. Bireylerin mevcut olan dental problemin ortadan kaldırılarak fonksiyonunu sağlamanın ötesinde, kaybolan estetiği konservatif bir şekilde sağlama gerekliliği ortaya çıkmıştır. Moore ve arkadaşlarının utangaçlığın dental anksiyete üzerine etkisini inceledikleri bir çalışmada bireylerin %63'un gülme veya kahkaha atamama belirtilerini göstermiş olduğu, sosyal etkileşimler sırasında elleriyle, dudaklarıyla veya dilleriyle dişlerini örtmeye çalıştıklarını gözlemlendiği, ağız muayeneleri sırasında, yüz kızarması da sıkça görülen bir durum olduğu görülmüştür. Diş bakımından kaçınmanın kişisel başarısızlık veya yetersizlik işareti olarak görüldüğü, bireylerin "algısında" diş bakımını ihmal etmek ve kötü dişlere sahip olmak sosyal statüye uygun olmadığından kendilerini cezalandırma ve buna bağlı olarak bireylerin düşük özgüven, düşük özsaygıya sahip olduğu görülmüştür. (30)

Halitosis vakaların yaklaşık olarak %80-90'ında, ağız kokusu nedeni intraoral olup periodontal cepler, ağız kuruluğu, yaygın geniş çürük lezyonları, dilin dorsal yüzeyindeki bakteriyel rezervuarlar ve plak biyofilm kaynaklı

olduğu belirtilmiştir. (31) Halitoz ilgili endişe, bireyin kişisel, mesleki ve toplumsal yaşamını önemli ölçüde engelleyebilir ve bu da sosyal anksiyete gelişimine yol açabilir. (32) Zaitsu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, gerçek halitosis şikayetiyle başvuran hastalarının %22.9'unun sosyal anksiyete bozukluğuna eğilim gösterdiğini ve ağız kokusu konusundaki kaygılarını yenmekte zorlandıklarını, gerçek halitosis hastalarının ağız kokusu tedavisinin yanı sıra sosyal anksiyete bozukluğu için de diğer departmanların personeli ile işbirliği yapmayı önermişlerdir. (33)

Sosyal Anksiyete Bozukluğu olanlarda depresyon oranları klinik ve toplumsal örneklerde %30 ile %70 arasında değişim gösterdiği belirtilmiştir. Depresyon, tedavi edilmemiş diş çürüğü, gingivitis ve periodontitis seviyelerinde artış, kötü ağız hijyeni, yumuşak doku lezyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda tütün ve alkol kullanımına bağlı olarak ağız kanseri riskinin artmış olduğu rapor edilmiştir. (34) Depresyondan muzdarip bireyler diş sağlığı hizmetlerini daha az kullandığı ve oral hijyen alışkanlıklarına sahip olmadığı gözlenmiş olup depresyon belirtileri ve semptomları göstermeyenlere kıyasla, diş kaybına daha yatkın olduğunu görülmüştür. (35) Çürük yaşam tarzıyla ilişkili olarak kişinin kontrolü altındaki davranışsal faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu faktörler arasında kötü ağız hijyeni; kötü beslenme alışkanlıkları yani rafine edilmiş karbonhidratların sık tüketimi gibi eylemler içermektedir. (36) Araştırmalar, depresyon semptomları ile ağız hastalıkları arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. (37) Literatürdeki birçok çalışma depresyon semptomların ciddiyetinin, depresyon semptomları olmayan bireylere göre eksik dişlerin daha yüksek bir ortalama gösterdiğini belirtilmiştir. (38-40)

Depresyon, korku, üzüntü, öfke ve suçluluk gibi olumsuz duygularla yakından ilişkilendirilmiş olup bu olumsuz duyguların ağız sağlığı üzerine etkili olduğu, ayrıca depresyon belirtileri olan motivasyon eksikliği, yorgunluk ve değersizlik hissi gibi durumların, ağız sağlığına duyulan ilginin kaybına neden olduğu belirtilmiştir. (41) Aynı zamanda ağız hijyenine daha az dikkat eden ve/veya diş kaybı yaşayan kişiler daha düşük sosyal statüye, daha düşük özsaygıya, yetersiz sosyal desteğe, sahip olabilir. Ve bu faktörler birleşerek depresyona yol açabilir veya depresyonun şiddetine katkıda bulunabilir. (38) Sosyal anksiyetesi olan bireylerde yukarıda bahsedilen kaçınma davranışları aynı zamanda depresyon belirtilerinde artışa neden olmaktadır. (42) Aldosari ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, depresyon hastalarının, depresif olmayan bireylere göre eksik diş sayısının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (13) Cademartori ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada yetişkinlerde ve yaşlılarda

depresyon ile diş çürükleri, diş kayıp oranı ve dişsizlik arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. (40) Park ve arkadaşlarının çalışmasında ise depresyonun temporomandibular eklem sorunları ve periodontal hastalık dahil olmak üzere kötü ağız sağlığı durumu ile ilişkili olduğunu, stresle ilişkili depresyonu olan hastaların, kontrol grubuna göre daha fazla plak birikimi ve periodontal sorunları olduğu gözlemlenmiştir. (41) Depresyon ve SAB olan hastalar tedavi amacıyla almış oldukları ilaçların (antidepresanlar ve antipsikotikler) en yaygın yan etkisi, tükürük salgısında azalma (kserostomi) olup genellikle, her zaman olmasa da, ağız kuruluğu olarak subjektif deneyimlenmektedir. (37) Aynı zamanda, bu hasta grubunun sınırlı dental bakıma erişimi olmasından bağımsız olarak (43) antipsikotikler, antidepresanlar ve duygusal dengeleyiciler gibi psikotropik ilaçlar; tükürük gibi koruyucu faktörün azalmasıyla sonuçlanarak dental patolojik sürecin önünü açan önemli etkenler olarak kabul edilmiştir. (44) Diş çürüğü biyofilmdeki endojen bakteriler (çoğunlukla mutans streptokokları [Streptococcus mutans ve Streptococcus sobrinus] ve Lactobacillus türleri), fermente edilebilir karbonhidrat metabolizmasının bir yan ürünü olarak zayıf organik asitler üretmekte ve bu asitler, yerel pH değerlerini kritik bir değerin altına düşürerek diş dokularının demineralizasyonuna neden olmaktadır. (27) Depresyon ve SAB hastalarında ilaçların kullanımı, artan laktobasil sayıları, ağız kuruluğu, tat bozuklukları ve bruksizm gibi yaygın yan etkileri nedeniyle ağız sağlığı sorunların kötüleşmesine katkıda bulunabilir. (38,40) Ağız kuruluğu (kserostomi) olan hastalarda kök ve koronal çürükler, oral mantar enfeksiyonları (örneğin kandidiyaz), ağız kokusu, plak, diş taşı, yumuşak doku lezyonları, ağızda yanma hissi ve periodontal hastalıklarının görülme sıklığının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. (24,45)

4. Sonuç ve Öneriler

Yaygın görülen diş çürüğü bireyin yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olmakla beraber aynı zamanda önlenebilir bir patolojik süreçtir. Depresyon, sosyal anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastaların tedavisi psikopatolojik yönlerle sınırlı olmamalıdır; sağlıksız alışkanlıkları, psikiyatrik hastalıklarının doğal bir sonucu olarak pasif bir şekilde kabul edilmemelidir. Ruh sağlığı hizmeti veren ekip, diş çürüğü sebeplerini anlamalı ve hangi hasta grubunun diş hekimine yönlendirilmesi gerektiğinin bilincinde olmalıdır. Hem ruh sağlığı hizmeti veren ekip ve hem de diş hekimi ekibi depresyon ve sosyal anksiyete bozukluğundan muztarip hastalarının ağız sağlığı riskinin farkında olmalı, önleyici ve tedavi edici hizmetleri almaları teşvik edilmeli ve düzenli kontrole devam etmelerini

sağlamalıdırlar. Bu hasta gruplarında dental tedavi, psikopatolojik tedavinin bir parçası olarak tedavi programına dahil edilmelidir.

Kaynakça

1. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet. 2007;369(9555):51-59.

2. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17030. Published 2017 May 25.

3. Dayo AF, Wolff MS, Syed AZ, Mupparapu M. Radiology of Dental Caries. Dent Clin North Am. 2021 Jul;65(3):427-445.

4. Wide Boman U, Carlsson V, Westin M, Hakeberg M. Psychological treatment of dental anxiety among adults: a systematic review. Eur J Oral Sci. 2013;121(3 Pt 2):225-234.

5. Seligman LD, Hovey JD, Chacon K, Ollendick TH. Dental anxiety: An understudied problem in youth. Clin Psychol Rev. 2017 Jul;55:25-40.

6. Bakır, E. P., Gümüş, S. & Bakır, Ş. (2021). DMF-T ile Dental Anksiyete Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Dicle Üniversitesi Örneği. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi , 11 (3) , 312-317 .

7. Johnson B, Mayberry WE, McGlynn FD. Exploratory factor analysis of a sixty-item questionnaire concerned with fear of dental treatment. J Behav Ther Exp Psychiatry. 1990 Sep;21(3):199-203.

8. Moore R, Brødsgaard I, Rosenberg N. The contribution of embarrassment to phobic dental anxiety: a qualitative research study. BMC Psychiatry. 2004; 4:10. Published 2004 Apr 19.

9. Hoffmann B, Erwood K, Ncomanzi S, Fischer V, O'Brien D, Lee A. Management strategies for adult patients with dental anxiety in the dental clinic: a systematic review. Aust Dent J. 2022;67 Suppl 1(Suppl 1): S3-S13.

10. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. Lancet. 2008 Mar 29;371(9618):1115-25.

11. Wide Boman U, Carlsson V, Westin M, Hakeberg M. Psychological treatment of dental anxiety among adults: a systematic review. Eur J Oral Sci. 2013;121(3 Pt 2):225-234.

12. Koyuncu A, Ertekin E, Ertekin BA, et al. Relationship between atypical depression and social anxiety disorder. Psychiatry Res. 2015;225(1-2):79-84.

13. Aldosari M, Helmi M, Kennedy EN, Badamia R, Odani S, Agaku I, Vardavas C. Depression, periodontitis, caries and missing teeth in the USA, NHANES 2009-2014. Fam Med Community Health. 2020 Dec;8(4):e000583.

14. Schneier, F., & Goldmark, J. Social anxiety disorder. Anxiety disorders and gender, 2015 49-67.

15. Wersebe H, Lieb R, Meyer AH, et al. Well-being in major depression and social phobia with and without comorbidity. Int J Clin Health Psychol. 2018;18(3):201-208.

16. Adams GC, Balbuena L, Meng X, Asmundson GJ. When social anxiety and depression go together: A population study of comorbidity and associated consequences. J Affect Disord. 2016;206:48-54.

17. Hedman E, Ström P, Stünkel A, Mörtberg E (2013) Shame and Guilt in Social Anxiety Disorder: Effects of Cognitive Behavior Therapy and Association with Social Anxiety and Depressive Symptoms. PLOS ONE 8(4): e61713.

18. Michail M, Birchwood M. Social anxiety disorder and shame cognitions in psychosis. Psychol Med. 2013 Jan;43(1):133-42.

19. Schuster, Patrick, et al. The role of shame and guilt in social anxiety disorder. Journal of Affective Disorders Reports 6 (2021): 100208.

20. Gale EN. Fears of the dental situation. J Dent Res. 1972;51(4):964-966.

21. Stouthard ME, Hoogstraten J. Ratings of fears associated with twelve dental situations. J Dent Res. 1987;66(6):1175-1178.

22. Queiroz CS, Hayacibara MF, Tabchoury CP, Marcondes FK, Cury JA. Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds. Eur J Oral Sci. 2002;110(5):337-340.

23. Eldarrat A, Alkhabuli J, Malik A. The Prevalence of Self-Reported Halitosis and Oral Hygiene Practices among Libyan Students and Office Workers. Libyan J Med. 2008;3(4):170-176. Published 2008 Dec 1.

24. Tomar Bharti, Bhatia Navneet Kaur, Kumar Pankaj, Bhatia M S, Shah Rupal J. The Psychiatric and Dental Interrelationship. Delhi Psychiatry journal. 2011 Apr; 14 (1): 138-142.

25. Bosch JA, Turkenburg M, Nazmi K, Veerman EC, de Geus EJ, Amerongen AVN. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. Psychosom Med. 2003; 65(4):604–12.

26. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001;85(2):162–9.

27. Featherstone JD. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. J Dent Res. 2004;83 Spec No C:C39-C42.

28. Zhao Y, Li Y, Zhao J. A qualitative study of the reasons for delayed medical treatment in adolescents with depression based on the health ecology model. Front Public Health. 2023 Jul 25;11:1124397.

29. Gloster AT, Hoyer J, Karekla M, et al. How Response Styles Moderate the Relationship between Daily Stress and Social Interactions in Depression, Social Phobia, and Controls. Psychother Psychosom. 2021;90(4):280-284.

30. Moore, Rod, Inger Brødsgaard, and Nicole Rosenberg. "The contribution of embarrassment to phobic dental anxiety: a qualitative research study." BMC psychiatry 4 (2004): 1-11.

31. Patel J, Kulkarni S, Doshi D, Reddy P, Reddy S, Srilatha A. Association Between Social Anxiety with Oral Hygiene Status and Tongue Coating among Patients with Subjective Halitosis. J Dent 2017;91(5):55-63.

32. McKeown L. Social relations and breath odour. Int J Dent Hyg 2003 Nov;1(4):213-7.

33. Touger-Decker R, van Loveren C. Sugars and dental caries. Am J Clin Nutr. 2003 Oct;78(4):881S-892S.

34. Oancea R, Timar B, Papava I, Cristina BA, Ilie AC, Dehelean L. Influence of depression and self-esteem on oral health-related quality of life in students. J Int Med Res. 2020 Feb;48(2):300060520902615.

35. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. J Periodontol. 1999 Jul;70(7):711-23.

36. Touger-Decker R, van Loveren C. Sugars and dental caries. Am J Clin Nutr. 2003 Oct;78(4):881S-892S

37. Skośkiewicz-Malinowska K, Malicka B, Ziętek M, Kaczmarek U. Oral health condition and occurrence of depression in the elderly. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(41):e12490.

38. Okoro CA, Strine TW, Eke PI, et al. The association between depression and anxiety and use of oral health services and tooth loss. Community Dent Oral Epidemiol 2012;40:134–44.

39. Kisely S, Sawyer E, Siskind D, et al. The oral health of people with anxiety and depressive disorders – a systematic review and metaanalysis. J Affect Disord 2016;200:119–32.

40. Cademartori, M.G., Gastal, M.T., Nascimento, G.G. et al. Is depression associated with oral health outcomes in adults and elders? A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Invest 22, 2685–2702 (2018).

41. Park SJ, Ko KD, Shin SI, Ha YJ, Kim GY, Kim HA. Association of oral health behaviors and status with depression: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. J Public Health Dent. 2014 Spring;74(2):127-38.

42. Heidari, Pouria, and Mohtaram Nemattavousi. "Behavioral inhibition/activation systems and self-esteem with depression: The mediating role of social anxiety." Journal of Rational-Emotive & Cognitive-Behavior Therapy 39 (2021): 375-389.

43. Nielsen J, Munk-Jorgensen P, Skadhede S, Correll CU. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. J Clin Psychiatry 2011;72:140Y3.

44. Lalloo R, Kisely S, Amarasinghe H, Perera R, Johnson N. Oral health of patients on psychotropic medications: a study of outpatients in Queensland. Australas Psychiatry 2013;21:338Y42.

45. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001;85(2):162–9.

46. Čolić J, Bassett TR, Latysheva A, et al. Depersonalization and derealization in embarrassing social interactions: an experience sampling study in social phobia, major depression and controls. J Anxiety Disord. 2020;70:102189.

47. Hermesh H, Schapir L, Marom S, et al. Bruxism and oral parafunctional hyperactivity in social phobia outpatients. J Oral Rehabil. 2015;42(2):90-97.

BÖLÜM IX

ERKEN DÖNEM İMPLANT KAYIPLARINDA VE OSSEOİNTEGRASYONDA ETKİLİ OLAN İLAÇLAR

Systemic Drugs That Influence Osseointegration and Early Implant Failure

Ömer ÖGÜTCEN[1] & Fatma UÇAN YARKAÇ[2] & Zeynep TAŞTAN EROĞLU[3] & Dilek ÖZKAN ŞEN[4] & Osman BABAYİĞİT[5]

[1](Arş. Gör. Dt), Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD
E-mail: ometogutcen1009@gmail.com
ORCID: 0009-0005-7346-5516

[2](Doç. Dr.), Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD
E-mail: fatma_ucan413@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-8126-585X

[3](Dr. Öğr. Üyesi), Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD
E-mail: dt.zeyneptastan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0003-2120

[4](Dr. Öğr. Üyesi), Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD
E-mail: dilekozkan19@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-0531-1217

[5](Dr. Öğr. Üyesi), Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD
E-mail:osmanbabayigit95@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9842-6306

1. Giriş

Dental implantlar; eksik dişlerin fonksiyonel rehabilitasyonu ve hastaya eski fonksiyon, estetiğini tekrar kazandırmak amacıyla uygulanan çene kemiklerinin içine yerleştirilen cerrahi materyallerdir. Kısmi veya tam dişsiz hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde estetik diş hekimliğine ilgi giderek artmakta ve insanlar güzelliklerine daha çok önem vermektedirler. Dental implantlar da bu alanda hayati bir rol oynamaktadır [1].

Albrektsson ve Buser'a göre başarılı bir implant uygulaması için belirlenen seçenekler arasında; implantın mobilizasyonu, ağrı, süpürasyon ve periimplantit belirtilerinin bulunmaması, implant çevresindeki radyolüsensi görülmemesi, periodontal cep derinliğinin 5 mm'den fazla olmaması ve sondlama sırasında kanama olmaması yer alıyor. Bu paralara uygun olarak satılan diş implantı uygulamalarının hayatta kalma oranı %90'ın üzerinde olduğu rapor edilmiştir [2,3]. Kemik kalitesi, yaş, diyabet, osteoporoz, obezite ve ilaç kullanımı, dental implantların etrafındaki kemiğin iyileşmesini engelleyebilir. Bu yüzden implant osseointegrasyonunun arttırılmasına yönelik daha iyi yöntemler geliştirmeye çalışan araştırmalara devam edilmelidir [4].

2. Osseointegrasyon ve Primer Stabilite

Amerikan Periodontoloji Akademisi'ne göre, osseointegrasyon, fibröz dokunun yokluğuna ek olarak, kemik dokusuyla implantın yüzeyi arasında doğrudan bir bağlantı olarak tanımlanmaktadır [5]. Dental implant yerleştirildikten sonra süreç üç aşamada devam eder:

1) Woven bone (örgü kemik) oluşumu: İmplant çevresinde ilk oluşan kemiğe woven bone denir. Örgü kemik damarlanma için çatı görevini görmektedir. Örgü kemik oluşumu dental implant yerleştirildikten sonr 4 ila 6 hafta içinde gerçekleşmektedir.

2) Lameller kemik oluşumu: 2. aydan sonra lamellar kemik oluşumu başlar.

3) Kemik Remodelasyonu: 3. aydan sonra kemik remodelasyonu başlar. Remodelasyon başladıktan birkaç hafta içerisinde kemikte değişim görülmeye başlamaktadır. Daha sonra bu değişim azalır ve remodelasyon devam eder. Hem kortikal kemikte hem trabeküler kemikte remodelasyon meydana gelir [6].

Primer stabilite, dental implantın yerleştirilmesiyle, implantın etrafındaki kemik dokusunun kavramasıyla oluşan stabilitedir. Dental implantların osseointegrasyonu ve sağ kalımı için gereklidir [7]. Primer stabilite başarı olmasına göre implant ve kemik hareketliliği değişmektedir. Hareketliğin azalmasıyla kemik iyileşmesi ve osseointegrasyon daha başarılı gerçekleşir [8].

3. Erken Dönem Olası İmplant Kayıplarının Olası Nedenleri

Erken dönem implant kayıplarında implant yüzeyinde kemik ve dental implant arasında skar dokusu oluşmasından kaynaklanır [9]. Kavitenin uygun olmayan şartlarda hazırlanmasıyla osteointegrasyonun bozulması, sterilizasyona dikkat edilmemesiyle enfeksiyon varlığı , dental implant yüzeylerinin dekontamine olması, primer stabilitenin az olması, implantın yüklenmesinin erken yapılması, sistemik hastalıklar erken dönem implant kayıplarının olası sebeblerindendir [10,11].

3.1. Erken İmplant Kayıplarında Antibiyotiğin Etkisi:

Oral kavite, vücudumuzdaki ikinci en büyük mikrobiyata çeşitliğine sahip olduğu için, antibiyotikler rutin olarak reçete edilmektedir [12]. Bu nedenle antibiyotik kullanımı erken implant kayıplarının önlenmesinde yardımcı olabilir [13,14].

Ancak antibiyotiğin tipi, veriliş zamanı, verilme süresi ile ilgili cross-sectional çalışma ve standart bir reçete protokolü yoktur. İlaçlara bağlı yan etkiler ve artan antibiyotik direnci gözardı edilmemelidir[11]. Uygulama türü ile ilgili olarak çalışmaların çoğu, erken implant kayıplarını önlemek için uzun süreli antibiyotik kullanımın gerekli olmadığı, işlem öncesi tek doz antibiyotik kulanımının erken implant kayıplarını azalttığını ortaya göstermektedir. Buna rağmen klinisyenler uzun süreli antibiyotik kullanımına eğilimlidir [15]. En yaygın yaklaşım işlem öncesi ve sonrası antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotiğin türü, üzerinde fikir birliği yapılmış tek konudur. Amoksilisin diş hekimliğinde uygulanan en yaygın antibiyotiktir [16]. Penisiline alerjisi olan hastalarda ise

klindamisin en çok tercih edilen antibiyotiktir. Dental implant başarısızlığı ve periimplant dokularda gram(-) anaerobiklerden oluşur ve bu nedenle metranidazol tercih edilebilir [17].

Andy Kim ve arkadaşları, 2018'de yaptıkları metaanalizde, pubmedden 271, Google Akademi'den 100, Medine ve ovidden 4, cochraneden 4 olmak üzere 1986-2018 arası 386 makale incelemişler ve antibiyotik profilaksi sonucu erken implant başarısızlıklarının azaldığını bildirmişlerdir. Son olarak Kim ve arkadaşları, antibiyotik profilaksisinin gerekli olduğunu ama standardize edilmiş bir antibiyotik profilaksinin gerekli olduğunu doğrulamışlardır [18].

4. Osseointegrasyonu Etkileyen İlaçlar

4.1. Antidiabetik İlaçlar,

Diyabetin hücre içi hipergliseminin sebep olduğu ileri glikoksidasyon son ürünlerinin (AGE) birikmesi, kollajen çapraz bağlanma sürecini değiştirme, oksidatif stres ve enflamasyon oluşturma, osteoblast ve osteosit disfonksiyonuna yol açma ve kemiğin olumsuz etkilenen yeniden şekillenmesini tetikleme mekanizmalarını içermektedir. Aynı zamanda, diyabetin etkisi altındaki kemik vaskülarizasyonu, glikoz ve insülin metabolizmasındaki düzensizlikler nedeniyle bozulur; bu da kemiğe besinlerin ve sinyal faktörlerinin, örneğin vazodilasyonu düzenleyen faktörlerin iletimini etkileyerek bozar. Diyabetin kemik damar yapısındaki değişiklikler, kemikte azalmış yeniden şekillenme aktivitesine yol açar. Glikoz ve insülin metabolizmasındaki bozulmalar, osteoblast ve osteoklast aktivitelerini doğrudan etkiler, bu da kemik oluşumunda azalma ve kemik erimesinde artışla sonuçlanır. Yapılan son araştırmalar, kemik hücrelerinin büyük çoğunluğunu oluşturan osteositlerin, hem osteoblast hem de osteoklast fonksiyonlarını düzenleyerek kemiğin yeniden şekillenmesinde çok yönlü roller üstlendiğini ve hiperglisemiden etkilendiğini göstermektedir [19,20]. Sonuç olarak, anormal glikoz ve insülin metabolizmasının kemik üzerindeki hem dolaylı hem de doğrudan etkileri, kemiğin yeniden şekillenmesinin olumsuz yönde etkilenmesine ve kemik kalitesinin azalmasına, bu da kırık riskinin artmasına neden olmaktadır [21].

Yapılan çalışmalarda da çeşitli hayvan modellerinden elde edilen bulgulara göre, implant yerleştirilmesinde kemik iyileşme yanıtının niteliksel ve niceliksel olarak bozulduğu görülmüştür [22]. Ek olarak, histomorfometrik ve immünokimyasal analizler sürekli olarak yüksek glukozlu bir ortamda osseointegrasyonun yetersiz olduğunu ve implant başarısızlığı riskini arttığını göstermektedir [23,24].

Antidiabetik ilaçlarla yapılan çalışmalarda, oral hipojenik ajanların ve insülinin kemik metabolizması üzerinde anabolik ve antiresorptif etkilere sahip olduğunu ve böylece potansiyel olarak osseointegrasyonu teşvik ettiğini göstermektedir [21].

4.1.1. Aminoguanidin

Aminoguanidin ile tedavi edilen sağlıklı Wistar ve diyabetik sıçanlarda karşılaştırılabilir tork değerleri tanımlamıştır [25]. Aynı zamanda sağlıklı insanlara benzer kemik-implant temasının yüzde değerinde (BIC) önemli bir artış gözlenmiştir. Bu analizler tedavi edilmemiş diyabetik hayvanlarda osseointegrasyonun önemli ölçüde azaldığını doğrulamaktadır [26].

4.1.2. İnsülin

İnsülin sinyalizasyon sistemi, açıkça kemik büyümesi ve kemik formasyonu ile bağlantılıdır. Klinik olarak gerçekleştirilen in vivo ve in vitro araştırmaların tamamı, insülinin proosteoblastik mekanizmalar aracılığıyla kemik formasyonunu artırdığına dair bilgiyi doğrulamaktadır[27]. İnsülin tedavisinden sonra diyabetik sıçanlarda yeni kemik alanının normal seviyelere döndüğü bildirilmiştir, bu da bu hormonun glikoz kontrolünün yanı sıra kemik metabolizması ve yeniden şekillenmesinde düzenleyici rolünü düşündürmektedir [28]. Kantitatif çıkarma görüntülemeyle, daha fazla periimplant kemik yoğunluğu ve daha yüksek mineral içeriği ortaya koymaktadır [29].

Bir çalışmada, T1DM sıçanlarında periimplant iyileşmesi için lokal olarak verilen, insülin sürekli insülin salınımı yapan ilaçlar verilmiştir. Bu uygulamayla implantların biyomekanik retansiyonunu anlamlı derecede iyileştiği bulunmuştur [30].

4.1.3. Metformin

Metformin, karaciğerde glukoz üretimini bastırarak etki gösteren ve Tip 2 Diyabet hastalarında ilk tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri olan bir ilaçtır. Metformin ile yapılan in vitro çalışmaların çoğunda, metforminin osteojenik etkiler gösterdiği ve AMP kinaz sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla osteoblastların diferansiyasyonu ve mineralizasyonunu teşvik ettiği bulunmuştur. Ayrıca, metforminin sadece diyabet hastalarında değil, aynı zamanda osteoporoz hastalarında da kemik formasyonunu uyararak faydalı olabileceği rapor edilmiştir [31].

Serrão ve arkadaşları, metformin verilen Wistar sıçan grupları arasında periimplant medüller kemikteki izlenen değişimleri histolojik olarak incelemişlerdir. Yapılan incelemeler sonucunda BIC ve kemik alanında (BA) bir fark bulunamamıştır.Ama (OPG) ekspresyonun arttırdığını ve nükleer faktör kappa-B ligandının OPG'ye bağlanmasını azalttığını bulmuşlardır. Serrão ve arkadaşlarına göre bu durum metforminin moleküler düzeyde olası faydalarını göstermektedir [32].

4.2. Seçici Seratonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI'lar serotinin geri emilimini bloke ederek serotonin seviyelerini sinaps içinde arttırarak etkili olan en sık reçete edilen antidepresandır [33]. Seratonin reseptörleri trombositler, osteoblastlar ve osteoklastlar olmak üzere periferik dokularda da bulunur. Serotonin geri alımının blokajı ile kemik metabolizmasında osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması azalırken osteoklast sayısının artmasıyla kemik yoğunluğu, mineralizasyonu ve farklılaşması azalır [34,35].

Altay ve arkadaşları 2018'de, dental implantlarla rehabilite edilen hastalarda SSRI'ların sistemik alımı ile osseointegrasyonun başarısızlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için retrospektif bir kohort çalışması yürütmüşlerdir. SSRI (Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü) kullanan bireylerde, erken implant başarısızlık riskinin, SSRI kullanmayanlara göre 3.005 kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, SSRI'ların istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen, osseointegrasyon başarısızlığı oranında bir artışa yol açabileceğini düşündürmektedir [36].

SSRI'lar ile ilgili 2022 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmada,170 hastada 573 implant yerleştirilmiş erken implant kayıp oranı yüzde 31,43'ken geç implant kayıp oranı yüzde 68,57 olarak raporlanmıştır [37]. Bunun sebebi SSRI alımından ziyade hastanın psikolojik durumu olabilir. Depresyonun, hijyen ve ağız sağlığı bakımında yetersizliklere yol açarak diş tedavilerinde işbirliğinin azalmasına neden olarak ağız sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gözlemlenmektedir. Bu da geç dönem implant kayıplarına ve periimplant hastalıklarına sebeb olabilir[38]. Bir başka geç dönem implant kayıp sebebi,SSRI ile başlayan uykudaki bruksizim sebebiyle oluşan fazla yükün mekanik yüklenmesidir[39]. Aynı zamanda; adrenerjik sinyal ekseninin (norepinefrin, adenozin trifosfat ve nöropeptit Y ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni, esas olarak kortizol yoluyla) çeşitli moleküllerinin değişkenliği organizmanın fizyolojik homeostazını etkilemesiyle depresyon muhtemelen periodontitis ve periimplantitis ile ilişkili hormonal, biyolojik olarak aktif peptidler ve sitokinler dizisi oluşturmaktadır [38].

Bu çalışmaların sonuçlarına ve SSRI'nin etki mekanizmasına dayanarak, erken implant kayıpları geç dönem implant kayıplarına göre daha az olduğu ispatlanmış olsa da SSRI alan hastalarda erken dönem risk açıktır. Dikkatli bir planlama ve hasta ile kooperasyon çok önemlidir.

4.3. Nonsteroidal Antainflamatuar İlaçlar (NSAID)

NSAID'lerin, siklooksijenaz (COX) yolunun baskılanması yoluyla kemik metabolizmasını modüle eden prostaglandin (PG) salınımını inhibe ederek kemik iyileşmesi üzerinde bir etki gösterdiği bildirilmiştir [40]. PG, kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu indükleyen bir düzenleyici olduğu için salgılanmasının azalması osteogenezin inhibisyonuna yol açmaktadır [41]. Ek olarak, NSAID'lerin, DNA sentezini inhibe ederek ve kemik morfogenetik proteinlerinin (BMP'ler) salınımını sınırlayarak osteoblast hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı ve böylece osteoindüktif bir etki yarattığı bildirilmiştir [42].

COX inhibitörleri, özellikle uzun bir süre boyunca günlük olarak kullanıldıklarında, titanyum implantların prognozunu kemik metabolizmasını etkilediklerine benzer şekilde etkileyebilir.

Reddy ve arkadaşları, günde iki kez 100 mg flurbiprofen uygulayarak yapılan implant yerleştirmenin ardından üç ay boyunca, titanyum implantın çevresindeki kemik yoğunluğunun arttığını belirlediler. Flurbiprofen'in ayrıca indüklenmiş periimplantit vakalarında implant dışı kemik kaybı miktarını azalttığı bulunmuştur [43].

Diklofenak sodyum (DSC), COX-1 ve COX-2'yi spesifik olmayan bir şekilde inhibe eden bir COX inhibitörüdür. 1995 yılında yapılan klinik öncesi çalışmalarda, NSAID'lerin titanyum implantların osseointegrasyonu üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır [44].

2017 yılında Fırat üniversitesinde yapılan bir çalışmada iki haftalık DCS'nin uygulanmasının ardından sıçan tibialarında ne osseoentegrasyonun ne de kemik iyileşmesinin bozulduğu görülmemiştir.Bu yüzden uzun zaman klinik çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir [45].

Önceki çalışmalarda hem seçici hem de oral uygulama altı haftalık bir süreyi takip eden dört hafta boyunca seçici olmayan COX inhibitörlerinin tavşanlarda osseointegrasyonun önemli ölçüde baskıladığı bulunmuştur. Seçici COX-2 inhibitörünü kullanımının kemik üzerindeki etkilerinin ilaç daha yoğun kullanıldığında ortaya çıktığı için kısa süreli kullanımında güvenli olduğu bilinmektedir [46].

Sonuç olarak, bazı NSAID'lar hariç ameliyat sonrası ağrı ve ödemin azalması için NSAID'ların yazılmasından kaçınılmalıdır.

4.4. Bifosfonatlar (Zoledronik Asit)

Zoledranik asit(ZOL) geleneksel olarak antiresorptif bir ajan olmasına rağmen yapılan hayvan çalışmaları, implant mekanik fiksasyonunun oluşumu ve kemiği iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir [47]. Ayrıca ZOL erken implant migrasyonu ve implant çevresi kemik kaybını azalmasına sebep olmaktadır [48]. Birkaç vitro çalışmalar, osteoblast fonksiyonunu da uyarabildiklerini göstermektedir [49].

Henk ve Manzinin yapmış olduğu sistematik incelemede dental implantların bisfosfonat kaplaması, osseointegrasyon sürecini ve klinik sonucu iyileştirmeyi amaçlayan yüzey modifikasyonu için umut verici bir araç olabileceğini belirtilmişdir [50].

ZOL verilmesinin dozajı ve sıklığı konusuna gelecek olursak, dahil edilen çalışmalar ve en iyi ilaç yönetimi protokol belirsizliğini korumaktadır. Mevcut çalışmaya göre ilaç dozu 0.1 mg/kg'ı aştığı sürece, uygulama sıklığı çok fazla etki göstermez. Tek ve birden fazla uygulamanın benzer osseointegrasyon iyileştirici etkileri vardır, uzun süreli kullanım gereksiz olacaktır. Ayrıca ZOL'un uzun süre kullanımı çene osteonekrozu veya stres kırığı gibi komplikasyon risklerine sebeb olabilmektedir [51].

ZOL'un avantajlarına rağmen osteoporotik hastalar genellikle yaşlı ve diabetik hastalardır. Yaşlanma ve glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikmesi, kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkilemesi sebebiyle laboratuvar sonuçlarına göre klinik daha az ümit verici olabilir [52].

Özetle ZOL hakkında yapılan metanaliz ve çalışmalara göre tek doz ZOL osseointegrasyona yeterli katkıyı sağlayamaktadır. Ama laboratuvar ve hayvan çalışmaları ile klinik arasında belirgin bir fark olabileceği göz ardı edilmemelidir.

4.5. Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

PPI; gastrik asit üretimi ile kalsiyum çözünmenin azalmasına ve kalsiyumun iyonizasyonuna yol açar, bu durum sıklıkla proksimal ince bağırsakta buna bağlı olarak daha az kalsiyum emilimi ile sonuçlanır [53].

Diğer yandan, PPI'ların kemik koruyucu özelliklere işaret eden belirtiler mevcuttur. PPI'lar, osteoklastlar üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olarak, osteoklast aracılı kemik yeniden şekillenmesini inhibe edebilir. Osteoklastlar, PPI'lar tarafından inhibe edilebilen ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu değiştirebilen proton pompaları içerir [54].

PPI tedavisi ile indüklenen gastrik asit supresyonu, peptid hormonu ile gastrin üretiminin artması(hipergastrinemi) ile sonuçlanır [55]. Hipergastrinemi, sırayla, gastrointestinal dokular üzerindeki trofik etkilere ek olarak, paratiroid bezleri üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir.

Paratiroid hormonu (PTH), temel bir kalsiyum düzenleyici hormon olarak, kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki kritik bir rolü üstlenir. PTH, kemik rezorpsiyonunu artırarak, renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak ve renal kalsitriol üretimini teşvik ederek serum kalsiyum konsantrasyonlarını dengeler; bu süreçlerin tümü proksimal ince bağırsakta kalsiyumun aktif taşınmasını arttırır. Sürekli olarak yüksek PTH salınımı, kalsiyum serum konsantrasyonu ile bağlantılı olarak kemik gücü ve kalitesinde kayba neden olabilir. Bu bağlamda, hem hipergastrinemi hem de kalsiyum malabsorpsiyonu, kısmen hiperparatiroidizm yoluyla kemik ve mineral metabolizmasını olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir [56]. Wu ve arkadaşları, Ocak 2007 ile Eylül 2015 arasında tedavi edilen 799 hastada (58 PPI kullanıcısında 133 implant ve 741 kulanmayanlarda 1640) toplam 1773 osseointegre dental implant içeren retrospektif bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir. PPI kullanıcıları arasındaki başarısızlık oranı %6.8 ve kullanıcı olmayanlarda %3.2 idi. Bu durum yazarların PPI kullanımının daha yüksek bir dental implant başarısızlığı oranı ile ilişkili olduğu yönündeki sonuçlarını destekledi. Bu çalışmanın sonucu dental implant olarak PPI'nın kemik kaybı üzerine doğrudan etkisi belirlenememiştir. Belirtilen sınırlamalar içinde, yazarlar PPI'lar ile dental implant başarısızlığı arasında bir ilişki bulmuşlardır [54].

Ursomanno ve arkadaşları, retrospektif bir kayıt incelemesinde, 2010'dan 2017'ye kadar 1.480 diş implantı olan 635 hastanın tıbbi ve diş öykülerini ve radyografik verilerini değerlendirmişlerdir. Yazarlar, PPI hasta grubundan, PPI kullanıcısı olmayanlardan çok daha fazla sayıda maruz kalan vida dişi bulmuşlardır. PPI alan hastalar %5,5'lik bir implant başarısızlık oranı yaşarken, bu tür ilaçları almayan hastalar %2,0'lık bir implant başarısızlık oranına sahipti. Bu çalışma benzersizdi, çünkü implantların etrafındaki kemik kaybı, milimetre cinsinden kemik kaybını ölçerek ve ayrıca PPI'nın implant başarısızlığına kıyasla implant-kemik seviyesi üzerindeki etkisinin daha hassas bir değerlendirmesi olarak hizmet edebilecek maruz kalan implant vida dişi sayısının nicelleştirilmesiyle ölçülmüştür [57].

Kısaca son zamanlarda yapılan çalışmalar, PPI alan hastalar arasında, bu ilaçları kullanmayan hastalara kıyasla dental implant başarısızlığı riskinin arttığını göstermiştir.

4.6. Antihipertansif İlaçlar

Hipertansiyonla ilgili epidemiyolojik çalışmalar kesin bir sonuç ortaya koyamamıştır; bununla birlikte, antihipertansif ilaçlarla yapılan tedavi, osseointegre kemik içi dental implantlarda artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [58].

4.6.1. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (Losartan)

Losartan gibi anjiyotensin II reseptör blokerleri, 60 yaş ve üzerindeki hipertansiyonlu hastaların yarısından fazlasına reçete edilmektedir. Antihipertansif ilaç kullanan bireylerde artmış kemik kütlesi ile ilişkilendirilmiştir. Losartan, kemiğin fizikokimyasal özelliklerini iyileştirebilir, kırık riskini azaltabilir; ayrıca kırık iyileşmesini ve greft olgunlaşmasını destekleyebilir. Yapılan araştırmalar, antihipertansif ilaçların diş implantlarının sağkalım oranlarını artırabildiğini ve maksiller sinüs yükseltmesinden sonra greft olgunlaşmasını hızlandırabildiğini göstermektedir [59-61].

Santos ve arkadaşlarının 2019 tarihli bir çalışmasında, losartanın hipertansif sıçanlarda 60. gününde biyomekanik olarak implant stabilitesini artırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca, histomorfometrik ve µCT analizlerinin biyomekanik verilerle uyumlu olduğu belirtilmiştir. Ancak, losartanın titanyum implantların osseointegrasyon düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği bulunmuştur. Bu çalışmanın klinik önemiyle ilgili olarak, losartanın fizyolojik homeostaz durumunda kemik metabolizması üzerinde anabolik bir etkisi olduğu vurgulanmıştır. Normotansif hayvanlarda losartan ile tedavi edilenlerde daha fazla kemik rejenerasyon kapasitesi gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, losartanın iki önemli etkisiyle açıklanabilir. İlk olarak, damar genişletici özellikleri kemik mineral birikimini artırabilir. İkinci olarak, losartan osteoblastik aktiviteyi artırabilir ve osteoklastogenezi azaltabilir [62].

Sonuç olarak losartanın etki mekanizmasıyla kemik rejenerasyon kapasitesi artmasına rağmen istatiksel olarak osseointegrasyon üzerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine de kemik metaboliması üzerindeki avantajları göz ardı edilmemelidir.

4.6.2. Beta Blokeri Propronolol

Sempatik sinir sistemi, osteoblatlar üzerindeki B2 adrenerjik reseptörleri sebebiyle kemik oluşumunu engeller ve kemik erimesini arttırır [63]. Bu yüzden B2 blokerleri bunun tam tersi bir sonuç ortaya çıkarır [64].

Propranolol, osteoblastları arttırarak osteojenik farklılaşmayı desteklemektedir. Aynı zamanda; BMP2, RunX2, COL-1, OCN gibi osteojenik ilişkili proteinlerin ekspresyon seviyelerini arttırarak osseointegrasyonu desteklemektedir [65].

4.7. Siklosporin

Siklosporin A(CsA), transplant reddini önlemek ve immünolojik hastalıkları tedavi etmek için reçete edilen immünosüpresif bir ilaçtır. CsA'nın tam etki mekanizması net olmamakla birlikte, osteoblastlar üzerinde antianabolik etkilere sahip olduğu ve T lenfositlerin kemiğin yeniden şekillenmesindeki kritik rolünü baskıladığı ve inhibe ettiği gösterilmiştir [66]. Hayvan çalışmaları, CsA uygulamasının kemik döngüsü, kemik rezorpsiyonu ve oluşumu arasında bir dengesizliğe yol açarak osteopeni ve kemik kaybında artışa neden olacağını göstermiştir [67].

Sakakura ve arkadaşları, uzun süreli CsA uygulamasının tavşanlarda dental implantların etrafındaki kemik iyileşmesini olumsuz etkilediğini göstermiştir [66]. Duarte ve arkadaşları, CsA uygulamasının titanyum implantların çevresindeki kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebileceğini ifade etmişlerdir[68].

Bu iki çalışmaya rağmen, Burtcher ve arkadaşlarının yaptığı sistemik incelemede CsA'nın insanlarda dental implantların osseointegrasyonu üzerindeki etkilerine dair klinik kanıt bulunamamıştır [69]. Sadece araştırmalar, nakil ameliyatından sonra CsA alan hastaların osteoporoz insidansında artış yaşayabileceğini göstermişlerdir [70].

Siklosporinin implant osseointegrasyonu ile ilgili olumsuz etkileriyle ilgili kesin kanıtlar olmamasına rağmen kemik metabolizmasına etkileri sebebiyle siklosporin alan hastalarımız ideal implant hastası olarak sayılamazlar ve özellikle nakil ameliyatından sonra siklosproin alan hastalarımızda dikkatli olunulmalıdır.

4.8. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, astım, romatoid artrit, enflamatuar barsak hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi kronik sağlık sorunlarında inflamasyonu kontrol etmek amacıyla geniş bir şekilde reçete edilmektedir [71].

Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid tedavisiyle ilişkili en yaygın ve zayıflatıcı yan etkilerden biri kemik kaybıdır. Bu kemik kaybı implant osseointegrasyonunu olumsuz etkilemektedir [72]. Glukortikoidlerin bu olumsuz

özelliklerine rağmen Bencharit ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı bir çalışmada, osseointegrasyonun bir kez gerçekleştiği durumlarda, glukokortikoid kullanımına rağmen yapılan implantın uzun vadeli prognozunun olumlu olduğu gösterilmiştir [73].

Kemik metabolizmasındaki değişikliklerin dental implantlardaki osseointegrasyon üzerindeki kesin etkisi, yüksek kaliteli klinik çalışmalarla belirlenmelidir [74].

4.9. Kemoterapötik Ajanlar

Kemoterapötik ajan olan metotreksat ve doksorubisin kemik iyileşmesinin gecikmesiyle ilişkilendirilmektedir [75]. Ayrıca, kemoterapinin hastaların beslenme durumunu olumsuz etkilediği ve yetersiz beslenmenin osseointegrasyonu ve kırık iyileşmesini bozabileceği bilinmektedir [76].

Kovacs, kemoterapi öyküsü olan hastalarda tedaviden en az 6 ay sonra implantlar yerleştirildiğinde başarılı osseointegrasyon ve fonksiyonel

stabilite sağlanabileceğini ifade etmiştir [77]. Benzer şekilde, aynı araştırmacı tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, cisplatin, karboplatin ve 5-fluorourasil ile kemoterapinin alt çenedeki dental implantların hayatta kalması başarısına zarar vermediği sonucuna varmıştır [78]. Bununla birlikte, kemoterapi birçok antikanser tedavisinden biridir ve diğer tedavi modaliteleri ağız boşluğunda zararlı etkilere neden olabileceğinden, implant tedavisi planlanırken bunlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.10. Antikolestrol İlaçlar (Simvastatin)

Simvastatin, güvenli ve etkili tedavisi nedeniyle serum kolesterolü düşürmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [79].

Kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra, simvastatinin kemik iliği mezenkimal hücrelerin osteojenik farklılaşmasını desteklediği ve kemik dokusunda osteoklastik farklılaşmayı baskıladığı da görülmüştür [80,81].

Bing ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada simvastatin, lokal veya oral uygulama ile sıçanlardaki kemik defektlerinde kemik rejenerasyonunu hızlandırdığını göstermişlerdir [82]. Özellikle, otofajinin aktivasyonu ve serbest radikal(ROS) seviyelerinin baskılanması, kemik iliği mezenkimel hücrelerin osteojenik farklılaşmasının artmasına katkıda bulunmuştur.Osteojenik farklılaşmanın gelişmiş yeteneği, osseointegrasyonun kurulmasını teşvik edebilir [83,84]. Birçok hayvan çalışması da simvastatinin osseointegrasyonu desteklediğini göstermektedir [85].

5. Sonuç

Osseointegre implantların güvenlidir ve uzun vadede yüksek sağkalım oranları ile minimal marjinal kemik rezorpsiyonları meydana gelmektedir [86]. Son 30 yılda giderek artan implant sayıları göz önüne alındığında implant sağ kalım ve başarısı için tüm faktörler daha fazla incelenmeli ve gözardı edilmemelidir.

KAYNAKÇA

1. Şen DÖ, Yarkac FU, Eroğlu ZT, Seyfioğlu NEÜDHD. Necmettin Erbakan Diş Hekimliği Fakültesine Başvuran Hastaların Dental İmplant Farkındalıkların Değerlendirilmesi. 2022;4(3):107-114.

2. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. Summer 1986;1(1):11-25.

3. Buser D, Mericske-stern R, Pierre Bernard JP, et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. 1997;8(3):161-172.

4. Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. *Dental materials journal*. Mar 31 2020;39(2):167-172. doi:10.4012/dmj.2019-140

5. Ciancio SG, Newman MG, Shafer R. Recent advances in periodontal diagnosis and treatment: exploring new treatment alternatives. *Journal of the American Dental Association (1939)*. Oct 1992;123(10):34-43. doi:10.14219/jada.archive.1992.0279

6. Parithimarkalaignan S, Padmanabhan TV. Osseointegration: an update. *Journal of Indian Prosthodontic Society*. Mar 2013;13(1):2-6. doi:10.1007/s13191-013-0252-z

7. Rabel A, Köhler SG, Schmidt-Westhausen AM. Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis. *Clinical oral investigations*. Sep 2007;11(3):257-65. doi:10.1007/s00784-007-0115-2

8. Rodrigo D, Aracil L, Martin C, Sanz M. Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: a prospective case series study. *Clinical oral implants research*. Mar 2010;21(3):255-61. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01820.x

9. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *Journal of clinical periodontology*. Jul 2007;34(7):610-7. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01077.x

10. de Souza JG, Neto AR, Filho GS, Dalago HR, de Souza Júnior JM, Bianchini MA. Impact of local and systemic factors on additional peri-implant bone loss. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*. May 2013;44(5):415-24. doi:10.3290/j.qi.a29152

11. Staedt H, Rossa M, Lehmann KM, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Heimes D. Potential risk factors for early and late dental implant failure: a retrospective clinical study on 9080 implants. *International journal of implant dentistry*. Nov 30 2020;6(1):81. doi:10.1186/s40729-020-00276-w

12. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological research*. Mar 2013;69(1):137-43. doi:10.1016/j.phrs.2012.11.006

13. Salgado-Peralvo AO, Kewalramani N, Peña-Cardelles JF, et al. Preventive Antibiotic Prescribing Habits among Professionals Dedicated to Oral Implantology: An Observational Study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. Mar 14 2021;10(3)doi:10.3390/antibiotics10030301

14. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Teughels W, Rodríguez Andrés C, Quirynen M. Antibiotic dosage prescribed in oral implant surgery: A meta-analysis of cross-sectional surveys. *PloS one*. 2020;15(8):e0236981. doi:10.1371/journal.pone.0236981

15. Cunha BA. Antibiotic side effects. *The Medical clinics of North America*. Jan 2001;85(1):149-85. doi:10.1016/s0025-7125(05)70309-6

16. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Teughels W, Rodríguez Andrés C, Quirynen MJPO. Antibiotic dosage prescribed in oral implant surgery: A meta-analysis of cross-sectional surveys. 2020;15(8):e0236981.

17. Salgado-Peralvo AO, Kewalramani N, Peña-Cardelles JF, et al. Preventive antibiotic prescribing habits among professionals dedicated to Oral Implantology: An observational study. 2021;10(3):301.

18. Kim AS, Abdelhay N, Levin L, Walters JD, Gibson MP. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. *British dental journal*. Jun 2020;228(12):943-951. doi:10.1038/s41415-020-1649-9

19. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *Journal of diabetes research*. 2020;2020:7608964. doi:10.1155/2020/7608964

20. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. Oct 1 2018;57(19):2773-2785. doi:10.2169/internalmedicine.0905-18

21. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. Jul 2017;60(7):1163-1169. doi:10.1007/s00125-017-4269-4

22. King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Archives of osteoporosis*. Dec 2016;11(1):29. doi:10.1007/s11657-016-0284-1

23. Javed F, Romanos GE. Chronic hyperglycemia as a risk factor in implant therapy. *Periodontology 2000*. Oct 2019;81(1):57-63. doi:10.1111/prd.12283

24. Moraschini V, Barboza ES, Peixoto GA. The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. Oct 2016;45(10):1237-45. doi:10.1016/j.ijom.2016.05.019

25. Aiala GF, Oliveira AM, Costa FO, Fialho DL, Cunha AS, Jr., Oliveira PA. Effect of local application of aminoguanidine on the biomechanical retention of implants in rats with induced diabetes. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. Sep-Oct 2013;28(5):1272-7. doi:10.11607/jomi.2908

26. Tan SJ, Baharin B, Mohd N, Nabil S. Effect of Anti-Diabetic Medications on Dental Implants: A Scoping Review of Animal Studies and Their Relevance to Humans. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. Dec 5 2022;15(12)doi:10.3390/ph15121518

27. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Jr., Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. Nov 2005;289(5):E735-45. doi:10.1152/ajpendo.00159.2005

28. Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba j R, Marcantonio j E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant dentistry*. 2003;12(4):333-9. doi:10.1097/01.id.0000086482.65273.b7

29. De Morais JAND, Trindade-Suedam IK, Pepato MT, Marcantonio Jr E, Wenzel A, Scaf GJCoir. Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats. 2009;20(8):796-801.

30. Han Y, Zeng Q, E L, Wang D, He H, Liu H. Sustained topical delivery of insulin from fibrin gel loaded with poly(lactic-co-glycolic Acid) microspheres improves the biomechanical retention of titanium implants in type 1 diabetic rats. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Oct 2012;70(10):2299-308. doi:10.1016/j.joms.2012.05.028

31. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochemical and biophysical research communications*. Oct 24 2008;375(3):414-9. doi:10.1016/j.bbrc.2008.08.034

32. Serrão CR, Bastos MF, Cruz DF, de Souza Malta F, Vallim PC, Duarte PM. Role of Metformin in Reversing the Negative Impact of Hyperglycemia on Bone Healing Around Implants Inserted in Type 2 Diabetic Rats. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. May/Jun 2017;32(3):547-554. doi:10.11607/jomi.5754

33. Tsapakis E, Gamie Z, Tran G, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. 2012;27(3):156-169.

34. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. 2007;167(12):1240-1245.

35. Battaglino R, Fu J, Späte U, et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. 2004;19(9):1420-1431.

36. Altay MA, Sindel A, Özalp Ö, et al. Does the intake of selective serotonin reuptake inhibitors negatively affect dental implant osseointegration? A retrospective study. 2018;44(4):260-265.

37. Rodríguez-Pena K, Salgado-Peralvo Á O, Kewalramani N, Suárez-Quintanilla JA, Suárez-Quintanilla JM. Selective serotonin reuptake inhibitors as a risk factor for dental implant failure: a retrospective clinical study. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. Dec 2022;60(10):1347-1352. doi:10.1016/j.bjoms.2022.09.009

38. D'Ambrosio F, Caggiano M, Schiavo L, et al. Chronic stress and depression in periodontitis and peri-implantitis: a narrative review on neurobiological, neurobehavioral and immune–microbiome interplays and clinical management implications. 2022;10(3):49.

39. Kara MI, Ertaş ET, Ozen E, et al. BiteStrip analysis of the effect of fluoxetine and paroxetine on sleep bruxism. 2017;80:69-74.

40. Ribeiro FV, César-Neto JB, Nociti Jr FH, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. 2006;77(10):1731-1735.

41. Radi ZA, Khan NK. Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon, and ligament healing. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. Sep 2005;54(9):358-66. doi:10.1007/s00011-005-1367-4

42. Arikawa T, Omura K, Morita I. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells. *Journal of cellular physiology*. Sep 2004;200(3):400-6. doi:10.1002/jcp.20031

43. Reddy MS, Jeffcoat MK, Richardson RC. Assessment of adjunctive flurbiprofen therapy in root-form implant healing with digital subtraction radiography. *The Journal of oral implantology*. 1990;16(4):272-6.

44. Altman R, Latta L, Keer R, Renfree K, Hornicek F, Banovac KJJoot. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. 1995;9(5):392-400.

45. Toy VE, Dundar S, Bozoglan A. The effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug on the degree of titanium implant osseointegration. *Journal of oral biology and craniofacial research*. Oct-Dec 2020;10(4):333-336. doi:10.1016/j.jobcr.2020.06.006

46. Goodman SB, Ma T, Mitsunaga L, Miyanishi K, Genovese MC, Smith RL. Temporal effects of a COX-2-selective NSAID on bone ingrowth. *Journal of biomedical materials research Part A*. Mar 1 2005;72(3):279-87. doi:10.1002/jbm.a.30231

47. Wise L, Waldman S, Kasra M, et al. Effect of zoledronate on bone quality in the treatment of aseptic loosening of hip arthroplasty in the dog. 2005;77:367-375.

48. Scott DF, Woltz JN, Smith RR. Effect of zoledronic acid on reducing femoral bone mineral density loss following total hip arthroplasty: preliminary results of a prospective randomized trial. *The Journal of arthroplasty*. Apr 2013;28(4):671-5. doi:10.1016/j.arth.2012.08.007

49. von Knoch M, Wedemeyer C, Pingsmann A, et al. The decrease of particle-induced osteolysis after a single dose of bisphosphonate. 2005;26(14):1803-1808.

50. Henk E, Manzini RJMJoM, Sciences H. Clinical findings and main considerations of the use of bisphosphonate in dental implants: a concise systematic review. 2022;3(1)

51. Rosenthal Y, Arami A, Kosashvili Y, Cohen N, Sidon E, Velkes S. Atypical fractures of the femur related to prolonged treatment with bisphosphonates for osteoporosis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. Feb 2014;16(2):78-82.

52. He Y, Bao W, Wu XD, Huang W, Chen H, Li Z. Effects of Systemic or Local Administration of Zoledronate on Implant Osseointegration: A Preclinical Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2019;2019:9541485. doi:10.1155/2019/9541485

53. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010;45(2):133-8. doi:10.3109/00365520903434117

54. Wu X, Al-Abedalla K, Abi-Nader S, Daniel NG, Nicolau B, Tamimi F. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Dental Implant Failure: A Cohort Study. *Clinical implant dentistry and related research*. Apr 2017;19(2):222-232. doi:10.1111/cid.12455

55. Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi MJGR. Hypergastrinemia. 2015;3(3):201-208.

56. Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. *Gastroenterology report*. Aug 2015;3(3):201-8. doi:10.1093/gastro/gov004

57. Ursomanno BL, Cohen RE, Levine MJ, Yerke LM. Effect of Proton Pump Inhibitors on Bone Loss at Dental Implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. Jan/Feb 2020;35(1):130-134. doi:10.11607/jomi.7800

58. Tibazarwa KB, Damasceno AA. Hypertension in developing countries. *The Canadian journal of cardiology*. May 2014;30(5):527-33. doi:10.1016/j.cjca.2014.02.020

59. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, et al. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. 2015;10(4):e0122691.

60. Zhou Y, Guan X, Chen X, et al. Angiotensin II/angiotensin II receptor blockade affects osteoporosis via the AT1/AT2-mediated cAMP-dependent PKA pathway. 2017;204(1):25-37.

61. Mulinari-Santos G, de Souza Batista FR, Kirchweger F, Tangl S, Gruber R, Okamoto RJCoir. Losartan reverses impaired osseointegration in spontaneously hypertensive rats. 2018;29(11):1126-1134.

62. Mulinari-Santos G, Santos JSD, Palin LP, et al. Losartan improves alveolar bone dynamics in normotensive rats but not in hypertensive rats. *Journal*

of applied oral science : revista FOB. 2019;27:e20180574. doi:10.1590/1678-7757-2018-0574

63. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical Activity-Dependent Regulation of Parathyroid Hormone and Calcium-Phosphorous Metabolism. *International journal of molecular sciences*. Jul 29 2020;21(15) doi:10.3390/ijms21155388

64. Hamano S, Tomokiyo A, Hasegawa D, et al. Functions of beta2-adrenergic receptor in human periodontal ligament cells. 2020;121(12):4798-4808.

65. Farahzadi R, Mesbah-Namin SA, Zarghami N, Fathi E. L-carnitine Effectively Induces hTERT Gene Expression of Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells Obtained from the Aged Subjects. *International journal of stem cells*. May 30 2016;9(1):107-14. doi:10.15283/ijsc.2016.9.1.107

66. Sakakura CE, Lopes BMV, Margonar R, Queiroz TP, Nociti Jr FH, Marcantonio Jr EJJoO. Cyclosporine-a and bone density around titanium implants: a histometric study in rabbits. 2011;3(2):25-29.

67. El Hadary AA, Yassin HH, Mekhemer ST, Holmes JC, Grootveld M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of Cyclosporin A an in vivo study. *The Journal of oral implantology*. Apr 2011;37(2):247-57. doi:10.1563/aaid-joi-d-09-00098

68. Duarte PM, Nogueira Filho GR, Sallum EA, de Toledo S, Sallum AW, Nociti Jr FHJJoP. The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone healing around titanium implants. A histometric study in rabbits. 2001;72(10):1391-1397.

69. Burtscher D, Dalla Torre D. Dental implant procedures in immunosuppressed organ transplant patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. Mar 2022;51(3):380-387. doi:10.1016/j.ijom.2021.06.008

70. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, et al. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation*. Dec 27 2000;70(12):1722-8. doi:10.1097/00007890-200012270-00011

71. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and cellular endocrinology*. Mar 15 2011;335(1):2-13. doi:10.1016/j.mce.2010.04.005

72. Fu JH, Bashutski JD, Al-Hezaimi K, Wang HL. Statins, glucocorticoids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: their influence on implant healing. *Implant dentistry*. Oct 2012;21(5):362-7. doi:10.1097/ID.0b013e3182611ff6

73. Bencharit S, Reside GJ, Howard-Williams EL. Complex prosthodontic treatment with dental implants for a patient with polymyalgia rheumatica: a clinical report. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. Nov-Dec 2010;25(6):1241-5.

74. Ouanounou A, Hassanpour S, Glogauer M. THE INFLUENCE OF SYSTEMIC MEDICATIONS ON OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS. *Journal (Canadian Dental Association)*. Apr 2016;82:g7.

75. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. Apr 1984;66(4):602-7.

76. Avedian RS, Goldsby RE, Kramer MJ, O'Donnell RJ. Effect of chemotherapy on initial compressive osseointegration of tumor endoprostheses. *Clinical orthopaedics and related research*. Jun 2007;459:48-53. doi:10.1097/BLO.0b013e3180514c66

77. Kovács AF. The fate of osseointegrated implants in patients following oral cancer surgery and mandibular reconstruction. *Head & neck*. Mar 2000;22(2):111-9. doi:10.1002/(sici)1097-0347(200003)22:2<111::aid-hed2>3.0.co;2-v

78. Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. Apr 2001;30(2):144-7. doi:10.1054/ijom.2000.0023

79. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Feb 2017;37(2):173-178. doi:10.1111/liv.13308

80. Tai IC, Wang YH, Chen CH, Chuang SC, Chang JK, Ho ML. Simvastatin enhances Rho/actin/cell rigidity pathway contributing to mesenchymal stem cells' osteogenic differentiation. *International journal of nanomedicine*. 2015;10:5881-94. doi:10.2147/ijn.S84273

81. Yue X, Niu M, Zhang T, et al. In vivo evaluation of a simvastatin-loaded nanostructured lipid carrier for bone tissue regeneration. *Nanotechnology*. Mar 18 2016;27(11):115708. doi:10.1088/0957-4484/27/11/115708

82. Bing W, Pang X, Qu Q, et al. Simvastatin improves the homing of BMSC s via the PI 3K/AKT/miR-9 pathway. 2016;20(5):949-961.

83. Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem cells and development*. May 15 2015;24(10):1150-63. doi:10.1089/scd.2014.0484

84. Gómez-Puerto MC, Verhagen L, Braat A, Lam E-F, Coffer PJ, Lorenowicz MJA. Activation of autophagy by FOXO3 regulates redox homeostasis during osteogenic differentiation. 2016;12(10):1804-1816.

85. Sendyk DI, Deboni MC, Pannuti CM, Naclério-Homem MG, Wennerberg A. The influence of statins on osseointegration: a systematic review of animal model studies. *Journal of oral rehabilitation*. Nov 2016;43(11):873-882. doi:10.1111/joor.12438

86. Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza Edos S. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. Mar 2015;44(3):377-88. doi:10.1016/j.ijom.2014.10.023

BÖLÜM X

SABİT GEÇİCİ RESTORASYONLAR

Fixed Temporary Restorations

Emine İLDİRİN[1] & Neslihan GÜNTEKİN[2] & Ali Rıza TUNÇDEMİR[3]

[1](Dt.) Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
E-mail: emineildirn@gmail.com
ORCID: 0009-0005-8712-152X

[2](Dr. Öğr. Üyesi), Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
E-mail: neslihanvarolnv94@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1432-5730

[3](Prof. Dr.) Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
E-mail: alirizatuncdemir@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6114-3369

1. Giriş

Geçici restorasyonlar, daimi restorasyonlara göre daha kısa zamanlı kullanılmasına rağmen diş eti ve pulpa sağlığı düşünüldüğünde daimi restorasyonlar kadar önemi büyüktür. İyi hazırlanmamış geçici restorasyonlar pulpa ve diş eti sağlığını iyi bir şekilde koruyamayacağı için üzerine yapılacak sabit restorasyonların başarısını da olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple geçici restorasyonlara doğru teknik ve malzeme ile yeterli özen gösterilmelidir.(1-4)

2. Geçici Restorasyonların Kullanım Alanları

Daimi restorasyonların tamamlanma sürecine kadar geçici restorasyonlar, hastaların fonksiyonlarını yerine getirme ve estetik gibi ihtiyaçlarının yanı

sıra pulpa ve dişeti sağlığını ve dişlerin pozisyonlarını koruma amacıyla yapılmaktadır. Ayrıca iyi hazırlanmış geçici restorasyon, daimi restorasyonun nasıl görüneceğine dair ışık tutar. (4-6)

Geçici restorasyonların ağızda kalma süreleri kısadır fakat temporomandibular eklem rahatsızları, laboratuvarda yaşanan gecikmeler, hastaya bağlı durumlar gibi bazı sebeplerden ötürü bu süre uzayabilir. Bu sebeple geçici protezlerin doğru bir şekilde hazırlanması daimi protezlerin başarısını doğru orantıda etkilemektedir.(1,7,8)

3. İdeal Geçici Restorasyonların Özellikleri

1- Pulpayı korumalı
2- Kaybolan fonksiyonları ve estetiği yerine koyabilmeli
3- Marjinal sonlanma uyumlu olmalı
4- Biyouyumlu olmalı
5- Boyutsal stabilitesini korumalı
6- Isısal yalıtkanlığı bulunmalı
7- Plak retansiyonu bulunmamalı
8- Düşük maliyetli olmalı ve kolay hazırlanabilmeli
9- Mekanik dirençleri iyi olmalı ve çiğneme kuvvetlerine karşı dirençli olmalı
10- Kolay temizlenmeli. (4,9,10)

4. Geçici Restorasyonlarda Kullanılan Materyaller

4.1. Hazır Geçici Kronlar

Prefabrik olan bu kronlar, sadece tek bir dişi restore etmek için kullanılabilir. Bu dişler doğal dişlerin anatomik özelliklerine sahip oldukları için genellikle çok az düzeltme yapılarak kolaylıkla adapte edilebilir.

4.1.1. Selüloz Asetat Kronlar

Şeffaf ve ince yapıda olan bu materyalin tek rengi bulunmaktadır. Farklı boyutlarda üretilmiş olup marjinal uyumu kesilerek sağlanmaktadır. Rezin ile uygulandıktan sonra kesilerek çıkarılmaktadır.

4.1.2. Metal Kronlar

Çelik ve alüminyumdan üretilmektedir. Estetik olmadıkları için posterior dişlerde kullanımı tercih edilir. Prepare edilen dişlerin boyutuna uygun boyutta seçildikten sonra asetat kronlarda olduğu gibi marjinal uyumu için makasla kesilip, adapte edilip uygun simanla simante edilir.

4.1.3. Polikarbonat Kronlar

Selüloz asetat ve metal kronlara göre daha çok estetiktir. Bu kronlar santral, kanin ve premolarlar için ayrı ayrı üretilmiş olup marjinal uyumu sağlandıktan sonra rezin ile simante edilmektedir.(1,11)

4.2.Kişiye Özel Hazırlanan Geçici Kronlar

Bu kronlar direkt veya indirekt yöntemle rezin esaslı maddelerden veya otopolimerizan akrilden yapılmaktadır. Bu amaçla Polimetil metakrilat (PMMA), polietil metakrilat (PEMA), Polivinil etil metakrilat, görünür ışıkla sertleşen üretan dimetakrilat ve bis-akril kompozit rezin kullanılmaktadır. Bu materyallerin hepsinin farklı avantaj ve dezavantajları vardır. (9,12)

4.2.1. Polimetil Metakrilat

Marjinal uyumu iyidir. Parlatılabilirlikleri yüksektir. Yatay ve dikey gelen kuvvetlere dayanıklılıkları yüksektir. Fakat düşük aşınma direnci bulunmaktadır. Yüksek ısı artışı ve pulpa için toksik monomer çıkışı vardır. Bu sebeple direkt kullanımı önerilmemektedir.(4,9)

4.2.2. Polietil Metakrilat

Isı artışı minimumdur. Parlatılabilirlikleri yüksektir. Renk stabiliteleri iyidir. Düşük büzülme gösterirler. Fakat yatay olarak gelen kuvvetlere dayanıklıkları ve kırılma dayanımları düşüktür. Aşırı sert bir materyaldir.(9)

4.2.3. Polivinil Etil Metakrilat

Polietil metakrilatlar gibi ısı artışı minimumdur, parlatılabilirlikleri yüksektir ve renk stabiliteleri iyidir. Ayrıca aşınma dirençleri yüksektir ve esneme kabiliyetleri iyidir. Yatay olarak gelen kuvvetlere dayanıklıkları ve kırılma dayanımları düşüktür. Estetik beklentiyi karşılamaz ve sert bir materyaldir.

4.2.4. Işıkla Sertleşen Üretan Dimetakrilat

Aşınma dirençleri ve sertlik derecesi iyidir. Yatay yönde gelen kuvvetlere dayanımı iyidir. Kontrol edilebilir çalışma zamanı vardır. Renk seçeneklerinin sınırlı olması, marjinal uyumunda bozukluk, kırılgan ve pahalı olması bu materyalin dezavantajlarındandır. (9,13)

4.2.5. Bis-akril Kompozit

Marjinal uyumu iyidir. Isı artışı minimumdur. Aşınma direnci ve yatay olarak gelen kuvvetlere dayanımı yüksektir. Büzülme miktarı da düşüktür fakat

sert bir materyaldir. Renk seçenekleri az ve nonstabildir. Kırılganlıkları yüksek ve cilalanabilirlikleri azdır. (9)

5. Geçici Restorasyonların Yapım Teknikleri

5.1 Direkt Teknik

Bu teknikte diş prepare edilmeden önce ağız içinden ölçü alınır. Preparasyondan sonra diş izole edilir. Ölçü maddesinin içine hazırlanmış olan geçici materyali konulur. Sertleşmeden ağız içine yerleştirilir. Bir süre beklendikten sonra fazla materyaller temizlenir. Tam sertleşmeden ve ısının pulpaya zarar vermesini engellemek için ölçü materyali ağız içerisinden çıkarılır. (1,11) Tam polimerizasyonun sağlanmasından sonra cilalanır ve dişe simante edilir.

Bu teknikle ek bir seans olmadan hastaya geçici protezler takılabilir ve hastanın dişlerinde geçici restorasyonlarının olmadığı süreyi kısaltmış bulunulmaktadır. Fakat bu teknik hassas bir çalışma gerektirmekte ve metakrilat kullanımı sonucu ısı oluşmaktadır. Bu ısının pulpayı irrite edebilme riski bulunmaktadır. (9,14) Bu irritasyon sonucu pulpanın nekroza kadar gidebilme durumu vardır. (15) Pulpada meydana gelen 5,5 derece ısı artışı, pulpayı geri dönüşümsüz hasarlara sürüklemektedir. (16,17)

5.2. İndirekt Teknik

Bu teknikte preparasyon sonrası 2 çeneden de ölçü alınır. Alçı model hazırlanıp üzerine doğrudan geçici restorasyon yapılabilir veya mum modelasyon hazırlanıp modelden ölçü alınır. Daha sonrasında model üzerindeki prepare edilen dişin üzerine geçici materyal yerleştirilip, ölçüyü modele adapte edilir. Polimerize olunca çıkartılır. Parlatma ve cilası yapıldıktan sonra hastaya simante edilebilir hale gelmiş olur.

İndirekt teknikte polimerizasyon ağız dışında gerçekleştiği için dişe ve yumuşak dokulara minimal zarar vermektedir, yapımı daha kolaydır ve sertleşme sürecinde geçici protezler model üzerinden hareket ettirilmediği için direkt tekniğe göre avantajlıdır.(1)

5.3. Direkt- İndirekt Teknik (Bileşik Teknik)

Bu teknikte geçici kronun iç yüzeyi direkt teknikle üretilirken, dış yüzeyi indirekt teknikle üretilmektedir. Dişin preparasyonundan önce hidrokolloid bir ölçü maddesiyle ölçü alınır ve model oluşturulur. Bu model üzerine transparan propilen veya sellüloz asetat plakalar ısı ve basınçla adapte edilir ve kenarları kesilerek ağız içinde uyumlanır. Böylece indirekt teknikle dış yüzey formu

oluşturulmuş olur. Geçici materyali bu kalıbın içine doldurulur ve direkt teknikte olduğu gibi ağız içinde dişler üzerine uygulanır. Sertleştikten sonra tesviye polisaj ve simantasyonu yapılır. (1)

6. Geçici Restorasyon Yapımında Modern Yaklaşımlar

Bilgisayar destekli tasarım (CAD/CAM) ile üretilmiş geçici kronların kırılma direnci, renk stabilitesi ve mikrosertlik gibi bazı özellikleri, geleneksel olarak hazırlanmış geçicilere göre daha yüksektir. Bu sebeple CAD/CAM teknolojisiyle üretilmiş geçici kron ve köprü restorasyonlar hastanın ağzında uzun bir süre kalacağı durumlarda tercih edilebilir.

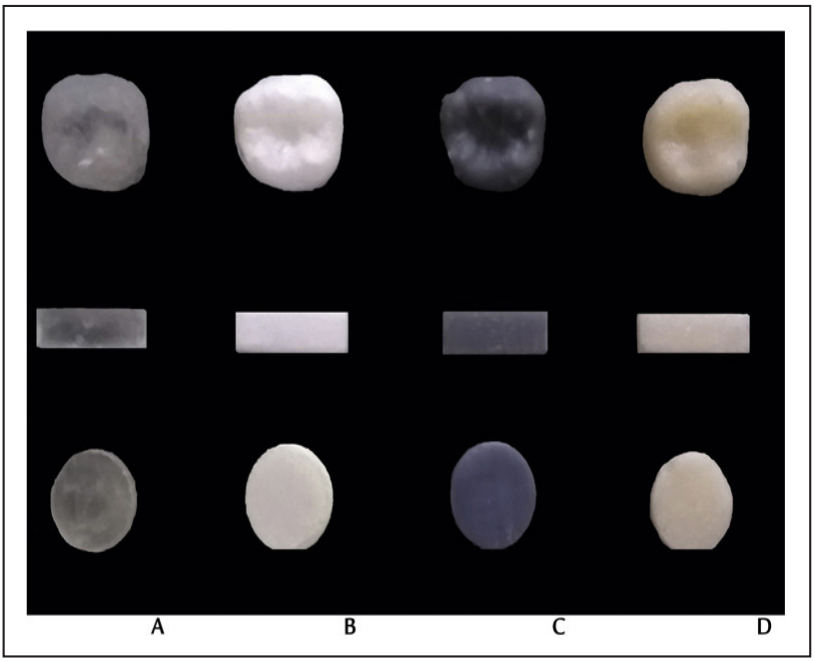
Yüksek oranda çapraz bağlantılı mikrofil polimerler materyali (Vita CAD-Temp/Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) ve çapraz bağlantılı PMMA (Telio CAD/ Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liectenstein) en sık tercih edilen CAD/CAM geçici kronlara örnek gösterilebilir.

Son dönemlerde geliştirilmiş three-dimensional printer (3D yazıcılarda) dental materyallerin kullanımı restoratif diş hekimliğinde önemli bir gelişme olmuştur. Özellikle uzun yıllardır imalatçılar tarafından korunan patentlerin sona ermesinden sonra maliyetlerin düşmesi sonrası dijital diş hekimliği çok hızlı ilerlemiştir. 3D yazıcılardan en fazla faydalanıldığı alanlarda biri de geçici protezlerin yapımı olduğu söylenebilir. (18)

3D yazıcıların mukozadan kaynaklı problemleri elimine ettiği gibi uyumsuzluğu da önemli ölçüde azaltmıştır. Yapılan çalışmalar 3D yazıcıların geçici protezlerin uyumunu önemli ölçüde arttırdığını gösterse de, bu sonuçların doğruluğu için in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.(19)

3D yazıcı yöntemi, kullanılmış malzemeye göre değişmektedir; Dijital ışık işleme (DLP) yöntemi, özellikle küçük parçaların sıvı bir fotopolimerin bir ışık yardımıyla katlanmasını içerir. Detayları hassas bir şekilde vermektedir. (20) Stereolitografi (SLA) yönteminde ise her bir katman bir laser ışınıyla oluşturulmuş ince çizgilerden oluşur. DLP yöntemi SLA yöntemine kıyasla katmanların herbiri tek bir ışıkla üretildiği için daha hızlı üretilmektedir. (21) Seçici lazer sinterleme (SLS) yöntemi de ince toz haline getirilmiş malzemeyi katı bir yapı halinde sinterlemek için yüksek güçlü lazerler kullanan bir 3D yazıcı yöntemidir.

Akrilik ve bis-akril kompozitler; biyouyumluluk, stabilite ve estetik açıdan geleneksel geçici restorasyonlar arasında ağız ortamında iyi adapte olan materyallerdir. (22) Bu malzemeler ucuzdur fakat hazırlanma süreci diş hekimi ve teknisyene bağlıdır ve yapımı daha fazla zaman alır. 3D yazıcılar ile hasta başında geçen süreyi minimuma indirmektedir. (23,24)



Şekil 1: A- Akril rezin, B- Stereolitografi (SLA),
C- Seçici Lazer Sinterleme (SLS), D- Bis-akril rezin. (25)

Geleneksel yöntemlerle üretilen geçici kronlara göre, 3D yazıcılarla üretilen geçici kronlar; daha yüksek mikrosertliğe sahiptir. Ayrıca bazı çalışmalara göre, direkt tekniğe göre indirekt teknik kullanmak daha iyi bir iç uyum sağlamaktadır. (26)

7. Geçici Restorasyonların Simantasyonu

Geçici kron ve köprüler, kolay çıkarılabilen ve biyouyumlu bir siman ile simante edilmelidir. Çinko oksit, çinko oksit öjenol ve kalsiyum hidroksit içerikli patlar kullanılabilir. Öjenol simanlar rezinde yumuşamalara ve dişeti irritasyonuna sebep olur. Geçici kronlar için, öjenol içeren ve içermeyen olarak simanları 2 grupta incelenir. Öjenol içeren simanlar pulpa üzerinde iyileştirici etkisinden ötürü en sık tercih edilen simanlardır. Öjenol içermeyenler ise kalsiyum hidroksitler ve çinkooksitlerdir. Bu simanlar pulpayı dış etkilerden korur.

8. Sonuç

Sabit protetik restorasyon yapım sürecinde, hastanın rahat olması, prepare edilmiş dişlerin korunması ve bu süreç içinde estetiğin korunması

amacıyla geçici restorasyonlar oldukça önemlidir. İyi bir geçici restorasyon, daimi restorasyonların uyumu için oldukça önem arz etmektedir. Vakaya göre hazırlanacak geçici resotarsyonların hazırlanma tekniğinin ve kullanılacak olan malzemenin seçilmesi ve doğru bir şekilde simante edilmesi gerekmektedir.(27)

Kaynakça

1. Zaimoğlu A, Can G. Sabit Protezler. Ankara, A.Ü.Basımevi. 2004; 231-35

2. Tjan lH L A, Castelnuova J, Shiotsu G. J Prosthet Dent. 1997;77:482-5

3. Gracis S, Fradeani M, Celletti R ve ark. Biological integration of aesthetic restorations: factors influencing appearance and long-term success Periodontology 2000; 27:29-44

4. Kim S H, Watts D C. Polymerization shrinkage-strain kinetics of temporary crown and bridge materials,2004; 20:85-88.

5. Diaz-Arnold A M, Dunne L T, Jones A H: Microhardness of provisional fixed prosthodontic materials. J Prosthet Dent.1999; 82:8-525

6. Yao J, Li J,Wang Y, Huang H. Comparison of the flexural strength and marginal accuracy of traditional and CAD/CAM interim materials before and after thermal cycling. J. Prosthet. Dent. 2014; 112: 649–657.

7. Chaarbeneau G T. Principles and Practice of Operative Dentistry. 3rd ed, LeaFebiger, Philadelphia. 1988; 349-414

8. Simeone P, Pilloni A. Temporary crowns: repositioning key as a new technical approach in the clinical relining phase. J Esthet Restor Dent. 2004; 16(5):284-288.

9. Boberick KG, Bachstein T K. Use of a flexible east for the indirect fabrication of provisional restorations. J Prosthet Dent 1999:82;3-90.

10. Solow R A: Composite veneered acrylic resin provisional restorations for complete veneer crowns. Prosthet Dent 1998;82:3-90.

11. Akçaboy C. Sabit Protezlerde başarısızlık Nedenleri. Türkiye Diş hekimleri Vakfı, Ankara. 1996;14-62l.

12. Caroline L, Tang-Minh N, Lise P. In vitro comparison of peak polymerization temperature of 5 provisional resins. J Cln Dent Assoc 2001;67:9-36.

13. Terzioğlu H, Akören C, Keskin Y: Mikrodalga akrilik ve konvansiyonel akriliklerin kaide diş bağlantısının farklı yüzey uygulamaları ile değerlendirmesi. AÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2002; 28(3):299-304.

14. Usumez A, Ozturk AN, Aykent F. The effect dentin desensitizers on thermal changes in the pulp chamber during fabrication of provisional restorations. J Oral Rehabil 2004;31(6):84-579.

15. Sung-hun K, David C, Watts D: Exotherm behaviour of the polymer-based provisional crown and fixed partial denture materials 2004;20:7-383.

16. Erkut S: Provisional restorations for occlusal inlays using an orthodontic ligature tie. J Prosthet Dent 2005;93:584-585.

17. Whalen S, Bouschlicher M. Intrapulapal temperature increases with temporary crown and bridge materials. Gen Dent 2003;51:7-534.

18. N. Alharbi ve ark. Yapım yönünün 3D baskılı tam kaplamalı geçici diş restorasyonlarının mekanik özellikleri üzerindeki etkileri. J Protez Diş.2016.

19. Mai H. N., Lee, K. B., Lee, D. H. Fit of interim crowns fabricated using photopolymer-jetting 3D printing. The Journal of prosthetic dentistry. 2007;118(2), 208–215.

20. Andersen UV, Pedersen DB, Hansen HN ve ark. Doğrudan ışık projeksiyonu ile üretilen nesnelerin süreç içi 3 boyutlu geometri yeniden yapılandırılması. Int J Adv Manuf Technol. 2013; 68 :565–573.

21. Mitteramskogler G, Gmeiner R, Felzmann R ve ark. Özelleştirilmiş seramiklerin litografi bazlı katkı maddesi üretimi için ışıkla sertleştirme stratejileri. 2014;1:110–118.

22. E. Mickeviciute, E. Ivanauskiene, V. Noreikiene: In vitro color and roughness stability of different temporary restorative materials. Stomatologija.2016;18:66-72.

23. L. Holmer, A. Othman, A.K. Luhrs ve ark. Comparison of the shear bond strength of 3D printed temporary bridges materials, on different types of resin cements and surface treatment.J Clin Exp Dent.2019;11:367-372.

24. Y.J. Chung, J.M. Park, T.H. Kim ve ark.3D printing of resin material for denture artificial teeth: chipping and indirect tensile fracture resistance. Materials. 2018;11:17-98.

25. D.M.Simoneti,T.P.Cenci,M.B Fernandes dos Santos. Comparison of material properties and biofilm formation in interim single crowns obtained by 3D printing and conventional methods. The Journal of Prosthetic Dentistry,Volume 127, Issue 1. 2022;168-172.

26. P. Chung, J.A. Heller, M. Etemadi ve ark. Rapid and low-cost prototyping of medical devices using 3D printed molds for liquid molding. J Vis Exp, 2014;5:17-45.

27. B.Barış,F.Çizmeci,S.Ustaömer ve ark. Sabit geçici restorasyonlar. Atatürk Üniv.Diş Hek.Fak. Derg. 2016;16(3):42-49.

BÖLÜM XI

D VİTAMİNİ VE OSSEOİNTEGRASYON İLİŞKİSİ

Relationship between Vitamin D and Osseointegration

Ziya Ozan CENGİZ

E-mail:ozan.cengiz70@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4686-822X

1. Giriş

Dental implant eksik olan dişin hem fonksiyon, fonasyon ve estetiğini geri kazanmak hem de sabit ve hareketli protezlere tutuculuk yapmak amacıyla alveolar kemikte oluşturulan sokete yerleştirilen materyallere denir.[1]Tarihi çağlardan beri eksik dişin yerine metalden çiviler ve deniz kabuklarının kullanıldığı görülmüştür. Çin'de bulunan ve M.Ö. 3216 ve M.Ö. 2637 yıllarına dayanan belgelerde çekilmiş bir dişin eksik dişin yerine kullanıldığına dair kanıtlara rastlanmıştır.[2] Maya uygarlığına ait bir kazı çalışmasında, M.S. 600 yıllarında inorganik materyallerin diş implantı olarak kullanıldığına dair kanıtlar bulunmuştur[3].Tarihten günümüze implantların geliştirilmesiyle alakalı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların konu alanlarından biri de kemik ile implantın birbirleri arasındaki ilişki ve bu ilişkinin nasıl daha başaralı olacağıdır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Osseointegrasyon

Osseointegrasyon Branemark ve arkadaşları tarafından tesadüfen fark edilen canlı kemikle implant yüzeyleri arasındaki doğrudan bağlantıdır.[4]Titanyumun kemikle kaynaşabildiği ve canlı dokularla uyumlu olduğu için diş hekimliğinde kullanılabileceğini belirtmiştir.[4] Başarılı bir osseointegrasyon için öncelikle primer stabilitenin sağlanması gerekmektedir[4-5].Osseointegrasyon iki

aşamalı olarak gerçekleşmektedir. İki aşamanın ilki primer stabilite olarak ifade edilmektedir. İmplantın mekanik olarak yerleştirildiği sokete yaptığı mekanik bağlantı primer stabilite olarak adlandırılır ve iyileşme sürecinde bu bağlantı implant çevresinde biyolojik bağlantıya dönüşüp ikinci aşama olan sekonder stabiliteyi gerçekleştirmektedir[5-6].

Eğer osseointegrasyon gerçekleşmez veya zayıf kalırsa implant yüzeyi ile yerleştirildiği kemik yüzeyi arasında fibrotik bir doku oluşur. Bu oluşum fibrointegrasyon olarak adlandırılır. Fibrointegrasyon meydana gelmesi osseointegrasyonun başarı ile gerçekleşme ihtimalini oldukça düşürür. Bundan dolayı, implantın uzun dönemde başarılı olabilmesi için osseointegrasyonun sağlanması gerekmektedir[5–7]. Amerika Ulusal Sağlık Örgütü tarafından düzenlenen bir konferansta dental implantlar için en önemli başarı kriterinin osseointegrasyon olduğu kabul edilmiştir[5–8].

Osseointegrasyon kavramının daha iyi anlaşılabilmesi için implantın yerleştirilmesinden sonraki sürecin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bir implant, yerleşeceği bölgeye implantın yerleşececeği bir soket açıldıktan sonrasında yerleştirilmektedir. Canlı kemikten implanta apozisyon gerçekleşir. İmplant ile kemik arasında gerçekleşen osseointegrasyonla kemik kırığının iyileşme mekanizması birbirine benzerdir[9]. Osseointegrasyon,kemik proteinlerinin kalsiyum bağlayan kısımlarında kalsiyum birikimi başlamasıyla başlar sonrasında kollajenöz matriksle kaynaşır ve bölgenin mineralizasyonu artar. Oluşmaya başlayan bu yapıya, primer kemik spongiyoza adı verilir[10]. İmplant çevresinde kemik bağlantıları oluşur ve 6. hafta civarında oluşan primer kemik, implant yüzeyine ulaşır. Bu kemik köprüsünün meydana gelmesinde implantın stabil olması mutlaka gerekmektedir. 6 ile 16 hafta arasında lamels iz kemik oluşumunu takiben lameller kemik oluşumu başlar. Lameller kemik Havers kanalları ve kemik iliğinden oluşmaktadır. Osseointegrasyonun son fazı 3. ayda başlar ve hayat boyu devam eder. Bu döneme remodelling (yeniden şekillenme) fazı denir[9-10].

Osseointegrasyon 3 fazda gerçekleşir.

Osteofilik faz

Dental implantın yerleştirilmesini takiben, implant yüzeyiyle kemik arası kanla dolar ve hemen sonra pıhtı meydana gelir. İmplant yüzeyinin küçük bir kısmı kemikle temastadır. İmplant yüzeyi ve kemik arasında ilişki başladığında bol miktarda sitokin salınır. Bu sitokinlerin; kemik metebolizmasının düzenlenmesi, hücre proliferasyonu ve kollajen üretimi gibi birden çok görevi vardır. İmplant cerrahisinden sonra ilk hafta inflamasyon başlar ve bu aşamada komşu dokularda

vaskülarizasyon artışı gözlenir. İlk haftada, bu süreçle osteoblastların implantın yüzeyine göç etmesiyle birlikte ossifikasyon oluşmaktadır. Osteofilik faz, tüm bu aşamalarla ilk 4 hafta boyunca sürer[11].

Osteokondüktif faz

Kemik hücreleri birbirleriyle bağlantı kurarak, ilk başta olgunlaşmamış bağ dokusu şeklinde implant yüzeyinde organize olurlar. Zaman ilerledikçe bu olgunlaşmamış bağ doku matriksi primer kemik haline dönüşür. Oluşan ilk primer kemik yapısı çok ince bir tabaka şeklinde ve lamelsizdir. Yaklaşık 12-16 hafta boyunca kemik birikimi sürmekte olup, bu faz sonunda implant yüzeyinde oluşabilecek en fazla kemikle kaplanmasıyla sonuçlanır[11-12].

Osteoadaptif faz

Final fazı olarak da bilinir. İmplant yerleştirilmesini takiben yaklaşık olarak dördüncü ayda başlar. Bu fazda remodelling süreci dengeli bir şekilde ortaya çıkmaya başlar ve implantların üzerine yük gelinceye kadar sürer. İmplanta yük geldiğinde implanttan çevre kemiğe iletilen yük ile lamelsiz kemikte kalınlaşma görülür ve 'lamelli kemiğe' dönüşür. Remodelling süreci ömür boyu sürer ve oldukça önemlidir.[11].

2.2. D Vitamini

D vitamini canlı organizma sisteminin sağlıklı bir şekilde çalışabilmesi ve çeşitli biyokimyasal mekanizmaların sorunsuz işleyebilmesi için önemli olan sekonder steroid hormondur. D vitamini yağda erir ve vücutta depo edilebilir. Ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) D vitaminleri arasında en bilinenleridir. [13]. D2 vitamini karbon 22(C22) ile karbon 24(C24) atomlarının birbirlerine çift bağ ile bağlanmasıyla oluşmaktadır. D2 vitamininin Karbon 24'ünde (C24) metil grubu bulunmaktadır. D3 vitamininde bulunmamaktadır. Bu yapısal farklılıktan dolayı D3 vitamininin biyolojik olarak etkinliği D2 vitaminine kıyasla 3-10 kat daha fazladır [14].

Vücutta D vitaminin %80-90'ı, ultraviyole B (UVB) ışınları kullanılarak %65'i epidermisde bulunan 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) üretilmektedir [14]. D vitamini ayrıca yağlı balık, karaciğer (sığır eti), yumurta, süt, peynir, soya ve mantar gibi besinlerde de bulunur[15]. 7-dehidrokolesterol D3 provitamini olarak bilinir. 7-dehidrokolesterol güneş ışınları ile etkileşime girdiğinde emilen ultraviyole B (UVB) ışınları ile provitamin D3 previtamin D3'e dönüştürülür. Previtamin D3 ise termal foto-izomerizasyon reaksiyonu ile D3 vitaminine

dönüştürülür[16].Terma foto-izomerizasyon 25°C'den büyük sıcaklıklarda gerçekleşir[16]. Hücre içinde previtamin D3'ün D vitaminine dönüşmesiyle oluşan D vitamini hücre dışına çıkarak dolaşım sistemine katılır.[17].

D2 veya D3 vitamini pasif difüzyon ile safra tuzlarıyla ve çok az oranda taşıyıcıyı proteinler ile ince bağırsağın distal kısmında %50 ile %99 arasında değişen oranlarda emilmektedir.[14-17]. Yiyecek ve destekleyici gıdaların bu emilim sürecine etki mekanizması hakkında çok fazla veri yoktur. Trang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, oral yolla eşit miktarda alınan D3 vitamin desteğinin D2 vitaminine kıyasla kandaki 25(OH)D miktarını artırmada daha etkili olduğunu göstermiştir[18]. Ayrıca yaş ile emilim arasında bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir[19].

D vitamininin beraberinde tüketildiği gıdaların yağ ve safra tuzları içermesi D vitamininin yağda çözünme özelliğinden dolayı ince bağırsaklardaki emilimi daha etkin ve verimli hale getirdiği bulunmuştur. Bundan dolayı lenf sistemindeki D vitamini seviyesi artmıştır. D vitamini emiliminde lipoprotein kompleksi şilomikronlara karışmaktadır. Dokularda ise lipoprotein lipaz ile şilomikronlardan ayrılmaktadır. D2 veya D3 vitaminlerinin bağırsaklardan emilim süreçleri benzerlik göstermektedir [20]. Aynı şekilde D2 ve D3 vitamin komplekslerinin vücut tarafından metabolize edilme süreçleri de benzerdir. Hidroksilasyonun ilki karaciğerde ikincisi ise böbrekte ve az miktarda da olsa böbrek dışındaki başka dokularda meydana geldikten sonra D vitaminin aktif formu oluşturulur. D vitaminin aktif formu olan 1,25 dihidroksi D vitamini üretmek için öncelikle ortamda bulunan UVB ışını ile hücre zarında bulunan 7-dehidro-kolesterol'den previtamin D açığa çıkar. Bu orevitamin daha sonra emilir ve ardından karaciğere taşınır. Karaciğerde previtamin D molekülünden P450 yoluyla 25- hidroksilaz enzimi kullanılarak molekülün 25. karbonuna bir tane OH grubu eklenir ve 25(OH)D oluşur. 25(OH)D D vitamininin kandaki belirtecidir. Serumda 25(OH)D'nin %85-90'i D vitamini bağlayıcı protein ile %10-15'ise albumin ve lipoproteinlerle kompleks oluşturarak taşınmaktadır. %1'den az bir kısım ise vasküler dolaşımda serbest halde bulunur. D vitaminin hem taşıyıcılı formu hem de serbest formu böbrek dokularına gelir. Burada 1.karbon üzerine OH eklenerek 25(OH)D'den 1,25(OH)2D dönüşümü gerçekleşir. Bu dönüşüm böbrek tübül hücrelerinde 1-alfa hidroksilaz tarafından gerçekleşir. Böylece ikinci OH da molekül kompleksine katılmış olur. D vitaminin serumdaki baskın formu 25(OH)D'dir. Fonksiyonel ve aktif form olan 1,25(OH)2D'in yarı ömrü 4 gün iken 25(OH)D'nin yarı ömrü ortalama 20 gündür[21-22].

2.3. D Vitamini ve Kemik Doku İlişkisi

Vücutta temel olarak bağırsak, böbrek ve kemik ile etkileşim içinde olan D vitamininin metabolizması farklı yollardan yapılmaktadır. Farklı formlardaki D vitaminin her bir formunun sentezi ve serumdaki miktarında renal 1α-hidroksilaz enziminin ekspresyonu ve aktivitesi, serumda kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin seviyesi, kalsitonin, paratiroid hormonlar gibi çeşitli hormonlar görev almaktadırlar[14]. İnsanlarda serum kalsiyum seviyesinin normal değeri 2,45-2,65 mmol/L'dir. Eğer kalsiyum konsantrasyonu normalin altına düşerse parathormon 25(OH)D 'den 1,25(OH)2D oluşumunu uyarır. 1,25(OH)2D ise böbrek tübüllerinde kalsiyum ve fosfor iyon emilimini arttırır. 25(OH)D formunu 1,25(OH)2D formuna çeviren 25(OH)D-1αhidroksilaz'ın (CYP27B1) fonksiyonları PTH (parathormon) tarafından düzenlenmektedir. PTH 25(OH)D-1αhidroksilaz'ın fonksiyonlarını artırır. Bu enzimin çıktı ürünü 1,25(OH)2D ise enzimin fonksiyonunu baskılar. 1,25(OH)2D, 25(OH) D 24-hidroksilaz (CYP24A1) enzim ekspresyonunu arttırarak böbrekte 1,25(OH)2D aktivitesini düzenler ve hiperkalsemiyi engeller. 1,25(OH)2D üretim miktarını, PTH kandaki kalsiyum iyonu sevyelerini değiştirerek düzenler. Ca (kalsiyum) seviyesi ve PTH üretimi kanda ters orantılı bir şekilde hareket eder.[23]

Kemik iliği hücrelerinin osteoblastik aktiviteleri 1α-1,25(OH)2D3 tarafından otokrin ve parakrin olarak düzenlenir. Uygun seviyede 1α-1,25(OH)2D3 varlığında VDR (D vitamini reseptörü) ve insülin benzeri büyüme faktörü aktif hale gelir. Bu yapıların aktif hale gelmesiyle;osteoblastogenezis aktifleşir, Pluripotent kök hücrelerden osteokalsin salınımı artar, alkalen fosfataz ve RUNX2 (runt ilişkili transkripsiyon faktörü) salınımını azalır,aktifleşmiş osteoblast hücresi RANKL (reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı) salımı artar. VDR transkripsyonundan sonra osteoblastlarda osteopontin proteini ve LPR5 (düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlı protein 5) salınmaktadır. Osteopontin kemiğin sertliğini artıran ve vasküler dokularda kalsifikasyonu inhibe eden bir proteindir. LPR5 ise hücre bölünmesi, kök hücre rejenerasyonu ve organogenez gibi kritik hücresel fonksiyonları yerine getiren Wnt/β-katenin yolağını aktive eder.[24-25]. Makrofaj kökenli kemik doku hücreleri olan osteoklastlar direkt veya indirekt olarak D vitamininden etkilenmektedir. 1α1,25(OH)2D3 osteoblastları aktive eder. Aktive olan osteoblastlar da osteoklast dönüşümünü uyarır. Osteoklast hücre döngüsünü prekürsör hücrelerde bulunan RANKL reseptörünün aktive

edilmesi baskılar. RANK/RANKL sinyalizasyonunda in vivo D vitamini takviyesinin kullanımı inhibisyon yaparak kemik dokunun rezorbsiyonunu azaltır[26]. Osteoblastların farklılaşması ile oluşan osteositler kemik doku içerisinde laküna adı verilen boşluklarda bulunurlar. Osteositler kanaliküller aracılığı ile birbirleriyle haberleşir. Bu haberleşme neticesinde mekanik sinyalleri aktarıp kemik dokudaki yapım ve rezorpsiyonun arasındaki dengeyi ve mekanosensetif fonksiyonları devam ettirirler[27]. Kuvvete maruz kalan kemik dokusunda, osteositler aracılığıyla IGF,osteokalsin ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) salgılanırak bölgedeki pre-osteoblastların sayısını artırılır. Bölgede preosteoblastların sayısının artışı, yeni kemik yapımını (remodelling) ve apozisyonel kemik yapımı ve büyümesini başlatır[28]. Osteositler D vitaminine duyarlı olarak transkriptom göstererek osteositojenik mekanizmada hücrelerdeki genler eksprese edilir. Bu sayede D vitamini çeşitli hormon ve osteolitik faktörlerin sekresyonunda rol alarak kemiğin remodelling sürecinde görev alır. Osteosit hücrelerinde, renal fosfat geri emilimini değiştiren FGF23 (fibroblast büyüme faktörü 23), RANKL ve BMP7 (kemik morfogenetik protein) bulunur. D vitamini bunların transkripsyonunu etkileyerek sklerotin gen transkripsyonunu artırır. Bu durum perilakünar yeniden düzenlenme yaparak osteosit sayılarını artırır [24-26].

3. Sonuç

D vitaminin kemik metabolizması üzerine etkilerinden D vitamini eksikliğinin osseointegrasyon sürecine etkisinin negatif olacağı düşünülmektedir. Benzer şekilde D vitamini eksikliğinin periodontal cerrahi operasyonun başarısını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir[29]. Bu konuya alakalı çeşitli in vitro çalışmalar, hayvan çalışmaları, klinik çalışmalar ve vaka raporları mevcuttur[30][29]. Risk grubunda bulunan hastaların oral cerrahi öncesi D vitamini seviyelerinin incelenerek gerekiyorsa D vitamini takviyesinin yapılması tavsiye edilmektedir[31-32]. Yapılan çalışmalar incelendiğinde D vitaminin osseointegrasyona olumlu etkisi olduğunu söyleyen çalışmalar genellikle hayvan çalışmalarıdır. Bunun sebebinin hayvan çalışmalarında takip süresinin az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. D vitamini takviyesinin hayvan çalışmalarında olduğu gibi insanlarda da olumlu etkisini olup olmadığını araştırmak ve hastaların implant tedavisinde başarı oranlarını artırmak için uzun takip sürelerine sahip, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir[15]. Literatürde D vitamini takviyesinin BIC(Kemik-implant teması) üzerindeki hem olumlu hem de olumsuz etkilerinden bahsedilmiştir.

Osseointegrasyon süreci kemik metabolizması ile düzenleneceğinden dolayı D vitamini eksikliğinin bağ doku ve kemik başta olmak üzere yaralı dokuların iyileşme sürecine olumsuz etkileri olabilir [30-33]. Liu ve arkadaşları[34] ve Zhou ve arkadaşları [35] yaptıkları çalışmalarda kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde artmış kemik hacmi ve osseointegrasyon oluşumunun gösterildiğini belirtmişlerdir. Ancak Naito ve ark. [36] ve Akhavan ve ark.[37] artan BIC açısından D vitamini takviyesinin anlamlı bir etkisini olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak D vitamini takviyesinin osseointegrasyona etkisinin kesin olarak etki ettiği bir çıkarım bulunmamaktadır[15] .

KAYNAKÇA

1. De Boever AL, Quirynen M, Coucke W, Theuniers G, De Boever JA. Clinical and radiographic study of implant treatment outcome in periodontally susceptible and non-susceptible patients: a prospective long-term study. Clin Oral Implants Res. 2009;20: 1341–1350.

2. Chattman R. Implantology: history and review. Bull Plainfield Dent Soc. 1970;2: 15–19.

3. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2018.

4. Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T. Tissue-integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. Quintessence Publishing (IL); 1985.

5. Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. Int J Prosthodont. 1993;6: 95–105.

6. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthop Scand. 1981;52: 155–170.

7. Balshi SF, Allen FD, Wolfinger GJ, Balshi TJ. A resonance frequency analysis assessment of maxillary and mandibular immediately loaded implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005;20: 584–594.

8. Lauc T, Kobler P. Early post-operative complications in oral implantology. Coll Antropol. 1998;22 Suppl: 251–257.

9. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. J Dent Educ. 2003;67: 932–949.

10. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L. Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. Periodontol 2000. 1994;4: 58–73.

11. van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. Periodontol 2000. 2003;33: 163–171.

12. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, van Steenberghe D. Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis. J Clin Periodontol. 2007;34: 805–815.

13. Öngen B., Kabaroğlu C., Parıldar Z. D vitamininin biokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2008;6: 23–31.

14. Marcotorchino J, Tourniaire F, Landrier J-F. Vitamin D, adipose tissue, and obesity. Horm Mol Biol Clin Investig. 2013;15: 123–128.

15. Werny JG, Sagheb K, Diaz L, Kämmerer PW, Al-Nawas B, Schiegnitz E. Does vitamin D have an effect on osseointegration of dental implants? A systematic review. Int J Implant Dent. 2022;8: 16.

16. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2018;1430: 44–79.

17. Peterson CA, Tosh AK, Belenchia AM. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. Ther Adv Endocrinol Metab. 2014;5: 166–189.

18. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr. 1998;68: 854–858.

19. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55: 1193–1205.

20. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α-tocopherol. EFSA Journal EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015;13: 4149.

21. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173: 280–285.

22. Dong B, Zhou Y, Wang W, Scott J, Kim K, Sun Z, et al. Vitamin D Receptor Activation in Liver Macrophages Ameliorates Hepatic Inflammation, Steatosis, and Insulin Resistance in Mice. Hepatology. 2020;71: 1559–1574.

23. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D. Front Endocrinol . 2019;10: 341.

24. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32: 669–684.

25. Schulte G, Kozielewicz P. Pharmacology of the WNT Signaling System. Springer Nature; 2021.

26. Hou Y-C, Wu C-C, Liao M-T, Shyu J-F, Hung C-F, Yen T-H, et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. Clin Chim Acta. 2018;484: 179–191.

27. Garg AK. Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications. Quintessence Publishing (IL); 2004.

28. Bancroft JD. Theory and Practice of Histological Techniques. Elsevier Health Sciences; 2008.

29. Schulze-Späte U, Dietrich T, Wu C, Wang K, Hasturk H, Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation - a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. Clin Oral Implants Res. 2016;27: 701–706.

30. Muresan GC, Hedesiu M, Lucaciu O, Boca S, Petrescu N. Effect of Vitamin D on Bone Regeneration: A Review. Medicina . 2022;58. doi:10.3390/medicina58101337

31. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. J Dent Res. 2011;90: 1007–1012.

32. Guido Mangano F, Ghertasi Oskouei S, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2018;12: 174–182.

33. Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano C. Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. Mediators Inflamm. 2016;2016: 5319718.

34. Liu W, Zhang S, Zhao D, Zou H, Sun N, Liang X, et al. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. PLoS One. 2014;9: e95689.

35. Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu J. 1,25Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;114: S174–8.

36. Naito Y, Jimbo R, Bryington MS, Vandeweghe S, Chrcanovic BR, Tovar N, et al. The influence of 1α.25-dihydroxyvitamin d3 coating on implant osseointegration in the rabbit tibia. J Oral Maxillofac Res. 2014;5: e3.

37. Akhavan A, Noroozi Z, Shafiei AA, Haghighat A, Jahanshahi GR, Mousavi SB. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. Dent Res J . 2012;9: 582–587.

BÖLÜM XII

İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZLARI

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

B. Kerem APAYDIN

(Doç. Dr.), Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
E-mail: drkeremapaydin@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2621-4704

1. Giriş

Çene kemiklerinin osteonekrozu, maksilla ve mandibulada vasküleritenin bozulması nedeniyle ortaya çıkan bir durum olup agresif kemik yıkımı ile karakterizedir. Çene osteonekrozu, ilk olarak 2003 yılında Marx tarafından tanımlanmış ve 2009 yılında da BRONJ (bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu) terimi kapsamında; daha önce baş ve boyun bölgesinde radyasyon tedavi geçmişi olmayan, ancak bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastaların, maksilla veya mandibulada 8 haftadan daha uzun süren kemik ekspozu olarak tanımlanmıştır (1,2).

2014 yılında ise yalnızca bifosfonatlar değil, aynı zamanda bifosfonat benzeri antirezorptif etkili ilaç olan denosumab ve sunitinib/bevacizumab gibi antianjiyogenik ilaçların benzer etkiler göstermesi nedeniyle, Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) tarafından bir güncelleme yapılmış ve 'İlaca Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu (MRONJ)' teriminin kullanılması önerilmiştir. AAOMS tarafından güncellenen bu yeni tanıma göre hastanın MRONJ tanısı alabilmesi için antirezorptif veya antianjiyogenik ilaçlarla tedavi görmüş veya hala tedavi görüyor olması, maksillofasiyal bölgede, 8 haftadan uzun süren, sondalanabilir intraoral/ekstraoral fistül yoluyla incelenebilen kemik veya ekspoze kemik olması, çene bölgesinde radyasyon tedavi geçmişi olmaması ve herhangi bir metastatik hastalığa sahip olmaması gibi kriterleri sağlaması gerekmektedir (3).

MRONJ, çene kemiklerinde ortaya çıkan bir durumdur ve bu durumun çene kemiklerine özgü olmasının birkaç nedeni bulunmaktadır. Çene kemiklerinde diğer kemik bölgelerine göre daha fazla yapım/yıkım döngüsü görülmesi bu sebeplerden biridir (4). Bu durumun sonucu olarak antirezorptif ilaçlar özellikle çene kemiklerinde daha belirgin bir etki gösterir. Dixon ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, farklı bölgelerdeki kemik yapım/yıkım oranları değerlendirilmiş ve alveol krette tibia bölgesine göre 10 kat, mandibulanın inferiorundaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre 3-5 kat daha fazla yapım/yıkım olayının gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ayrıca çene kemiklerinin diğer kemik bölgelerinden diğer bir farkı ise mandibular korteksin yüksek kemik yoğunluğuna ve düşük vasküleritiye sahip olmasıdır (5).

2. MRONJ Oluşum Mekanizması

MRONJ oluşumunda etki eden faktörler henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen klinik tabloyu açıklayabilecek teoriler şunlardır:

1.Osteoklastik aktivitenin ve kemiğin yeniden şekillenmesinin (remodeling) antirezorptif ajanlar tarafından engellenmesi
2. İnflamasyon ve Enfeksiyon
3. Anjiyogenezin Engellenmesi (1).

3. MRONJ Gelişimi ile İlişkili İlaçlar

Bifosfonatlar, antirezorptif bir ilaç grubu olup kemik mineralizasyonunu düzenler ve pirofosfatların analoglarıdır. Pirofosfatlar, hidroliz yolu ile kolayca parçalanır ve elimine edilirler. Bifosfonatlar, pirofosfat molekülündeki iki fosfat grubuna bağlı oksijen atomunun yerine karbon atomunun gelmesi nedeniyle hidrolitik parçalanmaya tamamen direnç gösterir. Bu özellikleri, bifosfonatların kemik matriksinde birikmelerine ve uzun bir yarılanma ömrüne sahip olmalarına yol açar. Ayrıca pirofosfatlardan farklı olarak bifosfonat moleküllerinde bulunan R1 ve R2 yan zincirleri, moleküler etkinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. R1 yan zinciri, bifosfonatın kemik dokusuna olan afiniteyi belirlerken, R2 yan zinciri antirezorptif etkinin potensini düzenler ve R2 yan zincirinin nitrojen varlığına bağlı olarak etki mekanizması farklılık gösterir.

1-Nitrojen İçermeyen Bifosfonatlar: Örneğin, Klodronat, Etidronat, Tiludronat gibi bifosfonatlar bu kategoriye dahildir. R2 zincirleri kısadır ve

vücutta hızla metabolize edilirler. Terapötik potansiyelleri genellikle daha düşüktür.

2-Nitrojen İçeren Bifosfonatlar: İbandronat, Risedronat, Alendronat, Zoledronik asit ve Pamidronat gibi bifosfonatlar, nitrojen içeren gruplara dahildir. Uzun R2 zincirleri ve nitrojen grupları, daha güçlü terapötik etkilere yol açar ve kemikte daha uzun süre kalma eğilimindedirler (6).

Bifosfonatlar, osteoklastik aktivite üzerinde güçlü inhibisyon sağlayan ilaçlardır. Bu ilaçlar, düşük lipid affinitelerine sahip olmalarına rağmen, gastrointestinal sistemden düşük emilim gösterir ve değişime uğramadan böbrekler aracılığıyla atılır. Böbreklerden atılan bifosfonatlar, özellikle aktif remodelasyon alanlarında kolayca hidroksiapatit kristallerine bağlanabilirler. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bölgelerden salındıklarında, osteoklastlar tarafından emilirler, bu da osteoklastların kemik rezorbsiyonu için gerekli olan yüzey özelliklerinin oluşamamasına neden olur. Bu süreç, osteoklastik aktiviteyi etkili bir şekilde inhibe eder (1). Bununla birlikte bifosfonatların özellikle dikkat çeken antitümöral etkileri arasında, ekstrasellüler matriksteki tümör hücre tutulumunu engelleme, tümör invazyonunu yavaşlatma ve metastazların kontrolünü sağlama yer almaktadır (7).

Bifosfonatlar, kemik metabolizmasını düzenleyen ve genellikle solid tümörlerin kemik metastazları, multiple myelom, osteoporoz, kansere bağlı hiperkalsemi ve Paget hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan önemli bir role sahip ilaçlardır (1). Bu ajanlar, oral ve intravenöz uygulamalarla kullanılabilir. Örneğin, Alendronat ve Risedronat gibi oral bifosfonatlar, genellikle osteoporoz tedavisi için tercih edilir. Intravenöz bifosfonatlar, özellikle kemik metastazları veya multiple myelom gibi ciddi kemik hastalıklarının tedavisinde tercih edilir (8).

Kemik metabolizmasını düzenleyen ve özellikle osteoporoz ile kemik metastazı gelişen prostat ve meme kanserleri gibi durumların tedavisinde kullanılan bir diğer antirezorbtif ilaç da Denosumabdır. Denosumab, Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL) adlı bir proteinin bağlanmasını engelleyen bir monoklonal antikor aracılığıyla osteoklast aktivitesini inhibe eder. Yüksek bir afinite ile RANKL'a bağlanarak RANK reseptörlerine bağlantıyı engeller ve böylece osteoklastların gelişimini ve aktivasyonunu engelleyerek antirezorptif etkiye yol açar (1).

RANKL inhibitörleri, bifosfonatlardan farklı olarak kemiklere bağlanmaz. Bu nedenle, Denosumabın yarılanma ömrü yaklaşık 25-32 gün civarındadır

ve kemik üzerindeki etkileri genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki altı ay içinde gerileme eğilimindedir. Ayrıca, Denosumab bifosfonatlardan farklı olarak nefrotoksik özellik göstermez. Bu özelliği nedeniyle, böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda Zoledronik Aside alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir (1).

Tümör büyümesi ve metastaz, anjiogenezi tetikleyen faktörlerin etkisiyle gerçekleşir. Tümör hücreleri ve çevresindeki fibroblastlar ile monositler tarafından salınan maddeler, damar oluşumu ya da anjiogenezi başlatır. Bu süreçte, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) önemli bir rol oynar. VEGF, transmembran tirozin kinaz reseptörlerine endotel hücrelerinde ve lenf damarlarının yüzeyinde bağlanır ve tümör dokusunun çevresinde yeni damar oluşumunu başlatarak büyümeyi ve metastazı destekler. Anjiogenezisin inhibe edilmesi, tümör dokusunun büyümesi ve metastazının etkili bir şekilde engellenmesini sağlar. Bu kapsamda, bevacizumab gibi VEGF inhibitörleri veya sunitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri, antianjiyogenik tedavide sıkça başvurulan ilaçlardır (6).

4. MRONJ Risk Faktörleri

MRONJ oluşumuna yol açabilecek risk faktörleri 3 grupta incelenir (ilaca bağlı, lokal ve sistemik risk faktörleri):

İlaca bağlı risk faktörlerini ilacın kullanım şekli (i.v. veya oral), kullanım süresi ve nitrojen içeriği belirler. Nitrojen içeren ve i.v. kullanılan bifosfonatlarda osteonekroz gelişme riski nitrojen içermeyenlere göre daha yüksektir. Ayrıca ilacın oral yoldan kullanımında kemik birikimi yıllar alabilmekteyken i.v. formda birkaç dozda kemikte yüksek miktarda birikim meydana gelebilmekte ve bu durum osteonekroz riskini arttırmaktadır (9).

Lokal risk faktörleri periapikal cerrahi ve kemiği içeren periodontal cerrahiler, implant uygulaması ve diş çekimi olarak sayılabilir. Herhangi bir cerrahi müdahale olmamasına rağmen ileri derecede periodontitis veya protez vuruklarının sebep olduğu mukozal travmalar da osteonekroza sebep olabilmektedir. Oral hijyeni yetersiz olan hastalarda MRONJ'un oluşma riskinin, düzenli oral hijyen alışkanlıkları olan hastalara göre daha yüksektir. Bununla beraber MRONJ mandibulada maksilladan daha fazla görülmektedir, ancak her iki çenede de birlikte izlenebilir. Mandibulada daha sıklıkla görülmesinin sebebi; maksillada damarlanmanın ve dolayısıyla kemiksel beslenmenin daha iyi olması şeklinde açıklanabilir (1).

Sistemik olarak ise kortikosteroid kullanımı, kemoterapi, antianjiyojenik ilaç kullanımı, hormon tedavisi, immün yetmezlik, diabet, obezite, hiperkolestrolemi gibi komorbiditelerin varlığı da bifosfonat kullanımı sonucu MRONJ oluşum riskini arttırmaktadır (9).

Bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ riskini belirlemek için kemik yapım-yıkımın tespit eden ve bifosfonatların sebep olduğu kemik iyileşmesinin sistemik olarak baskılanmasına korele olan C-terminal telopetid (CTX) serum testi de kullanılabilir. 100 pg/mL'den daha düşük değerlerde çene osteonekrozu için yüksek riskli iken 100-125 pg/mL arası orta riskli, 126-149 pg/mL arası az risklidir. Bununla beraber 150 pg/mL üzerindeki CTX değerinde klinik olarak normal kemik yapımı görülmesi beklenir. CTX bulgusu radyografik ve klinik muayene ile birlikte hastanın anamnezine eklenebilecek bir göstergedir. Fakat bu değer kanser hastalarında, romotoid artrit, sistemik lupus eritrmatozus, dermomiyozit gibi romatolojik hastalarda farklı faktörlerden etkilenebileceği için güvenilir sonuç vermez (10).

5. MRONJ'un Evreleri

2014 yılında AAOMS'un güncelleyerek belirlediği Mronj sınıflamasına göre:

Evre 0: Ağız içi değerlendirmede ekspoze/nekrotik kemik yoktur fakat çenede aniden başlayan ağrı, odontojenik ve periodontal etkenlere bağlanamayan klinik ve radyolojik bulgular (dişlerde lüksasyon, mukozada ülserasyon, alt dudakta hipoestezi, sklerotik alveol kemiği, periodontal aralıkta genişleme, lamina durada kalınlaşma vb.) mevcuttur (11).

Evre 1: Klinik olarak asemptomatik ekspoze/nekrotik kemik mevcuttur fakat enfeksiyon bulgusu ya da yumuşak dokuda inflamasyon yoktur (9).

Evre 2: Enfekte ve ağrılı ekspoze/nekrotik kemik mevcuttur. Ekspoze kemik bölgesinde pürülan drenaj, komşu yumuşak dokularda enflamasyon ve şişlik görülür (9).

Evre 3: Patolojik fraktür varlığı, ekstraoral fistül ve inferior sınır veya sinüs tabanına uzanan osteolizis gibi bulguların en az birini veya daha fazlasının eşlik ettiği ağrılı ve enfekte ekspoze/nekrotik kemik mevcuttur (1).

6. MRONJ'un Önlenmesi ve Tedavisi

MRONJ'da en iyi tedavi nekrozun önlenmesidir. Bu amaçla uzun süreli bifosfonat kullanımına başlanmadan önce kapsamlı bir muayene sonrasında

gerekli tüm dental tedaviler yapılmalı, hastaya oral hijyen eğitimi verilmeli ve hasta MRONJ'un risk faktörleri, belirtileri ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir (9, 12). Bunula beraber daha sonra oluşabilecek risklerin en aza indirilmesi için tedavi seçeneklerinde radikal davranılmalıdır (13). Tedavi sırasında cerrahi müdahale gerekliliği ortaya çıkarsa, profilaktik antibiyotikler veya antiseptik ağız gargaraları (örneğin klorheksidin vb.) kullanılarak, yara bölgesindeki bakteriyel kontaminasyonun kontrol altına alınması mümkündür. Belirli risk faktörlerinin erken dönemde tespit edilmesini sağlamak ve ilgili tedbirleri almak amacıyla düzenli diş hekimi kontrolleri gerçekleştirilmesi önemlidir (11).

Oral bifosfonat kullanım süresi iki yıldan kısa olan hastalar, bifosfonatla birlikte kortikosteroid veya benzeri başka bir ilaç kullanmadıkları ve serum CTX seviyelerinin uygun olduğu durumlarda, diş hekimleri, periodontologlar ve oral maksillofasiyal cerrahlar tarafından gerçekleştirilecek işlemler açısından potansiyel bir risk oluşturmayabilir. Ancak, bu noktada ilacın dozunun düzeltilmesi, kesilmesi veya ilaca ara verilmesi gerekebilecek önemli hususlardan biridir (13). Ancak kemik metastazlarının önlenmesi amacıyla i.v. bifosfonat kullanımı hastanın yaşamını koruyan bir tedavi olduğundan bifosfonat tedavisin kesilmesi hastanın diğer sistemik rahatsızlıkları yönünden olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle ilacın kesilmesine veya ara verilmesine hastanın ilacı reçete eden hekimi karar vermelidir (9). Konservatif tedaviye yanıt alınamadığında ve diş çekimi ile invaziv dental müdahalelerin gerekliliği durumunda, çekim işlemi mümkün olan en az travmatik şekilde gerçekleştirilmeli ve dokular primer kapatılmalıdır. Sterilizasyon kurallarına titizlikle uyulmalı, hastaya günde iki defa klorheksidin kullanımı önerilerek hasta, 2 aylık boyunca düzenli şekilde kontrol edilmelidir. Hastanın klinik durumuna bağlı olarak, üç aylık periyotlarla düzenlenen kontrollerde, dental muayeneler ve oral hijyen kontrolleri gerçekleştirilmeli ve hastalar bu amaçla periyodik olarak kontrole çağrılmalıdır (13).

MRONJ'un tedavi sürecinde standart bir protokol literatürde belirlenmemiştir. Ancak genel olarak, cerrahi müdahalelerden kaçınılarak, mümkün olduğunca konservatif tedavi yöntemleriyle sorunların çözüme kavuşturulması eğilimi gözlenmektedir. MRONJ tedavisi hastalığın evresi belirlenerek yapılır.

Evre 0: Bu evrede öncelikle oral hijyenin en üst seviyede tutulması ve cerrahi işlemlerden kaçınmak gibi koruyucu önlemler alınmalıdır (9). Medikal

tedavi (antiseptik, analjezik, antibiyotik ve antienflamatuar tedavi) ile birlikte yerel risk faktörlerinin yönetimi ve eliminasyonu, uygun bir tedavi yaklaşımıdır. Düşük enerjili lazer tedavisi, yaranın iyileşme sürecine katkıda bulunarak osteoblastik indeksi iyileştirir ve lenfatik/kılcal damarların büyümesini uyararak başlangıç osteonekroz tedavisi için bir seçenek olmaktadır. Daha kapsamlı bir tedavi aşamasına geçiş için dikkatli bir takip ve sık kontrol gerekmektedir (1).

Evre 1: Eğer hastada asemptomatik bir ekspoze kemik varsa tedaviye gerek yoktur. Yine de enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla günde 2 kez klorheksidin gargaralarının kullanımı etkili olacaktır. Kemik yüzeyinin cerrahi müdahale ile temizlenmesi, açık kemiğin daha fazla genişlemesine neden olabileceği için önerilmemektedir. Yalnızca keskin kemik çıkıntıları, komşu yumuşak dokularda tahrişe yol açıyorsa, bu keskin kenarlar, flep kaldırmadan, nazikçe yuvarlanabilir (3,9). Nekrotik kemik ekspozisyonu mevcut olduğunda ve/veya fistülasyon belirginse, yara bölgesi antiseptik solüsyonlarla yıkanır ve günde 3 kez doku dostu bir jel ile kapatılır. İyileşme eğilimi olmadığında ise 8 hafta sonra cerrahi debridman yapılması uygun bir tedavi seçeneği olarak akla getirilmelidir (1).

Evre 2: Ekspoze/nekrotik kemikte ağrı ve enfeksiyon bulguları olduğunda antimikrobiyal tedaviye geçilmesi uygundur. Antibakteriyel gargaralar ve oral antibiyotiklerin birlikte kullanılması, bu gruptaki hastalarda daha olumlu sonuçlar vermektedir. 2-4 hafta süreyle penisilin VK veya daha geniş spekturumlu penisilin+klavulanik asit kombinasyonları ile ağrı ve enfeksiyonların baskılandığı durumlarda, Evre 1'deki önlemler alınmalıdır. Ekspoze kemiğin üzerindeki biyofilm tabakası sistemik antibiyotiklerin etkinliğini azaltabileceğinden ekspoze kemik yüzeyinin cerrahi olarak temizlenmesi yararlı olacaktır. Eğer 2-4 haftalık antibiyotik tedavisi sonrasında ağrı ve enfeksiyon kontrolü sağlanamıyorsa, cerrahi müdahale düşünülmesi gereken bir seçenek olabilir (9). Cerrahi debridman esnasında cerrah, mümkün olan en konservatif yaklaşımı benimsemeli, ancak nekrozun genişletilmesi gereken alanı belirleyerek etkilenen kemiği optimal düzeyde çıkarmalıdır. Operasyon bölgesi, gereksiz yere daha derin ve büyük bir açılmamlıdır (1).

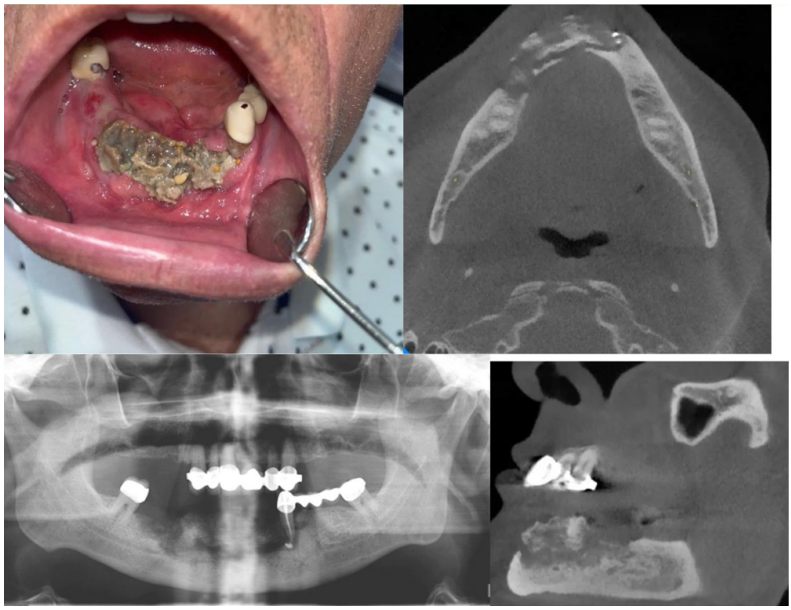
Evre 3: Şiddetli vakalar için nekrotik kemiğin sağlıklı sınırlarında rezeksiyon yapılmalıdır. İnvaziv cerrahi sadece hastanın yaşam kalitesini iyileştirebilecekse endikedir. Operasyon öncesi hastaya 3 gün doksisilin preparatları kullandırılarak operasyon sırasında UV ışığı altında sağlıklı kemik sınırları tespit edilebilir. Eniş rezeksiyonlar sonrasında çene rekonstrüksiyonları gündeme gelmekte ve durum daha karmaşıklaşabilmektedir. Cerrahi operasyonların endike olmadığı

durumlarda veya hastanın ameliyatı reddettiği durumlarda, semptomları kontrol etmek ve osteonekrozun ilerlemesini önlemek için mevcut durum dahilinde konservatif yaklaşımlar uygulanmalıdır (3,9).

7. Sonuç

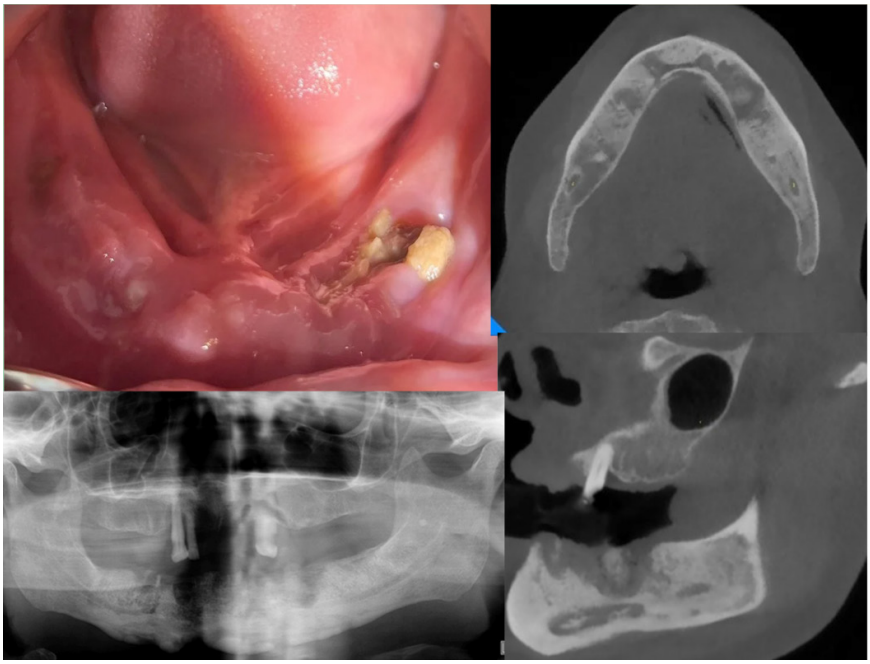
Bifosfonatlar, sıklıkla kanser ve osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Ancak, bu bifosfonatlar osteoklastlara etki ederek kemik yeniden şekillenmesini azaltabilir ve buna bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişimine yol açabilir. MRONJ'un erken tanısı, detaylı klinik ve radyolojik muayene ile sağlanmalıdır, zira bu durum hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Antirezorptif veya antianjiyogenik ilaç tedavisi alan veya alanacak olan hastalarda MRONJ gelişimini önlemek amacıyla, diş ve tıp hekimlerinin konuyla ilgili yeterli bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Hastalar, ağız bakımı ve potansiyel oral değişiklikler konusunda bilgilendirilmeli ve multidisipliner bir yaklaşımla, dental tedaviler öncesinde gerekli önlemler alınmalıdır.

8. Örnek Mronj Vakaları



Vaka 1. 80 yaşında erkek hastaya ait panoramik radyografi, aksiyal ve parasagittal cbct görüntüleri. Hasta multiple myelom hastası olduğunu, akıllı

ilaç tedavisi ve kemoterapi aldığını bildirmiştir. Hasta i.v. yolla bifosfonat tedavisi almaktadır. Hasta anterior mandibula bölgesinden herhangi bir cerrahi tedavi görmediğini, hareketli protez kullandığını bildirmiştir.



Vaka 2. 72 yaşında kadın hastaya ait panoramik radyografi, aksiyal ve parasagittal cbct görüntüleri. Hasta meme CA hastası olduğunu, radyoterapi ve kemoterapi geçmişi olduğunu bildirmiştir. Hasta en son bir yıl önce i.v. yolla bifosfonat tedavisi almıştır. Hasta kliniğimize onkoloji doktorunun yönlendirmesiyle başvurmuş olup ağrı şikayetinin olduğunu bildirmiştir.

Kaynakça

1. Somay E, Yılmaz B. İlaca Bağlı Çene Osteonekrozunun Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi. 1. Baskı, Türkiye: Güven Plus Grup Yayıncılık; 2021.

2. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 67(5 SUPPL.), 2–12.

3. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J ve ark. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis

of the jaw - 2014 update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 72(10), 1938–1956.

4. Düzenli ZB, Şimşek HO, Gürsoytrak B. İlaca Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (MRONJ). Journal of Innovative Approaches in Medicine, 2021, Vol. 2 (2), 38-47.

5. Dixon RB. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. J Dent Res, 1997;76, 336.

6. Açıkgöz G, Uzun E. Çenelerin İlaç Kullanımına Bağlı Osteonekrozu (Mronj). Diş Hekimliği Alanında Gelişmeler. 1. Baskı, Türkiye: Platunus Yayınevi; 2023.

7. Sivri D, Atak SÇ, Çetiner S, Öztürk K, Okur B. İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu: Tanımı, Önlenmesi, Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi, 2020:26(3), 462–471.

8. Tanrikol B, Mağat G. Bifosfonatlar ve Çenelerde Görülen Osteonekroz. Sağlık Bilimlerinde Değer, 2022: 12(2), 345–351.

9. Özcan İ. Diş Hekimliğinde Radyolojinin Esasları. 1. Baskı, Türkiye: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2017.

10. Şenel Çizmeci F, Pampu AA, Bağış B, Özkaynak Ö. Oral ve İntravenöz Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozları. 2. Baskı, Türkiye: Quintessence Yayıncılık; 2012.

11. Ersan, N. (2018). Çenelerin İlaç Kullanımına Bağlı Nekrozu (MRONJ): Hangi Noktadayız? Turkiye Klinikleri Oral and Maxillofacial Radiology - Special Topics, 4(2), 86–97.

12. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M ve ark. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. The Saudi Dental Journal, 2022: 34(3), 202–210.

13.Bozdemir E, Yilmazturk SS. Risk factors playing a role on medication related osteonecrosis of the jaws and clinical, radiographic characteristics. Dent & Med J - R. 2020;2(3):95-110.

BÖLÜM XIII

YENI NESIL AŞILAR VE BIYOTEKNOLOJIK STRATEJILERI

New Generation Vaccines and Biotechnological Strategies

Dilek MUZ[1]& Mustafa Necati MUZ[2]

[1] (Doç. Dr.) Tekirdağ Namık Kemal University, Veterinary Medicine Faculty, Virology Department, Tekirdağ, Türkiye,
E-mail: dilekmuz@nku.edu.tr,
ORCID: 0000-0001-9358-8103

[2] (Prof. Dr.), Tekirdağ Namık Kemal University, Veterinary Medicine Faculty, Parasitology Department, Tekirdağ, Türkiye,
E-mail: mustafamuz@nku.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-1769-8498

1. Giriş

Hastalıklardan korunma mekanizmasının vazgeçilmez bir parçası olan bağışıklık sistemi tedavi ve koruyuculuk hekimlik uygulamalarında ana hedeflerden biridir. Çoğu hastalık, bağışıklık sistem hücrelerinin ilişkili bir bozukluğu, eksikliği sonucu gelişir ve tıbbi sorun olarak kabul edilir. Aşılar popülasyonların toplu ölümlerine sebep olan pek çok enfeksiyöz hastalıkların mücadelesinde önemli bir silahtır. Aşılar, sürü bağışıklığının sağlanabilmesi ve toplum sağılığının korunabilmesini amacıyla yaygın olarak kullanılır. Tarihi süreç incelendiğinde, insan çiçek hastalığının dünya üzerinde eradike edilmesinde, sığır vebası, kızamık, çocuk felci gibi hastalıkların popülasyonlarda ortadan kaldırılmasında aşı uygulamaları etkili olmuştur. Sağlıklı nesillerin yetiştirilmesinde bebeklik yaşta başlayan aşı uygulamaları, sağlıklı ve konforlu bir yaşamın hedeflemesinde kritik rol oynar.

Son yıllarda enfeksiyöz olmayan hastalıkların tedavi protokollerinde immün aracılı terapiler ve bu terapilerde kullanılan kişileştirilmiş aşılar ön plana

çıkmaktadır. Biyoteknolojik yöntemlerin hızlı gelişimiyle, daha güvenli ve daha etkin immün yanıtın oluşturulması mümkün kılan biyoteknolojik aşıların geliştirilmesi sağlanmaktadır. Yeni nesil aşılar olarak adlandırılan biyoteknolojik aşılar organizmada hücre hedefli tedavi protokollerinde de öne çıkmaktadır. Kanser, otoimmün hastalık gibi hastalıkların tedavilerinde yeni nesil aşıların kullanımı umut vaat etmektedir.

Biyoteknolojik aşılar, laboratuvar ortamında aşı materyalinin teknolojik yöntemler kullanılarak hazırlanmasıyla oluşturulur. Aşı materyali nükleik asit, protein veya rekombinant mikroroganizma içeriğini kapsar. Aşı içeriğindeki moleküler yapının dizaynında yoğun bir biyoinformatik çalışma mesaisi vardır. Hedeflenen molekül daha etkin ve güçlü bir humoral ve hücresel yanıtın oluşumunu sağlayarak, hastalığın klinik şiddetini hafifletme veya hastalığın oluşum mekanizmasını bloke etmek amaçlanır. Bu bölümde biyoteknolojik yöntemlerin kullanılarak hazırlanan yeni nesil aşıların içeriği, hedefleri ve etkinliği konusunda güncel veriler sunulması ve tartışılması amaçlanmıştır.

2. Biyoteknolojik Aşılara Genel Bakış

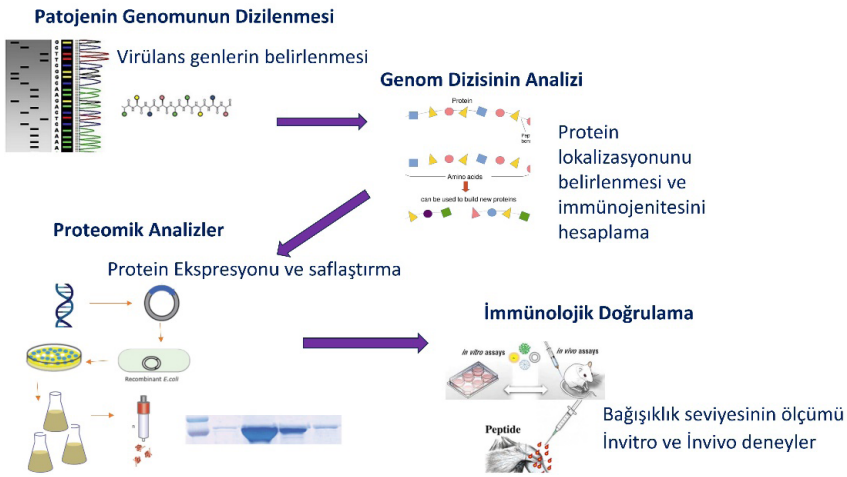
Aşılar genellikle hedef tür ve ırka özgü güvenli canlı sistemler kullanılarak üretilirler. Biyoteknolojik aşılar ökaryotik (memeli hücre kültürleri, böcek kültürleri, maya kültürleri gibi) ve prokaryotik (bakteri sistemleri gibi) hücre sistemleri kullanılarak başarılı şekilde üretilirler. Biyoteknolojik aşılarda aşı materyali protein içeriğine sahip olduğu gibi nükleik asit içeriğinde de olabilir. Bu içeriğe göre çeşitli aşı türü oluşturulmuştur. Aşılar polimerik, nano ve mikropartiküller içinde kapsüllenebilir ve hücrelere hedeflenebilir. Yeni nesil aşı uygulamalarında geliştirilen biyofarmasötik özellikli polimerik malzemeler, türüne bağlı olarak haftalar ila yıllar boyunca antijen ve adjuvanın kontrollü salınımına izin verir. Antijen miktarı, salınım hızı ayarlanabilir ve kontrol edilebilir. Biyoteknolojik yöntemlerin kullanıldığı ilk aşı insan rekombinant *Hepatit B virüs* aşısıdır. *Hepatit B virüsünün* yüzey antijenlerinin kodlayan genin maya hücrelerinde transfeksiyonu sonucu üretilen rekombinant ürün, plazma aşısı olarak adlandırılan eski hepatit B aşısının yerini aldı. Moleküler biyolojideki biyomedikal gelişmeler ve uygulamalar ilaç ve aşı geliştirmede yeni biyolojik malzemelerin üretimini sağlamaktadır.

3. Protein Temelli Aşılar

Protein temelli aşılarda, aşı içeriği hedeflenen antijeni simgeleyen, peptid veya protein molekülleri içerir. Subünit aşılar, sentetik peptid aşıları ve virüs benzeri parçacık (VLP) aşıları bu grup içerisindeki aşılardır. Bu aşılar “Reverse

vaccination" veya "Ters aşılama" teknolojisinin bir ürünü olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ters aşılama, genomik yapının biyoinformatik araçlarla hesaplamalı potansiyel aşı hedeflerini belirlemek için kullanılması sonrası hedeflenen gen ürününü içeren, aşı geliştirmeye yönelik modern bir yaklaşımdır. Bu teknik, aşıların tasarlanma biçiminde önemli bir değişim yarattı ve çok çeşitli bulaşıcı hastalıklara karşı etkili aşıların geliştirilmesine sağladı. Bu yaklaşım antijenik uyarım yapan ve patojen nötralizasyonunda kritik öneme sahip antijenik determinantların belirlenmesi sonrası bu ürünlerin aşı materyali olarak kullanılmasını kapsar (1). Ters aşılama, bir kişinin hastalığa maruz kalmasına ve bağışıklık tepkisine göre uyarlanmış aşı hedefleri geliştirmeyi sağlar. İlk olarak insanlarda görülen meningitis vakalarının %50 civarında sorumlu *Neisseria meningitidis* (serotip B) karşı geliştirilen aşıda bu teknik kullanıldı (2). Elde edilen sonuçlar diğer patojenler için umut vaat edici bulundu. Birçok patojene karşı geliştirilen aşılar biyoinformatik, genomik, proteomik ve immünolojik yöntemlerin kombinasyonlarını içerecek şekilde hazırlanmaktadır (Şekil 1).

Bu tür aşılar konvansiyonel yöntemlerle geliştirilmiş aşılara göre bazı avantajlar sağlar. Aşılamada hedeflenen antijen molekülünün seçilmesine izin verir. Ayrıca, farklı patojen suşları veya serotipleri arasında korunan hedefleri keşfederek geniş spektrumlu aşıların geliştirilmesine olanak sağlar. Bu tip aşılarla, daha az sayıda ve daha spesifik immünojenik hedefleri ortaya çıkararak daha etkili ve daha az yan etkiye sahip aşıların geliştirilmesine olanak tanır. Bu aşılar kişileştirilmiş aşıların geliştirilmesinde potansiyel sunar. Kanser gibi hastalıklarda bireyin spesifik genetik bileşimine, immünolojik tepkisine ve çevresel maruziyetlerine göre uyarlanmış aşılar immünoterapilerin başarısına önemli katkılar sunar (3).



Şekil 1. Protein temelli aşıların hazırlanışı.

3.1. Sentetik Peptit Aşıları ve Subünit Aşılar

Sentetik peptit ve subünit aşılar, yalnızca antijenik bileşenlerin kullanılmasını içerir ve konakçıda çoğalmadığından, konakçı için patojenite riski yoktur (4). Subünit aşılar oldukça spesifik mikrobiyal belirleyicilere karşı bağışıklık tepkilerini hedefler. Subünit aşı üretmenin birden fazla yolu vardır. İmmünojenik bileşenler doğrudan hedef patojenden izole edilebilir ve saflaştırılabilir veya çeşitli rekombinant ekspresyon vektörleri kullanılarak spesifik immünojenik proteinler üretilebilir. Subünit aşılar genel olarak iyi bir güvenlik profiline sahiptirler (Şekil 1). Enfeksiyon riskleri yoktur.

Sentetik peptit ve subünit aşıların güçlü bir bağışıklık tepkisini uyarma yetenekleri tüm patojenin yer aldığı canlı aşılarından (Şekil 2) daha zayıf olabilir. Bunun nedeni, temsil edilen ve bir bağışıklık sistemini uyarabilen sınırlı sayıda bileşen ve tüm hücreli aşıyı temsil eden çoklu antijenlere replikasyon veya maruz kalma eksikliğidir. Bu tür aşılarda etkin bağışıklık sağlanması amacıyla birden fazla uygulama gerekir (4). Bazı subünit aşılar, etkin ve güçlü bağışıklığı sağlamak için adjuvanlar kullanılır. Adjuvanlar aşı içeriğinde yer alan antijenik uyarımını desteklemek amacıyla vücuda verilen kimyasal, sentetik veya biyolojik maddelerden oluşur. Adjuvanlar genel olarak aşının verildiği dokudan aşı içeriğindeki antijenin emilimini geciktirir. Bazı adjuvanlar bu özelliklerinin yanında humoral ve hücresel bağışıklığı uyarımda görevli hücrelerin salınımı teşvik eder.

Bazı enfeksiyon hastalıklarında geliştirilmiş subünit aşılar mevcuttur. Geliştirilen subünit sıtma aşısında *Plasmodium* parazit türü yaşam döngüsünün farklı aşamalarını hedefleyen üç ana stratejiye sahiptir. Karaciğerdeki sporozoit istilasının önlenmesi, parazitin eritrosit girişinin engellenmesi ve sivrisinekte ookist oluşumunun engellenmesidir (5). Subünit aşılarda hedef antijenler sporozoitlerde ve merozoitlerde bulunan sirkumsporozoit proteini (CSP) ve apikal membran antijeni 1 (AMA-1) dir. Sporozoitin yüzeyinde lokalize olan CSP, 412 amino asitten oluşur ve karaciğerde sporozoit oluşumu ve gelişimi için kritik öneme sahiptir (6). Sıtmaya karşı geliştirilen aşılarda bu iki hedef protein aşı materyalinde yer alır. COVİD-19 hastalığına karşı üretilen subünite aşı, Sf9 böcek hücrelerinde üretilen rekombinant SARS-CoV-2 spike proteini veya reseptöre bağlanma ünitesini (RBD) içerir. Shingrix aşısı, Varicella Zoster virüsü yüzey zar glikoprotein E ünitesinin rekombinant üretimiyle dizayn edilmiştir (4).

3.2. Virüs Benzeri Parçacık (VLP) Aşıları

Son yıllarda klinik öncesi çalışmalarda başarılı sonuçlara ulaştıran virüs benzeri parçacıkları içeren aşılar dikkati çekmektedir. Virüs benzeri parçacık

(VLP), virüslere benzeyen moleküllerdir, ancak viral genetik materyalini içermedikleri için bulaşıcı değildir. Viral yapısal proteinlerin ayrı ayrı ekspresyon yoluyla doğal olarak sentezlenmektedir. Bu durum daha sonra virüs benzeri yapıya kendi kendine birleşmektedir (7, 8). Virüsler en dış kapsid veya zar yapılarındaki epitoplarla hedef konak hücre üzerindeki reseptöre tutunurlar ve hücre içine girişi başlatırlar. Bu ilk sinyaller hücre içinde çeşitli hasarla ilişkili yolakları aktive ederek hücre savunma mekanizmasını çalıştırır. Bu sinyaller sitokin salınımını ve doğuştan gelen bağışıklığı aktive eder. VLP'ler bu benzer bileşenleri virüs yapında paylaşır ve virüsün doğal yapısını taklit eder (Şekil 2). Düşük immünojenik özellikte antijenlerin immünojenitesinin arttırılmasına yardımcı olur. Hem humoral hem de hücresel bağışıklığı güçlü şekilde uyarır. VLP'ler konak için patojen olma özelliği yoktur. VLP'ler zarlı veya zarsız virüs yapısında olabilir (Şekil 2) ve birçok ekspresyon sisteminde üretilebilirler. Ayrıca aşı antijenleri, viral yapısal proteinlere eklenebilir ve kimerik VLP'ler oluşturulabilir (8).

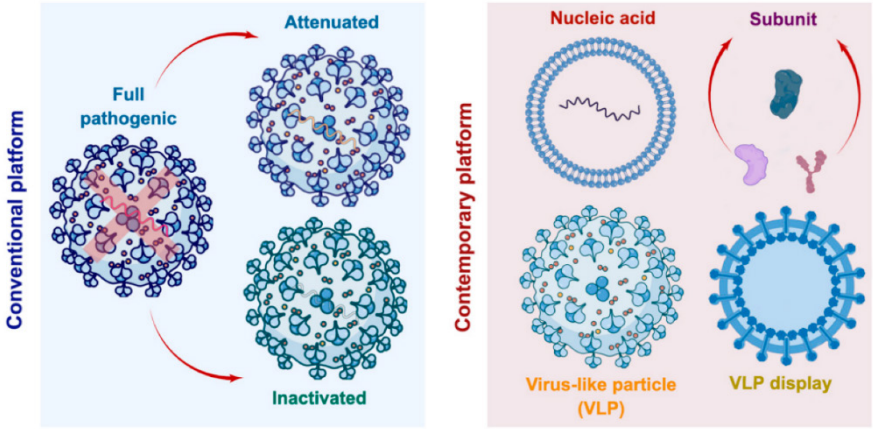
Son yıllarda diğer aşılara göre daha avantajlı gösterilen VLP aşılarına ilgi artmıştır. Hepatit B aşısı (Engerix, Recombivax), *Human papillomavirüs* (Cervarix, Gardasil) bunlara örnektir. *Hepatit B virüsüne* yönelik ilk rekombinant protein aşısı, *Hepatit B virüsü* yüzey antijeninden türetilen bir VLP'dir. VLP kodlayan genetik materyal maya hücrelerinin genomuna yerleştirildi ve hücrelerin üretimiyle viral proteinler eksprese edildi (9).

Farklı virüslerden yapısal kapsid proteinlerinin kombinasyonları, rekombinant VLP'ler yaratmak için kullanılmaktadır. *Norovirüsler*, insanlarda gastroenterite neden olan virüslerdir. *Norovirüslerin* kapsidi, böcek veya bitki hücrelerinde üretiminde, viral VP1 kapsid proteini kullanıldı. Prototip virüs *Norwalk virüsüne* ait VLP'ler üretilerek elde edilen aşı faz 1 klinik araştırmaları sonucu, aşının insanlarda oral ve intranazal uygulamayı takiben güvenli ve immünojenik olduğunu ve deneysel olarak norovirüse karşı koruyucu olduğunu gösterdi (10).

COVİD-19 hastalığına karşı geliştirilen VLP aşılarında, viral N, S, E ve M proteinleri ökaryotik ekspresyon sistemlerinde üretilerek geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda geliştirilen VLP'ler yüzeyinde S proteininin hedef reseptör ACE2 sunan hücrelere bağlanabildiği ve girebildiği gösterildi (11). Hücreye bağlanan VLP'ler bu hücreleri doğrudan aktive eder ve subünit aşılara göre daha güçlü uyarım yapar. Ancak VLP aşıları genellikle bir adjuvan içerir ve çoklu doz uygulamaları gerektirir.

Proteinlerin kendi kendine bir araya gelme kapasitesi düşük olması nedeniyle, yapı iskelesini oluşturmak için çeşitli araçlar kullanılabilir. Birbirinden bağımsız VLP'ler, antijenin kendi kendine birleşme kabiliyetine

sahip proteinleri kaplamak için genetik füzyonu kullanabilir. Bir başka strateji olarak antijenlerin kovalent ve kovalent olmayan çeşitli bağlarla ana yapıya konjugasyonu sağlanabilir (12). VLP oluşumda SpyTag/SpyCatcher adlı yaygın kullanılan bir strateji önerilmektedir. Buna göre bir SpyTag dizisine eklenmiş rekombinant antijenlere kovalent olarak bağlanan SpyCatcher dizisi VLP leri işsevleştirmek için kullanılır. Böylece VLP'ler içerisine basitçe modifiye edilmiş yabancı antijen karıştırılır (13). Bu platform pandemi süreciyle birlikte SARS-CoV-2 için uygulandı ve klinik öncesi sonuçlar umut verici olarak tanımlandı (14). Nanoaşı platformlarının genişlemesini teşvik etti. Bu senaryoda, Novavax tarafından SARS-CoV-2 Spike proteinine dayalı geliştirilen bir rekombinant nanopartikül aşısı geliştirildi ve faz III çalışmalarında virüse ve antijenik varyantlarına karşı %89,7 koruma belirlendi (15, 16).



Şekil 2. Virüsler kullanılarak geliştirilen aşılarında aşı içeriklerinin stratejik gösterimi. (Şekil https://www.figdraw.com/#/ gösterimi olarak Setyo-Utomo ve ark. 2023 (17)'den alınmıştır).

4. Rekombinant Mikroorganizma Aşıları

Biyoteknoloji ve genetik mühendisliği alanlarındaki gelişmelerin bir sonucu olarak, antijeni kodlayan genlerin eklenmesiyle heterolog antijenleri iletebilen canlı rekombinant vektörler oluşturulur. Bu aşılarda, canlı vektörün proteinleri ve eklenen genlerin eksprese ettiği proteinlerin immünolojik özelliklerini sayesinde bir bağışıklık yanıt oluşturmaktır. Viral vektör aşıları, antijenleri antijen sunan hücrelere iletir ve antijenlerin başarılı bir şekilde sunulmalarını sağlarlar. Rekombinant *Veziküler stomatit virüsü-Zaire Ebola*

virüsü (rVSV-ZEBOV), Oxford-AstraZeneca COVID-19 aşısı (AZD1222) (18) ve Rus Sputnik V aşısı (19) başarılı olarak bildirilen rekombinant vektör aşıları içerisinde yer almaktadır.

Rekombinant aşılar hedef antijenleri kodlayan genetik materyalin bir vektöre aktarılmasıyla eksprese edilmesini sağlayan biyoteknolojik aşılardır. Viral vektör aşılarında, hedef antijenleri kodlayan geni klonlamak ve eksprese etmek için biyomühendislik ürünü bir viral vektör kullanır. Bu aşıların dizaynında kullanılan yaygın vektörler arasında lentivirüs, retrovirüsler, adenovirüs ve adeno-ilişkili virüstür (AAV) bulunur. Ebola hastalığı için geliştirilen vektör aşısında, replikasyon yeteneğine sahip, canlı zayıflatılmış rekombinant *Veziküler stomatit virüsünü* kullanarak rVSV-ZEBOV aşısı geliştirdi. Bu aşıda vektör, Ebola virüs zar glikoproteinini (GP1,2) kodlayan bir gen taşır (20). Yapılan klinik çalışmalarda bu aşının güvenliği ve immünojenitesi değerlendirildiğinde, virülensi yüksek *Zaire Ebola virüsüne* karşı koruma sağlasa da diğer Ebola virüsü türlerine karşı bağışıklık sağlamadığı bildirildi (21).

Konvansiyonel yöntemlerle hazırlanan canlı aşılara benzer şeklinde rekombinant aşılar çoğunlukla hücre içerisine girme ve üreme yeteneğine sahiplerdir. Dolayısıyla rekombinant vektör aşıları adjuvana gereksinim duymazlar. Etkin ve güçlü humoral ve hücresel bağışıklık yanıt oluşturma kapasiteleri vardır. Güçlü uyarımları nedeniyle tek doz kullanımları çoğu zaman yeterlidir. Genetik kontrolünün yapılması gerekir ve böylece virülens riskinin düşürülmesi aşıyı daha güvenilir hale getirir.

Replike olan viral vektör aşıları olduğu gibi replike olmayan vektör aşıları da düzenlenebilir. Viral vektör bazlı aşılar, genetik materyali enfeksiyon yoluyla konakçı hücreye iletmek için genetiği değiştirilmiş virüsler kullanır (22). Virülens genlerinden arındırılan virüsler, replikasyon için önemli olan genlerin mutasyona uğradığı veya silindiği durumlarda replikasyon yeteneğine sahip veya replikasyon yeteneği kusurlu olabilir. Viral vektör aşıları, COVID-19'a karşı korunmada da çalışıldı. COVİD-19 hastalığına karşı geliştirilen Ad5-nCoV ve Ad26.CoV2 adenoviral vektör aşıları olarak kullanılmıştır. Kullanımından sonra humoral ve hücre aracılı yanıtlar gösterdi. Diğer bir aşı Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca işbirliği içinde, replikasyon yapmayan ChAdOx3 nCoV-1 (AZD19) aşısının (NCT1222) güvenliğini, etkinliğini ve immünojenisitesini tanımlamak için bir faz klinik çalışması yapılmıştır. AZD1222, İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından acil bağışıklama sağlamak üzere lisanslandı ve dört ila 12 hafta arayla iki doz enjekte edilmesi önerildi (18).

5. Nükleik Asit Aşıları

Nükleik asit aşıları, hedeflenen antijeni kodlayan RNA veya DNA gibi genetik dizilerin aşı materyali içerisinde kullanılmasını içerir (Şekil 2). Genetik materyalin taşıyıcı sistemleri olarak genellikle plazmidler, nanopartiküller veya virüsler kullanırlar (8).

5.1. DNA Aşıları

DNA aşıları, konakçıda eksprese edildiğinde güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarması beklenen, hedeflenen antijenik proteini kodlayan geni taşıyan bir ekspresyon plazmidinden oluşur. DNA aşıları, hücresel ve humoral bağışıklığı güçlü bir şekilde aktive edebilir. DNA aşılarının geliştirilmesi, koruyucu bir antijen biliniyorsa hızlı ve nispeten basit olabilir (8). Bu aşılar genellikle viral enfeksiyonlara karşı korumada daha etkilidir. DNA aşıları, konakçı içindeki antijen etkileşimleri iyi anlaşılmamış olsa da, tüm organizmayı değil, yalnızca antijenik proteini ifade ettikleri için attenüe canlı aşılardan daha güvenli kabul edilir. Antijen, konakçı hücrelerden genetik ekspresyon yoluyla organizmanın içinde üretildiğinden, oluşan bağışıklık yanıtı uzun ömürlüdür (7).

Onlarca yıldır, rekombinant plazmit DNA'sı aşı olarak araştırılmıştır. 1990'larda, farelerde immün yanıtı uyarmak için kas içi DNA uygulaması ilk DNA aşı denemesi olarak kabul edilir (23). Fare deri ve kas dokusuna doğrudan uygulanan DNA, içeriğinde antijeni kodlayan gen içeriğiyle, antijene karşı bağışıklık yanıtı da oluşturur (24). DNA aşıları, patojene özgü antijeni kodlayan genetiği değiştirilmiş bir plazmid ve plazmidi konakçı hücreye taşımaktan sorumlu bir vektör içerir. Plazmidin hücrelere verimli bir şekilde emilmesi için enjeksiyona elektroporasyon eşlik etmelidir. Transdüksiyondan sonra, tasarlanmış bir plazmit, aşı antijeninin ekspresyonunu indükler. Plazmid DNA aşıları, mRNA aşıları ile güvenlik, üretim kolaylığı ve ölçeklenebilirlik gibi birçok özelliği paylaşır (25). Bununla birlikte, bu aşılar zayıf immünojeniktir ve tekrarlanan uygulama ve bir adjuvan eklenmesini gerektirir. DNA aşıları çok çeşitli bulaşıcı hastalıklarda araştırılmıştır ve COVID-19 pandemisinde de dikkate alınmıştır. SARS-CoV-2 S proteinini (INO-2) eksprese eden sentetik bir DNA aşısının COVID-19'a karşı etkisini incelemek için Inovio Pharmaceuticals tarafından bir faz I klinik deney (NCT19) tasarlanmıştır (8, 26). Atlarda Batı Nil virüsüne (WNV) karşı 2005 yılında geliştirilen DNA aşısı onaylı ilk veteriner aşısıdır. DNA aşıları, hücre çekirdeğine girerek, RNA'ya kopyalanırlar ve bu daha sonra, ilgili proteine çevrilir. Antijenler, bir antikor tepkisi oluşturmak için salgılanabilir ve aynı zamanda proteazom tarafından işlenerek hücre yüzeyindeki

MHC molekülleri üzerinde peptit sunumuna ve saf CD4 veya CD8 T hücreleri üzerindeki T hücresi reseptörleri tarafından tanınmaya yol açar. DNA aşıları ayrıca doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini de tetikler. Bu aşıların üretimi kolay, nispeten ucuzdur ve daha uzun raf ömrüne sahiptir (23). DNA aşıları, genetiği değiştirildikleri için genellikle belirli dezavantajlar ve yan etkilerle içerir. DNA aşılarında, immünojen olarak sadece protein antijenleri kullanılabilir. Anti-DNA antikorlarının oluşumu ve konakçı genomunda mutasyonlara yol açarak displazi oluşturma riski de plazmit DNA aşılarının yan etkileri arasındadır (8). Ayrıca DNA aşıları, korucu aşıların yanında tedavi amaçlı kanser aşılarında da kullanılabilir. Bu bağlamda kişiye özgü tümör genleri kullanılarak antitümör DNA aşıları geliştirilir. Bu yaklaşımla otoimmün ve alerjik hastalıkların tedavisinde de kullanılır (27).

5.2. RNA Aşları

RNA aşılarında kullanılan aşı materyali mRNA yapısında olup hücre içerisinde sitoplazmaya yönelik etki mekanizmasını yönetir. Amplifiye olmayan mRNA ve kendi kendini çoğaltan mRNA olmak üzere iki RNA temelli aşı bulunur (8, 26). RNA bazlı aşılar hızla gelişmektedir ve birçoğu hem insanlarda hem de hayvanlarda olumlu sonuçlar göstermiştir. Bir aşıda RNA kullanması güvenlidir çünkü RNA bulaşıcı değildir ve normal hücresel süreçlerle bozulur. Enfeksiyon riski yoktur ve güçlü bir bağışıklık uyarıcısıdır. RNA aşı platformunun bir başka avantajı, muhtemelen daha düşük bir doz kullanılarak koruyucu bağışıklığın indüksiyonudur, çünkü kendi kendini kopyalayan RNA aşılarında hücre başına daha fazla aşı antijeni eksprese edilir (26).

Günümüzde en çok kullanılan amplifiye olan RNA aşıları, bir alfavirüs genomu içerir. Alfavirüs aşısı içeriğinde genetik materyal tek parça kodlanan tek bir RNA genine sahiptir. Ancak yapısal proteinleri kodlayan genler, hedeflenen antijeni kodlayan genlerle değiştirilir. Bu antijen kodlayan RNA replikon platformu, in vitro kopyalanarak antijenin üretilmesini sağlar. Viral replikasyon, konakçı hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir. Yapılan araştırmalar, alfaviral RNA aşılarının, geleneksel plazmid DNA aşılarına kıyasla antijene özgü bağışıklık tepkilerini, özellikle hücresel yanıtları uyarmada daha etkili olduğunu göstermiştir (Perri ve ark 2003).

Moderna ve Pfizer/BioNTech COVİD-19 aşıları olmak üzere iki insan mRNA aşısının kullanımı onaylanmıştır. Diğer aşı yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında, mRNA bazlı COVID-19 aşıları, düşük maliyetleri ve hızlı üretim süreçleri nedeniyle daha caziptir. Nanoteknolojinin kullanımı, mRNA

aşılarının IM yolu ile verilmesini hızlandırır. RNA molekülünün stabil çift katlı lipid tabakası ile kaplanarak nanopartiküller oluşturulur. Kaplanmış antijen kodlayan mRNA, rekombinant protein alt birim aşı platformuna göre bir avantaj olan in vivo olarak konakçı hücrelere etkili bir şekilde aktarılabilir (26, 28). Hücre içinde mRNA, viral spike proteininin ilgili antijeninin ekspresyonunu uyarır. Hücreden salınan antijene karşı adaptif bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla nötralize edici antikorlar üretilir. RNA aşıları, güçlü bağışıklık kapasiteleri yanı sıra bazı yan etkilerle de ilişkili olabilir. RNA aşıları, tip I IFN'lerin gelişiminin indüksiyonu yoluyla otoimmün bozukluklara yol açabilir. İnsan olmayan bir polinükleotid içerdiğinden, istenmeyen bir bağışıklık tepkisi tetiklenebilir ve bu da aşırı bağışıklık reaksiyonlarına yol açabilir (29).

6. Biyoteknolojik Aşı Stratejileri

Enfeksiyöz hastalık aşıları, bağışıklık sistemini enfeksiyöz ajanın kendisine maruz kalmadan önce patojen üzerinde bulunan epitoplara maruz bırakarak saf bir konakçıda koruyucu bir bağışıklık tepkisi oluşturmayı amaçlar. Enfeksiyöz hastalıklara yönelik aşılarda en büyük zorluk aşıda hedeflene antijenin veya epitopların doğal özelliklerinden kaynaklanır. Bazı durumlarda, doğal enfeksiyondan kaynaklanan immündominant epitoplar nötralizasyon mekanizmasında korunmuş olabilir. Enfeksiyöz olmayan hastalıklarda hedeflenen antijen bireyin kendi antijeni olarak, bağışıklık sisteminin «kendi» antijenlerine verilen yanıtları baskıladığı için ek bir komplikasyon sağlar. Nanoteknoloji tabanlı yaklaşımlar da COVID-19 mRNA aşılarının geliştirilmesi önemli rol oynamıştır, ancak mRNA aşılarının SARS-CoV-2›ye karşı uzun veya kısa süreli bağışıklık sağlayıp sağlamayacağı henüz belli değildir. Ayrıca, aşının saklanması, depolanması ve sevkiyatında çok düşük sıcaklıklı dondurucuların gereksinimi, lipid nanopartikül formülasyonlarının termostabilitesinin olmaması, kırsal bölgelere aşının ulaşımını zorlaştırır. Viral vektör aşıları, 4 °C'ye kadar daha yüksek sıcaklıklarda saklanabildikleri için uzak bölgelerde aşılama için daha uygun olabilir (26).

Otoimmün hastalıklar ve kanserler gibi bulaşıcı olmayan patofizyolojik durumlar için de aşılar geliştirilmektedir (28). Bu aşıların üretilmesi zordur, çünkü moleküler nedenler ve antijenler genellikle bireysel hastaya özgüdür. Enfeksiyöz olmayan aşılarda kişiye özel aşılar geliştirmenin önünde önemli engeller vardır. Özelleştirilmiş aşılama hedefleri bulmak için bireylerden yoğun genetik ve proteomik veri gereksinimine ihtiyaç vardır. Bu aşıların yüksek maliyeti ve lojistiğinin zor olması diğer bir engeldir. Bu engellere rağmen, kişiye

özel aşıların potansiyel faydaları, bunu ters aşılamada kritik bir araştırma alanı haline getirmektedir. Ayrıca tüm ekzom veya RNA dizileme gibi biyoteknoloji yöntemlerindeki gelişmeler, özel aşıların oluşturulması için hastaya özgü antijenlerin izolasyonuna izin verebilir (3).

Ters aşılama stratejisiyle üretilen protein temelli aşılar, geniş spektrumlu aşıların üretimine izin veren, farklı patojenlere uyarlanabilmesi yönünden avantajlıdırlar. Ayrıca, özellikle enfeksiyonlara yakalanma riski yüksek olan kişiler için faydalı olabilecek özel aşılar için kullanılma potansiyeline sahiptir. Ters aşılama kullanılarak kişiselleştirilmiş aşıların geliştirilmesiyle ilgili hala zorluklar olsa da, potansiyel faydalar bunu aşı bilimi alanında önemli bir araştırma alanı haline getirmektedir (7).

Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yollarını aktive ederek bunlara yanıt veren doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri olan toll-like reseptörlerin (TLR) keşfedilmesi aşı formülasyonlarını da etkiledi. Her TLR'nin kendine özgü doku lokalizasyonu ve aşağı akış gen sinyal yolları vardır. TLR agonistleri, sinerjik veya modülatör etkilere sahip kombinasyon adjuvanları oluşturmak için diğer TLR veya alternatif adjuvanlarla birleştirilebilir. Doğal olarak oluşan ve sentetik TLR agonistleri, aşı yanıtlarını geliştirmek ve modüle etmek için endojen immün sinyal yollarından yararlanabilir ve böylece onları aşı adjuvanları olarak kullanılabilir (30). TLR'lerin aktivasyonu, aşılar tarafından üretilen bağışıklık tepkisinin türünü modüle edebilir. Hindistan'da üretilen CoVaxin aşısı (BBV152), TLR 7/8 agonisti molekülü ile geliştirilmiş, tam virion β-propiolaktonla inaktive edilmiş bir SARS-CoV-2 aşısıdır. BBV152'nin güvenliği ve immünojenitesi test edildiğinde aşının genel etkinliği semptomatik vakalarda yüzde 78, ciddi vakalarda ise yüzde 100 olarak bulundu. Ayrıca 2 ila 8°C arasındaki buzdolabı sıcaklığında da saklanabilmesi mRNA aşılarına göre daha avantajlı olarak gösterildi (31).

Altın nano partiküller (AuNP) radyasyon tedavisinde, kanser hücresi öldürmede, hücre ve proteinleri işaretlemede hedef hücrelerde etkili bulunmuştur (32). Farelerde ve tavşanlarda bağışıklığı değerlendirmek için bulaşıcı gastroenterit virüsü (TGEV) adı verilen bir tür koronavirüs ile konjuge AuNP'ler kullanıldı (33). Sonuçlar, TGEV'e karşı bağışıklamanın, antikor titresini önemli ölçüde artırarak, IFN-γ konsantrasyonunu artırarak, T hücrelerinin on kat genişlemesini ve makrofaj solunum aktivitesini artırarak gerçekleştirildiğini gösterdi. SARS-CoV ile enfekte farelerde yapılan bir çalışmada, rekombinant S proteinli AuNP'ler ve TLR agonistleri değerlendirildi. AuNPs adjuvanlı S protein aşısının bir IgG bağışıklık tepkisini indüklemede çok etkili olduğu vurgulandı (34).

Polimerik moleküller tekrarlayan ve uzun birimlerden oluşur ve özellikleri nedeniyle birçok alanda kullanılır. Polimerler, bağışıklık tepkisini, güvenliğini ve etkinliğini artırmak için aşıların performansını iyileştirmek için dağıtım sistemleri ve adjuvanlar olarak kullanılır. Ayrıca, aşının invivo olarak hızlı bozulmasına karşı bir bariyer oluşturur. Boyut, şekil ve yüzey yükü, yüklenen bileşiğin salınımını kontrol etmede önemli bir rol oynar (35). Lipid bazlı nanopartiküller, formülasyonlarına bağlı olarak çeşitli özellikleri vardır. Bu nanopartiküller arasında lipozomlar, niozomlar, katı lipid nanopartikülleri ve nanoyapılı lipid taşıyıcıları bulunur. Lipid nanomalzemeler, nükleik asit aşılarını hedef dokulara iletmek için kullanılan taşıyıcılardır. Bu nanomalzemeler kanser tedavisinde gen terapisinde ve mRNA bazlı aşılarda kullanılmaktadır. Nanoyapılı lipid taşıyıcıları mRNA bazlı aşıların vektörleri olarak kullanılan ve hücre için daha az toksik etkiye sahiptir (36).

7.Sonuç

Moleküler biyoloji ve gen mühendisliğindeki gelişmeler, yeni malzemelerin keşfi, metodolojideki güncellenmeler biyoteknolojik aşıların dizaynında yeni stratejilerin potansiyelini arttırmaktadır. Hedeflenen etkin ve güçlü bağışıklığın daha güvenli aşılarla yapılması ileriye yönelik hedefler arasındadır. Biyoteknolojik aşılar kontrollü yapıları ve hücre hedefli olma özellikleri nedeniyle son yıllarda daha güvenli aşılar olarak tercih edilmektedirler. Enfeksiyon hastalıklarla mücadele yanı sıra kişiye özel dizayn edilebile özellikleri, bu aşıları kanser başta olmak üzere insan ve hayvan sağlığında ciddi tıbbi sorunlar yaratan hastalıklara karşı umut vaat etmektedir.

Kaynakça

1.Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. Immunity, 2010; 33: 530–541.

2.Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1511–1520.

3. Giese M. Introduction of Molecular Vaccinology, Springer. 2016, DOI 10.1007/978-3-319-25832-4

4. Hansson M, Nygren PAK, Stahl S. Design and production of recombinant subunit vaccines. Biotechnol.Appl. Biochem. 2000; 32: 95–107.

5. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, Long CA, Seder RA. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. Cell Host Microbe, 2018; 24: 43–56.

6. Dame JB, Williams JL, McCutchan TF ve ark. Structure of the Gene Encoding the Immunodominant Surface Antigen on the Sporozoite of the Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum. Science, 1984; 225: 593–599.

7. Ashfield R, Oli AN, Esimone C, Anagu LO. Vaccinology and Methods in Vaccine Research, 2022, Springer, UK.

8. de Pinho Favaro MT, Atienza-Garriga J, Martínez-Torró C, Parladé E, Vázquez E, Corchero JL, Ferrer-Miralles N, Villaverde A. Recombinant vaccines in 2022: a perspective from the cell factory. Microb Cell Fact. 2022; 5;21(1):203.

9. Ho JK, Jeevan-Raj B, Netter HJ, Hepatitis B. Virus (HBV) subviral particles as protective vaccines and vaccine platforms. Viruses, 2010;12(2): 126.

10. Baehner F, Bogaerts H, Goodwin R. Vaccines against norovirus: State of the art trials in children and adults. Clin. Microbiol. Infect. 2016; N22((Suppl. 5)): 136–139.

11. Naskalska A, Dabrowska A, Nowak P. ve ark. Novel coronavirus-like particles targeting cells lining the respiratory tract. PLoS One. 2018;13(9):e0203489.

12. Smith MT, Hawes AK, Bundy BC. Reengineering viruses and virus-like particles through chemical functionalization strategies. Curr Opin Biotechnol. 2013; 24:620–626.

13. Brune KD, Leneghan DB, Brian IJ ve ark. Plug-and-Display: decoration of Virus-Like Particles via isopeptide bonds for modular immunization. Sci Rep. 2016; 6:19234.

14. Tan TK, Rijal P, Rahikainen R ve ark. A COVID-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses. Nat Commun. 2021;12:542.

15. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN ve ark. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 385:1172–1183.

16. Callaway E, Mallapaty S. Novavax offers first evidence that COVID vaccines protect people against variants. *Nature.* 2021; 590:17.

17. Setyo Utomo DI, Suhaimi H, Muhammad Azami NA ve ark. An Overview of Recent Developments in the Application of Antigen Displaying Vaccine Platforms: Hints for Future SARS-CoV-2 VLP Vaccines. *Vaccines* 2023; *11*, 1506.

18. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design. ACS Nano., 2020;14(10): 12522 12537.

19. Jones RG, Liu Y, Rigsby P, Sesardic D. An improved method for development of toxoid vaccines and antitoxins. Journal of Immunological Methods, 2008; 337(1): 42- 48.

20. Marzi A, Ebihara H, Callison J ve ark. Vesicular stomatitis virus-based Ebola vaccines with improved cross-protective efficacy. The Journal of Infectious Diseases, 2011; 204(Suppl. 3), 1066 -1074.

21.Choi MJ, Cossaboom CM, Whitesell AN ve ark. Use of Ebola Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2021 Jan 8;70(1):1-12.

22. Porter KR, Raviprakash K. DNA vaccine delivery and improved immunogenicity. Current Issues in Molecular Biology, 2017; 22: 129-138.

23. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines-how far from clinical use? International Journal of Molecular Sciences., 2018; 19(11): 3605.

24. Weiner DB. DNA vaccines: Crossing a line in the sand. Introduction to special issue. Vaccine, 2008; 26(40): 5073- 5074.

25. Levine MM, Sztein MB. Vaccine development strategies for improving immunization: The role of modern immunology. Nat. Immunol. 2004; 5: 460.

26. Nascimento IP, Leite LC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. Braz J Med Biol Res. 2012;45(12):1102-11.

27. Zheng Y, Zhong Z. Roadmap to next-generation cancer vaccines. J Control Release. 2022; 347:308-313.

28. Perri S, Greer CE, Thudium K ve ark. An alphavirus replicon particle chimera derived from Venezuelan equine encephalitis and sindbis viruses is a potent gene-based vaccine delivery vector. J. Virol. 2003; 77: 10394–10403.

29. Charlton Hume HK, Lua LHL. Platform technologies for modern vaccine manufacturing. Vaccine. 2017; 35: 4480–4485.

30. Madan-Lala R, Pradhan P, Roy K. Combinatorial delivery of dual and triple TLR agonists via polymeric pathogen-like particles synergistically enhances innate and adaptive immune responses. Sci Rep 2017; 7:1 –11.

31. Kaur A, Baldwin J, Brar D, Salunke DB, Petrovsky N. Toll-like receptor (TLR) agonists as a driving force behind next-generation vaccine adjuvants and cancer therapeutics. Curr Opin Chem Biol. 2022;70:102172.

32. Khan A, Rashid R, Murtaza G, Zahra A. Gold nanoparti- cles: synthesis and applications in drug delivery. Trop J Pharm Res, 2014; 13:1169–1177

33. Staroverov SA, Vidyasheva IV, Gabalov KP, Vasilenko OA, Laskavyi VN, Dykman LA. Immunostimulatory effect of gold nanoparticles conjugated with transmissible gastroenteritis virus. Bull Exp Biol Med. 2011;151(4):436-9.

34. Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S ve ark. Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. Microbiol Immunol. 2020; 64(1): 33-51.

35. Han J, Zhao D, Li D, Wang X, Jin Z, Zhao K. Polymer-Based Nanomaterials and Applications for Vaccines and Drugs. Polymers (Basel). 2018; 2:10(1):31.

36. Samaridou E, Heyes J, Lutwyche P. Lipid nanoparticles for nucleic acid delivery: current perspectives. Adv Drug Del Rev , 2020; 154:37–63

BÖLÜM XIV

VİRAL ENFEKSİYONLARDA REZERVUAR KONAKÇILARIN ARTAN ÖNEMİ: HANTAVİRUS VE LYMPHOCYTIC CHORIOMENINGITIS VİRUS ENFEKSİYONU

Increasing Importance of Reservoir Hosts in Viral Infections: Hantavirus and Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection

Mehmet Özkan TİMURKAN[1]* & Esin GÜVEN[2] & Seyda CENGİZ[3] & Hakan AYDIN[4] & Rıdvan KİRMAN[5] & Hamza AVCIOĞLU[6]

[1](Prof. Dr.), Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Yakutiye, Erzurum, Turkey
E-mail: motimurkan@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0002-0458-7887

[2](Prof. Dr.), Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Parasitology, Yakutiye, Erzurum, Turkey
E-mail: esinguven@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0001-7067-8819

[3](Doç. Dr.), Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Milas, Muğla, Turkey
E-mail: seliberia@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-1273-2941

[4](Doç. Dr.), Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Yakutiye, Erzurum, Turkey
E-mail: hakanayd@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0003-3195-1805

[5](Dr. Öğr. Üyesi), Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Parasitology, Yakutiye, Erzurum, Turkey
E-mail: ridvan.kirman@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5437-089X

[6](Prof. Dr.), Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Parasitology, Yakutiye, Erzurum, Turkey
E-mail: havcioglu@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0003-0942-252

*Corresponding author: Mehmet Ozkan Timurkan

1. Giriş

Hayvanlardan insanlara (zoonotik enfeksiyonlar) bulaşan enfeksiyöz ajanlar, dünya çapında yeni patojen (novel pathogen) salgınlarının çoğunu oluşturmaktadır (1-3). Her yıl zoonotik ajanlar yüzünden 1 milyardan fazla insan enfeksiyonu oluşmaktadır. Bu tür hastalıklara sebep olan patojenleri taşıyan rezervuar (taşıyıcı) hayvanların belirlenmesi bir halk sağlığı önceliğidir (4). Şimdiye kadar, salgınların araştırılması geniş bir konakçı yelpazesini hedef alan sörvey çalışmaları ile yapılmıştır (5). Ancak zoonotik hastalıkların yayılmasına predispozisyon oluşturan insan faaliyetleri (çevreye yayılım, doğaya giriş, hayvanların ortamlarına geçiş vb.) hızlanmaya devam ettiğinden (4, 6) gelecekte daha farklı veya hiç görünmemiş yeni (emerging) hastalıkların görünmesine zemin hazırlamış olacaktır (7, 8). Ayrıca küreselleşme, çevresel ve antropojenik değişiklikler, zoonotik hastalıkların yayılması ve ortaya çıkması için geniş fırsatlar sunmaktadır (1,9,10). Zoonoz terimi ilk olarak 19. yüzyılın ikinci yarısında, bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasında insan ve hayvan ilişkisine dikkat çeken Rudolf Virchow tarafından türetilmiştir (11). Bugün, insanlardaki tüm bulaşıcı hastalıkların yarısından fazlasının zoonotik olduğunu ve bunların çoğunun RNA viruslarının sebep olduğu hastalıklar olduğu ve yaban hayattan insanlara türler arası aktarım yoluyla geçtiği bildirilmiştir (2,3,12,13). Şu anda insan hastalıklarına neden olan 224'ten fazla RNA virusu bildirilmiş ve bunların %88'i zoonotik niteliktedir (14,15).

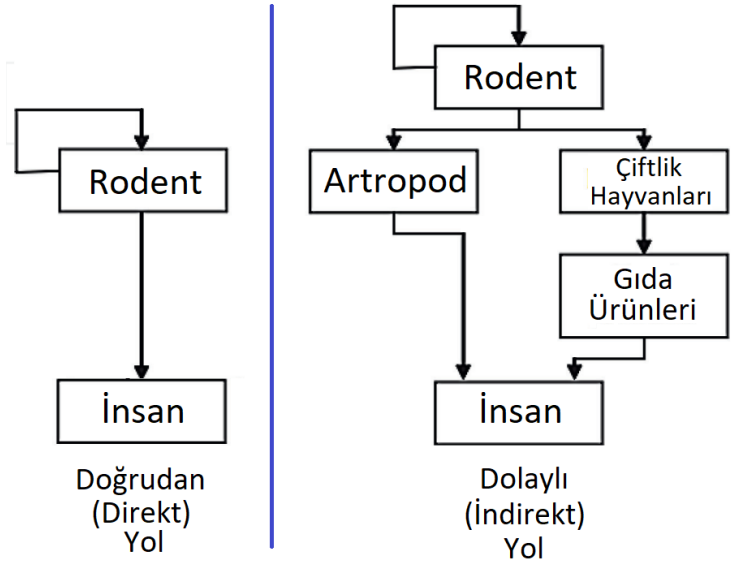
"Rodent" terimi Latince "kemirmek" anlamına gelen "rodere" kelimesinden türemiştir. Kemirgenler (Mammalia; Rodentia), memelilerin en büyük ve çeşitlendirilmiş gruplarından biridir ve her iki çenede sürekli büyüyen bir çift

kesici dişten oluşan kendine özgü dişlenme ile karakterize edilirler. Rodentler 33 farklı familyadan oluşan ve 2277 türle küresel memeli biyoçeşitliliğinin %42'sinden fazlasını oluştururlar. Yaşayan kemirgenlerin çoğu sıcaklığa karşı hassastır ve kompakt bir gövdeye sahiptir. Antarktika ve bazı izole adalar hariç, tropik bölgelerden kutup bölgelerine, deniz seviyesinden yüksek dağ iklimine kadar dünyanın her bölgesinde bulunurlar. Her ne kadar bu çalışmada hastalık taşıyıcı rolüyle değinilecek olsa da, rodentler ekosistemde toprağı kazma ve karıştırma, biyotik iyileşmeyi kolaylaştırma, böcek kontrolü, tohum ve sporların dağıtılması, vejetatif süksesyon, tozlaşma ve besin döngüsünün düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli yararlı roller üstlenirler (16,17).

Tabiki rodentlerin yararları kadar zararlarının olduğu bir gerçektir. Ekosistemdeki çeşitli yararlı rollere rağmen, kemirgenlerin ekili alanların zararlıları olma rolleri nedeniyle pek çok zarara yol açtıkları bildirilmektedir. Yeni çıkan mahsullere ve depolanan tahıllara büyük zarar verirler. Dünyadaki tahıl mahsullerinin yaklaşık %1'i her yıl kemirgenler tarafından yok edilmektedir. Ayrıca kemirgenler zoonotik hastalıkların önemli rezervuarlarıdır. Bulaşıcı hastalıkların taşıyıcısı ve birçok hastalık yapıcı ajanın direkt konağı rolündedir. Ayrıca çoğu zaman tahıllarla beslenerek, gıda kaynaklarını bozarak ve bulaşıcı patojenleri insanlara aktararak önemli ekonomik kayıplara neden olurlar. Kemirgenler, diğer memeli türlerinden çok daha fazla sayıda zoonotik patojene ev sahipliği yapar ve yarasalar ve diğer primatlarla birlikte, zoonotik virusların çoğunluğuna konaklık yapar (18).

Rodentler küresel olarak bulaşıcı hastalıkların en önemli konakçıları arasındadır. Kemirgenlerin en az 60 zoonotik hastalığın rezervuarı olduğu bilinmektedir. Zoonotik ve vektör kaynaklı (vector-borne yada rodent-borne) hastalıkların ara konakçısı olması yanı sıra son konakçı olarak da görev yapabilirler (19,20). Kemirgenlerden kaynaklanan zoonotik hastalıklar, doğrudan veya dolaylı olarak bulaşan hastalıklar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir.

- Birinci kategori, kemirgenlerin vücut ekskret ve sekretlerinden bulunan hastalık etkenlerinin ağızdan alınması veya solunması yoluyla doğrudan (direkt) bulaşan zoonotik hastalıkları içerirken,
- İkinci kategoride insanlar, kemirgenlerle kontamine olmuş su veya idrarla ve kemirgenleri yiyecek olarak tüketme yoluyla (indirekt) enfekte olur.



Şekil 1. Rodentler aracılığıyla patojenlerin iki farklı iletim yolu (18).

Kemirgenler ayrıca artropod (artropod-borne/arbo) vektörler tarafından taşınan hastalık etkenlerini çoğaltabilir ve aktarabilir. Ayrıca, çiftlik hayvanları tarafından kazara yenen kemirgenler, eğer hayvancılık ürünleri tüketimden önce uygun şekilde işlenmemişse, hastalıkların insanlara bulaşmasına aracılık edebilir (19,20).

Son yıllarda rodent popülasyonundaki artış ve evlere dahi pet hayvanı olarak rodentlerin girmesi insan-sıçan etkileşimi olasılığını arttırmaktadır. Bu durum çeşitli ölümcül-bulaşıcı hastalıkların riskini de artırmıştır (21). Rodentler çok önemli rezervuarlardır ve çeşitli viral, bakteriyel ve paraziter hastalık etkenlerin taşınmasından ve çevreye saçılmasından sorumludurlar (örneğin veba, leptospirosis, leishmaniasis, salmonelloz ve viral hemorajik ateşler) (22). Son yıllarda iklim değişikliği ve insanların yerleşimlerindeki (kentten köye veya köyden kente yer değişikliği gibi) değişiklikler nedeniyle kemirgenlerle yakın temasın daha fazla olduğu, dolayısıyla rodent kaynaklı hastalıklara daha fazla maruz kalındığı gözlemlenmiştir. İnsanların rodentlere doğrudan maruz kaldığı yerlerde salgınların arttığı bildirilmiştir.

Rodent kaynaklı birçok viral enfeksiyon bildirilmiştir. Bu enfeksiyonların bazılar horajik ateşi hastalıklar iken bazıları sinir sitemi ve beyni hedef doku seçerek ensefalitis yapmaktadır. Bu çalışmalar bir tablo olarak Tablo 1'de sunulmuştur (23).

Tablo 1. Kemirgenler tarafından bulaşabilecek viral patojenlere ve bunların sonuçlarına genel bakış (Meerburg ve ark. (2009)'nın yaptığı çalışmadan alınıp, revize edilmiştir (23).

Hastalık	Ajan	Taşıyıcı/ Rezervuar	Popülasyon riski	Hastalığa yakalanma olasılığı	Ciddiyet	
					İnsan sağlığı	Ekonomi
Hantavirus / pulmoner sendrom	Bunyaviridae	Taşıyıcı	2	1	3	1
Hantavirus / renal sendrom	Bunyaviridae	Taşıyıcı	2	2	2	2
Lymphocytic Chorio meningitis virus	Arenaviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Crimean-Congo hemorrhagic fever	Bunyaviridae	Rezervuar	1	1	3	1
Borna disease	Bornaviridae	Rezervuar	1	1	1	2
Tick-borne encephalitis	Flaviviridae	Rezervuar	2	1	3	1
Rabies	Rhabdoviridae	Rezervuar	3	1	3	1
Omsk hemorrhagic fever	Flaviviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Kyasanur Forest Disease	Flaviviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Powassan encephalitis	Flaviviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Lassa Fever	Arenaviridae	Taşıyıcı	2	2	3	2
Colorado Tick Fever	Reoviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Venezuelan equine encephalitis	Togaviridae	Rezervuar	2	2	2	2
Western equine encephalitis	Togaviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Hepatitis E	Caliciviridae	Rezervuar	1	1	1	1
Cowpox	Poxviridae	Rezervuar/ Taşıyıcı	1	1	1	1

Rezervuar: Kemirgenler hastalığa neden olan organizmaları barındırır ve dolayısıyla hastalık salgınlarının potansiyel kaynağı olarak hizmet eder, ancak her zaman bir vektör (kene, kum sineği vb.)

Taşıyıcı: Bir hastalığın semptomlarını hiç göstermeyen veya sınırlı olan, ancak hastalığa neden olan ajanı barındıran ve onu doğrudan insanlara geçirebilen kemirgen.

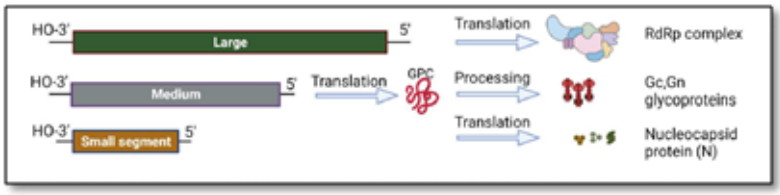
Popülasyon riski: Lokal = 1, Bölgesel = 2, İkiden fazla kıta = 3

Hastalığa yakalanma olasılığı: Hastalığa yakalanma şansı (sadece kemirgenler yoluyla değil, tüm yollar): küçük şans = 1, orta şans = 2, yüksek şans = 3

Ciddiyet/İnsan sağlığı: Tedavi olmadan ölüm oranı <%5=1, %5 ile %10 = 2, >%10 = 3. Ölüm yok = 0.

Ciddiyet/Ekonomi: Diğer kayıplarla birlikte hastalık oranı açısından kayıplar (örn. hayvan verimliliğinde): küçük kayıplar=1, orta kayıplar = 2, büyük kayıplar = 3.

Hantaviruslar; 2016 öncesinde Bunyaviridae ailesinde rodent-borne bir patojen olarak hantavirus cinsi içinde yer almaktaydı. Ancak 2016 sonrası yapılan taksonomik sınıflandırmada *Bunyavirales* takımında ayrı bir aile olarak *Hantaviridae* ailesi içinde sınıflandırıldı (24). Hantaan virus (HTNV), 1978'de bildirilen ilk Hantavirus idi ve o zamandan bu yana 21'den fazla üyesi tespit edildi. Hantavirus, büyük (large, L), orta (medium, M) ve küçük (small, S) olmak üzere üç bölümden oluşan segmentli bir genoma (Şekil 2) sahip, zarflı, kübik simetrili ve negatif anlamlı RNA viruslarıdır. Genomik replikasyon için gerekli olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp), L segmenti tarafından kodlanır; glikoproteinler ve nükleokapsid proteini sırasıyla M segmenti ve S segmenti tarafından kodlanır (25).



Şekil 2. Hantavirus genomik yapısı ve segmentlerin kodladığı proteinler (Şekil AL-Eitan ve ark. (2022)'nın yaptığı çalışmadan alınmıştır (26).

Her yıl, iki önemli insan hastalığına ilişkin 150.000-200.000 yeni vaka bildirilmektedir. Bunlar arasında

- Hantavirus Kardiyopulmoner Sendromu (Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome / HCPS) ve
- Hemorajik Ateş Böbrek Sendromu (Haemorrhagic Fever Renal Syndrome / HFRS) yer alır.

HCPS, ateş, baş ağrısı ve miyalji gibi 5 güne kadar süren genel semptomlarla karakterize prodrom bir faz ile başlar. Hantavirus kardiyopulmoner sendromlu hastalarda ikinci faz (kardiyopulmoner faz) her zaman görülmez; ancak 8-24 saat içinde başlayan bu aşamada hastalar kardiyopulmoner yetmezlik, öksürük, dispne, hipoksi, pulmoner zayıflık ve solunum problemleri yaşarlar. Ayrıca hastalık ilerledikçe ve miyokard fonksiyon bozukluğu, florid kardiyojenik şok ve kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Öte yandan tipik bir HFRS›nin beş aşaması vardır: ateş safhası, hipotansif, oligürik, diüretik ve iyileşme dönemi. Hastalığın beş evresi sırasında hastalar

ateş, baş ağrısı, kanama, trombositopeni, endokrinolojik bulgular, hipotansiyon ve sıvı tutulumu gibi çok çeşitli klinik semptomlarla karşılaşabilirler. HFRS'li bir hastada sıklıkla görülen böbrek hasarı nedeniyle hastalığın oligürik döneminde ölüm meydana gelebilir. Etkili bir antiviral ilaç mevcut veya onaylanmış değildir; viral riskin önlenmesi şu anda Kore ve Çin'de onaylanmış inaktif aşılara bağlıdır. Ayrıca hantavirüslere karşı umut verici ve güvenli DNA aşıları geliştirilmekte ve test edilmektedir (27, 28).

Hantavirus bulaşmasında kemirgen dışkısının aerosol olarak veya enfekte kemirgenlerin tükürüğünün ve idrarının solunması, ayrıca kemirgenler arasındaki yiyecek paylaşımı, ısırma ve tımarlama gibi temaslar hantavirus bulaşmasının baskın yollarıdır. Hantavirus enfeksiyonunda indirekt bulaşma, kontamine bir ortamda, virusun uzun süreli hayatta kalmasına atfedilmiştir (29).

Hantavirusların epidemiyolojisi Avrupa ve ABD'de iyi tanımlanmış olmasına rağmen Ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Doğu için hala belirsizdir. Türkiye'de, 2009 yılında Zonguldak ve Bartın illerinde indirekt immunfloresan ve immunoblotlama analizleri kullanılarak Puumala virusun neden olduğu 2 ölüm ve 12 HFRS vakasının doğrulandığı bir hantavirus salgını yaşamıştır. Daha sonraki yıllarda Karadeniz'in Ordu, Giresun gibi illeri ve Marmara Bölgesinde sporadik vakalar ortaya çıkmıştır. Türkiye'de yapılan bir araştırmada Karadeniz bölgesinden alınan 626 örnekte 65 hantavirus IgG pozitifliği rapor edilmiştir. Bu örneklerden 20'sinin Dobrava virus ve Puumala virus olduğu doğrulanmıştır. İstanbul'da 2010 yılında, yoğun bakım ünitesine kabul edildikten iki gün sonra, DOBV ile enfekte olduğu doğrulanan 22 yaşındaki bir erkekte bir ölüm bildirilmiş ve dobrava IgM pozitifliği saptanmıştır (30-33).

Doğada, ortohantavirus konakçıları *Arvicolinae, Murinae, Neotominae ve Sigmodontinae* alt familyalarına ait kemirgenlerdir ve bunyaviruslar arasında benzersiz bir iletim yolu oluşturan kemirgen konakçılarının virus içeren aerosol haline getirilmiş dışkıları yoluyla yayılır (34). Şu anda 40›tan fazla ortohantavirus türü tanımlanmış olup bunların 20›si insan hastalıklarıyla ilişkilidir (35). HFRS ile ilişkili ortohantaviruslar arasında, Avrupa'daki Dobrava-Belgrad virüsü (DOBV) ve Asya'daki Hantaan virusu, %3-12'lik ortalama ölüm oranlarıyla ciddi HFRS formlarından sorumludur. Avrupa'da Puumala virusu (PUUV) ve Saaremaa virusuda HFRS'nin daha hafif formlarıyla ilişkilidir (36). HCPS'ye esas olarak Sin Nombre ve Andes virusu gibi Yeni Dünya ortohantavirusları neden olur ve %40 civarında daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (37). Yeni veya değişken virusların, çeşitli vakalarda tanımlanmasıyla, hanyaviruslar insan sağlığı üzerinde artan etkisi olan yeni ortaya çıkan patojenler olarak kabul

edilmektedir. Anadolu'da insan vakalarının yanı sıra, DOBV ve PUUV'un Anadolu ve Trakya'da farklı kemirgen türlerini enfekte ettiği bildirilmiştir (38). Ancak detaylı bilgiler ülkemizin çeşitli bölgelerinde virüs dağılımı yönünden eksik bilgiler bulunmaktadır. Çünkü Anadolu faunasında daha önce çeşitli ortohantaviruslar için rezervuar olduğu belgelenen birçok kemirgen türü tespit edilmiştir (38). Polat ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada TULV (tula hantavirus) dolaşımının ve bunun Anadolu'daki potansiyel rezervuarının ilk kez belgelenmesini vurgulamaktadırlar (39).

Lenfositik koryomenenjit virusu (Lymphocytic choriomeningitis virus / LCMV), 1933 yılında Armstrong ve Lillie tarafından St. Louis ensefaliti salgını (St. Louis, Missouri, ABD) sırasında tespit edilen meningoensefalitli bir hastanın beyin omurilik sıvısından izole edilmiştir. 1935 yılında Traub, ev farelerini (Mus musculus) virusun doğal rezervuar konağı olarak tanımlamıştır. LCMV Amerika, Afrika, Asya ve Avrupa'daki fareler arasında yaygın olmasına rağmen, son yıllarda insanlarda klinik vakalar nadiren kaydedilmektedir (41).

LCMV, Arenaviridae familyasında Mammarenavirus cinsi içinde bulunur. Virus zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli bir RNA virusudur. Virusunçapı 110 ile 130 nm arasındadır. Virus elektron mikroskobunda içinde ribozomlara benzeyen kumlu görünen granüller sergiler bu yüzden bu viruslara latince arena (kum) adı verilmiştir. Helikal nükleokapsid, dört viral proteini kodlayan iki ambisens RNA segmentinden (S ve L) oluşan bir RNA genomu içerir: Bunlar nükleoprotein (NP), zarf öncüsü glikoprotein (GPC/ envelope precursor glycoprotein) ki bu protein iki alt birime (GP1 ve GP2) bölünmüştür, matris çinko bağlayıcı (Z) protein ve büyük (L) protein olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'dır. NP, hem transkripsiyon hem de replikasyon için gerekli olan arenaviral ana yapısal proteindir. GP1'deki antijenler virüs nötralizasyonunda rol oynar (42). LCMV'nin doğal kemirgen konakçısı ve rezervuarı yaygın ev fareleridir (M. musculus, Mus domesticus). Gebelik sırasında enfekte olan fareler, bağışıklık tepkisi oluşturamaz ve kronik, asemptomatik, yaşam boyu enfeksiyon geliştirerek burun salgıları, tükürük, süt, genital akıntılar, idrar ve dışkı yoluyla büyük miktarda virusun yayılmasına neden olur. İnsan enfeksiyonları, kemirgen dışkısıyla kontamine olmuş aerosollere mukozal maruz kalma, kemirgenlerle doğrudan temas veya kemirgen ısırıkları yoluyla meydana gelir (43).

Epidemiyolojik çalışmalar, hem kentsel hem de kırsal ortamlardaki bazı bölgelerde yabani farelerin önemli oranda LCMV ile enfekte olduğunu

göstermiştir. Rodentler üzerinde Uzakdoğu'da Çin'de (44), Amerika kıtasında Arjantin'de (45), Avrupa kıtasında İtalya (46) ve İspanya'da (47) yapılan çalışmalar vardır. Ülkemizde ise sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Ülkenin 2004 yılında batı ve kızey-batı bölgesinde yapılan çalışmada LCMV antikorları rodentlerde %2.4 oranında tespit edilmiştir (48).

Çeşitli coğrafi ve zamansal kaynaklardan toplanan LCMV suşlarının filogenetik analizleri, bu virusun oldukça çeşitlilik gösterdiğini bildirmiştir. S segmentinin filogenetik analizinde dört ana soya (lineage) ayrıldığı görülmüştür. LCMV suşlarının çoğu, soy III'ün tek üyesi olan 1984'te Georgia'dan izole edilen virus haricinde, tüm ABD suşlarını içeren soy I içerisinde kümelenmiştir. Lineage I, klasik laboratuvar Armstrong ve WE suşlarının yanı sıra Fransa, Almanya ve Slovakya'dan gelen suşları içerir. Lineage II'nin yalnızca Avrupa'dan gelen virusları içerdiği bildirilmiştir. Lineage IV ise, İspanya'da doğa yakalanan ağaç farelerinden izole edilen virusları içerir (49).

Bu kitap bölümü, ihmal edilmiş kemirgen kaynaklı viral bir zoonozlar olan Hantavirus ve LCMV enfeksiyonunun epidemiyolojisi, moleküler özellikleri ve moleküler epidemiyolojisi ile bölgemizde yaptığımız araştırma içersinde tarla farelerinde bu iki viral etkenin araştırılmasını hedeflemiştir.

2. Materyal ve Metod

In this survey for rodent-borne hantaviruses, 498 small rodents representing different genera were trapped in Turkey (Erzurum city and all districts in and around) from May-2016 to Oct-2016 and screened for hantavirus RNA by reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) (Table 1). A previously-reported generic nested orthohantavirus reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay was employed for virus screening (Klempa et al., 2006). The assay targets a 390-base pair (bp) sequence in the orthohantavirus L segment, encoding the RNA dependent RNA polymerase. PCR products were visualized by electrophoresis on 1.5% agarose gels.

Kemirgen kaynaklı hantaviruslar ve LCMV için yapılan bu araştırmada, farklı cinsleri temsil eden 498 küçük kemirgen Mayıs-2016›dan Ekim-2016›ya kadar Türkiye›de (Erzurum ili ve çevresindeki tüm ilçeler) yakalanmış ve revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile LCMV ve hantavirus RNA'sı açısından taranmıştır (Tablo 2). Virüs taraması için daha önce bildirilen jenerik bir nested ortohantavirus revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılmıştır (50). Hantavirus PCR'ı ortohantavirus

L segmentinde RNA bağımlı RNA polimerazı kodlayan 390 baz çiftlik (bp) bir diziyi hedeflemektedir. LCMV için virusun RdRp ve S segmentini hedef alan 2 farklı primer kullanılmıştır (51, 52). PCR ürünleri %1,5 agaroz jelde elektroforez ile incelenmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen kemirgen türleri, çalışma merkezleri ve istatistiksel veriler.

No	Merkez	Sayı (n)	Cinsiyet		Rodent Türü			
			Erkek	Dişi	Microtus	Mesocricetus	Apodemus	Crecidura
1	Askale	52	33	19	39	1	12	-
2	Aziziye	31	12	19	29	2	-	-
3	Çat	26	14	12	25	1	-	-
4	Hınıs	23	16	7	20	-	2	1
5	Horasan	14	3	11	14	-	-	-
6	İspir	29	21	8	26	-	3	-
7	Karayazı	22	20	2	21	-	1	-
8	Narman	30	26	4	24	-	6	-
9	Oltu	30	27	3	13	-	17	-
10	Palandöken	43	27	16	38	1	4	-
11	Pasinler	24	8	16	20	4	-	-
12	Pazaryolu	25	19	6	9	-	16	-
13	Tekman	38	25	13	37	1	-	-
14	Yakutiye	111	62	49	102	2	5	2
	Toplam	498	313	185	417	12	66	3

3. Bulgular

Kemirgenler morfolojik olarak Microtus spp., Apodemus spp., Crecidura spp., Mesocricetus spp. olarak teşhis edildi. Tüm kemirgenlerden alınan dokular (akciğer, karaciğer, dalak, böbrek) RT-PCR ile tarandı. Taranan dokuların 24/498'inde (%4,8) (tablo 3) Hantavirus için beklenen büyüklükte (390 bp) PCR ürünleri elde edildi. LCMV yönünde iki farklı primer kullanılarak yapılan PCR analizinde ise hiç pozitiflik tespit edilemedi. Coğrafi olarak; Araştırmanın yapıldığı Erzurum şehri 20 farklı ilçeden oluşmaktadır. 10 farklı ilçede pozitiflik tespit edilmiştir (Şekil 3).

Şekil 3. Hantavirus tespit edilen bölgelerin haritada gösterimi

Tablo 3. Pozitif tespit edilen kemirgenlerin bilgileri.

No	Merkez	Cinsiyet	Rodent Türü
1	Aziziye	Male	Microtus
2	Aziziye	Female	Microtus
3	Aziziye	Male	Microtus
4	Aziziye	Female	Microtus
5	Yakutiye	Female	Microtus
6	Yakutiye	Male	Microtus
7	Yakutiye	Male	Microtus
8	Yakutiye	Male	Microtus
9	Yakutiye	Male	Microtus
10	Yakutiye	Male	Microtus
11	Yakutiye	Male	Microtus
12	Aşkale	Female	Microtus
13	Aşkale	Female	Microtus
14	Aşkale	Male	Microtus
15	Aşkale	Female	Microtus
16	Horosan	Female	Microtus
17	Horosan	Female	Microtus
18	Horosan	Female	Microtus
19	Karayazı	Male	Microtus
20	Hınıs	Male	Microtus
21	Pazaryolu	Male	Microtus
22	Pasinler	Female	Microtus
23	Palandöken	Male	Microtus
24	Çat	Male	Microtus

4. Sonuç ve Tartışma

Sahadan toplanan kemirgen dokularında PCR yoluyla ortohantavirüs taraması sırasında, Microtus'un çeşitli dokularında kısmi TULV L segment dizilerini tespit ettik. İlk olarak Orta Rusya'nın Tula bölgesinde tanımlanan TULV'nin Avrasya'da yaygın olarak dağılmış bir ortohantavirüs olduğu gösterilmiştir ve aralarında Avusturya, Belçika, Çek Cumhuriyeti, Hırvatistan, Fransa, Almanya, Kazakistan, Polonya, Slovakya, İsviçre Sırbistan'ın da bulunduğu birçok ülkeden rapor edilmiştir (50, 53-57).

Bu çalışma bölgemizdeki ilk kapsamlı çalışmadır. Bu rapor, hantavirusun Türkiye›nin Doğu Anadolu›daki dolaşımına ve potansiyel rezervuarına ilişkin önemli bilgileri açıklamaktadır. Tespit edilen lokasyon incelendiğinde bu hastalıkta hastalığın Erzurum ilinin doğu ile batı arasında yayılım sergilediğini göstermektedir (Şekil 3). Sonuç olarak hantavirus ve LCMV halk sağlığı açısından önemli bir patojendir. Çalışmamızı yaptığımız bölge, hantavirusun rezervuarı olan kemirgenler için oldukça uygun olduğunu göstermektedir. Bu veriler hantavirusun bölgemizde risk oluşturduğunu ve gerekli önlemlerin alınması gerektiğini göstermektedir. Gelecek çalışmalarda LCMV ve Hantavirus'un alternatif konakçıları, hastalığın zoonotik yönleri ve bu bölgedeki kemirgen-insan temasının araştırılması gerekliliğini göstermiştir.

Teşekkür

Maddi destek sağlayan Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (BAP) Birimi'ne (Proje no: TSA-2018-6737) teşekkür ederiz.

Kaynakça

1. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2001; 356(1411):983–989.

2. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. Nature 2008; 451(7181):990–993.

3. Lloyd-Smith JO, George D, Pepin KM, Pitzer VE, Pulliam JR, Dobson AP, Grenfell BT. Epidemic dynamics at the human-animal interface. Science. 2009; 326(5958):1362–1367.

4. Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, Heymann DL. Ecology of zoonoses: Natural and unnatural histories. Lancet 2012; 380(9857):1936–1945.

5. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and re-emerging pathogens. Emerg Infect Dis. 2005; 11(12):1842–1847.

6. Woolhouse M, Gaunt E. Ecological origins of novel human pathogens. Crit Rev Microbiol. 2007; 33(4):231–242.

7. King DA, Peckham C, Waage JK, Brownlie J, Woolhouse MEJ. Epidemiology. Infectious diseases: Preparing for the future. Science. 2006; 313(5792):1392–1393.

8. Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M, Parrish CR, Carroll D, Karesh W B, Daszak P. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. Lancet 2012; 380(9857):1956–1965.

9. Childs JE, Richt JA, Mackenzie JS. Introduction: Conceptualizing and partitioning the emergence process of zoonotic viruses from wildlife to humans. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2007, 315, 1–31.

10. Dobson A, Foufopoulos J. Emerging infectious pathogens of wildlife. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2001; 356, 1001–1012.

11. Schultz, M. Photo Quiz. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14, 1480–1481.

12. Kreuder Johnson, C, Hitchens PL, Smiley Evans T, Goldstein T, Thomas K, Clements A, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh WB. Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. Sci. Rep. 2015; 5, 14830.

13. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrelio, C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. Nature 2017, 546:646–650.

14. Woolhouse MEJ, Adair K, Brierley L. RNA Viruses: A case study of the biology of emerging infectious diseases. Microbiol Spectr. 2013; 1(1):10-1128.

15. Woolhouse MEJ, Brierley L. Epidemiological characteristics of human-infective RNA viruses. Sci. Data 2018; 5:180017.

16. Kay EH, Hoekstra HE. Rodents. Current Biology. 2008;18(10):406-410

17. Khaghani R. The Economic and Health Impact of Rodent in Urban Zone and Harbors and Their Control Methods. Health Science Research. 2007;4:1071-1078.

18. Meerburg BG, Singleton GR, Kijlstra A. Rodent-borne diseases and their risks for public health. Critical Reviews in Microbiology. 2009; 35(3): 221-270.

19. Han BA, Kramer AM, Drake JM. Global patterns of zoonotic disease in mammals. Trends in Parasitology. 2016;32(7):565-577.

20. Dahmana H, Granjon L, Diagne C, Davoust B, Fenollar F, Mediannikov O. Rodents as hosts of pathogens and related zoonotic disease risk. Pathogens. 2020;9(3):202.

21. Meerburg B, Bonde M, Brom F, Endepols S, Jensen A, Leirs H, Lodal J, Singleton GR, Pelz HJ and Rodenburg T. Towards sustainable management of rodents in organic Animal husbandry. NJAS: Wageningen Journal of Life Sciences 2004;52:195-205

22. Mills JN, Johnson JM, Ksiazek TG, Ellis BA, Rollin PE, Yates TL, Mann MO, Johnson MR, Campbell ML and Miyashiro J. A survey of hantavirus

antibody in smallmammal populations in selected United States national parks. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1998; 58:525- 532.

23. Meerburg BG, Singleton GR, Kijlstra A. Rodent-borne diseases and their risks for public health. Critical reviews in microbiology, 2009;35(3), 221-270.

24. Gowen BB, Hickerson BT. Hemorrhagic fever of bunyavirus etiology: disease models and progress towards new therapies. J Microbiol. 2017;55(3):183-195.

25. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clin Microbiol Rev. 2010; 23(2):412-441.

26. AL-Eitan L, Alnemri M, Alkhawaldeh M, Mihyar A. Rodent-borne viruses in the region of Middle East. Reviews in Medical Virology. 2023; e2440.

27. D'Souza MH, Patel TR. Biodefense implications of new-world hantaviruses. Front Bioeng Biotechnol. 2020; 8:925.

28. Schmaljohn CS, Spik KW, Hooper JW. DNA vaccines for HFRS: laboratory and clinical studies. Virus Res. 2014; 187:91-96.

29. Forbes KM, Sironen T, Plyusnin A. Hantavirus maintenance and transmission in reservoir host populations. Current Opinion Virol. 2018; 28:1-6.

30. Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009. Euro Surveill Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles, European Communicable Disease Bulletin. 2009; 14(20):19214.

31. Uyar Y, Caglayik DY, Korukluoglu G, Carhan A, Ertek M, Cochez C. Investigation of hantavirus infections among Cchfv negative cases in the western Black Sea region of Turkey. Acta Med. 2014; 30:855.

32. Gozalan A, Kalaycioglu H, Uyar Y. Human puumala and dobrava hantavirus infections in the Black Sea region of Turkey: a cross-sectional study. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2013;13(2): 111-118.

33. Oncul O, Atalay Y, Onem Y. Hantavirus infection in istanbul, Turkey. Emerg Infect Dis. 2011; 17(2):303-304.

34. Whitehouse, C.A., Kuhn, J.H., Wada, J., Ergunay, K., 2015. Family Bunyaviridae. In: Shapshak, P., Sinnott, J.T., Somboonwit, C., Kuhn, J.H. (Eds.), Global Virology I: Identifying and Investigating Viral Diseases. Springer, New York, pp. 199–246.

35. Avsic-Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. Clin. Microbiol. Infect. 2015; 21:6-16.

36. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. J. Infect. Dev. Ctries. 2008; 2:3–23.

37. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections Europe and their impact on public health. Rev. Med. Virol. 2013; 23:35–49.

38. Polat C, Sironen T, Plyusnina A, Karatas A, Sozen M, Matur F, Vapalahti O, Oktem IMA, Plyusnin A. Dobrava hantavirus variants found in Apodemus flavicollis mice in Kırklareli Province, Turkey. J. Med. Virol. 2018; 90 (5):810–818

39. Polat C, Ergünay K, Irmak S, Erdin M, Brinkmann A, Çetintaş O, Öktem İMA. A novel genetic lineage of Tula orthohantavirus in Altai voles (Microtus obscurus) from Turkey. Infection, Genetics and Evolution, 2019; 67:150-158.

40. Vilibic-Cavlek T, Savic V, Ferenc T, Mrzljak A, Barbic L, Bogdanic M, Zidovec-Lepej S. Lymphocytic Choriomeningitis—emerging trends of a neglected Virus: A narrative review. Tropical Medicine and Infectious Disease, 2021; 6(2):88.

41. Centers for Diseases Control and Prevention. Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCM). Available online: https://www.cdc. gov/vhf/lcm/index.html (accessed on 10 April 2021).

42. Rollin PE, Nichol ST, Zaki S, Ksiazek TG. Arenaviruses and Filoviruses. Manual of Clinical Microbiology, 11th ed.; Jorgensen, J.H., Phaller, M.A., Carroll, K.C., Landry, M.L., Funke, G., Richter, S.S., Warnock, D.W., Eds.; ASM Press: Washington, DC, USA, 2015; pp. 1669–1686.

43. Lapošová K, Pastoreková S, Tomášková J. Lymphocytic choriomeningitis virus: Invisible but not innocent. Acta Virol. 2013; 57:160–170.

44. Morita C, Tsuchiya K, Ueno H, Muramatsu Y, Kojimahara A, Suzuki H, Miyashita N, Moriwaki K, Jin ML, Wu XL. Seroepidemiological survey of lymphocytic choriomeningitis virus in wild house mice in China with particular reference to their subspecies. Microbiol. Immunol. 1996; 40:313–315.

45. Ambrosio A. Ecological and epidemiological features of lymphocytic choriomeningitis virus activity in Argentina. Curr. Top. Virol. 2014; 12, 53–63.

46. Tagliapietra V, Rosà R, Hauffe HC, Laakkonen J, Voutilainen L, Vapalahti O, Vaheri A, Henttonen H, Rizzoli A. Spatial and temporal dynamics of lymphocytic choriomeningitis virus in wild rodents, Northern Italy. Emerg. Infect. Dis. 2009; 15:1019–1025.

47. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Bahamontes N, Beltrán M. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: Analysis of sera from the general population and wild rodents. J. Med. Virol. 2003; 70:273–275.

48. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, Blasdell K, Plyusnina A, Niemimaa J, Karatas A, Plyusnin A, Vaheri A, Henttonen H. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. J. Wildl. Dis. 2006; 42:672–676.

49. Albariño CG, Palacios G, Khristova ML, Erickson BR, Carroll SA, Comer JA, Hui J, Briese T, St. George K, Ksiazek TG. High diversity and ancient common ancestry of lymphocytic choriomeningitis virus. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16:1093–1100.

50. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Krüger DH. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. Emerging infectious diseases, 2006;12(5): 838.

51. Tadin A, Tokarz R, Markotić A, Margaletić J, Turk N, Habuš J, Lipkin WI. Molecular survey of zoonotic agents in rodents and other small mammals in Croatia. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2016; 94(2):466.

52. Emonet S, Retornaz K, Gonzalez JP, De Lamballerie X, Charrel RN. Mouse-to-human transmission of variant lymphocytic choriomeningitis virus. Emerging infectious diseases, 2007; 13(3): 472.

53. Plyusnin A, Vapalahti O, Lehväslaiho H, Apekina N, Mikhailova T, Gavrilovskaya I, Vaeri A. Genetic variation of wild Puumala viruses within the serotype, local rodent populations and individual animal. Virus research, 1995; 38(1): 25-41.

54. Bowen MD, Gelbmann W, Ksiazek TG, Nichol ST, Nowotny N. Puumala virus and two genetic variants of Tula virus are present in Austrian rodents. Journal of Medical Virology, 1997; 53(2):174-181.

55. Heyman P, Klingström J, De Jaegere F, Leclercq G, Rozenfeld F, Escutenaire S, Lundkvist Å. Tula hantavirus in Belgium. Epidemiology & Infection, 2002; 128(2):251-256.

56. Schmidt S, Saxenhofer M, Drewes S, Schlegel M, Wanka KM, Frank R, Ulrich RG. High genetic structuring of Tula hantavirus. Archives of virology, 2016; 161:1135-1149.

57. Stanojevic M, Nikolic V, Stajkovic N, Stamenkovic G, Bozovic B, Cekanac R, Gligic A. Genetic detection of Dobrava-Belgrade hantavirus in the edible dormouse (Glis glis) in central Serbia. Epidemiology & Infection, 2015; 143(2):400-404.

BÖLÜM XV

TERAPÖTİK GELENEKSEL TIBBİ BİR SİSTEM: APİTERAPİ "ZEHIRDEN İLACA *ARI ZEHIRI*"

A Therapeutic Traditional Medical System: Apitherapy "Bee Venom from Poison to Medicine"

Mustafa Necati MUZ[1] & Dilek MUZ[2]

[1] (Prof. Dr.), Tekirdağ Namık Kemal University, Veterinary Medicine Faculty, Parasitology Department, Tekirdağ, Türkiye,
E-mail: mustafamuz@nku.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-1769-8498

[2] (Doç. Dr.) Tekirdağ Namık Kemal University, Veterinary Medicine Faculty, Virology Department, Tekirdağ, Türkiye,
E-mail: dilekmuz@nku.edu.tr,
ORCID: 0000-0001-9358-8103

1. Giriş

Sağlık bilimleri insanlığa hizmet eden en faydalı disiplinler arasındadır. Bunun başlıca nedeni, sağlık hizmeti sağlayıcılarının, hastalarına bir sağlık sorununu kontrol altına almak, önlemek, semptomlarını azaltmak veya ortadan kaldırmak için uyguladığı reçetelerdir. Bu reçeteler basit istirahatten, farklı terapilere hatta ameliyata varana kadar değişik yaklaşımları içerebilir. (1)

Hasta bir kişinin durumunu iyileştirmek veya bir hastalığı iyileştirmeye çalışmak için yapılan eylemler bütünü öncelikle bireysel memnuniyet ve tedavi içindir. Tıbbi hizmetlere bir bütün olarak ulaşımın kolay olmadığı geçmiş devirlerde insanların tedavi gereksinimlerini alternatif metotlar yardımıyla karşılamayı öğrendikleri bilinmektedir. (2).

Kadim tıp geleneklerine sahip çoğu medeniyet, geçmişindeki tecrübe ve öğretilerini sahiplenerek günümüze kadar taşımıştır. "*Tıbbın Prensipleri / Canon*

medicinae / el-Kanun fi't-Tıp" adlı 14 ciltten oluşan, 1200 yıllık hekimlik kitabı, modern tıbbın öncülerinden Lokman Hekim (Avicenna / İbn-i Sina), tarafından yazılmıştır. Özbekistan'ın Buhara kenti yakınlarında doğan Lokman Hekim, bu tıp kitabını yazdığında ondan daha kapsamlı veya onunla rekabet edebilecek bir kitap bulunmuyordu. Avicenna özellikle "Hayat İksiri" reçetesinin tarifinde ve diğer reçetelerinde bala oldukça fazla yer vermiştir. Konu hakkında, biyografik nitelikte olan ve tarihi binlerce yıl öncesine dayanan arkeoloji bulguları da farklı kaynaklarda nakledilmektedir. (3,4)

İyi bir hekim, tedavi seçiminde mesleki deneyimini, güncel, güvenilir, klinik ve bilimsel kanıtlarla birleştirebilen hekimdir. Modern tıbbın dayanağı olan kanıta dayalı tıbbın farklı zorlukları vardır. Örneğin bir hekimin ihtiyaç duyacağı terapötik alanlarda yeterli güncel bilgi ve klinik beceriye sahip olması ilk şarttır. Laboratuvar destekli klinik tanıyla önce doğru teşhis konmalıdır. Teşhis doğrulanabilir nitelikte olmalıdır. Zorunlu özel haller dışında, teşhiste, hekimin yorumu şeklinde bir seçenek tercihler arasında olmamalıdır. Zorlu vakalar eğer gerekirse tanı amaçlı konsültasyona başvurularak sonuca kavuşturulur. Bu noktada uygulanacak tedavi güncel gelişmelere uygun seçilmelidir. Tedaviden alınacak yanıt izlenebilir olduğu sürece değerlidir. (1, 2)

Ancak modern tıbbın çözüm üretemediği çok sayıda vakalar da mevcuttur. Böyle durumlarda hastaların yasal sağlık hizmeti sisteminden ayrılmamaları için, Sağlık Bakanlığının onay verdiği kapsamda, alternatif ve geleneksel terapötik uygulamaların, mutlaka konu uzmanı bir Tıp Hekimi yönetiminde gerçekleştirilmesi en güvenilir seçenektir. Ancak geleneksel terapötik sistemlerin, kanıta dayalı tıbbi uygulamalar ile birleştirilmesine dayanak olabilecek bilimsel literatür yok denecek kadar azdır. Bu nedenle api/arıterapi dahil olmak üzere alternatif geleneksel uygulamaların yeterli sayıda çalışmaya dayandırılarak sürdürülmesi tercih edilmelidir. (6)

Apiterapi (arıtedavi) uygulamaları, arı zehri, arı sütü, propolis, bal, polen, balmumu gibi arı ürünlerinin ve bu ürünlerin farklı kombinasyonlarının birlikte kullanılmasına dayanan gerektiğinde iyileştirici, gerektiğinde önleyici ve destekleyici terapötik bir sistemdir. Özellikle kanser, multipl skleroz, osteo-arthrit, romatoid artrit, otoimmün hastalıklar, fibromiyalji, enfeksiyonlar, sindirim hastalıkları ve dermatolojik hastalıklar gibi farklı hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde değerlendirilmektedir. Hayvansal kökenli terapötik reçeteleri tarif ederken ayırt edici olması ve tıbbi standarda tabi olduğunun öne çıkarılması için örneğin kovan, ahır, çiftlik ürünü gibi "şarküteri çeşitlerini" anımsatan ampirik benzetmelerden kaçınmalıdır. (7).

2. Avrupa Balarısı Zehriyle Tedavi Nedir?

Avrupa bal arısının (*Apis mellifera*) zehiri proteinler, peptitler ve diğer moleküllerin bir karışımıdır. Ağrı kesici ve anti-inflamatuar etkileri olan EurBV akupunktur noktalarına uygun dozlarda enjekte edilir. EurBV ana aktif bileşeni melittindir. Bu madde antimikrobiyal, antitümör ve anti-inflamatuar etkilere sahip bir peptittir. Profesyonel sağlık hizmeti sağlayan yerlerde yaklaşık %50 melittin içeren EurBV veya ürünleri tercih edilmektedir.

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliğinin araştırmalarına göre EurBV içeriğinde olan ve hassas bireylerde IgE tepkisini en ciddi tetikleyen maddeler fosfolipaz A2 (PLA2) ve apamin adlı proteinlerdir. EurBV taze olarak kullanıldığında hiperimmun reaksiyona neden olacak yukarıdaki iki madde ve diğer bazı maddelerde hastaya verilir. Oysa hastanın aşırı duyarlılığa yol açan bu maddelere ihtiyacı yoktur. Apiterapi konusunda gerçekten uzmanlaşan ve tıbbi hizmet veren sağlık profesyoneli hekimler bu sebeple canlı arılarla terapi gösterisi yapmazlar ve alerjen proteinlerin hastalara verilmesine aracı olmazlar. (7)

Standart tıbbi kalitede EurBV, hastaları hiperimmun yan etkilerinden korumak için gelişmiş teknikler kullanarak söz konusu alerjenlerden arındırılır. Araştırmacılar, yüksek verimde saf melittin elde ederken diğer alerjen proteinleri ve maddeleri tamamen ortadan kaldırmak için uygun ayırma tekniklerini gittikçe daha fazla geliştirmektedirler. Ayırma ve saflaştırma sonrasında toplam melittin verimi %63, saflığı ise %99,4 'e kadar çıkabilmektedir. Bu sonuçlar örneğin 1 mg/ml oranında hazırlanacak ticari ürünleri terapötik kullanıma sokmaktadır. (8)

EurBV konusundaki kullanılan teknikler gelecekte apiterapötik ilaçların tıbbi standardizasyonunu, fonksiyonel amaçlı üretimlerini ve iyi üretim uygulamaları çerçevesinde ve izlenebilirlik çerçevesinde üretilerek, genel sağlık sigortası kapsamına alınmalarını sağlayabilecektir.

3. Apiteröpatik Preparat ve Arı Ürününün Farkı

Hekim tarafından apiterapide hastaya tatbik edilecek tıbbi preparatla, "gıda evsaflı" arı ürünü arasında, üretim aşamasından itibaren kalite farkları vardır. Apiterapi ürünleri evrensel tıbbi standartlara tabidir. Bunlardan en önemlisi DSÖ, Dünya Apiterapi Derneği ile FAO-TECA tarafından geliştirilen, "Tek Sağlık" ve "İyi Arıcılık Uygulamaları" çerçevesindeki evrensel üretim kurallarıdır. Arı ürünleri üretim, hasat ve paketleme aşamalarında kontaminasyona maruz kalabilir ve tıbbi güvenilirliklerini, farmakolojik yeterliliklerini kaybedebilirler. Bu nedenle şeffaflık ve izlenebilirlik değerlidir. (9)

Değişik alt tür ve ekotipteki arıların zehir içeriğindeki "fonksiyonel" farkların varlığının ispatı halinde "coğrafi işaretli ürünler" kapsamında değerlendirilebilmektedir. Örneğin Anadolu arısı zehri veya muğla arısı zehri gibi ayrımlar yapılabilmektedir. (10)

Apiterapi ürünleri kimyasal olarak fabrikalarda sentez edilmedikleri için, doğal ürünler oldukları için, içeriklerindeki etken madde türü ve miktarı değişebilir niteliktedir. Bu sebepten dolayı küresel standartlara tabi olması beklenen örneğin etken madde miktarı ya da raf ömrünün belirlenmesi gibi ürün güvenliği standartları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Dolayısıyla uluslar arsı ticarete konu ürünlerin seçiminde dikkat edilmelidir. Bu ürünlerin içeriklerinin test edilmeden, taze olarak kullanılması sadece hastanın iradesine bırakılmamalıdır. İçerik analizi sadece rutin kimyasal değerlendirme amacıyla yapılmamaktadır. Çünkü kullanılacak preparata ait içeriklerin tür ve miktarları, kanıta dayalı tıbbın yardımıyla, en azından belli aralıklar içerisinde sabit tutulacak şekilde çalışılmış olmalıdır. (5, 6, 8).

Hastanın tedavi / iyileşme sürecinde alacağı apiterapi ürününün örneğin, arı sütü ya da başka bir arı ürününün sahip olması beklenen yeterlilik ve kalite güvencesi standartlarının periyodik aralıklarla test edilerek aranması ve teyit edilmesi gerekir. Böylece hekimin gerek klinik öncesi gerekse klinik araştırmaların geliştirilmesi evrelerinde, test edilen arı ürünlerinin her birinin klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin "standart değerler" çevresinde gelişeceğinden emin olması sağlanır. (5, 11)

Apiterapide reçetelendirilecek arı ürünlerinin önceden "eğitsel reçeteler" halinde değerlendirilmiş, onaylanmış olması faydalıdır. Söz konusu arı ürünlerinin, tıbbi kullanıma uygun, apiterapi ürünü olarak hazırlanması, gerekli testlerin akredite laboratuvarlarda yapılması gerekir. Sadece sabit üretim protokollerine tabi ve içerikleri standart apiterapi ürünlerinin doze edilebileceği, alerji ve olası diğer yan etkilerin aydınlatılabileceği, tedavi etkinliği, iyileşmenin takibi, izlenebilirlik ve tekrarlanabilirliğin bu şartla yüksek olacağı bilinmektedir. (5, 11)

Türk gıda kodeksinde sadece gıda tüketimi açısından tanımlamalar mevcuttur ve bal dışında çoğu arı ürünü hakkında henüz detaylı bilgi mevcut değildir. Kıyaslama yapmak gerekirse örneğin kahvaltılık balın veya benzeri arı ürünlerinin, sağlık biriminde uygun görülen, öngörülen tıbbi amaca en uygun klinik gereksinimi karşılayacağı kesin olarak garanti edilmelidir. (5)

4. Apiteröpatik Tıbbi Ürün Olarak Arı Zehiri

Hymenoptera'nın tıbbi açıdan önemli grupları Apoidea (arılar), Vespoidea (yaban, eşek ve sarıca arılardır) ve Formicidae'dir (karıncalar). Bunlar arsında

apiterapi amaçlı en sık uygulanan Avrupa bal arısı (*Apis mellifera*) zehridir (European honeybee venom - EurBV). Sadece bal arılarının işçi dişi bireyleri soktuktan sonra ters dikenli iğnelerini kaybederler ve ölürler. Aksine yaban arıları, eşek arıları ve sarı ceketler birden çok kez sokabilir. Arıların ölmesine neden olmadan gerçekleştirilen arı zehri üretimi basit ve daha verimlidir. Bu nedenle tedavi olurken, ürün için temin imkânı olmasına rağmen başka bir canlının ölümüne kasten neden olunmaması gerekir. Arıların sokma sonrasında öleceklerini bilerek, arıları pensetle tutarak sokturma yapılması yerine standart ürünler tercih edilmelidir. (12)

Böcek sokmaları farklı reaksiyonlar doğurur. Lokal veya bölgesel reaksiyonlar, sistemik anafilaktik tepkiler ve daha az yaygın olarak gecikmiş tipte aşırı duyarlılık ortaya çıkabilir. Klinik belirtileri arasında eritem, ödem ve sokma bölgesinde ağrı yer alır. Tanı, sokmaların uygun klinik belirtilerinin başlangıcıyla eşleşen potansiyel temas geçmişiyle ilişkilidir. Karmaşık olmayan zehirlenmelerin (sokmaların) tedavisi konservatif tedaviden (antihistaminik, lidokain ve kortikosteroid) oluşur. İnsanlarda tahmini öldürücü doz yaklaşık 20 sokma/kg'dır. Ancak arının türü, kurbanda hipersensitivite hikayesi olması, sokma yeri/leri, diğer faktörlere maruziyet önemlidir. Anafilaktik şok gelişiminde reaktif yanıt genellikle doza değil bireysel duyarlılığa, tekrara ve sıklığı bağlıdır. (13)

EurBV çeşitli peptitler içerir, melittin, anti-inflamatuar ve antiartrit özelliklerine sahip önemli bir peptit bileşenidir. Apamin, adolapin ve çoklu enzimler dahil olmak üzere diğer farmasötik özellikleriyle birlikte, birçok çalışma farklı arthritisler üzerindeki olumlu etkisini bildirmiştir. (13, 14)

Melittin transmembran gözenekleri oluşturarak tüm prokaryotik ve ökaryotik hücre zarlarını fiziksel ve kimyasal olarak bozan ve hızlı hücre ölümüne neden olan seçici olmayan bir sitolitik peptid görevi görür. Melittin, pozitif yüklü, amfipatik 26 amino asitli bir peptit olup, membran çift katmanının fosfolipitleriyle birleşir ve sitotoksik aktivitelere sahip ek küçük moleküllerin entoze edilmesini (içselleştirilme) sağlayan ~4.4 nm çapında transmembran toroidal gözenekler oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Melittin, hücre döngüsünü düzenleyebilir, hücre zarlarının geçirgenliğini değiştirebilir, çoğalmayı ve göçü engelleyebilir ve hücre ölümünü teşvik etmek için endojen/eksojen apoptoz, otofajiyi ve diğer düzenleyici hücre ölümü modlarını teşvik edebilir. (6, 8, 15)

Hücre yüzeyi antijenlerine karşı oluşan veya geliştirilen antikorlar, spesifik etkileşimlerle entoze olabilirler. Bazı ilaçlar, antikorlar bu antijenlerin entoze olmasını indükleyebilir veya bozabilir. Huntington hastalarından

alınan lenfoblastlardaki hücresel kannibalizme (saldıran hücrenin lizozom aracılı sindirimi) Entoz denir. Entoz, sayısız hücre ölüm çeşitleri arasındadır. Entozda istilacı hücre, ev sahibi hücre tarafından özümsenir ve fagozom içinde ölür. (16)

Entoz'un oluşum mekanizması, hücre dışı matrikste bulunan epitelyal hücrelerin ayrılması ve sonuç olarak integrin sinyalinin kaybolmasıyla sonuçlanır. Antikor-ilaç konjugatlarının bazılarının gösterdiği anti-kanser etkinlik, yüzey antijeni üreten kanser hücreleri tarafından alınmalarına bağlıdır. Bal arısı zehirinin aksine, yaban arısı (*Bombus terrestris*) zehiri melittin içermez ancak insan kronik miyeloid lösemi hücrelerinde Akt fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla apoptozu indükleyen salgı fosfolipaz A2 içerir. (17,18)

Çoklu ilaç direnci kemoterapinin önündeki en önemli engellerden biridir. Antikanser ilaç direncine genetik faktörler (gen mutasyonları), büyüme faktörleri, artan DNA onarım kapasitesi ve artan ilaç akışı gibi çeşitli faktörler neden olur. (19)

Kanser hücrelerinde MDR sıklıkla, hücrelerden eksojen materyallerin dışarı pompalanmasından sorumlu akış pompası reseptörlerinin aşırı ekspresyonuyla ilişkilidir. Örneğin P-gp aktif olarak ilaçları kanser hücrelerinden dışarı pompaladığından, kemoterapötik ajanların hücre içi konsantrasyonu önemli ölçüde azalır. Doksorubisin kaynaklı MDR'den sorumlu ana mekanizmalardan biri, MDR1/P-gp ifadesinin yukarı regülasyonudur. Örneğin, bazı çalışmalarda verapamil, gallopamil ve tariquidar gibi bazı MDR modülatörleri akış pompası reseptörlerini inhibe etmek ve ilaçların dışarı pompalanmasını önlemek için kullanılmıştır. Dolayısıyla MDR modülatörleri birlikte verilen antikanser ilaçların hücre içi akışını engeller. MDR sorununa karşı nanopartiküller, konjugatlar, miseller, eksozomlar denenmiştir. Nanopartiküllerin dağılımı beklenenden düşüktür çünkü MDR akış reseptörlerinin ilaçları hücrelerinden dışarı pompalamasına neden olur. (19)

Kanser hücreleri, doksorubisin ve paklitaksel gibi kemoterapötik ajanlara direnç gösterdiğinden, P-gp'nin aşırı ekspresyonunu moleküler düzeyde inhibe etmek için uygun inhibitörler kullanılarak alternatif yaklaşımlar aranmaktadır. Arı zehiri sadece ilaç olarak değil aynı zamanda hücreye nüfuz eden bir peptit olarak ve MDR inhibitörü potansiyeline de sahiptir. Örneğin melittinin, PI3K/Akt ve NF-κB yolaklarını downregüle ederek MDR'deki fonksiyonu halen araştırılmaktadır. Melittin ve antikanser ilaçlarını aynı anda güvenli bir şekilde dağıtabilen MDR karşıtı ilaç taşıyıcısının geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir. (20)

5. Avrupa Balarısı Zehrinin (EurBV) Apiteröpatik Endikasyonları

5.1. Aanyiviral Apiterapide EurBV Ebdikasyonları

Virüsler küresel ölçekte tıbbi sorunlara neden olurken çoğu organizma türünü enfekte ederek öldürürler. İnsanlarda farklı şiddette çeşitli hastalıklara yol açarlar. Çoğuna karşı antiviral aşılar ve tedaviler geliştirilmiş olmasına rağmen halen küresel morbidite ve mortalitenin en ciddi sebepleri viral patojenlerdir.

Yeni nesil bazı antiviraller çok değerli olsalar da küresel zorunluluk hallerinde gereken miktarlara erişimleri zor ve görece pahalıdır. Bu nedenle başta doğu tıbbı olmak üzere değişik yerlerde antivirallere alternatif doğal maddeler hakkında sürekli araştırmalar yapılmaktadır.

Hayvanların protein ve alkaloid içerikli salgıları (toksin), çeşitli hastalıkları tedavi etmek için geçmişten buyana kullanılmıştır. İçerdiği zengin biyoaktif maddeler nedeniyle bilim adamları arı zehrine, viral enfeksiyonları tedavi etmek için potansiyel doğal alternatif olarak ilgi göstermişlerdir.

Melittin coxsackievirus, enterovirus, influenza A virüsleri, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), herpes simpleks virüsü (HSV), Junín virüsü (JV), solunum sinsityal virüsü (RSV), veziküler virüsler, stomatit virüsü (VSV) ve tütün mozaik virüsü (TMV) dahil olmak üzere çok çeşitli virüslerin enfektivitesini engellediğini göstermektedir. (21)

Çin›in Hubei Eyaletinde, 5.115 arıcının (Wuhan'dan katılım 723 arıcıdır) hiçbirinin COVID-19 ile ilgili herhangi bir semptomunun bulunmadığı 2020 yılında gösterilmiştir. Melittin ve sitagliptin kombinasyonunun SARS-CoV-2 izolatına karşı artan antiviral aktivitesiyle hedef hücrelere daha iyi dağıtım ve hücre alımı sağlanmıştır. (22)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, spike proteininin ACE2'ye bağlanması, virüsün füzyonu ve yayılmasına yol açan adımlar hastalığı ilerletir. Spike proteininin ACE2'ye bağlanması engellenirse virüs hücrelere girip çoğalamaz. SARS-CoV-2, RNA'nın lipid veziküler bir yapı içinde kapsüllendiği ve dış tarafında "korona" görünümü veren spike proteininin süslendiği zarflı bir virüstür. Lipid yapısının bozulması virüsün parçalanmasına yol açar. (23) Gramicidin S ve melittin iki antiviral peptittir. Bu peptidler viral membranın dengesini bozar, virüsü parçalar, etkisiz hale getirir. Peptitler spike proteinine de bağlanabilir ve bunun ACE2 ile etkileşimini önleyebilir, viral füzyonu engelleyebilir. (24).

Son yıllarda farklı peptitlerin SARS-CoV-2'yi nötralize etme yeteneğine sahip olup olmadığını ve aynı zamanda tedavi edici potansiyele sahip olup olmadığını incelemek için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Her iki peptidin

de Vero hücreleri kullanılarak yapılan in vitro analizde virüsü nötralize etme yeteneğine sahip olduğunu tespit edilmiştir. Üstelik EC50 değerinde sitolitik aktivite yoktur. Konfokal mikroskopik görüntülerde, viral yük, tedavi grubunda büyük ölçüde azalmıştır. (25)

Antiviral vajinal jellerin HIV bulaşmasını önlemedeki güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için yakın zamanda birçok büyük ölçekli klinik çalışma yapılmıştır. Melittin, arı zehirinin sitolitik bir peptit bileşeni olup, lipit çift katmanlarına hızla entegre olur ve gözenekler oluşturarak ozmotik lizise neden olur. Serbest melittin'in terapötik faydası sitotoksisitesi nedeniyle sınırlı olsa da, melittin'in bir perflorokarbon nanopartikülünün lipit kabuğuna dahil edilmesinin in vivo toksisitesini azalttığı gösterilmiştir. HIV ile enfekte seminal lökositler enfeksiyona aracılık eder. Mel-NP'lerin membranolitik aktivitesi, onları HIV gibi zarflı virüslere karşı oldukça etkili virüs öldürücüler haline getirir. HIV'in bu virüsidal mekanizmaya karşı mutasyonel direnç kazanması pek olası değildir. (26)

Melittin NP (Mel-NP) membran hedeflemesi, antikorlar veya peptidomimetikler gibi ligandlar kullanılarak spesifik olabilir. İntegrin hedefli mel-NP'lerin in vivo melanom tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. HIV durumunda, doğuştan gelen mel-NP füzojenik özellikleri ve viryonlara yönelik elektrostatik afinite, mel-NP aracılı HIV yakalaması ve zarf parçalanmasıyla sonuçlanır. Mel-NP'lerin, <10 µM eşdeğer melittin konsantrasyonlarında (CCR5-tropik virüs için IC50: 3,6 µM) HIV enfeksiyonunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. <10 µM konsantrasyonlarda melittin içeren perflorokarbon nanopartikülleri, in vitro HIV enfeksiyonunu inhibe eder. (27)

5.2. Arthritis Apiterapisinde EurBV Endikasyonları

Küresel ölçekte en sık rastlanan kas-iskelet sistemi hastalığı olan Osteoartrit (OA) halk sağlığı açısından oldukça önemli bir konudur. Özellikle 45-65 yaş aralığında yaklaşık olarak %50 oranında rastlanmakta olup, diğer faktörlere de bağlı olarak 75 yaştan sonra anormal şekilde artarak %80'e çıkmaktadır. Klinik olarak farklı eklemlerdeki kıkırdak dokuların sürekli tahribatıyla semptomatik hale gelen gittikçe kronikleşerek dejeneratif karakter sergileyen bir hastalıktır. Kemik, tendon ve kıkırdak gibi eklem yapılardaki anormallikler yanında sinovial sıvı sorunları da OA ile bağlantılıdır. (28)

5.3.EurBV Yangısal Cevabı Etkiler

Melittin (EurBV'nin ana proteini), TRPV1 kanallarını açan protein kinaz A ve C'yi aktive ederek arka boynuzdaki ganglion nöronları üzerinde etki gösterir.

Farelerde muskarinik reseptör inhibitörlerinin uygulanması BV'nin anti-inflamatuar etkilerini bloke eder. Omurilikteki preganglionik M2 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, adrenomeduller yanıtı (katekolaminler) modüle eder ve dolayısıyla lökosit migrasyonunu azaltır ve antiinflamatuar etkiler gösterir.(29).

Ratlarda geliştirilen yangı modelleri sayesinde *EurBV* etkinlik ve diğer mekanizmaları araştırılmıştır. Siyatik sinir denervasyonu (periferik sinir) akabinde, dize yapılan *EurBV* enjeksiyonu, periferik siniri denerve edilmeyen diğer grupla karşılaştırıldığında, bazı anti-inflamatuar etkilerin ortaya çıkmadığı anlaşılmıştır (ödemin ve lökosit migrasyonunun azalması gibi). *EurBV*'nin, periferik sinir üzerindeki etkisi sayesinde anti-inflamatuar mekanizmalar açıklanmaktadır.

Alfa-2 adrenerjik antagonistlerin intraserebroventriküler uygulanması da EurBV'nin indüklediği antiinflamatuar etkileri bloke eder. EurBV'nin etkileri periferik sinirin (kapsaisine duyarlı primer afferent lifler) bütünlüğüne bağlıdır, bu bilgi alfa-2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile locus coeruleus'a iletilir ve daha sonra noradrenerjik inen inhibitör aktivasyonunu üretir. Sıçan kaynaklı bir inflamasyon modelinde, EurBV'nin intratekal uygulanması, inflamasyonu ve lökosit migrasyonunu azaltır ve spinobulber demetteki NO seviyelerini arttırır, bu da lezyona karşı kontralateral locus coeruleus'un aktivasyonuna ve noradrenerjik inen inhibitör sistemin aktivasyonuna neden olur.(30)

Çok sayıda çalışma, MAP kinaz aktivasyonunun, NF-κB aktivasyonunu modüle ederek inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir işlev oynadığını göstermiştir. Yine birçok araştırmada sinyal yolu; NF-κB, JAK-STAT ve MAPK'nın yanı sıra IL-1β ve TNF-α, TGF-β gibi çeşitli inflamatuar faktörler de dahil olmak üzere, inflamasyonun başlangıcında ve durdurulmasında önemli düzenleyiciler olarak kabul edilmiştir. NF-κB›nin iNOS, COX-2, cPLA2 ve TNF-α dahil olmak üzere inflamatuar genleri önemli ölçüde kontrol ettiği düşünülmektedir. Melittinin antiinflamatuar etkisi için NF-B sinyalinin baskılanması gereklidir. Melittinin anti-inflamatuar etkileri, IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi LPS'nin neden olduğu inflamatuar sitokinlerin mRNA ekspresyonunda dikkate değer bir azalmaya yol açar. (31)

Melittinin antiinflamatuar etkilerinin bir başka mekanizması da TLR2, TLR4 ve CD14 sinyal yollarının baskılanmasıdır. MEL, bu yolları bloke ederek inflamatuar sitokinlerin (IL-1β, IL-6 ve TNF-α) p38 aracılı salgılanmasının aktivasyonunu azaltır. (32)

Artritin dünyada görülme oranı yüksek olup 100›den fazla formu vardır. Yaygın olarak görülenleri RA, osteoartrit, psoriatik artrit ve inflamatuar artrittir. RA, sıklıkla genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerden etkilenen

kronik inflamatuar bir otoimmün hastalıktır. EurBV. Melittin ve apaminin artrit üzerinde anti-inflamatuar, antioksidatif, anti-apoptotik ve diğer etkileri vardır. Ayrıca EurBV, proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu azaltarak gut artritli sıçanlarda ağrı ve ödemi hafifletici anti-inflamatuar etki gösterir. İltihapla ilişkili sindirim hastalıkları üzerindeki etkileri ise mide ülseri, alkolsüz steatohepatit, ülseratif kolit, akut karaciğer yetmezliği vb. gibi iltihaplanma ile ilişkili sindirim hastalıkları üzerindeki güçlü anti-inflamatuar etkileridir. (6, 8, 9, 33)

5.4. Balarısı Zehrinin Onkolitik Apiterapide Endikasyonları

Kanser, dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ve Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) verilerine göre, her yıl 184 ülkede 19,5 milyon insan 140 kanser türüne maruz kalıyor ve 10,5 milyon ölüm yaşanıyor yani küresel olarak altı kişiden yaklaşık birinin öldüğünü gösteriyor. En sık görülen tür kadın meme kanseridir (2,3 milyon), bunu akciğer (2,2 milyon) ve prostat (1,5 milyon) takip etmektedir. 2020 yılında kanserden ölümlerin en yaygın nedenleri akciğer (1,8 milyon), karaciğer (850.000), mide (770.000) ve kadın meme kanseridir (690.000). (34).

Tedavi geliştirme aşamaları ileri düzeyde uzman araştırıcı, sorunsuz bütçe ve modern alt yapı gerektirir. Cerrahi girişimlerden diğer tedavi türlerine kadar doğrudan hastalar üzerindeki ağır etkilerinin yanında sağlık sistemleri üzerinde ekonomik çıkmaza neden olur. Modern kanser tedavi seçenekleri, cerrahi ve radyasyon terapisine dayalı olmaktan, hormonal terapi, kemoterapi, immünoterapi ve alternatif tıp gibi farklı seçeneklere artan şekilde kaymıştır. Bu tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, kanserlerin ileri ve metastatik evreleri için temel sistemik tedavi olmaya devam etmektedir.

Bununla birlikte, kemoterapötikler sıklıkla ilaç direnci, tümöre özgü seçiciliğin olmayışı ve potansiyel toksisite nedeniyle etkinlik kaybına maruz kalır. Bu bağlamda doğal sitotoksik peptitlerin ve seçeneklerin uygulanması kanserin önlenmesi ve tedavisi için umut verici bir alternatiftir. 2018 yılının nobel ödülü, immünoterapinin önemini yansıtan en önemli kanıt olmuştur. Bu ödül, bağışıklığın modülasyonuyla belirli moleküllerin ortaya çıkardığı potansiyel inhibitörlerin, kanser tedavisi olarak kullanılmasına bağlı olarak verilmiştir. (35)

Serbest melittinin, kanser hücrelerini doğrudan öldüren yüksek sitolitik aktivitesi nedeniyle, dağılım hızını düzenleyecek çeşitli platformlar

geliştirilmiştir. Melittinin yol açtığı membran geçirgenliği artışı ve hücre ölümü hızla ve eş zamanlı oluşur. Melittinin toksisitesi mutlaka azaltılarak uygulanmalıdır, örneğin membran geçirgenliğinin düzenlenmesi için araçlar kullanılabilir. Melittini immünolojik terapiyle birleştirerek, birlikte tetiklenen hücre ölümü dendritik hücre aktivasyonunu kolayca arttırabilir. Hem bal arısı zehiri hem de melittin, melanom, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, glioblastoma, lösemi, yumurtalık, rahim ağzı ve pankreas kanserlerinde antitümoral etkiler göstermiştir; kanser hücrelerinde, dönüştürülmemiş hücrelere kıyasla daha yüksek sitotoksik potansiyele sahiptir. Melittin'i kanser kemoterapisinde kullanmanın avantajlarından biri gözenek oluşturma mekanizması sayesinde hem daha fazla tümörü yok edebilmesi hem de kanser hücrelerinin direnç geliştirememesidir. (6,8).

Fosfolipaz A (PLA2) dört disülfit köprüsü içeren 128 amino asitlik tek bir polipeptit zinciridir. BvPLA2, grup III salgılayıcı PLA2 enzimlerine aittir ve BV'nin kuru ağırlığının %12-15'ini oluşturur. Yağ asitlerini ve lisofosfolipitleri serbest bırakmak için membran gliserol-3-fosfolipidlerin sn-2 yağ açil ester bağını hidrolize eder ve bu katalitik aktivite, hücre zarlarını bozarak anti-tümör, anti-enfektivite (Trypanosoma) ve diğer etkileri ortaya çıkararak güçlendirir. Ayrıca bvPLA2'deki bol miktardaki amino asitler, lösin ve lizin nörotoksisitesini tetikler. (36, 37).

Apamin 18 amino asitli bir peptidtir. Arı zehirinin toplam kuru ağırlığının %2-3'ünü oluşturur. Oldukça kararlı ve kompakt kimyasal yapısı, iki sistein arasındaki disülfür bağıyla oluşur. Apaminin anti-ateroskleroz, anti-kalp yetmezliği ve nörolojik bozuklukların iyileştirilmesinde potansiyel faydaları olduğu gösterilmiştir. (37)

Antikanser ilaç ve terapilerin kombinasyonu, kullanılan yöntemlerin sırasına ve oranına bağlı olarak sinerjistik, katkısal veya antagonistik olarak çalışabilir. Örneğin Dox-Mel PL, MDR kanser hücrelerinde kemoterapinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için yararlı bir strateji olabilir. Doksorubisin antikanser ajanı olarak kullanılır. Ancak kanser hücreleri direnç gösterir ayrıca sağlıklı, hızlı bölünen hücreler üzerinde de toksik etkileri vardır. Melittin'in kan dolaşımında çok kısa bir yarı ömrü vardır. Kan damarları yoluyla uygulandığında normal hücreler üzerinde yan etkilere ve kırmızı kan hücrelerinin hemolizine neden olur. Bu sorunların üstesinden gelmek için poli (laktik asit) (PLA)-hyaluronik asit (HA) (20k–10k) di-blok kopolimerlerden oluşan Dox-Mel PL geliştirilmiştir. Geliştirilen Dox-Mel PL ilaç dağıtım sistemi, MDR kanser hücrelerini etkili bir şekilde kontrol edebilir ve aşağıdaki avantajları sağlayabilir:

(1) biyouyumlu bir polimerozom aracılığıyla doksorubisin ve melittinin birlikte verilmesinin sinerjistik etkisi; (2) doksorubisin ve melittin'in yan etkilerinin azalması ve (3) melittin ile P-gp'nin aşağı regülasyonu yoluyla ilaç direncinin önlenmesidir. (38, 39)

EurBV'nin hastalıklara karşı sahip olduğu ana bileşenleri arasında Akt, mTOR, JNK, Wnt-5α, HIF-1α, NF-κB, JAK2, Nrf2, BDNF, Smad2/3, AMPK vb. yer alır. Bu doğal proteinleri aracılığıyla, PI3K/Akt/mTOR, MAPK, Wnt/β-katenin, HIF-1α, NF-κB, JAK/STAT, Nrf2/HO-1, TrkB/CREB/BDNF, TGF-β/Smad2/3 ve AMPK'ye yolaklarında sinyal ve aktivite değişikliğine neden olurlar. (40).

Bal arısı zehiri ve melittin, reseptör fosforilasyonu ve PI3K/Akt sinyallemesinin aktivasyonu için kritik olan büyüme faktörüne bağlı RTK (tirozin kinaz reseptörü) ile etkileşimlerine müdahale ederek normal hücrelerde ihmal edilebilir etkilerle TNBC ve HER2 ile zenginleştirilmiş meme karsinomunda güçlü ve oldukça seçici hücre ölümüne neden olur. (41)

Melittin insan osteosarkom 143B hücrelerinde Bax ve Kaspaz-3 (CASP-3) ekspresyon seviyelerini artırarak ve Bcl-2 proteinlerinin seviyelerini azaltarak apoptozu indükler. MEL, apoptozu indükleyen belirteçlerin (p53 ve Bax), yürütücü-apoptotik belirteçlerin (CASP-3 ve 7) yukarı regülasyonu ve anti-apoptotik gen Bcl2'nin aşağı regülasyonu yoluyla HepG2 hücre hattında apoptozu indükler. MEL'in akciğer kanseri hücre hatlarında sitotoksik etkiler ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir. Çalışma, A549 hücrelerinin reaktif oksijen türleri (ROS) patlamalarını uyardığını, hücre içi Fe2+ seviyelerini arttırdığını, glutatyon-glutatyon peroksidaz 4 antioksidan sistemini bozduğunu ve lipit peroksit birikimini arttırdığını tespit etmiştir. Bu bulgular, gözlemlenen hücre ölümünde ferroptozun rol oynadığını gösterir. Bu durum, melittine yanıt olarak ferroptoz inhibitörleri, özellikle ferrostatin-1 ve deferoksamin ile tedavi yoluyla bu etkinin tersine çevrilmesiyle daha da doğrulanmıştır. (42)

Bal arısı zehiri ile servikal ve laringeal malignitelerde sisplatin ve akciğer kanseri hücrelerinde dosetaksel dahil olmak üzere diğer terapötik yöntemler arasında ilave ve sinerjistik antikanser etkiler rapor edilmiştir. Bal arısı zehiri ve melittin ayrıca MCF7 hücrelerinde apoptozu indükler ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde hücre canlılığını ve göçünü azaltır. EurBV'nin MDA-MB-231 hücrelerinin çekirdeğinde morfolojik değişiklikler üretir. Bal arısı zehiri, meme kanserinin akciğere metastazını azaltır, tümör büyümesini inhibe eder ve spontan meme karsinomu tümörleri olan farelerde hayatta kalma sürelerini uzatır. Bal arısı zehirinin antineoplastik aktivitesinin çoğunluğu, meme

kanserinde PI3K/Akt/mTOR ekseninin, melanomda MAPK'nın, yumurtalık kanserinde JAK2/STAT3'ün ve akciğer karsinomu hücrelerinde NFκB sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla melittin'e atfedilmiştir. (43)

Malign neoplazilerin ve metastazların büyümesinin ayırt edici özelliklerinden biri tümör anjiyogenezidir. Tümör anjiyogenezinin verimli bir şekilde hedeflenmesi, kanser tedavisinin temel hedeflerinden biridir. Birkaçını saymak gerekirse, anjiyogenezi inhibe etmek ve metastazı inhibe etmek gibi sayısız anti-tümör özelliklerinden dolayı melittini bir kanser tedavisi seçeneği olarak değerlendirmek için son yirmi yılda çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), yeni kan damarı oluşumu sırasında endotel hücre büyümesini, göçünü düzenler. Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1a (HIF-1a), VEGF'nin sentezini kontrol eder. Melittinin, HIF-1a ve VEGF ekspresyonunu azaltarak insan rahim ağzı kanseri anjiyogenezini önlediği gösterilmiştir. Melittinle tedavi, insan osteosarkomunun 143B hücrelerinde VEGF geninin mRNA ve protein ekspresyonunu zayıflatmıştır. (44)

Ek olarak melittin, anti-anjiyogenik aktivite ve tümör göçünün engellenmesi için VEGF-A/VEGFR-2/MEK1/ERK1/2 sinyalini baskılar. Endotel progenitör hücreler olan pluripotent kök hücre türleri, tamamen olgunlaşmış endotelyal hücrelere dönüşme yeteneğine sahiptir. Bu hücreler, stromal hücreden türetilen faktör-1a (SDF-1a)/CXCR4 sinyal mekanizması tarafından kolaylaştırılan tümör anjiyogenezinde önemli rol oynar. Melittinin SDF-1α ve CXCR4 protein ekspresyonunun azalması yoluyla EPC aracılı anjiyogenezi azalttığını gösterilmiştir. Ayrıca melittin tedavisinin, anjiyojenik faktörlere (TNF-a, VEGF) yönelik mRNA seviyelerinin yanı sıra matris metaloproteinaz aktiviteleri ve NO konsantrasyonunu belirgin şekilde baskıladığı ve dolayısıyla kanserin tipik özellikleri olan anjiyogenez ve metastazı kısıtladığı da rapor edilmiştir. Dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β), dokuya özgü kronik inflamasyona önemli bir katkıda bulunur ve etkili bir EMT promotorudur. (45)

Sisplatine dirençli akciğer kanseri hücreleri A549/DDP, in vitro kültürlendikten ve melittin ile tedavi edildikten sonra hem Warburg etkisi hem de fosforile protein kinaz B (Akt) baskılanmıştır. A549/DDP'nin Balb/c atimik çıplak farelere aşılanmasından ve bunların intraperitoneal (i.p.) melittin enjeksiyonu yoluyla tedavi edilmesinden sonra tümör ve hücrelerin sisplatine duyarlılığı arttı ve tümör boyutu ve kütlesi kontrol edilmiştir. (46)

Rahim ağzı kanseri, rahim ağzında (vajinadan rahime giriş) gelişir. Neredeyse tüm rahim ağzı kanseri vakaları (%99), cinsel temas yoluyla bulaşan son derece yaygın bir virüs olan yüksek riskli insan papillomavirüsü

(HPV) enfeksiyonuyla bağlantılıdır. HPV enfeksiyonlarının çoğu kendiliğinden düzelip hiçbir belirtiye neden olmasa da kalıcı enfeksiyon kadınlarda rahim ağzı kanserine neden olabilir. Rahim ağzı kanseri kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 570.000 kadına rahim ağzı kanseri teşhisi konuldu ve yaklaşık 311.000 kadın hastalıktan öldü. (47)

Rahim ağzı kanseri, teşhis edildiğinde erken teşhis edildiği ve etkili bir şekilde yönetildiği sürece en başarılı şekilde tedavi edilebilen kanser türlerinden biridir. Geç evrede teşhis edilen kanserler de uygun tedavi ve palyatif bakımla kontrol altına alınabilmektedir. Kapsamlı bir önleme, tarama ve tedavi yaklaşımıyla rahim ağzı kanseri bir halk sağlığı sorunu olarak bir nesil içinde ortadan kaldırılabilir.

EurBV tedavisi HPV pozitif rahim ağzı kanseri Caski ve HeLa hücrelerinin yanı sıra hücre döngüsü proteini Cyclin A ve Cyclin B'nin büyümesini ve göçünü engeller. EurBV tedavisinden sonra HeLa hücreleri apoptoza uğrar. Melittin, HeLa hücre proliferasyonunu inhibe eder, hücre büzülmesi ve yapısal düzensizlik sonucunda apoptozu indükleme etkisini gösterir. (48)

Prostat kanseri metastatik ve metastatik olmayan prostat kanserine ayrılır. Erkeklerde en sık bilinen hastalık türlerinden biri olarak; kanser hücrelerinin ilaca karşı dirençliliği, hastalığın ilerleyişinin ve yayılmasının kontrol edilememesi gibi sorunlar yaşanır.

EurBV ve melittinin çeşitli prostat kanseri ve ksenotransplantasyon üzerinde spesifik etkileri vardır. Örneğin EurBV, PC3 hücreleri üzerinde seçici antitümör etkileri üreterek hücre canlılığını azalttı. Melittin, PI3K-Akt ve TNF sinyal yollarındaki önemli modül genlerinin ekspresyonunu inhibe eder. (41, 49)

Sorafenib, ilerlemiş hepatoselüler karsinomun tedavisinde değersizdir. Oysa EurBV ve melittin, hepatoselüler karsinomun inhibe edilmesinde spesifik etkinliğe sahiptir. Bu nedenle EurBV ve melittin tek başına veya sorafenib ile kombine edilerek HepG2 hücre çoğalmasının adjuvan inhibisyonunda sinerjistik etki gösterir. (50, 51).

6. Sonuç

Apiterapi uygulamaları, arı ürünlerinin ve bu ürünlerin farklı kombinasyonlarının önleyici ve destekleyici bir terapötik bir sistem olarak kabul edilir. Enfeksiyon hastalıklar ve kanser başta olmak üzere enfeksiyöz olmayan farklı hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde apiterapi uygulamaları değerlendirilmektedir. Arı zehri apiterapötik etkinliği ve geniş spektrumlu kullanımıyla öne çıkan bir bileşimdir. Apiterapötik tedavilerin doğru ürün

veya ürün içeriğiyle, uzman ve deneyimli kişiler tarafından planlanması ve uygulanması terapinin yararlı olabilmesi için şarttır. Hayvansal kökenli terapötik reçetelerin tıbbi standartlara göre oluşturulması, bu ürünlerin şarküteri çeşitlerinden ayrı tutulması ve bilimsel yaklaşımla uzmanların kontrolünde takip edilmesi önerilir.

Kaynakça

1. Naish J. Court DS. Medical Sciences. Elsevier Health Sciences UK, Saunders. 2019.

2. Lee FS. Scientific Features of Modern Medicine. Columbia University Press. 2019.

3. Anlar Ö. El Kanun Fi't Tıbb (Tıp Prensipleri- Özet Çeviri). Eskiyeni Yayınları 2019.

4. Di Vincenzo S. Avicenna, The Healing, Logic: Isagoge. De Gruyter. 2021.

5. Tekin A, Silici. Apiterapi uygulaması kitabı. T.C Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2021.

6. Boyacioglu D. Bee Products and Their Applications in the Food and Pharmaceutical Industries. Academic Press. 2022.

7. Allergen Nomenclature. International Union of Immunological Societies. Allergen nomenclature sub committee. www.allergen.org/search.php?allergensource=Apis+mellifera

8. Alvarez-Suarez JM. Bee products: Chemical and biological properties. Springer, 2017.

9. Bava R, Castagna F, Musella V, Lupia C, Palma E, Britti D. Therapeutic Use of Bee Venom and Potential Applications in Veterinary Medicine. Vet Sci. 2023. 4;10(2):119.

10. Maitip J, Mookhploy W, Khorndork S, Chantawannakul P. Comparative Study of Antimicrobial Properties of Bee Venom Extracts and Melittins of Honey Bees. Antibiotics. 2021. 8;10 (12):1503.

11. Carpena M, Nuñez-Estevez B, Soria-Lopez A, Simal-Gandara J. Bee Venom: An Updating Review of Its Bioactive Molecules and Its Health Applications. Nutrients. 2020. 31;12(11):3360.

12. FAO, IZSLT, Apimondia and CAAS. Good beekeeping practices for sustainable apiculture. FAO Animal Production and Health Guidelines No. 25. Rome. 2021.

13. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera stings. Clin Tech Small Anim Pract. 21(4):194-204. 2006.

14. Małek A, Strzemski M, Kurzepa J, Kurzepa J. Can Bee Venom Be Used as Anticancer Agent in Modern Medicine? Cancers. 21;15(14):3714. 2023.

15. Lim HN, Baek SB, Jung HJ. Bee Venom and Its Peptide Component Melittin Suppress Growth and Migration of Melanoma Cells via Inhibition of PI3K/AKT/mTOR and MAPK Pathways. Molecules. 7;24(5):929. 2019.

16. White E. Entosis: it's a cell-eat-cell world. Cell. 30;131(5):840-2. 2007.

17. Duffy C, Sorolla A, Wang E, Golden E, Woodward E, Davern K, Ho D, Johnstone E, Pfleger K, Redfern A, Iyer KS, Baer B, Blancafort P. Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer. NPJ Precis Oncol. 1;4:24. 2020.

18. Qiu Y, Chen Y, Yu H, Zhou Q, Wang R, Jin M, Kong D. Molecular cloning of the Bombus terrestris bumblebee venom protein phospholipase A2 and its anti-leukemia effects on K562 cells, Journal of Asia-Pacific Entomology, 20(2), 699-704. 2017.

19. Gottesman MM, Pastan IH. The Role of Multidrug Resistance Efflux Pumps in Cancer: Revisiting a JNCI Publication Exploring Expression of the MDR1 (P-glycoprotein) Gene. J Natl Cancer Inst. 18;107(9):djv222. 2015.

20. Shi P, Xie S, Yang J, Zhang Y, Han S, Su S, Yao H. Pharmacological effects and mechanisms of bee venom and its main components: Recent progress and perspective. Front Pharmacol. 27;13:1001553. 2022.

21. Memariani H, Memariani M, Moravvej H, Shahidi-Dadras M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 39(1):5-17. 2020.

22. Attia YA, Giorgio GM, Addeo NF, Asiry KA, Piccolo G, Nizza A, Di Meo C, Alanazi NA, Al-Qurashi AD, El-Hack MEA, Khafaga AF, Bovera F. COVID-19 pandemic: impacts on bees, beekeeping, and potential role of bee products as antiviral agents and immune enhancers. Environ Sci Pollut Res Int. 29(7):9592-9605. 2022.

23. Wruck W, Adjaye J. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is co-expressed with genes related to transmembrane serine proteases, viral entry, immunity and cellular stress. Sci Rep. 8;10(1):21415. 2020.

24. Enayathullah, M.G.; Parekh, Y.; Banu, S.; Ram, S.; Nagaraj, R.; Kumar, B.K.; Idris, M.M. Gramicidin S and Melittin: Potential Anti-Viral Therapeutic Peptides to Treat SARS-CoV-2 infection. Sci. Rep. 12, 3446. 2022.

25. Yaacoub C, Wehbe R, Roufayel R, Fajloun Z, Coutard B. Bee Venom and Its Two Main Components-Melittin and Phospholipase A2-As Promising Antiviral Drug Candidates. Pathogens. 2023 Nov 15;12(11):1354.

26. Jallouk AP, Moley KH, Omurtag K, Hu G, Lanza GM, Wickline SA, Hood JL. Nanoparticle incorporation of melittin reduces sperm and vaginal epithelium cytotoxicity. PLoS One. 18;9(4):e95411. 2014.

27. Hood JL, Jallouk AP, Campbell N, Ratner L, Wickline SA. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. Antivir Ther. 2013;18(1):95-103.

28. Lee SH, Kwon GS, Kang MS, Yoon HM, Kim CH. Comparative study on the effects of bee venom pharmacopuncture according to the treatment method for knee osteoarthritis. J Pharmacopuncture. 15(4):7-14. 2012.

29. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sørensen CV, Ahmadi S, Barbosa JE, Laustsen AH. Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. Front Immunol. 6;10:2090. 2019.

30. Lin TY, Hsieh CL. Clinical Applications of Bee Venom Acupoint Injection. Toxins (Basel).27;12(10):618. 2020.

31. Balendran T, Lim K, Hamilton JA, Achuthan AA. Targeting transcription factors for therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. Front Immunol. 29;14:1196931.2023.

32. Yang L, Zhao W, Gong X, Yue D, Liu Y, Tian Y, Dong K. Exploring potential network pharmacology-and molecular docking-based mechanism of melittin in treating rheumatoid arthritis. Medicine (Baltimore). 11;102(32):e34728. 2023.

33. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Rheumatol. 21;5(9):e508-e522.2023.

34. Ekimci FD. Breast Cancer. Ağrı Med J. 1(3): 71-73. 2023.

35. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy (editorial for BMC cancer). BMC Cancer. 2018 Nov 12;18(1):1086.

36. Jo H, Baek H, Park SY, Goo B, Jung WS, Bae H, Nam SS. The Responsiveness of Bee Venom Phospholipase A2 on Regulatory T Cells Correlates with the CD11c+CD206+Population in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. Toxins (Basel). 10;13(10):717. 2021.

37. Gu H, Han SM, Park KK. Therapeutic Effects of Apamin as a Bee Venom Component for Non-Neoplastic Disease. Toxins (Basel). 19;12(3):195. 2020.

38. Bou Antoun N, Chioni AM. Dysregulated Signalling Pathways Driving Anticancer Drug Resistance. Int J Mol Sci. 0;24(15):12222. 2023.

39. Mirzaei R, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Ranjbar R. Antibiofilm effect of melittin alone and in combination with conventional antibiotics toward strong biofilm of MDR-MRSA and -Pseudomonas aeruginosa. Front Microbiol. 20;14:1030401. 2023.

40. Shi P, Xie S, Yang J, Zhang Y, Han S, Su S, Yao H. Pharmacological effects and mechanisms of bee venom and its main components: Recent progress and perspective. Front Pharmacol. 27;13:1001553. 2022.

41. Pandey P, Khan F, Khan MA, Kumar R, Upadhyay TK. An Updated Review Summarizing the Anticancer Efficacy of Melittin from Bee Venom in Several Models of Human Cancers. Nutrients. 12;15(14):3111. 2023.

42. Ali D, Tripathi A, Al Ali H, Shahi Y, Mishra KK, Alarifi S, Alkahtane AA, Manohardas S. ROS-dependent Bax/Bcl2 and caspase 3 pathway-mediated apoptosis induced by zineb in human keratinocyte cells. Onco Targets Ther. 23;11:489-497.2018.

43. Maroufi NF, Vahedian V, Akbarzadeh M, Mohammadian M, Zahedi M, Isazadeh A, Pouremamali F, Taefehshokr S, Heidari M, Rashidi M, Nouri M. The apatinib inhibits breast cancer cell line MDA-MB-231 in vitro by inducing apoptosis, cell cycle arrest, and regulating nuclear factor-κB (NF-κB) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways. Breast Cancer. 27(4):613-620. 2020.

44. Shin JM, Jeong YJ, Cho HJ, Park KK, Chung IK, Lee IK, Kwak JY, Chang HW, Kim CH, Moon SK, Kim WJ, Choi YH, Chang YC. Melittin suppresses HIF-1α/VEGF expression through inhibition of ERK and mTOR/p70S6K pathway in human cervical carcinoma cells. PLoS One. 23;8(7):e69380. 2013.

45. Salimian F, Nabiuni M, Salehghamari E. Melittin Prevents Metastasis of Epidermal Growth Factor-Induced MDA-MB-231 Cells through The Inhibition of The SDF-1α/CXCR4 Signaling Pathway. Cell J. 24(2):85-90. 2022.

46. He R, Liu H. TRIM59 knockdown blocks cisplatin resistance in A549/DDP cells through regulating PTEN/AKT/HK2. Gene. 15;747:144553. 2020.

47. Özlen T, Güneş A. Servikal Kanserlerin Teşhisinde Kullanılan Makine Öğrenmesi, Algoritmalarının Karşılaştırmalı Analizi. AKÜ FEMÜBİD 21:055101-1052-1060. 2021.

48. Kim DH, Lee HW, Park HW, Lee HW, Chun KH. Bee venom inhibits the proliferation and migration of cervical-cancer cells in an HPV E6/E7-dependent manner. BMB Rep. 53(8):419-424. 2020.

49. Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, Pearson HB. The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer: At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling. Int J Mol Sci. 25;21(12):4507. doi: 10.3390/ijms21124507. 2020.

50. Wu X., Zhao B., Cheng Y., Yang Y., Huang C., Meng X., Wu B., Zhang L., Lv X., Li J. Melittin induces PTCH1 expression by down-regulating MeCP2 in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 288:74–83. 2015.

51. Mansour GH, El-Magd MA, Mahfouz DH, Abdelhamid IA, Mohamed MF, Ibrahim NS, Hady A Abdel Wahab A, Elzayat EM. Bee venom and its active component Melittin synergistically potentiate the anticancer effect of Sorafenib against HepG2 cells. Bioorg Chem. 116:105329. 2021.

52. Bubendorf L, Lantuejoul S, de Langen AJ, Thunnissen E. Nonsmall cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens: Number 2 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmuller and Alberto Cavazza. Eur Respir Rev. 2017;26(144).

BÖLÜM XVI

TIBBİ CİHAZA BAĞLI BASINÇ YARASI ÖNLEME YAKLAŞIMLARI

Medical Device-Related Pressure Sore Prevention Approaches

Handan AYDIN KAHRAMAN

(Dr. Öğr. Üyesi), Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
E-mail: haydin@erzincan.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3067-6234

1. Giriş

Sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez parçası olan tedavi ve bakımın aktif olarak sürdürüldüğü birimlerde tıbbi cihazların kullanılması esastır. Bu cihazların hayati riski olan hastalarda, yaşamını sürdürmede ve iyileşmeyi desteklemede oldukça önemli bir yeri vardır (1). Bununla birlikte tıbbi cihazlar hastada kullanımları sırasında deri ve mukozada bütünlüğünde bozulma yapabilmektedir (2). Hayati öneme sahip olan tıbbi cihazların, yerleştirildiği vücut bölgesinde basınç ve sürtünmeye bağlı olarak yaralanmaya sebep olması sağlık bakım hizmetinin istenmeyen yönüdür (3). Sağlık sektöründe yaşamı devam ettirmede hayati konumda olan tıbbi cihazlardan, endotrakeal tüpler, oksijen maskeleri, kateterler, boyunluklar, trakeostomi setleri, kompresyon çorapları ve nazogastrik tüpler gibi cihazlar hastaların günlük yaşam aktivitelerini sürdürmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (4).

Tıbbi cihaza bağlı basınç yarası; tıbbi cihazın yapısında kullanılan malzemenin niteliği, deri ve mukozada cihazın kalma süresi, cihazın sabitlenmesinde kullanılan materyalin özelliği, tespit materyalinin yanlış kullanımı, bölgeye uygun olmayan cihaz seçimi, birden fazla cihazın aynı anda kullanılması, cihaz ve bölümlerinin hastanın altında kalması gibi dış kaynaklı; cihazın uygulandığı bölgenin yağ dokusunun az olması, bölgenin nem durumu, bölgede dolaşım ve oksijen yetersizliği gibi iç kaynaklı (5); tıbbi cihazların

bulunduğu bölgeden kayması ve hareket etmesiyle de ilişkili olabildiği ileri sürülmüştür (6). Tıbbi cihazın hatalı ve kötü konumlandırılması, tıbbi cihazın bulunduğu bölgenin gözlenmesine engel olması veya bölgeyi tıbbi cihazın tamamen kapatması, tıbbi cihazın düzenli aralıklarla takip edilmemesi, cihazın bağlantı alanlarının kontrolünün sağlanmaması gibi durumlar da yara oluşmasında önemli etkenlerdendir (7). Ayrıca cihazın temas ettiği derinin yetersiz hijyeni, deri bakımının yapılmaması ve temas ettiği bölgenin dolaşımının sağlanması konusunda farkındalık eksikliği sayılabilecek diğer faktörlerdendir 8).

Spontan solunum olmayan, solunum desteği sağlanan hastalarda mekanik ventilasyon cihazlarının sıklıkla basınç yarası oluşumuna katkı sağladığı belirtilmektedir (9). Solunum desteği sağlamak için kullanılan cihazlar, özellikle de hassas yapıya sahip yüz bölgesine uygulandığında, basınç yarası gelişimi kaçınılmaz olmaktadır 10). Mekanik ventilasyon invaziv ve non-invaziv şekilde gerçekleştirilmektedir. Her iki şekilde uygulanan mekanik ventilasyonda da basınç yarası gelişebilmektedir. Ancak non-invaziv mekanik ventilasyonda tedavide etkili olabilmesi için yerleşiminin doğru yapılması önemlidir. Non invaziv ventilasyon maskesi sıkı bir şekilde sabitlenmezse hava sızıntısı yaparak solunum sorunu yaşayan hastaya hava gitmemesine yol açmaktadır. Maskenin amacına uygun uygulanmasının gereği burun kemikleri üzerine basınç yapılması sonucu basınç yarası oluşması noninvaziv mekanik ventilasyonda invaziv mekanik ventilasyona göre daha yüksektir (11).

Basınç yaralarının genel olarak görülme insidansı % 20 civarında iken, bir tıbbi cihaza bağlı olarak gelişme insidansı %56'ya kadar çıktığı belirtilmiştir (12). Bu durum vazgeçilmez olarak görülen tıbbi cihazların insan vücudu üzerindeki komplikasyonların oluşmaması için çaba gösterilmesi gerçeğini ortaya koymaktadır. Tüm tıbbi cihazların, basınç yarası oluşturma riski olmakla birlikte, tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası gelişiminin hem hastaya hem de hastaneye yükü oldukça fazladır (13. Tıbbi cihazların hastaya temas eden bölümlerinin uzun süre gözetimsiz kalması da basınç yarasına neden olabilmektedir. Tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasının oluşmaması için cihazın uygulandığı bölgenin bakımı, takibi ve yara gelişimini önleme davranışları öncelikli hedeflerden olmalıdır (14, 15).

2. Tıbbi Cihaza Bağlı Basınç Yarasını Önleme Yaklaşımları

Tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası görülme oranlarının artması ve tedavinin bir komplikasyonu olarak ifade edilmesi, önlenmesi için çaba gösterilmesi gereken bir konu olması gerektiğini ortaya koymuştur. Sağlık kuruluşları,

tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasının öneminin farkında olmalı ve önlenmesi konusunda eğitim programları ile sağlık bakım ekibinin bilinçlendirilmesini sağlamalıdır. Tıbbi cihazların temin edildiği firmalarla da iş birliği yapılarak tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası konusunda eğitimler düzenlemelidir (16). Özellikle de sağlık bakım ekibinin etkin bir üyesi olarak hastaların sürekli takibini sağlayan hemşireler için eğitimlerin düzenlenmesi ve bakım uygulamaları için her türlü imkânın sağlanması gerekmektedir (8). Hemşireler eğitici rolleriyle tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası konusunda hasta ve yakınlarına eğitimler vererek tıbbi cihazın takılması ve çıkarılması, konumlandırması, deri ve mukozanın gözlenmesi, bakımın sağlanması gibi konularda etkin rol oynamaktadır (17).

Tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası, genel basınç yarası gelişiminden farklı mekanizmalarla meydana geldiği için önleme yaklaşımlarında da farklı olması gerekmektedir (18). Günümüzde tıbbi cihaza bağlı basınç yarası görülme sıklığının yüksek olması, bakım ve tedavi hizmetlerini olumsuz etkilemesi endişeleri arttırmıştır. Bu nedenle bu tür yaraları önleme yaklaşımlarının sağlık bakım ekibinin benimsemesi ve uygulaması zorunlu hale gelmiştir (19). Özellikle de basınç yaraları sağlık bakım ekibinin önemli bir üyesi olan hemşirelerin, hemşirelik bakım kalite göstergesi olarak ele alınması dikkat çekicidir. Bu açıdan bakıldığında hasta bakımında yaygın olan ancak kaliteli bir hemşirelik bakımıyla önlenebilen tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası hasta güvenliği açısından da önemli bir komplikasyondur (20). Gelişen yeni teknoloji ve önleme yaklaşımlarının uygulamaya konulmasına rağmen, tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası sorun olmaya devam etmektedir (7). Özellikle de ileri bakım ve tedavi hizmetlerinin sürdürüldüğü yoğun bakım ünitelerinde tıbbi cihaz kullanımının diğer birimlere oranla yüksek olması tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası takibinin önemini ortaya koymaktadır (21). Yoğun bakım ünitelerinde hastanın bakımının devamlılığının sağlanmasında hemşirelerin önemli sorumlulukları vardır. Yoğun bakım hemşireleri arasında tıbbi cihaza bağlı basınç yarası bilgi düzeyinin bu tür basınç yarası gelişimini önlemede önemli olduğu vurgulanmıştır (8).

Son zamanlarda NPUAP tarafından güncellenen basınç yaralarının önlenmesi ve tedavisi konu başlığı ele alınırken tıbbi cihaz konusuna önemli bir mesele olarak değinilmiştir. Tüm dünya genelinde tıbbi cihaza bağlı basınç yarası önleme yaklaşımları sayesinde basınç yarası gelişme riskinin azaldığını söylemek mümkündür (22). Aşağıda tıbbi cihaza bağlı basınç yarası önleme kılavuzları dahil genel önleme yaklaşımları başlıklar halinde bir araya getirilerek ele alınmıştır (23,24,25,26).

2.1. Hastaya Uygun Boyutta Tıbbi Cihazın Seçimi

Tıbbi cihazın hasta için doğru boyutta/şekilde olması, talimatlara uygun uygulanması, doğru şekilde sabitlenmesi ve beden üzerinde doğru konumlandırılması ile ilgili tüm durumlar iyi değerlendirilmelidir. Tıbbi cihazların hastanın beden ölçülerine göre uygun boyutta seçilmesi önemli bir yaklaşım sergilendiğinde ilk yaklaşımdır (27). Barakat-Johnson ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir çalışmada tıbbi cihazın hastaya uygun olmayan boyutta seçilmesinin basınç yarası riskini artırdığı belirtilmiştir (28). Böylelikle standart ölçülerde üretilen tıbbi cihazların tek tip üretilmiş olmasının her hastaya uygun olmayacağı anlamına gelmektedir. Özellikle bireysel fiziki farklılıkların ön planda olduğu tıbbi cihazların (boyunluk, tansiyon aleti manşonu vb), uygun boyutunun temin edilmesinde tıbbi cihaz üreten firmalarla iş birliği yapılabilmesinin öneminden bahsedilmiştir (29).

2.2 Tıbbi Cihazın Temas Ettiği Bölgenin Koruyucu Materyalle Desteklenmesi

Tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasının önlenmesindeki diğer bir önemli yaklaşım, basınç yarası açısından yüksek riskli olarak kabul edilen hassas bölgeler (yüz, kulak, boyun vb)'de tıbbi cihazın deri ya da mukozaya temas ettiği bölgeye ara yüz olarak koruyucu materyal kullanılmasıdır (30). Koruyucu materyal olarak geliştirilen silikon, hidrojel, hidrokolloid gibi özelliklere sahip ürünler bulunmaktadır (27). Yapılan bilimsel çalışmalarda tıbbi cihazların deri veya mukozaya temas ettiği bölgeye basıncın azaltılmasında, sürtünme ve kaymanın önlenmesinde ara yüz koruyucularının kullanılmasının kritik önem taşıdığı bildirilmiştir (31). Hastanın hassas bölgeleri olan yüz ve baş bölgesine temas ederek hassasiyet geliştiren Non-invaziv Mekanik Ventilasyon işleminde koruyucu materyallerin kullanımının sürekli olması gerekmektedir (32).

2.3. Tıbbi Cihaz Uygulanan Alandaki Deri/Mukozanın Gözlenmesi ve Değerlendirilmesi

Tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasının önlenmesindeki diğer bir önemli olan yaklaşım tıbbi cihazın temas ettiği alandaki deri veya mukozanın günde en az iki kez gözlenmesidir. Yakından takip edilen tıbbi cihazın temas ettiği bölgede tespit edilen herhangi bir reaksiyon bulgusu fark edildiğinde mümkünse tıbbi cihazın alandan uzaklaştırılması mümkün değilse sürtünmeye engel olarak pozisyon değişikliğinin sağlanmasıdır. Deri ve mukoza sağlığı yerindeyken bile

basınç yarası oluşma riski varken; ıslaklık, ödem, hiperemi gibi durumlarda tıbbi cihaza bağlı basınç yarası riskinin artabileceği unutulmamalıdır (33). Özellikle hareket yetisini kaybeden hastalarda, tıbbi cihaz ve bölümlerinin hastanın vücut ağırlığının altında kalması riskli olduğu için sürekli bölge muayenesi ve değerlendirmesi yapılmalıdır (34).

2.4. Tıbbi Cihazın Doğru Konumlandırılması ve Sabitlenmesi

Tıbbi cihazlar hastaya temas ettiği ilk andan itibaren basıncın, kaymanın, sürtünmenin olmayacak şekilde konumlandırılması ve sabitlenmesi yara oluşmamasında etkili bir yoldur (18). Bununla birlikte tıbbi cihazın deri bütünlüğünde bozulma riski olan bölgeye yerleştirilmemesi ancak yerleştirmek zorunda kalınan durumlarda tıbbi cihazın iki saatte bir pozisyonunun değiştirilmesinin zorunlu bir gereklilik olduğunun farkında olunmalıdır. Tıbbi cihazın hareket ederek kaymasını ve sürtünmesini önlemede kullanılan sabitleme materyalinin deri veya mukozaya zarar vermeyen yapıda olması ve gözlenmesinin de önemli olduğu unutulmamalıdır (27). Bunun yanında tıbbi cihaz hastaya tespit edilirken basıncı arttıracak çok sıkı şekilde bağlanmaması ve uygulanan hastanın risk grubunda (yaşlı, yenidoğan vs) olma durumunun da iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (35).

2.5. Tıbbi Cihaza Bağlı Basınç Yarasını Önleme Kılavuzlarının Kullanımı

Basınç yaralarının önlenmesinde birçok önleme algoritmaları kullanılmaktadır. Tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasını da önleme kılavuzlarının geliştirilmesi ve uygulanması yeni yaklaşımlı önleme davranışları olarak benimsenmektedir 36). Bu kılavuzlar tıbbi cihazların temas ettiği tüm vücut bölümlerinin, deri ve mukoza membran alanlarının incelenmesi gereklilik haline getirmektedir (37). Yara gelişmeden önlemesinin kilit noktası, tıbbi cihazların neden olduğu hasar derecesinin erken dönemde belirlenmesi ve bakım yönetiminin uygun yapılmasıdır. Ancak tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasını belirlemede geç kalınmasının nedenleri arasında hastanın hayati bulgularının etkileneceği düşüncesi ve sağlık bakım ekibi içerisindeki iletişim sorunları sebep gösterilebilir (30). Bu nedenle giderek daha önemli hale gelen tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasının erken değerlendirilmesini ve etkili yönetimini sağlamak için, tıbbi cihazın kullanımının olduğu sağlık hizmetinin verildiği her alanda basınç yarası için geliştirilen uluslararası kılavuzlarla birlikte, sıralı etkinlikleri içeren birbirini izleyen önleme uygulamalarını listeleyen algoritmaların kullanımı oldukça önemlidir.

Yapılan güncel bir çalışmada tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarası önlenmesine yönelik bir algoritma geliştirilmiştir. Dört aşamadan oluşan bu algoritma literatür taraması ve tıbbi kayıtların analizine dayalı olarak oluşturularak, içerik geçerliliği için alanında uzman olan kişilerin incelemesine tabi tutulmuştur. Tıbbi cihaz uygulamasının yoğunlukta olduğu klinikler ve yoğun bakım ünitesinde algoritmanın etkinliğini doğrulamak için hastalara 109 hemşire tarafından uygulanmıştır. Algoritma kullanımının; tıbbi cihaz kaynaklı basınç yarasının erken tespit edilmesinde etkin olduğu, basınç yaralanmasının önlenmesi ve yönetimi için hemşirelik uygulamalarına destek olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte basınç yaralarının önlenmesinde uluslararası kanıta dayalı basınç yarası kılavuzlarının ve algoritmaların kullanımının hemşireler ve hastalar için sağladığı katkının önemi vurgulanmıştır (36).

2.6. Tıbbi Cihaza Bağlı Basınç Yarasında Hemşirelik Bakımı

Basınç yaralarının önlemesinde ve bakımında lider bir rol oynayan hemşireler, erişebildikleri uygun kaynaklar, sağlık ekibinin diğer üyelerinin desteği ve hastaların bakıma katılmalarıyla başarıya ulaşabilmektedir. Yetersiz destek, kaynak eksikliği, eksik raporlama ve hasta uyumu sorunları, hemşireleri basınç yaralarını önleme konusunda zorlamaktadır (38). Hemşirelerin eksik oldukları konularda yeterli eğitim almalarının, riskli hastaların deri bütünlüğüne daha fazla dikkat etmelerinin ve basınç yaralarının önlenebilir olduğunun farkında olarak hareket etmeleri önemlilik arz etmektedir. Hemşirelerin, önleyici becerilerine ve yeterliliklerine güvenmeleri aynı zamanda gelişen basınç yaralarından sorumlu olduklarını unutmamaları gerekmektedir (39).

Tüm basınç yaralarının yönetilmesinde kanıta dayalı uygulamalar, rehberler, algoritmalar ve kılavuzlar kullanılmaktadır. Hemşireler kanıta dayalı geliştirilen bu yeni geliştirilen yöntemlerden destek alarak bakım planlamalıdır (32). Basınç yarasının önlenmesinde ve bakımında hemşirelerin kanıta dayalı bakım uygulamalarının yeri önemi büyüktür. Tıbbi cihazların, doğrudan mukoza membranı ve deriyle temas halinde olması hemşirenin hastaya bütüncül yaklaşım sergileyerek bakım vermesini gerektirmektedir 40). Tıbbi cihaza bağlı basınç yarası gelişen hastaya bakım veren hemşire, kullanılan tıbbi cihaz ve bölümlerinin temas ettiği bölgeyi, günde en az iki defa basınç yarası belirtileri bakımından incelemelidir. Hemşire tıbbi cihazın zarar verme durumunu değerlendirerek hastaya uygun tıbbi cihaz seçmeli ve önemli derecede ihtiyaç olmayan tıbbi cihazların kullanımından kaçınmalıdır (13).

Hemşireler, hemşirelik süreci çerçevesinde tıbbi cihaza bağlı basınç yarası gelişen hastaya sistematik çözümlerle birbirini izleyen aşamalardan

oluşan hemşirelik bakımını uygulamalıdır. Hemşirelik süreci hedef merkezlidir, hemşirenin hizmet verdiği her alanda uygulanması hastaya en iyi ve kaliteli bakımı sunmaktadır (41). Tıbbi cihaza bağlı basınç yarası gelişen hastayı hemşirelik süreci kapsamında sistematik olarak değerlendiren hemşire, NANDA'ya göre hemşirelik tanıları belirleyerek hemşirelik girişimlerini planlamalıdır (42).

3. Sonuç

Tıbbi cihaz uygulanan hastalarda cihazın temas ettiği bölgenin korunması ve özellikle yoğun bakım gibi uzun bakım gerektiren hastalar için risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Uzun süre tıbbi cihaza bağlı hayatını sürdüren hastalara uygun algoritmalar ve kılavuzlara göre bakım planlanmalıdır. Hastaların deri bütünlüğünü koruyabilmek ve derinin hasar görme riskini önceden değerlendirebilmek hemşirelerin önemli sorumluluklarındandır.

Kaynakça

1. Pittman, J. and Gillespie, C. Medical Device–Related Pressure Injuries. Critical Care Nursing Clinics of North America, 2020;32(4), 533-542.

2. Zhang, X., Zhang, Y. and Jin, Z. A review of the bio-tribology of medical devices. Içinde Friction, 2022;10(1), 4-30.

3. Black, J. M., Cuddigan, J. E., Walko, M. A., Didier, L. A., Lander, M. J. and Kelpe, M. R. Medical device-related pressure ulcers in hospitalized patients. International Wound Journal, 2010;7(5), 358-365.

4. Labeau, S. O., Afonso, E., Benbenishty, J., Blackwood, B., Boulanger, C., Brett, S. J., Calvino-Gunther, S., Chaboyer, W., Coyer, F., Deschepper, M., François, G., Honore, P. M., Jankovic, R., Khanna, A. K., Llaurado-Serra, M., Lin, F., Rose, L., Rubulotta, F., Saager, L. and Erdogan, E. Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubICUs study. Intensive Care Medicine, 2021;47(4), 503-520.

5. Black, J., Alves, P., Brindle, C. T., Dealey, C., Santamaria, N., Call, E. and Clark, M. Use of wound dressings to enhance prevention of pressure ulcers caused by medical devices. International wound journal, 2015.12(3), 322-327

6. Levine, J. M., Ayello, E. A., Persaud, B. and Spinner, R. Medical device-related pressure injury to the ear from a mask. Advances in Skin and Wound Care, 2021. 34(7), 380-383

7. Solmos, S., Lafond, C., Pohlman, A. S., Sala, J. and Mayampurath, A. Characteristics of Critically Ill Adults with Sacrococcygeal Unavoidable Hospital-Acquired Pressure Injuries: A Retrospective, Matched, Case-Control Study. Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing. 2021.48(1), 11-19.

8. Sönmez, M. And Bahar, A. Medical device-related pressure injuries: Knowledge levels of nurses and factors affecting these. Journal of Tissue Viability, 2022.31(2), 231-238.

9. Manzano, F., Perez-Perez, A. M., Martinez-Ruiz, S., Garrido-Colmenero, C., Roldan, D., Jimenez-Quintana, M. D. M., Sanchez-Cantalejo, E. and Colmenero, M. Hospital-acquired pressure ulcers and risk of hospital mortality in intensive care patients on mechanical ventilation. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2014. 20(4), 362-368

10. Davies-Foote, R., Trung, T. N., Duoc, N. T., Duc, D., Nhat, P., Trang, V., Anh, N. K., Lieu, P., Thuy, D., Phong, N. T., Truong, N. T., Thanh, P. B., Tam, D. H., Thuy, T. D., Tuyen, P., Tan, T., Campbell, J., Le Van Tan, Puthucheary, Z. and Thwaites, C. L. c Risk factors associated with mechanical ventilation, autonomic nervous dysfunction and physical outcome in Vietnamese adults with tetanus. Tropical Medicine and Health, 2014. 49(1), 50.

11. Alqahtani, J. S. and AlAhmari, M. D. Evidence based synthesis for prevention of noninvasive ventilation related facial pressure ulcers. Saudi medical journal, 2018.39(5), 443.

12. Dang, W., Liu, Y., Zhou, Q., Duan, Y., Gan, H., Wang, L., Zhu, Q., Xie, C. and Hu, A. Risk factors of medical device-related pressure injury in intensive care units. Journal of Clinical Nursing, 2022. 31, 9-10.

13. Dallı, Ö. E., Ceylan, İ. and Girgin, N. K. Incidence, characteristics and risk factors of medical device-related pressure injuries: An observational cohort study. Intensive and Critical Care Nursing, 2022.69, 103180.

14. Al Mutair, A., Al Mutairi, A. and Schwebius, D.. The retention effect of staff education programme: Sustaining a decrease in hospital-acquired pressure ulcers via culture of care integration. International Wound Journal, 2021.18(6), 843-849.

15. Gaspar, S., Peralta, M., Marques, A., Budri, A. and Gaspar de Matos, M. Effectiveness on hospital-acquired pressure ulcers prevention: a systematic review. International wound journal, 2019.16(5), 1087-1102.

16. Tayyib, N. and Coyer, F. Effectiveness of pressure ulcer prevention strategies for adult patients in intensive care units: a systematic review protocol. JBI database of systematic reviews and implementation reports, 2016. 14(3), 35-44

17. Kopuz, E. and Karaca, A. Evaluation of Nurses' Knowledge about Risk Monitoring and Risk Prevention for Pressure Ulcers. Clinical and Experimental Health Sciences, 2019.9(2), 157-165.

18. Behnammoghadam, M., Fereidouni, Z., Rad, M. K., Jahanfar, A., Rafiei, H. and Kalal, N. Nursing students' attitudes toward the medical device-related pressure ulcer in Iran. Chronic Wound Care Management and Research, 2020.7(1), 37-42.

19. Chen, L. The risk management of medical device-related pressure ulcers based on the Australian/New Zealand Standard. Journal of International Medical Research, 2018.46(10), 4129-4139.

20. Hajhosseini, B., Longaker, M. T., Gurtner and G. C. Pressure Injury. Annals of Surgery, 2020. 271(4), 671-679.

21. Wang, Y., Plog, J. and Yarin, A. L. Composite sensor for prevention of medical device-related pressure injuries. Sensors and Actuators A: Physical, 2023.351, 114157.

22. NPUAP. National pressure injury advisory panel and pan pacific pressure injury aliance. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: quick reference guide. European Pressure Ulcer Advisory Panel. 2019.

23. Minteer, D. M., Simon, P., Taylor, D. P., Jia, W., Li, Y., Sun, M. and Rubin, J. P. Pressure Ulcer Monitoring Platform-A Prospective, Human Subject Clinical Study to Validate Patient Repositioning Monitoring Device to Prevent Pressure Ulcers. Advances in Wound Care, 2020.9(1), 28-33.

24. Nan, R., Su, Y., Pei, J., Chen, H., He, L., Dou, X. and Nan, S. Characteristics and risk factors of nasal mucosal pressure injury in intensive care units. Journal of Clinical Nursing, 2023. 32(1-2). 346-356.

25. Yiğitoğlu, E. T. and Aydoğan, S. Determination of medical device-related pressure injury in COVID-19 patients: A prospective descriptive study. Journal of Tissue Viability, 2023.32(1), 74-78.

26. Walther, F., Heinrich, L., Schmitt, J., Eberlein-Gonska, M. and Roessler, M. Prediction of inpatient pressure ulcers based on routine healthcare data using machine learning methodology. Scientific Reports, 2022. 12(1), 5044.

27. Galetto, S. G., Nascimento, E. R., Hermida, P. M., and Malfussi, L. B. Medical device-related pressure injuries: an integrative literature review. Revista brasileira de enfermagem, 2019;72, 505-512.

28. Barakat-Johnson, M., Barnett, C., Wand, T. and White, K. Medical device-related pressure injuries: an exploratory descriptive study in an acute tertiary hospital in Australia. Journal of tissue viability, 2017. 26(4), 246-253

29. Apold, J. and Rydrych, D. Preventing device-related pressure ulcers: using data to guide statewide change. Journal of nursing care quality, 2012.27(1), 28-34.

30. Ding, L., Hu, X., Wei, L., Sun, M., Sun, G., Jiang, G. and Li, H.. Risk factors for hospital-acquired and community-acquired pressure injuries: a multicentre mixed case-control study. BMJ Open, 2022;12(4), 057624.

31. Karadağ, A., Hanönü, S. C. and Eyikara, E. A Prospective, Descriptive Study to Assess Nursing Staff Perceptions of and Interventions to Prevent Medical Device-related Pressure Injury. Ostomy/wound management, 2017.63(10), 34-41.

32. Akın, N. ve Karahan, E. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Desteği Alan Hastalarda Yüz Bölgesindeki Basınç Yarası Gelişme Sıklığı ve Oluşumunu Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020.6(1), 45-52.

33. Webb, R. Secure-ing device-related pressure ulcer prevention. Journal of Wound Care, 2020. 29(2), 77-77.

34. Schallom, M., Cracchiolo, L., Falker, A., Foster, J., Hager, J. A., Morehouse, T., Watts, P., Weems, L. and Kollef, M. Pressure ulcer incidence in patients wearing nasal-oral versus full-face noninvasive ventilation masks. American Journal of Critical Care, 2015. 24(4), 349-356.

35. Heywood, N., Worthington, S., Arrowsmith, M., Jenkins, M. and Herring, L. The prevention of medical-device-related pressure ulcers in a Critical Care Unit. Wounds UK, 2022.18(2), 38-47

36. Seong, Y. M., Lee, H. and Seo, J. M. Development and Testing of an Algorithm to Prevent Medical Device–Related Pressure Injuries. The Journal of Health Care Organization, Inquiry (United States), 2021.58, 1-11.

37. Taradaj, J. Prevention and treatment of pressure ulcers by newest recommendations from european pressure ulcer advisory panel (EPUAP): Practical reference guide for GPs. Family Medicine and Primary Care Review, 2017.19(1), 81-83.

38. Li, Z., Marshall, A. P., Lin, F., Ding, Y. and Chaboyer, W. Registered nurses' approach to pressure injury prevention: A descriptive qualitative study. Journal of Advanced Nursing, 2022. 78(8), 2575-2585.

39. Rostamvand, M., Abdi, K., Gheshlagh, R. G., Khaki, S., Dehvan, F. and Barzgaran, R. Nurses' attitude on pressure injury prevention: A systematic review and meta-analysis based on the pressure ulcer prevention instrument (APuP). Journal of Tissue Viability, 2022.31(2), 346-352.

40. Njoroge, J. M., Kabue, P. N. and Ochieng, J. Nurses' Management of Patients with Pressure Ulcers in Selected Health Facilities in Murang'a County, Kenya. East African Journal of Health and Science, 2021. 3(1), 78-96.

41. Hughes, S. J. Kozier and Erb's Fundamentals of Nursing: Concepts, Process and Practice. Nurse Education in Practice, 2012. 12(2), 11-12.

42. Bahar, A. and Bal, D. The nursing care for the medical device-related pressure injury patient with a mucosal pressure injury due to an endotracheal tube: a case report. Wound management and prevention, 2023. 69(2), 46-51

BÖLÜM XVII

KALP HASTALIKLARINDA SAĞLIĞIN SOSYAL BELİRLEYİCİSİ OLARAK "SAĞLIK OKURYAZARLIĞI"

"Health Literacy" as a Social Determinant of Health in Heart Diseases

Tuğba YARDIMCI GÜREL

(Dr. Öğretim Üyesi) Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,
E-mail: yardimci.tugba@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0306-8516

1. Giriş

Sağlığın sosyal belirleyicileri, bireyin doğduğu, yaşadığı, çalıştığı, sağlık ve sağlık hizmetlerini etkileyen sosyal koşullar olarak tanımlanmaktadır. Sağlığın sosyal belirleyicileri arasında ırk ve etnik köken, finansal kaynaklar, sosyal destek, sağlık hizmetlerine erişim, yerleşim ortamı, yerel dil yeterliliği ve sağlık okuryazarlığı yer almaktadır. Bu faktörlerin her biri, kalp hastalıkları da dahil tüm hastalıkların hizmet sağlayıcı düzeyinde değerlendirilmesinde ve yönetiminde, ayrıca bireylerin sağlık koşullarını nasıl deneyimledikleri konusunda önemli bir role sahiptir (1). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında hastalık ve ölümlerin önde gelen nedenidir. Tanı, önleme ve tedavideki ilerlemelere rağmen, KVH'lar dünya çapında sakatlık ve erken ölümlerin başlıca nedenleri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, 2019 yılında 70 yaş altı ölümlerin %38'inin bulaşıcı olmayan hastalıklardan (BOH) kaynaklandığı belirtilmektedir (2). Kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski sigara içmek, zararlı alkol kullanımı, tuz alımı, obezite, hipertansiyon, fiziksel hareketsizlik, yüksek kan şekeri ve diyabet gibi yaşam tarzı ile ilgili risk faktörleriyle ilişkilidir (3). Bu davranışsal risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla çoğu KVH önlenebilir (2).

Kalp hastalıkları hastaların kendi hastalık durumlarını yeterli şekilde yönetmeleri için özel bilgi ve beceri kazanmalarını gerektiren karmaşık durumlardır. Tespit edilmesi ve tedavisi kolay olan durumlarla karşılaştırıldığında, KVH'ların yönetimi, daha yüksek düzeyde hasta katılımı gerektirir. Dünya sağlık örgütü danışmanlık ve ilaçla tedavinin başlayabilmesi için kardiyovasküler hastalığı mümkün olduğu kadar erken tespit etmenin önemli olduğunu vurgulamaktadır (2). Hastaların sağlık okuryazarlığı, KVH'lar dahil olmak üzere kronik hastalıklarda etkili sağlık iletişiminin ve öz-yönetimin sağlanmasında temel bir bileşendir (4).

Yaşam tarzı ile ilgili risk faktörlerinin sağlık okuryazarlığıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (3,5). Sağlık okuryazarlığı Nutbeam tarafından "bireylerin sağlığı geliştirecek ve sürdürecek şekilde bilgiye erişme, bilgiyi anlama ve kullanma konusundaki motivasyonunu ve yeteneğini belirleyen bilişsel ve sosyal beceriler" olarak tanımlanmaktadır (6). Sağlık okuryazarlığı düşük olan hastaların sağlığı ile ilgili karmaşık görevlerde ve sağlık bilgilerini arama ve anlama becerisinde zorluk yaşama eğiliminde oldukları, koruyucu sağlık bakımını etkili bir şekilde alamadıkları ve bu durumun değiştirilebilir risk faktörlerinin devam etmesine neden olabileceği belirtilmektedir (3,5). Sağlık okuryazarlığının bireysel sonuçlarının yanı sıra toplumsal açıdan da çeşitli sonuçları olduğu belirtilmektedir. Düşük düzeydeki sağlık okuryazarlığı bireysel olarak yaşam kalitesini düşürebilmekte, hastalığa bağlı komplikasyon görülme sıklığını arttırabilmekte, hastalığın kontrolü zorlaşmakta ve kişinin tedaviye uyumu azalmaktadır. Ayrıca tekrarlı hastane yatışları, koruyucu sağlık hizmetleri kullanımında azalma, acil servis kullanımında, morbidite ve mortalite oranlarında artışa sebep olmaktadır. Böylelikle ülke genelinde maliyet ve kaynak kullanımın da artışa neden olarak toplumsal açıdan da ülkeleri etkilemektedir (7).

2. Sağlık Okuryazarlığının Düzeyleri

Sağlık okuryazarlığı en temel haliyle uygun sağlık kararları için gerekli olan temel sağlık bilgisi ve hizmetlerini elde etme, işleme ve anlama kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Nutbeam'in sağlık okuryazarlığı modeline göre sağlık okuryazarlığı üç düzeyden oluşmaktadır (8). 1) Temel/İşlevsel sağlık okuryazarlığı: Temel olarak okuma yazma becerisine sahip olmayı ifade etmektedir. Bireylerin sağlık ve sağlık sistemi ile ilgili temel bilgilere sahip olabilmesi için gerekli olan temel okuma yazma becerisidir. 2) İletişimsel/ Etkileşimli Sağlık Okuryazarlığı: İleri seviye sağlık okuryazarlığı anlamına

gelmektedir. Sadece temel okuma yazma becerilerinden ziyade, sosyalleşme yeteneği ile bilgi toplama, değişmiş sistemlere ve koşullara uyum sağlamadır ve ileri seviyede okuryazarlık gerektirmektedir. Sağlık ile ilgili verilen bilgileri anlamayı gerektirir. 3) Kritik (Eleştirel) Sağlık Okuryazarlığı: Bireyin sosyal yetenekleri sayesinde verilen bilgiyi analiz etmesi, kontrol altına alabilmesi, yönetebilmesi, dini ve siyasi olarak bütün yönleriyle anlayabilmesi ve bilişsel yeteneklerin doğru kullanılmasını gerektiren düzeydir (8).

Günümüzde sağlık okuryazarlığı konusunda devam eden araştırmalar konunun tanımını ve kurucu bileşenlerini genişletmiştir. Sağlık okuryazarlığının tanımı, bilgiye dayalı elektronik bir toplumda başarılı bir şekilde işleyebilmek için gerekli becerileri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Sağlık okuryazarlığının okuma, yazma ve sayısal becerilerdeki yeterliliğin ötesine uzandığı ve görüntülerin yorumlanmasını, sözlü iletişimi, teknolojiye sahip olmayı ve sosyal ağ oluşturmayı içerdiğine dair mevcut bir anlayış oluşmuştur. Sağlık okuryazarlığının ayrıca tedaviyle ilgili hususları değerlendirmek ve tıbbi karar alma süreçlerine dahil olmak gibi soyut beceriler için temel olduğu da düşünülmektedir (9).

3. Ülkemizde ve Dünyada Sağlık Okuryazarlığı

Sağlık okuryazarlığında yetersizlik gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (9-12). Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırması'nın bulgularına göre; çalışmanın yürütüldüğü Hollanda, Yunanistan, Bulgaristan, Avusturya, Polonya, Almanya, İrlanda ve İspanya arasında sağlık okuryazarlığı düzeyi "mükemmel" seviyede olanların %25.1 ile en çok Hollanda'da, sağlık okuryazarlığı düzeyi "yetersiz" sınıfında olanların ise %26.9 ile çoğunlukla Bulgaristan'da olduğu açıklanmıştır (12). Benzer şekilde İngiltere'de yapılan bir çalışmada 18 yaş ve üzerindeki kişilerde sağlık okuryazarlığı düzeyi sınırlı olanların prevelansının %11.4 olduğu saptanmıştır (10). Çin'de 15 yaş ve üzerindeki kişilerde yapılan başka bir çalışmada sınırlı düzeyde sağlık okuryazarlığına sahip olanların prevelansı %84 olarak bulunmuştur (13). İran'da yaşlı bireylerle yapılan diğer bir çalışmada ise katılımcıların %38.5'inin sağlık okuryazarlığı düzeyinin yetersiz olduğu saptanmıştır (11). Türkiye'de farklı gruplarla yapılan araştırmalarda da yetişkin nüfusun üçte ikisinden fazlasının yetersiz/sınırlı sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (12,14-16). Bu nedenle ülkemizde de halkın sağlık okuryazarlığının arttırılması oldukça önemlidir.

4. Sağlık Okuryazarlığının Ölçülmesi

Sağlık okuryazarlığı objektif bir kavram olmasına rağmen, hem kullanımı kolay anketler gibi subjektif değerlendirmeler, hem de objektif performansa dayalı değerlendirmeler klinik uygulamada kafa karıştırıcı olabilmektedir (17). Çünkü sağlık okuryazarlığı sadece kişilerin eğitim seviyeleri ile değerlendirilebilecek bir kavram değildir. Örneğin aynı eğitim düzeyine sahip bireyler dahi çeşitli sosyodemografik faktörler, sağlık hizmetlerinden faydalanabilme düzeyi ve kişisel özellikler sebebiyle farklı sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olabilirler. Bu sebeple bireylerin sağlık okuryazarlığını ölçmek ve karakterize etmek için ortak bir ölçme yöntemi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Günümüzde çoğunlukla psikometrik değerlendirme yapan ölçek tarzı ölçüm araçları kullanılmaktadır (3,9,18).

5. Sağlık Okuryazarlığı ve Kalp Hastalıkları

Sağlık okuryazarlığı, KVH'larin öz yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, KVH'ı olan hastaların karmaşık tıbbi bilgileri okuyabilmeleri, değerlendirebilmeleri, anlayabilmeleri ve bunlara göre hareket edebilmeleri, aynı zamanda bilinçli kararlar verebilmeleri ve ihtiyaç duyulduğunda uygun sağlık hizmetlerine nasıl erişebileceklerini anlamaları beklenmektedir. Sınırlı sağlık okuryazarlığı, KVH'lı birçok hastanın etkili öz yönetim yapmasını engeller ve bu da kişilerin sağlık sonuçlarını etkileyebilir (4). Bu nedenle sağlık okuryazarlığı becerileri, hastalarda sağlık sonuçlarının önemli belirleyicileri olarak kabul edilmekte ve bu popülasyonda sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesini hayati hale getirmektedir.

5.1. Hipertansiyon ve Sağlık Okuryazarlığı

Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması nedeniyle hipertansiyon önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın birçok hastada sessiz ilerlemesi ve komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra belirti vermesinden dolayı bu hastalarda kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Bu noktada gerekli olan bilgiye ulaşma, ulaşılan bilgiyi anlama ve doğru uygulama becerisi önem arz etmektedir. Bu özellikler sağlık okuryazarlığı olarak adlandırılmaktadır. Hipertansiyonda sağlık okuryazarlığının özellikle hipertansiyonun tanınması ve bilinmesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Sağlık okuryazarlığı yüksek olan hipertansiyon hastalarının hipertansiyonun yönetiminde, hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişebilecek böbrek yetmezliği, stroke, kalp yetersizliği gibi komplikasyonların

önlenebilmesinde daha başarılı oldukları, daha az KVH riski taşıdıkları ve yaşam kalitelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Düşük sağlık okuryazarlığına sahip olan hastalarda ise tıbbi tedaviye uyumsuzluk ve uygun olmayan yaşam davranışlarının geliştirilmesine bağlı olarak yaşam ömründe kısalma olduğu ve yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği belirtilmektedir (9,19-21).

5.2. Koroner Kalp Hastalıkları ve Sağlık Okuryazarlığı

Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olan bireylerin karmaşık ilaç tedavilerine ve diyet kısıtlamalarına uymaları hastalığın gidişatı açısından oldukça önemlidir. Hastaların tüm bu süreçlere uyum sağlamaları ve ortaya çıkan semptomlara nasıl yanıt verileceği konusunda karar verebilmeleri beklenmektedir. Bu nedenle KAH olan bireylerde sağlık okuryazarlığı, ilaç yönergelerini, taburculuk ve randevu formları ile verilen eğitim materyallerini anlama yeteneği ile birlikte karmaşık sağlık sistemlerini kavrayabilme yeteneğini içermektedir (22,23). Yeterli sağlık okuryazarlığının kalp hastalarının kullandıkları ilaçların ve yaşam tarzı değişikliklerinin daha iyi anlaşılması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca hastaların yanlış ilaç kullanımından korunmasına, çoklu ilaç kullanımını yönetmesine, ilaçların yönergelerine göre alınmasına, hasta sonuçlarını etkileyebilecek ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesine ve hangi semptomların KAH'dan kaynaklandığını anlayabilmesine katkı sağlamaktadır (9). Sınırlı sağlık okuryazarlığına sahip KAH hastalarında özellikle ilaç uyumunun düşük olduğu ve bir koroner olaydan sonra 30 gün içerisinde yeniden hastaneye yatış oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Okuryazarlık düzeyi temel seviyenin üzerinde olan kişilerin ise temel veya temelin altında okuryazarlığa sahip olanlara göre yeniden hastaneye yatış riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (24,25).

5.3. Kalp Yetersizliği ve Sağlık Okuryazarlığı

Kalp yetersizliği (KY) olan bireylerde sınırlı sağlık okuryazarlığı oldukça yaygındır ve sağlık okuryazarlığının kalp yetersizliği sonuçlarıyla ilişkisi çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır. Sağlık okuryazarlığı ve kalp yetersizliğine ilişkin çalışmaların incelendiği bir sistematik derlemede, KY olan hastaların %39'unun sınırlı sağlık okuryazarlığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda sınırlı sağlık okuryazarlığının tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını 1.3 ila 2 kat daha arttırdığı vurgulanmaktadır. Acil servise başvuran KY olan hastalarda sınırlı sayısal bilginin kalp yetersizliği ile ilişkili olduğu ve bu hastaların 30 gün içinde hastaneye dönme olasılığının %40 daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bu

veriler, sağlık okuryazarlığının kalp yetersizliğinde olumsuz sonuçlara güçlü bir şekilde katkıda bulunduğunu göstermektedir (9). Kalp yetersizliğinde başarılı bir tedavi süreci hastaların kendi bakım etkinliklerini gerçekleştirebilme istek ve yeteneklerine bağlıdır. Bu nedenle bireylerin kalp yetersizliği tedavisi yan etkilerini bilmeleri ve tedavide yer alan ilaçları nasıl kullanacakları konusunda yeterli düzeyde bilgiye sahip olması oldukça önemlidir (26,27). Çünkü yetersiz sağlık okuryazarlığının kalp yetersizliğinde başarılı öz bakımın önünde bir engel olduğu belirtilmektedir. Literatürde KY olan bireylerde semptom izleme ve öz bakım yönetimi ile ilgili olarak bilgiyi değerlendirme ve işlemeye yönelik bilişsel yetenekle ilgili sağlık okuryazarlığı zorlukları olduğu saptanmıştır. Sağlık okuryazarlığı sınırlı olan bireylerin kalp yetersizliği konusunda daha az bilgisi olduğu ve kalp yetersizliği için gerekli olan öz bakım faaliyetlerine yönelik kapasitelerinin azaldığı belirtilmiştir. Sağlık okuryazarlığının, tedavi seçeneklerini değerlendirmek ve karar vermek için kullanılan başarılı öz bakım davranışlarının bağımsız bir belirleyicisi olduğu vurgulanmaktadır (9,28,29).

5.4. Atrial Fibrilasyon ve Sağlık Okuryazarlığı

Atriyal fibrilasyon (AF), olumsuz yan etkilerin önlenmesi için karmaşık bir yönetim gerektiren bir kalp hastalığıdır. Atriyal fibrilasyonda başarılı olmak için hastaların özel tıbbi terminolojiyi, öz bakım becerilerini ve semptomları yorumlayıp raporlamaya yönelik nasıl hareket edeceklerini öğrenmeleri gerekmektedir. Atriyal fibrilasyon bakımı, antiaritmikler ve antikoagülanlar gibi zararlı yan etkileri olan ilaçlara uzun süreli bağlılığı içerir. Hastaların AF deneyimi, zayıflatıcı semptomların, komplikasyonların ve özel bakımın yönlendirilmesinin çeşitliliği nedeniyle daha da karmaşık hale gelmektedir (30). Sağlık okuryazarlığı AF hastalığının bu yönüyle ilişkilidir. Yetersiz sağlık okuryazarlığı, daha kötü antikoagülasyon ölçümleriyle ve hastaların antikoagülasyonun mantığını tam olarak anlayamamasıyla ilişkilendirilmiştir. Mevcut AF tedavi kılavuzları, “hasta merkezli bakımı” geliştirmek için semptom değerlendirmesini ve ortak karar almayı vurgulamaktadır, ancak sağlık okuryazarlığı hasta merkezli bakım modellerine yeterince dahil edilmemiştir (31). Sağlık okuryazarlığı eğitim ve sosyoekonomik konumla ilişkilidir ve bu faktörlerin ilaç tedavisi ve davranışsal uyum, semptomlar hakkında iletişim, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, bakıma erişim/bakım deneyimi ve hastaneye yatış, felç, kalp yetersizliği, bilişsel ve fiziksel gerileme gibi AF ile ilgili sonuçlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (9). Sağlık okuryazarlığı sınırlı olan ve AF’si olan kişilerin daha kötü sonuçlarla karşılaşabileceği, tedavilere ve özel bakıma

erişimlerinin azalabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle sağlık merkezlerinin, tedaviyi sağlık okuryazarlığı düzeyine göre uyarlamaya çalışmak yerine, sağlık okuryazarlığı düzeyine bakılmaksızın bakıma ve hasta desteğine erişimi kolaylaştıran stratejiler benimsemesi gerektiği vurgulanmaktadır (32).

6. Sonuç

Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi sağlık bakım kalitesinin artırılması ve hastalıkların önlenmesi için temel bir önceliktir. Sağlık okuryazarlığının hasta güvenliğine, hasta merkezli bakıma ve kalp hastalıklarının tedavisine katkısı vardır. Yetersiz sağlık okuryazarlığı ise hastaların ortak karar alma sürecine katılımının önünde büyük bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalp hastalıklarının yönetiminde kullanılan ve giderek karmaşıklaşan terapötik seçenekler göz önüne alındığında, sağlık okuryazarlığının hasta deneyimi ve sonuçlarında merkezi bir rolü vardır. Bu nedenle sağlık okuryazarlığını kalp hastalıklarının yönetimi ve bakımıyla bütünleştirmenin bireysel sağlık ve halk sağlığı açısından faydalı olacağı düşünülmektedir. Sağlık okuryazarlığı sınırlı olan hastalar için etkili sağlık okuryazarlığı iyileştirme stratejileri oluşturmak, kalp hastalıkları ve potansiyel komplikasyonları ile mevcut tedavi seçenekleri konusundaki farkındalığın arttırılması için etkili bir çözüm olabilir.

Kaynakça

1. Essien UR, Kornej J, Johnson AE, Schulson LB, Benjamin EJ. Magnani JW. Social determinants of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 18, 763–773 (2021).

2. Dünya Sağlık Örgütü. Cardiovascular diseases (CVDs). https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) Erişim tarihi: 20 Kasım, 2023

3. Kanejima Y, Shimogai T, Kitamura M, Ishihara K, Izawa KP. Impact of health literacy in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns. 2022;105(7):1793-1800.

4. Elbashir M, Awaisu A, El Hajj MS, Rainkie DC. Measurement of health literacy in patients with cardiovascular diseases: A systematic review. Res Social Adm Pharm. 2019 Dec;15(12):1395-1405.

5. Jayasinghe UW, Harris MF, Parker SM, Litt J, Driel M, van, Mazza D, Mar CD, Lloyd J, Smith J, Zwar N, Taylor R. The impact of health literacy and life style risk factors on health-related quality of life of Australian patients. Health Qual Life Out 2016;14:68.

6. Nutbeam D. The evolving concept of health literacy. Soc Sci Med 2008;67:2072–8.

7. Al Sayah F, Williams B. An Integrated model of health literacy using diabetes as an exemplar. Can J Diabetes. 2012;36(1):27-31.

8. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. Health Promot Int. 2000;15(3):259–67.

9. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cené CW, Dickson VV, Havranek E, et al. Health literacy and cardiovascular disease: Fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018 Jul 10;138(2):e48-e74.

10. Von Wagner C, Knight K, Steptoe A, Wardle J. Functional health literacy and health-promoting behaviour in a national sample of British adults. J Epidemiol Community Health. 2007;61(12), 1086-1090.

11. Ansari H, Almasi Z, Ansari-Moghaddam A, Mohammadi M, Peyvand M, et al. Health literacy in older adults and ıts related factors: A cross-sectional study in Southeast Iran. Health Scope. 2016;5(4):e37453

12. Okyay P, Abacıgil F. Türkiye sağlık okuryazarlığı ölçekleri güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe Uyarlaması (ASOY-TR). 2016; Mayıs, 24-41.

13. Wu Y, Wang L, Cai Z, Bao L, Ai P, Ai Z. Prevalence and Risk Factors of Low Health Literacy: A Community-Based Study in Shanghai, China. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(6):628.

14. Çopurlar CK, Akkaya K, Arslantaş İ, Kartal, M. Health literacy of students who applied to medical and nursing faculty in Dokuz Eylul University. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 2017;11(3):144-151.

15. Değerli H, Tüfekçi N. Toplumun Sağlık Okuryazarlık Düzeyinin Belirlenmesi. Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi. 2016;6(15):467-488.

16. Yılmazel G, Çetinkaya F. Relation between health literacy levels, hypertension awareness and control among primary-secondary school teachers in Turkey. AIMS Public Health,2017;4(4): 314-325.

17. Schulz PJ, Pessina A, Hartung U, Petrocchi S. Effects of objective and subjective health literacy on patients' accurate judgment of health information and decision-making ability: survey study. J Med Internet Res 2021;23:e20457.

18. Aslantekin F, Yumrutaş M. Sağlık okuryazarlığı ve ölçümü. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2014;13(4): 327- 334.

19. Shi D, Li J, Wang Y, Wang S, Liu K, Shi R, et al. Association between health literacy and hypertension management in a Chinese community: a retrospective cohort study. Intern Emerg Med, 2017;12(6): 765-776.

20. Wang C, Lang J, Xuan L, Li X, Zhang L. The effect of health literacy and self-management efficacy on the health-related quality of life of hypertensive patients in a western rural area of China: A cross-sectional study. Int J Equity Health. 2017;16(1):1–11.

21. Öncü E, Köksoy Vayısoğlu S, Güven Y, Aktaş G, Ceyhan H, Karakuş E. Health literacy levels of hypertensive patients, their views on the quality of health care and related factors in a province. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi. 2020;18(1):10–25

22. Fraker TD, Fihn SD. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol. 2007;50(23):22642274.

23. Evangelista LS, Rasmusson KD, Laramee AS, Barr J, Ammon SE, Dunbar S. et al. Health literacy and the patient with heart failure—implications for patient care and research: a consensus statement of the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2010;16(1):916.

24. Bailey SC, Fang G, Annis IE, O'Conor R, Paasche-Orlow MK, Wolf MS. Health literacy and 30-day hospital readmission after acute myocardial infarction. BMJ Open. 2015;5:e006975.

25. Kripalani S, Goggins K, Nwosu S, Schildcrout J, Mixon AS, McNaughton C. et al. Vanderbilt Inpatient Cohort Study. Medication nonadherence before hospitalization for acute cardiac events. J Health Commun. 2015;20(suppl 2):34–42.

26. Dayapoğlu N, Yildiz E. Kronik kalp yetersizliği olan hastaların ilaca uyum, diyete uyum ve bireysel izlem hakkındaki inançlarının incelenmesi. MN Kardiyoloji, 2017;24(2):78-83.

27. Sezgin D, Hatice M. Kalp yetersizliği olan bireylerin hemşirelik bakımında kanıta dayalı yaklaşımlar. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 2015;8(2): 108-18.

28. Macabasco-O'Connell A, DeWalt DA, Broucksou KA, Hawk V, Baker DW, Schillinger D. Et al. Relationship between literacy, knowledge, self-care

behaviors, and heart failure-related quality of life among patients with heart failure. J Gen Intern Med. 2011;26:979–986.

29. Matsuoka S, Tsuchihashi-Makaya M, Kayane T, Yamada M, Wakabayashi R, Kato NP. et al. Health literacy is independently associated with self-care behavior in patients with heart failure. Patient Educ Couns. 2016;99:1026–1032.

30. Aronis KN, Edgar B, Lin W, Martins MAP, Paasche-Orlow MK, Magnani JW. Health literacy and atrial fibrillation: relevance and future directions for patient-centred care. Eur Cardiol. 2017;12(1):52-7.

31. Montbleau KE, King D, Henault L, Magnani JW. Health literacy, health-related quality of life, and atrial fbrillation. Cogent Med. 2017;4:1412121.

32. Brach C, Dreyer BP, Schillinger D. Physicians' roles in creating health literate organizations: a call to action. J Gen Intern Med. 2014;29:273–275.

BÖLÜM XVIII

TİNNİTUSTA REHABİLİTATİF YAKLAŞIMLAR

Rehabilitative Approaches in Tinnitus

Ayşe Sanem ŞAHLI

(Prof. Dr.), İşitme Konuşma Eğitim Ünitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/Türkiye
E-mail: ssahli@hacettepe.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5050-8994

1. Giriş

Tinnitus, farklı nedenleri olan, genellikle kulak hastalıkları ile birlikte görülebilen, kulakta normal dışı seslerin algılandığı, subjektif bir semptomdur (1). Tinnitus ile ilgili olarak çok fazla ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, günümüzde hala bilimsel ve klinik bir muamma olmaya devam etmektedir. Dünya'da ve ülkemizde çok yaygın olarak görülen bu probleme sahip birçok hasta bu rahatsızlığın hayatlarını önemli düzeyde değiştirdiğini düşünmektedir. Tinnitusu olan yetişkinlerin yaklaşık %25'i, bu durumun günlük aktivitelerini engellediğini bildirirken, %1 ila %3'ü yaşam kalitelerinin ciddi şekilde etkilendiğini ifade etmektedir. Tinnituslu bireylerin büyük çoğunluğu şiddetli depresyon ve anksiyete yaşayabilmektedir (1).

2. Tinnitus ile İlgili Genel Özellikler

Latince tinnire (çınlamak) fiilinden türetilen tinnitus terimi, bir dış uyaranın yokluğunda işitsel bir hissin bilinçli olarak algılanmasını tanımlar. Tinnitus genellikle özneldir, sadece bu deneyimi yaşayan kişi tarafından duyulurken, nadiren nesnel olabilir, yani dışarıdan bir gözlemci tinnitusu nadiren duyabilir (1).

Kulak seslerinin karakteri (ör. Tiz vızıltı sesi, ıslık, bipleme, tıslama, hışırtı) ve kulak çınlamasının şiddeti (zor ila çok yüksek şiddette duyulabilen)

etkilenenler tarafından farklı algılanır ve altta yatan neden hakkında çıkarım yapılmasına nadiren izin verir. Tinnitus bazen ritmik veya pulsatil bir ses olabilir. Pulsatil tinnitus genellikle kalp atışı ile senkronizedir (2). Bu durumda vasküler kökenli veya asenkron olması muhtemeldir (Örn:Orta kulak veya damak kaslarında miyoklonus vb.) (3). Tinnitus sürekli veya aralıklı olabilir ve birçok hasta birden fazla ses duyabilir. Bir veya iki kulakta ya da başın merkezinde lokalize olabilir, ancak bazı hastalar dış bir kaynak noktası tanımlar. Tinnitusun başlangıcı ani olabilir, ancak çoğu vakada sinsidir. Algılanan yoğunluk değişebilir; örneğin, bazı kişilerde, stresle birlikte artma gözlenir (1).

Tinnitusla ilgili yaygınlık tahminlerinin dağılımı geniştir, ancak çoğu çalışma sonucu yetişkin nüfusun %10 ila %15'i arasında oranlar göstermektedir. En büyük ve bilimsel olarak en güvenilir çalışma İngiltere'de Ulusal İşitme Çalışması (4) kapsamında gerçekleştirilmiştir (n=48313). Bu çalışmanın sonuçları yetişkinler arasında %10.1'lik bir prevalans göstermiş olup, tinnitus katılımcıların %2.8'i tarafından orta derecede rahatsız edici, %1.6'sı tarafından ciddi derecede rahatsız edici ve %0.5'i tarafından normal bir yaşam sürdürebilmeyi ciddi derecede etkileyecek düzeyde olarak tanımlanmıştır. Mısır, Japonya ve Nijerya'daki çalışmalardan elde edilen sonuçlar, tinnitus prevalansının Avrupa ve ABD'deki ülkelere genel olarak benzer olduğunu göstermektedir (5-7). Hollanda'da 2020 yılında 50 yaş üstü 6098 kişide yapılan çalışmada tinnitus prevelansı %21,4 olarak bulunmuştur (8). Bu oran, Brezilya'da %22, Polonya'da %20, İngiltere'de % 14,2, Japonya'da %11,9, ve Çin'de %14,5'dir (9).

Rahatsız edici tinnitus prevalansı yaşla birlikte 70 yaşına kadar artmaktadır. Bazı çalışmaların sonuçları bu yaştan sonra artmaya devam ettiğini gösterse de, bazıları azaldığını göstermektedir. Erkeklerde ve kadınlarda prevalans benzerdir (4). Çocuklarda yaygınlığı tahmin etmek zordur, ancak mevcut çalışmaların sonuçları yetişkinlere benzer rakamlarla tinnitus deneyiminin yaygın olduğunu belirtmektedir, ancak çocukların algıdan rahatsız olma olasılığı daha düşük görünmektedir. Tinnitus, prevalansının müzisyenlerde %40-50, işitme kayıplı bireylerde ise %70-85% oranında olduğu da yapılan bazı çalışmalarda belirtilmektedir (10)

Ülkemizde tinnitus sıklığı ile ilgili 18-64 yaş arası 879 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, tinnitus prevelansı %32,9 olarak bulunmuştur. Kadınlarda bu oran % 37,5; erkeklerde ise %27,4'dür (11).

Tablo 1, tinnitus ve ilişkili durumların gelişimi için bilinen risk faktörlerini göstermektedir (1). Tinnitus için ana risk faktörü işitme kaybıdır, ancak bu

ilişki basit veya anlaşılır değildir; kulak çınlaması sorunu yaşayan bazı insanlar odyometrik olarak normal işitmeye sahiptir veya tam tersine işitme kaybı olan birçok kişi de kulak çınlaması bildirmemektedir (12)

Hem mesleki hem de eğlence amaçlı gürültüye yüksek düzeyde maruz kaldığını bildiren kişilerde kulak çınlaması görülme olasılığı daha yüksektir. Bunun dışında, obezite, sigara-alkol tüketimi, kafa travmaları, artrit ve hipertansiyon öyküsü gibi diğer faktörler olası risk faktörleri olarak öne sürülmektedir (12). Ayrıca, tinnitus otoskleroz, Meniere ve vestibüler schwannoma (akustik nöroma) gibi çeşitli otolojik hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilmektedir. Tinnitusun anksiyete, depresyon ve temporomandibular eklem disfonksiyonu başta olmak üzere çeşitli hastalıklarla da komorbiditeleri vardır (13,14).

Azalmış ses toleransı (hiperakuzi), tinnitusa yaygın olarak eşlik eden bir belirtidir ve yüksek sesten kaçınma olarak tanımlanır. Tinnituslu hastaların %40'ında bir dereceye kadar hiperakuzi görülmekle birlikte, hiperakuzi bildiren hastaların %86'sına kadarı aynı zamanda tinnitus da bildirmektedir (15).

Tablo 1. Tinnitus gelişimi için bilinen risk faktörleri ve tinnitus semptomları ile ilişkili durumlar

Otolojik (neoplastik)	Vestibülar schwannoma, meningioma
Otolojik (enfeksiyonlar)	Otitis media, labirentit, mastoidit
Otolojik (labirentin)	Sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı, vestibüler vertigo
Otolojik (diğer)	Etkilenmiş serumen, otoskleroz, presbiakuzi, gürültüye maruz kalma
Nörolojik	Menenjit, migren, multipl skleroz, epilepsi
Travmatik	Baş veya boyun yaralanması, bilinç kaybı
Orofasial	Temporomandibular eklem bozukluğu
Kardiovasküler	Hipertansiyon
Romotolojik	Romatoid artrit
İmmün sistem kaynaklı	Sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz
Endokrin ve metabolik	Diabetes mellitus, hiperinsülinemi, hipotiroidizm, hormonal değişim
Psikolojik	Anksiyete, depresyon, duygusal travma
Ototoksik ilaçlar	Analjezikler, antibiyotikler, antineoplastik ilaçlar, kortikosteroidler, diüretikler vb.

Tinnitusta etiyolojik faktörlerin çok çeşitli olması nedeniyle, hastaların kapsamlı değerlendirme sonrası tanılanması, sınıflandırılması ve bireysel bir terapi programının hazırlanması için etiyolojik faktör her zaman belirleyicidir.

Birçok araştırmacı tinnitusun lokalizasyonunu da incelemiştir ve hastaların yaklaşık yarısında her iki kulakta veya başın merkezinde algılandığı konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Araştırmalar, tinnitusun sağdan çok sol tarafta olduğunu vurgulamakla birlikte, sol tarafın baskın olmasının nedeni bilinmemektedir ve asimetrik işitme kaybı ile açıklanamamaktadır (16).

Tinnitus, akut veya kronik şekilde de sınıflandırılabilmektedir. Akut tinnitusta belirtiler 3 aydan kısa sürerken, kronik tinnitusta 3 aydan uzun sürmektedir. Tinnituslu bireylerde bu ayrımının yapılması, etiyolojik faktörün belirlenmesi ve terapi sürecinin organize edilmesi açısından son derece önemlidir. Kronik tinnitusta, kulak çınlamasının yaklaşık 3 aydan fazla süredir devam ediyor olmasının yanında, uyku problemleri, konsantrasyon bozuklukları, yüksek seslere karşı aşırı duyarlılık ve depresif dönemler de eşlik edebilmektedir. Çok sayıda tinnituslu hasta kulak ve kafasındaki ıslık, çınlama, uğultu vb. seslerin iyileştirilmesini veya en azından azaltmaya odaklanan bir kulak çınlaması tedavisini almayı beklemektedir (1)

Tinnitusun tanısında herhangi bir objektif test bulunmamaktadır. Tanıda, medikal hikâye ile hastanın ve ailesindeki etkisinin değerlendirilmesi dikkate alınmaktadır. Özellikle, tinnitusun lokasyonu, karakteri, ritmik veya pulsatil kompanente sahip olup olmadığı tanı için önemlidir. Pulsatil tinnitus nadir durumlarda oskültasyon ile objektif olarak tespit edilebilir. Tinnitusun sonuçlarıyla ilgili önemli sorular arasında uyku ve konsantrasyon üzerindeki etkisi yer almaktadır. Aşağıdakilerin etkilerini değerlendiren çeşitli sağlık anketleri mevcuttur (1).

Tinnitus handikap envanteri İngiltere'de en yaygın kullanılanıdır, ancak tinnitus fonksiyonel indeksi bunun yerini alabilir. Hiperakuzi ve psikolojik sıkıntı gibi ilişkili semptomları değerlendirmek için anketler de yardımcı olabilir. Tinnitus ile ilgili çok sayıda anket bulunmaktadır. Tinnitus Handikap Envanteri ve Tinnitus Fonksiyonel İndeksi vb. en yaygın kullanılanlarıdır. Hiperakuzi ve psikolojik problemler gibi ilişkili semptomları değerlendirmek için kullanılan anketler de yardımcı olabilmektedir (17-19).

Tanı için saf ses odyometrisi yapılmalıdır ve birçok hasta kulaklarında tıkanıklık hissinden şikâyet ettiği için timpanometri faydalı olmaktadır. Tinnitusun ses perdesi (pitch) ve ses yüksekliğini (loudness) eşleştirmek için yapılan testler zordur, çünkü hastanın problemi ile zayıf bir ilişki içindedir.

Asimetrik tinnitus, saf ses odyometrisinde asimetrik işitme bulunan veya nörolojik semptomları olan hastaların daha detaylı araştırılması gerekir ve genellikle seçilen yöntem MRG'dir. Kalp atışı ile senkronize pulsatil tinnitusu olan hastalarda ise ultrasonografi, BT, MRG, BT anjiyografi, MR anjiyografi veya konvansiyonel anjiyografiyi içerebilecek karmaşık bir algoritma ile daha ayrıntılı incelenmeye gerek duyulmaktadır (1).

3. Tinnitus İçin Terapi Yaklaşımları

Tinnitusta rehabilitasyon prensipleri üç aşamadan oluşmaktadır. Bunlar; akustik terapi, alışkanlık kazanma ve danışmanlıktır. Terapi yaklaşımları ise klasik fizik tedaviler (Ör. Servikal bölgedeki kas gerginlikleri) ve Tinnitus Retraining Therapy (TRT) (Bireysel kulak çınlaması yönetim stratejilerini öğrenme terapisi)'yi kapsamaktadır. Kronik kulak çınlamasının (3 aydan uzun süren) tedavisinde psikoterapötik yöntemler (Örn. TRT) ve akustik terapi en sık tercih edilen yöntemlerdendir. Amaç, hastalara farklı yöntemleri öğreterek (dikkatini başka şeylere vermek veya gürültüyü duymayı öğrenmek vb) kulak çınlamasının verdiği rahatsızlığı azaltmaktır. Noise generators (gürültü üreteçleri) veya tinnitus-noiser (tinnitus –gürültüleyiciler) kullanılır ve tinnituslu her birey için özel olarak programlanır. Daha güncel/yeni olan terapötik yaklaşımlar da (örneğin, müzik terapisi, akustik nöromodülasyon) tinnitus tedavisinde kullanılmaktadır. Bu teknikler, tinnitus gürültüsünü «öğrenmeyi» amaçlamaktadır (1,20).

3.1. Müzik terapisi ve Akustik Nöromodülasyon

İşitsel korteksteki patolojik nöronlara müdahaleyi hedefleyen akustik sinyallerle yapılan ağrısız terapi yöntemleridir. Hangi tekniğin kullanılacağı tinnitus tipine göre belirlenmektedir. Her hasta için bireysel olarak özelleştirilmiş bir terapi programı uygulanmalıdır.

Disiplinler arası bu tedavi yaklaşımlarının amacı;

-İşitsel hafızayı yeniden programlamak

-Stres faktörlerini belirlemek

-Tamamlayıcı olarak psikolojik, kiromanual-terapötik tedaviler veya gevşeme terapileri ile bunları olumlu yönde etkilemektir.

3.2. Bilişsel davranışçı terapi,

tinnitusun neden olduğu rahatsızlığın azaltılması, bilişsel yeniden yapılandırmanın sağlanması, gevşeme eğitimi/biofeedback, dikkat kontrolü

ve görüntü eğitimini amaçlar. Bilişsel davranış terapisinin etkinliği de bilimsel olarak kanıtlanmıştır (kanıta dayalı tıp, EBM level IIa).

Bilişsel davranışçı terapiye Tinnitus Terapi Programı 'swisstinnitus programı örneği' verilebilir. Terapinin yardımıyla hastanın kulak çınlamasını 'önemsiz' olarak tanımlaması ve böylece tinnitus ile ilişkili korkuların azaltması ve yaşam gücünün artması beklenir. Bir kişinin bir gürültüyü rahatsız edici bulup bulmadığına 'kişisel algı' karar verir. Hastalar kulak çınlamasını can sıkıcı ama zararsız bir "kiracı" olarak kabul ettiklerinde, genellikle onunla arkadaş olmayı veya onu bir uyarı sinyali olarak görmeyi başarırlar.

3.3. Başlangıç Tinnitus Terapisi

Fiziksel odaklı değerlendirmelere ve tedavilere ek olarak tinnituslu hastalar için ayakta psikolojik değerlendirme ve psikoterapötik tedavi sağlanır. Başlangıçta, mevcut durumu ve tedavi ihtiyacı için ayakta bir ön görüşme yapılır. Bu 1-3 seans sürebilir.

Burada, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli arasında değişen, kulak çınlamasının etkisinin bir spektrumunu sağlayan Goebel ve Hiller tarafından yapılan bir tinnitus anketi de uygulanır. Orta derecede etki ve üzerinde bir psikoterapötik tedavi önerilir (21).

3.4. Tinnitusta Bireysel Terapi

Bu aşamada;

-Tinnitus Retraining Group Therapy

-Bireysel Psikoterapi

-Diğer tedavi yaklaşımları (solunum terapisi, gevşeme teknikleri, tamamlayıcı tıp yöntemleri) tavsiye edilmektedir.

3.5. Tinnitus Retraining Group Therapy

Tinnituslu birey, kulak çınlamasını ve bununla nasıl başa çıkılacağını anlamak için kulak çınlamasından etkilenen bir grup içinde 10-12 seanslık bir toplantıya katılır ve yararlı bilgiler keşfeder. Olumlu ve olumsuz etkenlerin yanı sıra, düşünce ve dikkatin rolü de tartışılır. Stresle başa çıkma yöntemleri, hoşgörü eğitimi ve günlük yaşamda olumlu duyusal deneyimler sağlanır. Amaç; tinnitusun hastanın yaşamına olan etkisini azaltmak ve yaşam canlılığını güçlendirmektir (1,22).

3.6. Servikal Omurgaya Bağlı Tinnitus

Tinnitus servikal omurganın işlev bozukluğundan kaynaklanıyorsa, kişi yalnızca bir kulağında gürültüye maruz kalır. Bu, genellikle başın

döndürülmesinden etkilenebilen derin bir uğultu veya vızıltı olarak duyulabilir. Baş dönmesi sıklıkla servikal omurgaya bağlı tinnitusa eşlik eder. İşitme bozuklukları da meydana gelebilir. Servikal omurganın değerlendirilmesi ve tanı çok önemlidir. Tanı ve tedavi için KBB uzmanı, ortopedist, fizyoterapist ve ağrı uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından tanı ve tedavi protokolü belirlenir.

3.7. Fizik Tedavi/Fizyoterapi ile Tinnitus Tedavisi

İş yerindeki kötü duruş, boyun kaslarındaki gerginlik veya servikal omurganın blokajları, iyi bir kan dolaşımını etkileyebilir ve kulağa giden akımı bozarak tinnitusa yol açabilir. Bruksizm de olası bir tetikleyicidir. Burada fizik tedavi uzmanları ve fizyoterapistler terapide yardımcı olabilir.

Fizik tedavi ile tinnitus tedavisinde;

-Servikal omurgayı veya temporomandibular eklemi harekete geçirmek için farklı konseptlere (Maitland, Mulligen, Spiral Dynamics) göre manuel terapi,

-Zayıflamış veya gergin kasları gererek ve güçlendirerek servikal omurga için duruş eğitimi,

-Kas gerginliğini azaltmak için masaj / tetik nokta tedavileri,

-Stres faktörlerini azaltmak için farklı gevşeme teknikleri,

-Kafatası bölgesi, beyin ve omurilikteki stres problemlerini tedavi etmek için kraniyosakral terapi uygulanabilmektedir.

3.8. Vestibular Rehabilitation Therapy (VRT)/Vestibüler Rehabilitasyon Terapi

Baş dönmesi çeşitli hastalıkların ana semptomudur. Öncelikle baş dönmesinin nedeni tedavi edilmelidir. Baş dönmesi çoğunlukla iç kulakta yer alan denge organlarının çalışmamasından kaynaklanır. Vestibüler sistemin bir diğer hayati görevi de göz hareketlerini kontrol etmektir. Ancak tanı ve tedavi süreci boyunca baş dönmesinden sadece vestibüler sistemin sorumlu olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır**.** Vestibüler sistemin normal işlevi için önkoşullardan biri, iki kulaktaki denge organının simetrik hareket bilgisinin beyne girişidir. Bu sistem periferik vestibüler organların bilgilerini işler ve merkezi bir dengeleme gerçekleştirir. Bu telafi mekanizması, örneğin uzanırken, ayakta dururken, otururken veya yürürken sürekli olarak etkindir. Vertigo'lu hastalarda süreç; fiziksel hikâyenin alınması, hastalık hakkında genel bilgi verilmesi, ilaç tedavisi, kişiye özel vertigo egzersizlerinin öğretilmesi (duruş

ve konum egzersizleri veya yeniden konumlandırma manevraları (Epley vb.), fizyoterapötik ve/veya psikoterapötik tavsiyeler verilmesi ve baş ve vücut hareketine dayalı VRT egzersizlerinden oluşmaktadır. VRT egzersizleri, merkezi kompansasyonu destekleyerek, pozisyonel vertigo tedavisinde kullanılan önemli yöntemlerden biridir.

3.9. Noise Sensitivity Therapy (Hyperacusis)/(Gürültü Duyarlılık Terapisi-Hiperakuzi)

Gürültüye karşı artan hassasiyet tinnitustan etkilenen kişiler için, yalnızca dikkat dağıtmakla kalmaz, neredeyse dayanılmazdır. Burada hiperakuzi kavramı ortaya çıkmaktadır (Trafik gürültüsü, korna sesi, kapı/telefon sesleri, havlama vb.)

Gürültü Duyarlılık Terapisi (Hiperakuzi)'de günlük seslere aşırı duyarlılık ile mücadele etmek için, bir noise generator (gürültü üreteci) ile hiperakuzi eğitimi verilir. Bu tedavi altında hasta, adım adım ve eğlenceli bir şekilde çevresel seslerle baş etmeyi öğrenir. Seslere ve gürültülere karşı rahat bir tutum yeniden kazanılır ve etkilenen kişi büyük miktarda yaşam kalitesine kavuşur (23).

3.10. Akustik Terapi (Müzik Terapi, Noise Generators, Tinnitus-Noiser)

İşitsel bilgilerin belirli çağrışımlardan etkilenebileceği teorisine dayanarak tinnitus tedavisi için özel sesler kullanılır. Bu seslerin, dikkati tinnitustan uzaklaştırmaya ve giderek daha fazla arka planda kalmasına izin vermesi gerekir. Tinnitus hastaları belirli bir cihazdan bir ses duyar.

Tinnitus Masker

Tinnitus maskeleyici ile cihazdan gelen ses, kulak çınlamasını maskeler ve hatta bir noktada tamamen maske etkisi de oluşturabilir. Bazı bireylerde yaklaşık iki ay sonra eğitimin etkisi görülmeye başlar. Ancak klinik araştırmalar, bu tür maskeleyicilerin veya gürültücülerin seslerin tamamen ortadan kalkmasını garanti etmediğini göstermektedir. Ayrıca, tinnituslu hastaların kulaklık aracılığıyla dinleyebileceği uygun maskeleme seslerine sahip CD'ler ve dijital sesler de (mp3'ler, indirme ve uygulamalar) vardır.

Tinnitus Noiser

Tinnitusu maskelemek için sesler üretmez, bunun yerine arka plan sesleriyle dikkati kulaktan uzaklaştırır. Dolayısıyla bir süre sonra beyin başka algılara alışabilir, kulak çınlamasını ön planda tutmaz ve böylece tinnitus daha

katlanılabilir hale gelir. Tinnitus hastaları, cihazı günde en az altı saat bir işitme cihazı gibi takarlar. Bazen, ideal olarak bir tinnitus ile başa çıkma terapisi bağlamında ortalama iki yıla kadar ve daha fazla kullanılır. CD'ler veya diğer ses cihazları da arka planda istenen gürültü seviyesini üretebilir.

Akustik Terapi ile tinnitusa daha kolay alışmak için arka plan sesleri sağlanır. Maskeleme genellikle tercih edilmemektedir, çünkü maskeleme tinnitus kalitesini etkileyerek alışmayı zorlaştırmaktadır.

Akustik Terapi için işitme cihazları da bir tercih olabilmektedir. Amplifiye sesler kısmen veya tamamen tinnitusu maskeler. Amplifiye yüksek frekanslı sesler santral sinir sistemi için afferent input sağlar. Amplifiye sesler stresi azaltır, daha fazla rahatlamayı/gevşemeyi sağlar. Bazı araştırmalarda işitme cihazı kullanımının tinnituslu hastaların %60'dan fazlasında rahatlama sağladığını göstermiştir (24).

3.11. Müzik Terapi

Müzik terapide ritim, melodi ve armoni gibi müzik elementleri tedavi amaçlı kullanılır. Müzik, hastanın sinir ve endokrin sistemi üzerinde olumlu etkiler oluşturarak, duygu ve düşüncelerde anlamlı tepkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Müziğin olumlu etkileri çok sayıda bozukluk ile ilişkilendirilmiş ve bilimsel çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu bozukluklardan bazıları; Tinnitus, İşitme Kaybı, Alzheimer, Depresyon, Epilepsi, Kanser, Parkinson, Şizofreni, Hipertansiyon, Kalp ve kas-iskelet sistemi hastalıklarıdır.

Müzik terapi, Yapılan araştırmalarda, müziğin psikolojik hastalıkların oluşumunda etkisi olan ve insanın duygusal durumunu düzenleyen serotonin, dopamin, adrenalin, testosteron gibi hormonları olumlu etkilediği; kan basıncı, solunum ritmi gibi fizyolojik işlevleri düzenlediği ve beyindeki oksijen ve kanlanma dengesini sağladığı gözlenmiştir (25).

Tinnitus ve Stres

Yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen tinnitus, kişi için önemli bir stres kaynağıdır. Tinnitus ile ilgili endişenin temel nedenleri, kulak çınlamasına uygun olmayan şekilde artan dikkat ve ilişkili duygusal tepkilerdir. Duygusal olarak önemli tinnitus, otonom sinir sistemini harekete geçirerek olumsuz duygusal, fizyolojik ve davranışsal tepkilere neden olur. Limbik sistem aktive olur ve otonomik cevaplar oluşur. Nucleus accumbens çoğunlukla tinnitus frekansında hiperaktiftir. Ventromedial prefrontal cortex'de yapısal farklılık gözlenir (fMRI çalışmaları) ve vücut kronik streste tutulur.

Müzik, limbik sistemi modüle eder ve hormonların salınmasını kolaylaştırır. Homera, ameliyatlarda müziği kullanmış ve teskin edici etkisini göstermiştir. Aesculape ise, işitme kaybını tedavi ederken trampet kullanmıştır. M.Ö. 400 yıllarında Platon da müziğin ahenk ve ritmiyle insan ruhunun derinliklerine nüfuz ederek ona hoşgörü kazandırdığı ve rahatlık verdiğini belirtmiştir. Müzik, önemli bir desensitizasyon yöntemidir. Müzik ile tinnitusun engellediği relaksasyon/gevşeme sağlanarak, kişinin tinnitusa olan reaksiyonu değiştirilmeye çalışılır (25).

3.12. Akustik Desensitizasyon Yaklaşımı

Tinnituslu bireyin işitme özelliği dikkate alınarak, spektrumu modifiye edilmiş müzik ile hastanın tinnitusunun en rahat dinleme seviyesinde aralıklı etkileşime girmesi ve tüm frekanslarda işitme yollarının uyarılarak tinnitusun maskelenmesidir. Tinnituslu bireylerin dinlemek istedikleri türdeki müziklere tinnitus frekansında oluşturulan dar bant gürültü karıştırılarak yeni bir akustik uyarı oluşturulmakta ve uyku sırasında 2 saat süreyle dinlemeleri istenmektedir.

Bu yöntemde amaç; müziğin rahatlatıcı etkilerini kullanarak, tinnitus sinyaline karşı duyarsızlaşma sağlayarak, santral sinir sistemine alışkanlık kazandırmadır. En az 1 yıldır tinnitus şikayeti olan ve diğer tedavilerden fayda görmemiş olan 23-65 yaş arası 30 hastaya, 6 ay boyunca tercih ettikleri müziklere entegre edilen dar bant gürültü (tinnitus frekansları dikkate alınarak hazırlanan) gece uyku sırasında dinletilmiştir. Tedavi sonunda, tinnitus sıklığı ve şiddeti, rahatsız olma derecesi, uyku problemleri vb. skorlarda azalma olduğu görülmüştür.

Tinnituslu hastaların %67'sinde akustik desensitizasyon yöntemi başarılı sonuç vermiş ve tinnitusa karşı reaksiyonlarda azalma sağlamıştır (26).

Yapılan birçok çalışma ile müziğin ağrı ve anksiyete üzerinde olumlu etkiler yarattığı, hasta ve sağlıklı bireylerin yaşam kalitesini yükselttiği bilinmektedir. Müzik kalp hızını, kan basıncını, vücut ısısını ve solunum hızını düşüren, gevşemeyi sağlayan, ağrı algısını değiştiren, dikkatini başka yöne çeken, yaşam kalitesini yükselten önemli bir araçtır. Müzik, derin düzeyde relaksasyon oluşturma yeteneğine sahiptir. Uykusuzluğu hafifletici etkileri olduğu bilinmektedir. Müziğin ruhumuzda ve bedenimizde derin etkileri olan önemli terapötik yaklaşımlardan biridir ve tinnitus terapisinde de farklı şekillerde kullanıldığında faydalı olabilmektedir (25).

3.3. Tinnitus İçin Multisensörial Dikkat Eğitimi (Multisensorial Attention Training)

Tinnitus toplumun büyük bir bölümünü etkileyen bir bozukluktur ve bu bozukluğun tedavisine yönelik yukarıda bahsedilen yöntemler kullanılmaktadır. Tinnitus şikâyeti bulunan bireyler bu tedavi seçeneklerinin bir ya da birkaçını denemekte ve bu tedavilerden farklı düzeylerde yarar görmektedir. Son yıllarda tinnitusun tedavisinde Multisensörial Dikkat Eğitimi (MDE) dikkat çekmektedir (27). Yapılan çok sayıdaki uluslararası çalışmada, başta tinnitus olmak üzere birçok işitsel ve algısal bozuklukta MDE'nin olumlu sonuçlar gösterdiği vurgulanmaktadır. Günümüzde tinnitusun kesin tedavisi tek bir yöntemle mevcut değildir. Bu nedenle, tinnitustan olumsuz etkilenen hastaların yaşam kaliteleri oldukça düşmektedir ve bu hastalar için tinnitusun tedavisi tam olarak mümkün olmasa bile önemli ölçüde azaltılması büyük önem taşımaktadır. Multisensörial dikkat eğitimi uygulamaları ile beynin işitsel, algısal, bilişsel, hafıza, dikkat vb. alanlarda gelişimi desteklenmekte ve tinnitusa yönelen ilginin azalması hedeflenmektedir (28).

Bu konuda, Avrupa ülkelerinde hâlihazırda birçok klinikte kullanılmakta olan ve Türkiye'de de yeni kullanılması planlanan ve şu anda normatif verileri toplanarak geçerlik-güvenirlik çalışmaları yapılmakta olan bir MDE yazılımı mevcuttur. Sistemin pratikte kullanımı için bir IOS tablet, bir kulaklık veya serbest alan kullanımı için bir sessiz kabin ve kabin içine monte edilmiş hoparlör sistemine ihtiyaç duyulmaktadır. Hasta başlangıçta yazılım tarafından yaklaşık 15 dakika süren bir teste tabi tutulmaktadır. Bu test hastanın her iki kulağı için de ayrı ayrı yapılmaktadır. Testin başlangıcında, yazılım hastanın işitsel ve algısal performansını basit bir biçimde değerlendirmekte ve durumuna göre bir multisensörial dikkat eğitimi çalışması planlamaktadır. Bu aşamadan sonra, hasta 10 dakika boyunca bir dinlenme fazına alınmakta ve klinisyen yazılım aracılığıyla hastaya rahatlatıcı bir dinleme/ses reçetesi uygulamaktadır. Bu hastanın kliniğe ilk geliş seansıdır. Sonrasında hastanın verileri ve skorlaması yazılım tarafından arşivlenmektedir. Bu seansın birkaç günü sonrasında hasta tekrar kliniğe gelmekte ve hasta tekrar bir testten geçirilmektedir. Bu test ve önceki test sonuçları otomatik olarak bir araya getirilip değerlendirildikten sonra, bir çalışma planı belirlenir ve 3. randevudan itibaren hasta yaklaşık olarak 3 ay sürecek olan multisensörial dikkat eğitimi çalışmasına tabi tutulur. Bu süreçte, hastaya yaklaşık 40 dk. süren her randevusunda, yazılım tarafından otomatik olarak belirlenen farklı alanlarda 8'er veya 10'ar basamaktan oluşan eğitim

programları uygulanır. Bu uygulamalar; lokalizasyon, diskriminasyon, dikotik dinleme, hızlı görsel ve işitsel algılama, hızlı tepkisel refleksler verebilme, işitsel ve görsel uyaranları birlikte işlemleme ve basit motor hareketlerle hızlı bir şekilde bu işlemlemenin sonucunu yazılıma dokunarak aktarabilme gibi, birçok farklı alanı geliştirmeyi hedefleyen bir takım multisensörial dikkat çalışmalarından oluşmaktadır (27-29).

Multisensörial Dikkat Eğitimi ile, tinnitus, hiperakuzi, presbiakuzi gibi işitme bozukluğu veya işitme kaybının eşlik ettiği algılama bozukluğu bulunan bazı hasta gruplarına yazılım tarafından evde uygulaması gereken ek bir prosedür uygulanıp, bu prosedür sonucu elde edilen veriler yazılıma girilerek yazılımın kendini bu hastalar için özel olarak (bu veriler ışığında) senkronize etmesi sağlanır. MDE, uluslararası düzeyde alzeimer, demans gibi rahatsızlıkların önlenmesi amacıyla proflaktik olarak da kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak, okul çağındaki çocuklarda dikkat sorunlarının iyileştirilmesi ve otizmli çocukların re/habilitasyon uygulamalarına katkı sağlaması gibi birçok farklı alanda da araştırma sürecinde olunmakla birlikte, herhangi bir işitsel veya algısal bozukluğu olmayan sağlıklı bireylerde de kullanılması öngörülmektedir (30).

4. Sonuç

Toplumda sık görülen işitsel bozukluklardan biri olan tinnitus, bireyler için katlanılması oldukça zor durumlardan biridir. Farklı etiyolojik faktörlere bağlı ortaya çıkabilen bu problemin bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bir gerçektir. Değerlendirme ve tanı aşamasından sonra geçilen tedavi sürecinde çok çeşitli rehabilitatif yöntem ve teknikler kullanılmaktadır. Bu rehabilitatif yaklaşımların tinnituslu bireyler üzerinde olumlu etkileri değişiklik göstermekle birlikte, tedavide tinnitusa yol açan temel faktörün doğru tespit edilmesi son derece önemlidir. Son yıllarda tinnitus tedavisinde güncel terapi yaklaşımları dikkat çekicidir. Bunlardan biri olan Multisensörial Dikkat Eğimi uygulamaları uluslararası düzeyde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ülkemizde adaptasyon, geçerlik-güvenilirlik çalışmaları hâlihazırda devam etmektedir.

Kaynakça

1. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. Lancet. 2013;382(9904):1600-1607. doi:10.1016/S0140-6736(13)60142-7.

2. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. J Speech Hear Disord. 1990;55(3):439-453. doi:10.1044/jshd.5503.439

3. Bhimrao SK, Masterson L, Baguley D. Systematic review of management strategies for middle ear myoclonus. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;146(5):698-706. doi:10.1177/0194599811434504

4. Davis A, El Rafaie A. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, ed. Tinnitus handbook. San Diego, CA: Singular, Thomson Learning, 2000: 1–23.

5. Lasisi AO, Abiona T, Gureje O. Tinnitus in the elderly: Profile, correlates, and impact in the Nigerian Study of Ageing. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143(4):510-515. doi:10.1016/j.otohns.2010.06.817

6. Khedr EM, Ahmed MA, Shawky OA, Mohamed ES, El Attar GS, Mohammad KA. Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt. Neuroepidemiology. 2010;35(1):45-52. doi:10.1159/000306630

7. Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, et al. Prevalence and factors associated with tinnitus: a community-based study of Japanese elders. J Epidemiol. 2010;20(4):271-276. doi:10.2188/jea.je2009012

8. Kang DW, Kim SS, Park DC, Kim SH, Yeo SG. Objective and Measurable Biomarkers in Chronic Subjective Tinnitus. Int J Mol Sci. 2021;22(12):6619. Published 2021 Jun 21. doi:10.3390/ijms22126619

9. Biswas R, Hall DA. Prevalence, Incidence, and Risk Factors for Tinnitus. Curr Top Behav Neurosci. 2021;51:3-28. doi:10.1007/7854_2020_154

10. Baguley DM, McFerran DJ. Tinnitus in childhood. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;49(2):99-105. doi:10.1016/s0165-5876(99)00111-1

11. Günay O, Borlu A, Horoz D, Gün I. Erciyes Tıp Dergisi, Cilt.33, Sa.1, Ss.39-46, 2011.

12. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. Int J Audiol. 2011;50(5):313-320. doi :10.3109/14992027.2010.551220.

13. McKenna L, Hallam RS, Hinchcliffe R. The prevalence of psychological disturbance in neurotology outpatients. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1991;16(5):452-456. doi:10.1111/j.1365-2273.1991.tb01038.x

14. Saldanha AD, Hilgenberg PB, Pinto LM, Conti PC. Are temporomandibular disorders and tinnitus associated?. Cranio. 2012;30(3):166-171. doi:10.1179/crn.2012.026

15. Anari M, Axelsson A, Eliasson A, Magnusson L. Hypersensitivity to sound--questionnaire data, audiometry and classification. Scand Audiol. 1999;28(4):219-230. doi:10.1080/01050399942465

16. Meikle MB, Griest SE. Asymmetry in tinnitus perceptions. Factors that may account for the higher prevalence of left-sided tinnitus. In: Aran JM,

Dauman R, eds. Tinnitus 91.Proceedings of the Fourth International Tinnitus Seminar. Amsterdam/New York: Kugler Publications, 1992: 231–37

17. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;122(2):143-148. doi:10.1001/archotol.1996.01890140029007

18. Hoare DJ, Gander PE, Collins L, Smith S, Hall DA. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. J Eval Clin Pract. 2012;18(2):326-334. doi:10.1111/j.1365-2753.2010.01566.x

19. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus [published correction appears in Ear Hear. 2012 May;33(3):443]. Ear Hear. 2012;33(2):153-176. doi:10.1097/AUD.0b013e31822f67c0

20. Wu V, Cooke B, Eitutis S, Simpson MTW, Beyea JA. Approach to tinnitus management. Can Fam Physician. 2018;64(7):491-495.

21. Kleinjung T.Surgical treatment: The ear. In: Moller A, Langguth B, DeRidder D, Kleinjung T, (Eds.). Textbook of Tinnitus. New York, NY, USA; Springer; 2011:663-8.

22. Jastreboff PJ, Hazell JWP. Tinnitus Retraining Therapy: Implementing theNeurophysiological Model. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2004.

23. Littwin R. Hyperacusis Management: A Patient's Perspective. In: Fagelson M, Baguely D, (Eds.).Hyperacusis and Disorders of Sound Tolerance: Clinical and Research Perspectives. San Diego, CA, USA; Plural Publishing; 2018:241-64.

24. Searchfield GD, Kaur M, Martin WH. Hearing aids as an adjunct to counseling: tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. Int J Audiol. 2010;49(8):574-579. doi:10.3109/14992021003777267

25. Use of music for tinnitus treatment. https://www.orca-us.info/-/media/files/pdf/orca-us-presentations/2012-maa-music-tinnitus.pdf?la=e. Erişim tarihi 11 Kasım 2023.

26. Deniz H, Bayazit YA, Sarac ET. Individualized Treatment of Tinnitus during Sleep Using Combined Tinnitus Signal and Music. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2021;83(1):35-40. doi:10.1159/000509981

27. Miller LJ, Schoen SA, Mulligan S, Sullivan J. Identification of Sensory Processing and Integration Symptom Clusters: A Preliminary Study. Occup Ther Int. 2017;2017:2876080. Published 2017 Nov 16. doi:10.1155/2017/2876080

28. Spiegel DP, Linford T, Thompson B, et al. Multisensory attention training for treatment of tinnitus. Sci Rep. 2015;5:10802. Published 2015 May 28. doi:10.1038/srep10802

29. Searchfield GD, Morrison-Low J, Wise K. Object identification and attention training for treating tinnitus. Prog Brain Res. 2007;166:441-460. doi:10.1016/S0079-6123(07)66043-9

30. Kim J, Hwang E, Shin H, Gil YH, Lee J. Top-down, bottom-up, and history-driven processing of multisensory attentional cues in intellectual disability: An experimental study in virtual reality. PLoS One. 2021;16(12):e0261298. Published 2021 Dec 21. doi:10.1371/journal.pone.0261298

BÖLÜM XIX

KARPAL TÜNEL SENDROMU'NUN TANISINDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİN KULLANILMASI

The Use of Magnetic Resonance Imaging Method in the Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome

Muhammet Mustafa GÜLAÇTI[1]

[1](Öğr. Gör. Dr.), Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
E-mail: fztmmgulacti@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9384-1399

1. Giriş

Karpal tünel sendromu, nervus medianusun karpal kanalda fleksör retinakulumun altında sıkışması olup, çoğunlukla idopatik sebeplerden kaynaklanır ve en sık görülen üst ekstremite periferal nöropatilerinden biridir (1-4). KTS insidansları tüm yaş gruplarında yaygın olmakla birlikte, özellikle en çok orta yaş (40-60) kadınlarda görülür. KTS toplumda görülme sıklığı %4-5 olup cinsiyete göre görülme sıklığına bakıldığında kadınlarda 3 kat daha yüksektir (5-8). KTS'li hastaların %60'ında bilateral elin etkilendiği ve ayrıca dominat elin ilk önce etkilendiği rapor edilmiştir (4). Literatürdeki son çalışmalara göre, KTS'nin prevalansının ve insidansının son yıllarda arttığı, bunun da önemli sosyoekonomik maliyetlere neden olduğu görülmektedir (9,10). KTS'ye neden olan etkenelere bakıldığında patofizyolojisnin multifaktöriyel olduğu görülmektedir. Kanalis karpi içinde basınç artışı KTS kliniğinin oluşmasında anahtar rolü görmektedir. Median sinirin anatomik sıkışması, karpal tünelin diğer bileşenlerinin artan hacminden kaynaklanabilir. Fleksör tendonları çevreleyen subsinoviyal bağ dokusunun fibrozisi de bir kompresyon

kaynağı olabilir (11). KTS'nun tanısında hassas elektrofizyolojik testlerin yanı sıra yeni sinir görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi sayesinde alternatif tanı yöntemleri, tedavisinde ise konservatif ve cerrahi tedavi yöntemleri mevcuttur (12). KTS için klinik semptomlar arasında elde karıncalanma, yanma hissi ve elin kavrama kuvvetinde azalma gibi durumlar yer almaktadır. Son zamanlarda görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastalığın tanısının konulmasında n. medianus'un kesit alanı, düzleşme veya genişleme oranı ölçülebilmektedir (13). Klinikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karpal tüneli göstermek için noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MRG ile karpal tüneli oluşturan yapılar hakkında anatomik çalışmalar yoğun olarak yapılmaktadır (14-16). Bu kitap bölümünde KTS'li hastaların MRG kullanılarak NM kesit kalınlığı ve hacminin hesaplanması ile ilgili bilgi aktarılacaktır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Karpal Tünel Sendromu:

Karpal tünel sendromu, nervus medianusun karpal kanalda fleksör retinakulumun altında sıkışması olup, çoğunlukla idopatik sebeplerden kaynaklanır. KTS üst ekstremite periferik nöropatileri içinde sık görülen nedenler arasındadır (1-4). Tarihçe KTS, NM'un KK'den geçerken kronik ve bazen de akut basılara bağlı kalmasıyla meydana gelen klinik bir tablodur (17). KTS ilk olarak 1854'te radiusun distal kısmında kırığı olan hastada tanımlanmıştır (18). 1913'te Marie ve Foix 80 yaşında tenar atrofisi olan bir hastada uzun süreli NM basısının patolojik değişikliklerini tanımlamıştır. Learmonth, 1933 yılında postravmatik osteoartritik osteofitlerle basıya uğrayan siniri olan bir hastada NM'un cerrahi olarak serbestleştirilmesini tanımlamıştır. Moersh ise, 1938 yılında spontan sinir basısının ilk tanımlamasını yapmıştır ve sendroma şimdiki adının verilmesini sağlamıştır. Phalen 1950'den itibaren yayınladığı birçok makale ile KTS tanınmasında ve tedavi metotlarının tespitinde büyük katkılar sağlamıştır (17).

2.1.1. KTS Epidemiyolojisi

Çoğunlukla idopatik sebeplerden kaynaklanır ve en sık görülen üst ekstremite periferal nöropatilerinden biridir(1-4) . KTS insidansları tüm yaş gruplarında yaygın olmakla birlikte, özellikle en çok orta yaş (40-60) kadınlarda görülür. KTS toplumda görülme sıklığı %4-5 olupcinsiyete göre görülme

sıklığın bakıldığunda kadınlarada 3 kat daha yüksektir (5-8). KTS'li hastaların %60'ında bilateral elin etkilendiği ve ayrıca dominat elin ilk önce etkilendiği rapor edilmiştir (4). Literatürdeki son çalışmalara göre, KTS'nin prevalansının ve insidansının son yıllarda arttığı, bunun da önemli sosyoekonomik maliyetlere neden olduğu görülmektedir (9-10).

2.1.2. KTS Etyolojisi:

1. Etiyoloji KK içindeki boşluğu azaltan nedenler: -Eski bilek kırıklarına sekonder değişiklikler, enfeksiyon, lipom, vasküler malformasyonlar, osteofitler, ganlion kisti ayrıca RA ve Gut tofusu gibi romatolojik hastalıklar yer almaktadır.

2. Anatomik etkenlere bakıldığında ise karpal tünelin küçük oluşu, ligamentum transversum carpinin kalın oluşu kas, sinir ve bursalara ait anomali varlığı ve aberrant arter varlığıdır.

3. median sinir üzerine basıya neden olan etkeneler arasında ise endokrinelojik olarak DM, Tiroid hastalıkları, akromegali yer almaktadır. Diğer nedenler arasında ise amiloidoz, MM, KBH, Mukopolisakkoridoz yer almaktadır. Soygeçmişte karpal tünel sendromu varlığı ve gebelik basıyı kolaylaştıran etkenler arasındadır.

4. DM ve herediter kompresif nöropati gibi diğer polinöropatilerle birlikte KTS görülebilir.

5. Meslek ve alışkanlıklarda KTS etyolokjisinde rol oynamaktadır.

6. Sinovite neden olan hastalıklar KTS etyolojisinde rol oynamaktadır

7. İdiyopatik olarakta KTS görülebilmektedir. KTS sadece kronik olark ortaya çıkmamktadır nadirde olsa akut olarak görülebilir. Hastalarda KTS bulgularına ilaveten KK'de akut bir şişme gözlemlenmektedir (4). Mesleğe bağlı uzun süreli elin tekrarlayan hareketlerine bağlı kronik nöropatiler görülebilmektedir. Altta yatan etyoloji ise lig. Tranversum carpi'de hipertrofi gelişmesidir (19).

2.1.3. KTS Semptomları:

KTS için klinik semptomlar arasında elde karıncalanma, yanma hissi ve elin kavrama kuvvetinde azalma gibi durumlar yer almaktadır. KTS 'nin en önemşi semptomları arasında özellikle geceleri görülen parestezi ve ağrı yer almaktadır. Bu semptomlar el ve el bileği dışında ön kol ve omuza yayılabilmektedir (20). Hastalar ağrının hafiflemesi için el sallama davranışı sergilediklerini ifade ederler (4, 21). El sallama davranışı ile ağrıyı hafifletme %93 oranında KTS tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır (22). Semptomların özeliikle

geceleri artmasının altta yatan nedeni net olarak bilinmememekte olup gece elin flexion pozisyonunda uzun süre kalması karpal kanalda basıncın artmasında etkili olan faktörler arasında olduğu düşünülmektedir (4,22). Klnik şikayetlerin yaz aylarında kış aylarına göre daha az olduğu görülmektedir (21). KTS ilerledikçe gündüzleri de elde paresteziler görülmektedir. Gündüzleri bilekte aşırı ekstansiyon ve fleksiyona yola açan uğraşlar ağrı ve parestezileri arttırmaktadır. Elin en çok 2. Ve 3. Falanksında eldiven giymiş gibi dizestezi ve zımpara kağıdı gibi hissetme şeklinde şikayetler görülebilmektedir. Bunun oluşmasında median sinirin karpal kanaldan geçerken duyu lifindeki demiyelinizasyon rol oynamaktadır. Hastalığın bu evresinde eklektrofizyolojik incelemelerde bulgular net halde görülmektedir. Hastalığın klinik seyrinde ileri aşamalarda tenar bölgedeki kaslarda güç kaybı, atrofi ve atrofiye bağlı çökme görülebilmektedir. 1. Falanksta abduksiyon ve abduksiyon ve oppozisyon hareketleri yapılamamaktadıur. Ayrıca 3. ve 5. falanksın proximal kısmında hipoestezi eşlik edebilmektedir (4).

2.1.4. Teşhis:

KTS'nin teşhisinde birçok farklı muayene ve test uygulanmaktadır. Bunlarla ilgili olarak bilgiler aşağıda sunulmuştur. Duyu muayenesi: NM'un palmar dalındaki en belirgin duyu yitimi 2. ve 3. parmakların ön yüzünde görülmektedir. En sık ve en erken duyu kaybı 3. parmak hipoestezisidir. Elin 5. parmağı ve 4. parmağın ulnar yüzü normal kalmaktadır. Sinir basısının derecesine ve diğer etmenlere bağlı olarak KTS'li olgularda standart duyu muayenesi %20-50 oranında normal kalabilir (4).

2.1.4.1. Tinel testi:

Bilek düzeyinde NM'un perküsyonu yapıldığında elin NM'a ait duyu sahasında hiperestezi ve elektriklenme duyumu hissedilirse Tinel bulgusu pozitif olarak değerlendirilmektedir. İlk kez Jules Tinel tarafından tanımlanmıştır. KTS'li bireyler dışında ancak kuvvetli bir darbe yapılırsa normal bireylerde de görülebilmektedir (4,17).

2.1.4.2. Phalen testi:

1957 yılında Phalen tarafından tanımlanmış KTS teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Phalen testi 2 aşamadan oluşmakta olup ilk olarak el bileği bir dakika boyunca tam flexion pozisyonunda tutulur. İkinci aşamada ise tekrar bir dakika süre ile el bileği tam extansiyon pozisyonunda parezstezi ve ağrı

bulguları görülmektedir. Aynı zamanda var olan parestezinin şiddeti artmaktadır. Semptomların artmasında median sinirin tam flexion ve tam extansiyon pozisyonlarında daha fazla sıkışması rol oynamaktadır. Literatürdeki birçok çalışmaya bakıldığında KTS'si olan hastaların %10 ile %88'inde phalen testinin pozitif olduğu görülmektedir (17,23-25). KTS teşhisi hastaların semptomları, fizik muayene ve yapılan muayenedeki bulguların elektrofizyolojik testlerde bulguların gösterilmesinden oluşmaktadır. Hastaların semptom ve muayene bulgularını desteklemek için elektrofizyolojik çalışmalara başvurulmaktadır. Ayrıca NM'un sinir basısının ciddiyetinin ortaya konulmasında da büyük önem arz etmektedir. Elektrofizyolojik testlerde %10 ile %15 arasında yanlış sonuç verebildiği için test sonuçları normal olan ancak semptomları olan KTS olgularında görüntüleme yöntemlerinin önemli görevi bulunmaktadır (26). Elektrodiagnostik testler, sinirlerde meydan gelen lezyonları ve klinik durumları değerlendirmek için altın standart olarak sıkça kullanılmaktadır. Elektromiyelografi yöntemi anomalinin lokalizasyonu, yaygınlığı, süresi (akut/kronik) ve derecesi gibi birçok konuda bilgi vermektedir. Elektromyelografi hastalık tanısının konulmasından çok klinik seyir hakkında bilgi vermektedir (27). Bu testler daha çok hastalığın tanısının koyulmasına yardımcı olmak ve iyileşmeye karşı tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesini yapmak için kullanılmaktadır (27,28). MRG KTS teşhisinde özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. Kadavra örnekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda MRG yönteminin karpal tünel volümü, fleksör kas tendonlarının ve NM'un kesit alanının hesaplanması için uygun ve geliştirilebilir yöntem olduğu bulunmuştur (17,26,29,30).

2.1.5. Tedavi

KTS tedavisi, KTS'nin şiddetine göre planlanıp uygulanmaktadır. Tedavi planı öncelikle sekelleri azaltmak, durumu stabil tutmak üzerine kuruludur. Daha sonraki aşamada hastada KTS ilerledikçe cerrahi tedavi yapılmaktadır. Hafif-orta dereceli KTS tanısı konulmuş hastalarda konservatif tedavi %20-93 oranında başarılı sonuçlar vermektedir (31). Konservatif tedavi seçenekleri durumu stabil tutmaya yönelik yapılan bir tedavi seçeneğidir. Kortikosteroid enjeksiyonu ve GKK tedavisi, splintleme yöntemi, egzersiz, karpal kemik mobilizasyonu ve usg ile takip yapılamsı konservatif tedavi yöntemleridir. Bununla birlikte konservatif tedavi seçeneklerinin bir arada uygulandığı kombine tedavi seçeneği tek başına sunulan tedavi yaklaşımından daha etkili olabilmektedir (32). Lig. transversum carpi cerrahi olarak gevşetilmesi işlemidir. Cerrahi tedavi EMG yöntemi ile

kanıtlandıktan sonra uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Genellikle orta ve şiddetli KTS yakınmaları olan hastalarda ağrı, uyuşma, el fonksiyonlarında azalma veya konservatif tedaviye yanıt vermeyen veya semptomları nüks eden vakalarda cerrahi yöntem düşünülmektedir (33).

2.2. Kanali Karpi'nin Anatomisi:

Kanalis ckrpi el bileğin ön tarafında, karpal kemiklerle ile retinaculum felexorum oluşturduğu kemer arasında yer alır. Retinaculum flexorum, ulnar tarafta ise os pisiforme ile hamulus ossis hamati, radial tarafta os scaphoideum'un tüberkülü ile os trapezium'a tutunur. Retinaculum flexorum, bilekte tendon kirişleri kemik düzleme asılı tutar ve ezilmeyi önler. Tendon kirişlerin saran sinovial kılıflar tendonların canalis carpi içinde serbestçe hareket etmesi kolaylaştırılır. NM kanalis karpi içinde fleksör tendon kirişlerin ön tarafında bulunur. KK'nin elin palmar yüzeyindeki sınırı el bileğindeki proksimal fleksiyon çizgisi ile başlar ve distalde 3. metakarpın proksimalinde sonlanır. Proksimal ve distal sıra karpal kemikler ile retinaculum flexorum arasında oluşan kanal içerisinden NM ile elin fleksor kas tendonlarının geçtiği tüneldir. Kanalın etrafını palmar tarafta ise bir fibröz bir bant olan retinaculum fleksorum ile dorsalde karpal kemikler oluşturur (34-37). KK'ye ait transvers bir kesitte dorsalden palmara doğru kanalın yüksekliği 1- 1.5 cm, ulna'dan radius'a doğru genişliği ise 2.5-2.8 cm arasında değişmektedir. KK'nin en dar olduğu bölge proksimal girişten 2–2.5 cm distalde yer almaktadır. Burası KK'nin orta bölümüne denk gelmektedir. KK'nin patolojik daralmaları dışında el hareketleri ile kanalın hacmi değişiklik göstermektedir. El bileği hareketlerinden özellikle ekstansiyon ve flleksiyonda kanalın çapı değişmekte ve buna bağlı olarak tünel içi basınç artar. Ekstansiyonda nötral pozisyona göre basınç üç kat daha fazladır. Bunlara ilave KK iç basıncı retinaculum flexorum kalınlaşmasında ve yer kaplayan lezyonlarda artmaktadır (38-42).

2.3. Nervus Medianusun Anatomisi:

Plexus Brachialis'in terminal dallarından olan NM Fossa axillaris'te fasciculus medialis'ten ayrılan radix medialis nervi mediani ve fasciculus lateralis'ten ayrılan radix lateralis nervi mediani'nin a. axillaris'in üzerinde birleşmesiyle oluşmaktadır. Kolda n. Ulnaris ve a. brachialis ile birlikte hiç dal vermeden ilerler. NM Fossa axillaris'ten çıktıktan hemen sonra a. brachialis'in dış tarafında yer alırken, kolun ortalarında a. brachialis'i önden çaprazlayarak iç tarafına geçer. Dirsek ekleminin proksimalinde aponeurosis bicipitalis'i delerek yüzeyelleşir. Bu bölgeye dikkatsizce yapılan arteriyel girişimlerde NM'a zarar

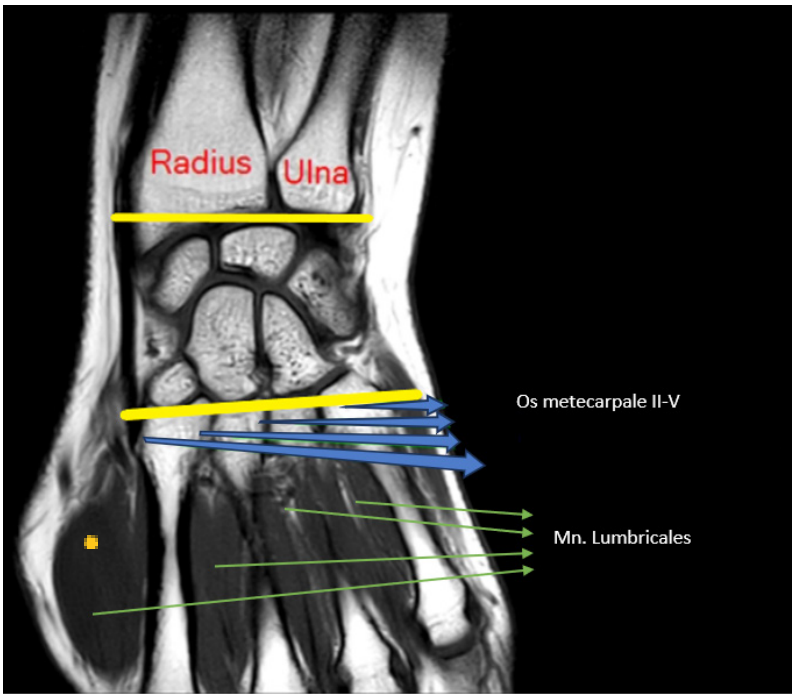
verilebilir. Fossa cubiti'den sonra m. pronator teres'in iki başı arasında seyreder ve bu kasın iki başı arasıda sıkışırsa pronator sendromu ortaya çıkar. Daha sonra ön kolun ön yüzünde yüzeyel ve derin ve kasları arasında aşağıya el bileğine kadar uzanır. El bileğinde kanalis karpiden geçerek ele ulaşır. Aksiller bölgede veya kolda hiçbir motor ve sensitif dal vermez. Ön koldaki seyri sırasında; m. pronator teres, m. palmaris longus, m. flexor digitorum superficialis, m. flexor carpi radialis, m. flexor digitorum profundus'un radial yarısı, m. pronator quadratus ve m. flexor pollicis longus'u innerve eder. Elde ise thenar bölge kaslarından m. opponens pollicis, m. abductor pollicis brevis, ilk iki mm. lumbricales'e ve m. flexor pollicis brevis'in yüzeyel başına dallar verir. Ayrıca el bölgesinde; elin dorsal kısmıda birinci parmağın falanks distalis'inin tamamını, ikinci, üçüncü parmakların falanks mediaları ve falanks distalislerinin tamamını ve dördüncü parmağın falanks distalis'inin radial yarısını ve elin palmar kısmında ise elin radial yarısı ile ilk üç buçuk parmağı innerve eder (34, 43, 44) .

2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

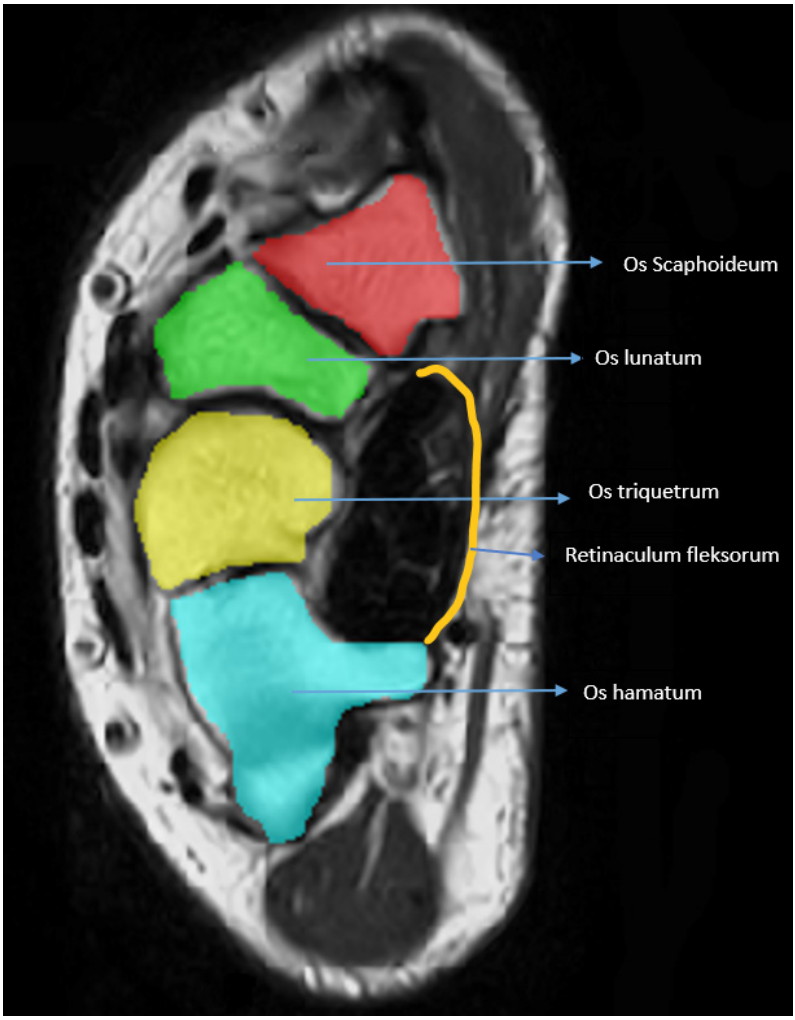
MRI, "manyetik rezonans görüntüleme" kelimelerinin ingilizcesinin kısaltmasıdır. Kimyacı Paul Lauterbur, 1972'de dünyanın ilk MRI görüntüsünü elde etti ve MRG ile insan vücudunun görüntülenebileceğini kanıtlamışlardır (45,46). MRG hastalıkların tanı ve değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (47). MRG çalışma mekaznizması büyük mıknatısların oluşturduğu güçlü manyetik bir alan içerisinde, vücuda gönderilen elektromanyetik radyo dalgalardan geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi işlemidir (45). MR cihazında bulunan güçlü ve büyük mıknatıslar sayesinde, insan vücudunda bulunan hücre çekirdeklerinin titreşim yapmasını sağlayacak alanlar alanlar oluşturmaktadır. Titreşen hücreler üzerine gönderilen radyo dalgalar sayesinde hücre çekirdeklerinin salınım yapmaları sebep olmaktadır. Salınımlar sonucunda ortaya çıkan radyo dalgaları bilgisayar yardımıyla hareketli veya hareketsiz 3 boyutlu görüntüler elde etmektir (45,48,49). Yüzyılımızda radyolojik görüntüleme yöntemleri çok hızlı bir gelişim göstermektedir. Bunlardan biri olan MRG, dünya üzerinde birçok çalışma ve araştırmanın yapılmasında, ayrıca rutin radyolojik incelemelerin gerçekleştirilmesinden çok kullanılan yöntemdir (48). MRG, yumuşak dokulara ait yapıların görüntülenmesinde en yüksek kontrast çözümleme gücüne sahip radyolojik görüntüleme tekniğidir(46,49). MRG yöntemi klinikte en fazla sinir sistemi incelemeleri için kullanılmaktadır. Daha sonra ise kas-iskelet sistemi incelemelerinde MRG yöntemi kullanılmaktadır ve ayrıca radyasyon içermemektedir (44-45,52-53). Klinik incelemelerde rutin bir şekilde tanıda kullanılmamakla beraber karpal instabilite, karpal bağ ve

discus articularis rüptürü, NM kompresyonu, fleksor ya da ekstensor tendon yaralanması, os scaphoideum ve os lunatum avasküler nekrozu tanısında MRG çok değerlidir. Bununla birlikte MRG'nin diğer yöntemlere göre üstünlüğü, kıkırdak durumunun görüntülenmesine de yardımcı olmasıdır (54). MRG ile karpal kanalın sınırarını, boyutlarını, retinakulumların yapışma yerlerini, NM'da oluşan ödemi ve tendonları yüksek çözünürlükte görüntüleme imkanı sağlar. MRG yöntemi ile NM'a baskı oluşturacak kanalis karpide yer kaplayan llezyonlar ve patolojik durumların tespit edilmesinde çok önemli yere sahiptir (16,55-56). MR görüntüleri periferik sinir kalınlığının ölçümü için yaygın olarak referans standart olarak kabul edilir (57,58). MRG kullanılarak n. medianus'un kesit alanı, sinyal yoğunluğu ve retinaculum fleksorum'un arkına bakılarak KTS teşhis edilmektedir. MS kesit kalınlığının KTS için prognostik değeri olduğu ayrıca KTS şiddetini göstermeden güvenilir bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (59).

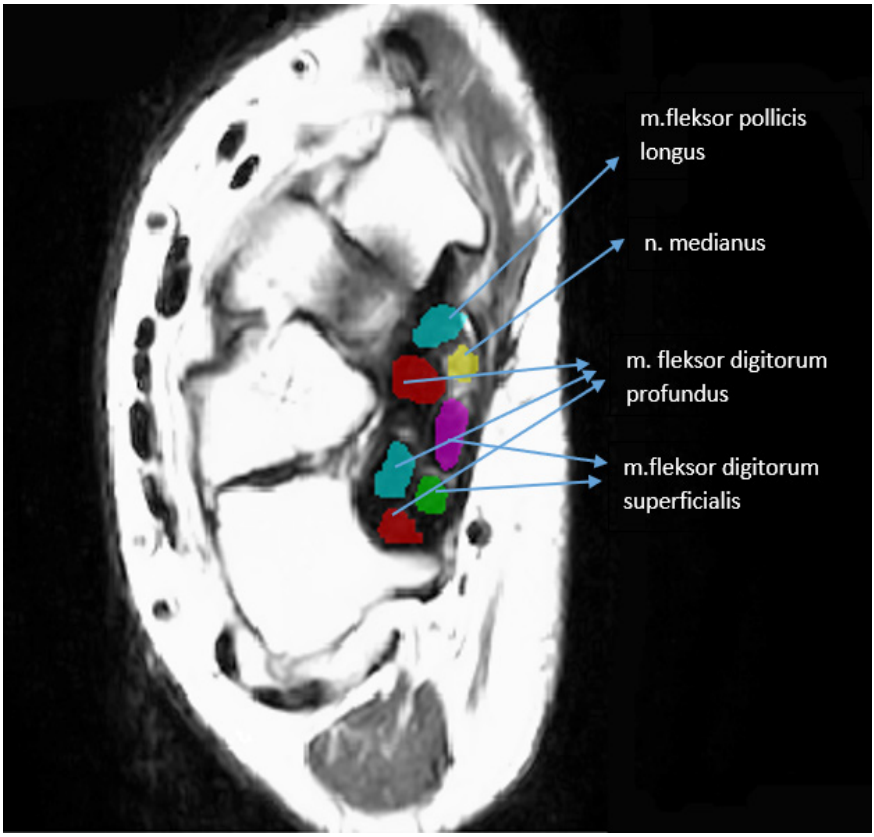
2.5. Kanalis Karpi ve İçinden Geçen Yapıların MR Görüntüleri Üzerinde Tespit Edilmesi



Şekil 1. Kanalis karpi'nin Distal ve Proksimal Sınırlarının Koronal Kesit Üzerinde Belirlenmesi



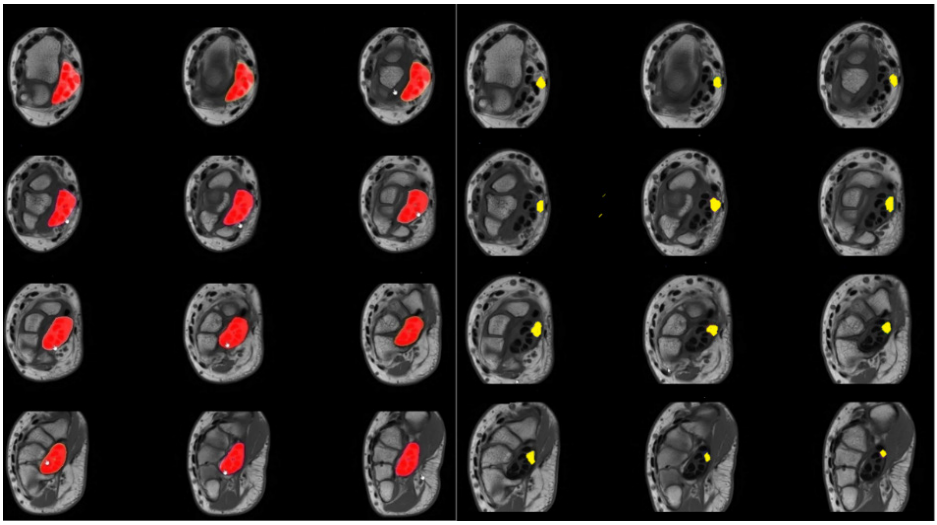
Şekil 2. Axial Kesit Üzerinde kanalıs karpının dorsal ve plamar yüzeyinde bulunan yapı



Şekil 3. Axial Kesit Üzerinde kanalıs karpı İçinde Bulunan Yapıların Belirlenmesi

2.6. NM Hacminin Hesaplanması:

NM kesit yüzey alanı KK başlangıç noktasından sonlanma noktasına kadar her kesitte ölçülerek ve elde edilelen bu değerler toplanır. Çekilen MRG'nin kesit kalınlığı belirlenip, NM kesit yüzey alanları toplam değerleri MRG'nin kesit kalınlığı ile çarpılarak NM hacim değeri bulunur.



Şekil 4. NM'un KK'nin proksimal başlangıç noktasından distal sonlanma noktasına kadar kesit yüzey alanlarının hesaplanması

2.7. KTS'nun Teşhisinde MRİ Kullanılması

Baverly ve ark.'nın 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada KTS'de eletromyografi ve sinir iletim çalışmalarına alternatif olarak MR ve ultrasonun ile MS kesit yüzey alanı ölçülebileceğini belirtmişlerdir (57).

Literatürdeki bir çalışmada MGR üzerinde NM kesit kalınlığı ölçümleri KTS tanı kriteri ve şiddetini belirlemede kullanılabileceğini önermişler (60). Literatürdeki bir çalışmada KK kesit yüzey alanının, proksimal başlangıç noktasından distale doğru giderek küçüldüğünü ifade etmişlerdir (61).

Karpal tünel sendromu ameliyatlarından sonra mediyan sinirin hacminin ölçüldüğü araştırmalar vardır. Bu çalışmalardan birinde mediyan sinir hacminin ameliyattan 90 gün sonra hacim artışı olduğu tespit edilmiştir (62). Diğer çalışmada ise 3 boyutlu MRG kullanarak KTS hasatlarında KK gevşetilmesinden sonra MS'in kesit yüzey alanı ve hacim değişliklerini ölçmüşler (63). Literatürde KTS hastalar üzerindeki yapılmış diğer bir çalışmada KK ve MS'in hacimlerini cerrahi öncesi, sonrası ölçmüş ve cerrahi sonrasında anlamlı bir şekilde artığını bulunmuştur (58).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireyler, hafif şiddette KTS olan, orta şiddette KTS olan ve şiddetli KTS'i olan bireylerin KK hacmi ölçülmüş ve gruplarda KK hacimleri arasında anlamlı fark olduğunu bildirmiştir (64).

3. Sonuç

MR ile karpal tünel ve mediyan sinir hacimleri, kesit yüzey alanlarının ölçülebileceği gösterilmiştir. Sağlam el bileğine göre KTS'li el bileğinde görülen bu değişimlerin klinikte KTS ile ilgili yapılacak değerlendirme ve tedavi programlarında göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Shimizu A, Ikeda M, Kobayashi Y, et al. Carpal tunnel syndrome with wrist trigger caused by hypertrophied lumbrical muscle and tenosynovitis. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Orthopedics 2015; Article ID 705237:1-3

2. Mumenthaler M, Stöhr M, Müler-Vahl H. Läsionen Peripherer Nerven und Radikuläre Syndrome, Türk Börü Ü. (Çeviri edt). Omuz ve Kol Bölgesinin Tek Sinir Lezyonları Periferik Sinir Lezyonları ve Radiküler Sendromlar. Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2005: 224-319.

3. Bengston KA, Brault JS. Hand Disorders. Physical Medicine&Rehabilitation Principles and Practice (3th ed). Lippincott Williams& Wilkins, USA, 2005: 843- 854.

4. Ertekin C. Pleksus Brakiyalisten Çıkan Sinirler: Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. Meta Basım Matbaacılık, İzmir, 2006: 387-453

5. Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. Cureus. 2020;12(3):e7333.

6. Petrover D, Richette P. Treatment of carpal tunnel syndrome: from ultrasonography to ultrasound guided carpal tunnel release. Joint Bone Spine. 2018;85(5):545-52.

7. Ghasemi-Rad M, Nosair E, Vegh A, Mohammadi A, Akkad A, Lesha E, et al. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment. World J Radiol. 2014;6(6):284-300.

8. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. Ulster Med J 2008; 77 (1):6-17.

9. Jiménez-Del-Barrio S, Cadellans-Arróniz A, Ceballos-Laita L, Estébanez-de-Miguel E, López-de-Celis C, Bueno-Gracia E, et al. The effectiveness of manual therapy on pain, physical function, and nerve conduction studies in carpal tunnel syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2022;46(2):301-12.

10. Zhuang T, Kortlever JTP, Shapiro LM, Baker L, Harris AHS, Kamal RN. The Influence of Cost Information on Treatment Choice: A Mixed-Methods Study. J Hand Surg Am. 2020;45(10):899-908.e4.

11. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. Curr Opin Neurol. 2005;18(5):581-5.

12. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2016;15(12):1273-84.

13. Kim HS, Joo SH, Han ZA, et al. The nerve/tunnel index: a new diagnostic standard for carpal tunnel syndrome using sonography. J Ultrasound Med 2012; 31:23–29

14. Sasagawa Y, Tachibana O, Doai M, et al. Median nerve conduction studies and wrist magnetic resonance imaging in acromegalic patients with carpal tunnel syndrome. Pituitary 2015; 18 (5):695-700 75

15. Mani B, Sarawagi R, Cherian RA. Review of the dimensions of the median nerve and carpal tunnel using sonography in asymptomatic adults. J Med Imaging Radiat Oncol 2011; 55 (2):126-131

16. Bagatur AE, Zorer G, Oral B. The role of magnetic resonance imaging in carpal tunnel syndrome Correlation of clinical, electrodiagnostic and intraoperative findings and staging. Acta Orthop Traumatol Turc 2002; 36:22-30

17. Slater Jr RR. Carpal tunnel syndrome: current concepts. J South Orthop Assoc 1999; 8(3):203-213.

18. Pfeffer GB, Gelberman RH, Boyes JH, et al. The history of carpal tunnelsyndrome. J Hand Surg Br 1998; 13(1):28-34.

19. Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. Am Fam Physician 2003; 68(2):265-272.

20. Eversmann WW Jr. Entrapment and compression neuropathies. Green DP (Edt). Churchill Livingstone, New York, 1993: 957–1009.

21. Yazıcı JS. Spinal sinirlerin hastalıkları. Öge AE (Edt). Nobel TıpKitabevleri, İstanbul, 2004: 573-590.

22. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome clinical evaluation of 598 hands. Clin Orthop 1972; 83:29-40.

23. Phalen GS, Kendrick JI. Compression neuropathy of the median nerve in thecarpal tunnel. JAMA 1957; 164:524-30.

24. Posch JL, Marcotte DR. Carpal tunnel syndrome. An analysis of 1.201 cases. Orthop Rev 1976; 5:25-35.

25. Graham RA. Carpal tunnel syndrome: a statistical analysis of 214 cases. Orthopedics 1983; 6:1283-1287.

26. WEB_1. (2015). Medspace web sitesi. http://emedicine.medscape.com/article/388525-overview#showall (Erişim tarihi 17/07/2023).

27. Akyüz M, Oğuz H, Dursun E, et al. Elektrodiagnoz: Tıbbi rehabilitasyon II (2. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004: 281-309.

28. Yağcı I, Elmas O, Akcan E, et al. Comparison of splinting and splinting plus lowlevel laser therapy in idiopathic carpal tunnel syndrome. Clinical Rheumatology 2009; 28(9):1059-1065.

29. Richman JA, Gelberman RH, Rydevik BL, et al. Carpal tunnel volume determination by magnetic resonance imaginig three dimensional reconstruction. JHand Surg 1987; 12:712-717.

30. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. Neurology 2002; 58(11):1597- 602.

31. Mc Clure P. Evidence-based Practice: An example related to the use of splinting in a patient with carpal tunnel syndrome. Journal of Hand Therapy 2003; 16(3):256-263.

32. American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. Management of Carpal Tunnel Syndrome Evidence-Based Clinical Practice Guideline. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 2016: 407-410. 79

33. Trumble TE, Diao E, Abrams RA, et al. Single-portal endoscopic carpal tunnel release compared with open release. J Bone Joint Surg Am 2002; 84(7):1107- 1115.

34. Arıncı K, Elhan A. Anatomi (5. baskı), Cilt 1. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: 10- 100.

35. Sarsılmaz M. İnsan Anatomisi Klinik Bilgiler Eşliğinde Sistematik Anlatımlı. Akademi Basın ve Yayıncılık, İstanbul, 2006: 40-200.

36. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Gray's Anatomi. Yıldırım M (Çeviri Edt), Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2007: 650-2110.

37. Mazurek MT, Shin A. Upper extremity peripheral nerve anatomy: Current concepts and applications. Clin Orthop Relat Res 2001; 383:7-20.

38. Yıldırım M. Resimli Sistematik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013: 100-275.

39. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2002; 58:1589- 1592.

40. Schmidt HM, Moser T, Lucas D. Klinisch–anatomische untersuchungen des karpal tunnels der menschlichen hand handchir. Mikrochir Plast Chir 1987; 19:145–152.

41. Schmidt HM, Lanz U. Chirurgische Anatomie der Anatomie der Hand. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1992: 39-40.

42. Bleecker ML, Bohlmann M, Moreland R et al. Carpal tunnel syndrome: role of carpal canal size. Neurology 1985; 35(11):1599–1604.

43. Panchal SJ, Shakil A. Upper extremity techniques for postoperative analgesia. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 2002; 6(2):56-59.

44. Jankovic D, Wells C. Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy (2nd ed). Springer, Berlin, 2001: 58-73.

45. Oyar O. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin klinik uygulamaları ve endikasyonları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 5:31-40.

46. KATTI, Girish; ARA, Syeda Arshiya; SHIREEN, Ayesha. Magnetic resonance imaging (MRI)–A review. International journal of dental clinics, 2011, 3.1: 65-70.

47. Andrew ER. Nuclear magnetic resonance and the brain. Brain Topogr 1992; 5:129.

48. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Tisamat Basım, Ankara, 2003: 254-273.

49. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine (2nd ed). Williams&Wilkins, Philadelphia, 1996: 10-58.

50. Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler. Nobel Yayınları, İstanbul, 1995: 154-155.

51. Tuncel E. Klinik Radyoloji (2.Baskı). Nobel Tip Kitabevi, Bursa, 2002; ss 25–30.

52. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998: 151-210.

53. Bushong SC. Radiologic Science for Technologists. Physics, Biology and Protection (3rd ed). CV Mosby Company, Maryland Heights Missouri, 1984: 387- 412.

54. Warwick D, Prothero D, Field J, et al. Radiological measurement of radial shortening in Colles' fracture. J Hand Surg Br 1993; 18(1):50–52.

55. Bagatur DAE. Karpal tünel sendromu. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2(17):48-59.

56. Jarvik JG, Yuen E, Kliot M. Diagnosis of carpal tunnel syndrome: electrodiagnostic and MR imaging evaluation. Neuroimaging Clinics of North America 2004; 14 (1):93-102.

57. Hersh B, D'Auria J, Scott M, Fowler JR. A Comparison of Ultrasound and MRI Measurements of the Cross-Sectional Area of the Median Nerve at the Wrist. Hand (N Y). 2019;14(6):746-50.

58. Crnković T, Trkulja V, Bilić R, Gašpar D, Kolundžić R. Carpal tunnel and median nerve volume changes after tunnel release in patients with the carpal tunnel syndrome: a magnetic resonance imaging (MRI) study. Int Orthop. 2016;40(5):981-7.

59. Nkrumah G, Blackburn AR, Goitz RJ, Fowler JR. Ultrasonography Findings in Severe Carpal Tunnel Syndrome. Hand (N Y). 2020;15(1):64-8.

60. Ng AWH, Griffith JF, Tong CSL, Law EKC, Tse WL, Wong CWY, et al. MRI criteria for diagnosis and predicting severity of carpal tunnel syndrome. Skeletal Radiol. 2020;49(3):397-405.

61. Merhar GL, Clark RA, Schneider HJ, Stern PJ. High-resolution computed tomography of the wrist in patients with carpal tunnel syndrome. Skeletal Radiol. 1986;15(7):549-52.

62. Crnković T, Bilić R, Trkulja V, Cesarik M, Gotovac N, Kolundžić R. The effect of epineurotomy on the median nerve volume after the carpal tunnel release: a prospective randomised double-blind controlled trial. Int Orthop. 2012;36(9):1885-92.

63. Funahashi T, Suzuki T, Hayakawa K, Nakane T, Maeda A, Kuroiwa T, et al. Visualization of the morphological changes in the median nerve after carpal tunnel release using three-dimensional magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2022;32(5):3016-23.

64. Öten E, Uğur L. 3D volumetric evaluation of the diagnosis and severity of carpal tunnel syndrome using MRI. J Clin Neurosci. 2022;97:82-6.

BÖLÜM XX

MİKROORGANİZMALARIN İDENTİFİKASYONUNDA FLORESAN IN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) YÖNTEMLERİ: PNA-FISH, LNA-FISH, BBFISH, CARD-FISH, GOLD-FISH, RING-FISH

Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) Methods for Identification of Microorganisms: PNA-FISH, LNA-FISH, bbFISH, CARD-FISH, GOLD-FISH, RING-FISH

Gülay BÖREKÇİ[1] & Melisa TÜMKAYA[2]

[1](Prof. Dr.) Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, Mersin,
E-mail:gulay_borekci@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-7879-7959

[2](YL Öğr.) Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, tumkayamelissa468@gmail.com
ORCID: 0009-0005-7736-1984

1. Giriş

Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmaların hızlı, güvenilir ve doğru olarak tanımlanmasında moleküler yöntemler günümüzde tüm dünyada neredeyse vazgeçilmez bir yer almıştır. Mikroorganizmaların identifikasyonunda kullanılan klasik yöntemlerin zaman alıcı olması, yoğun iş gücü gerektirmesi ve mikroorganizmaların tanımlanmasında yetersiz kalması nedeniyle yeni arayışlarla pek çok moleküler yöntem geliştirilmiştir.

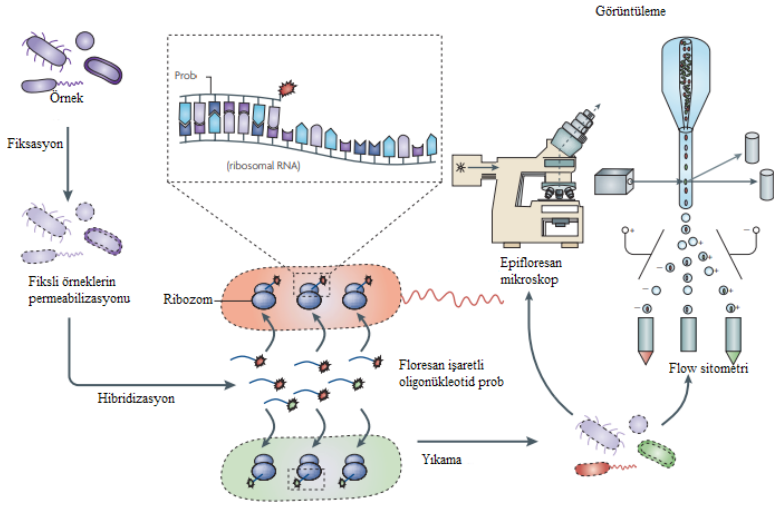
Moleküler temelli yöntemler identifikasyon sürecini kısaltmakla birlikte kültürde üremeyen veya üremesi geç ve güç olan mikroorganizmaların tanımlanmasına olanak sağlayarak mikrobiyolojinin pek çok alanında çeşitli avantajlar sunmaktadır (1-3).

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi, mikroorganizmaları hücre içinde veya dokuda direkt olarak identifikasyonuna olanak sağlayan, ribozamal RNA (rRNA)'yı hedef alan floresan işaretli nükleik asit probunun hibridizasyonuna dayanan moleküler temelli bir yöntemdir. FISH yöntemi, kültür yapılmasına ihtiyaç duymadan karışık kültürlerde doğal ortamlarında mikroorganizmaları kısa süre tanımlamaktadır. Bu yöntem alınan materyal (klinik/çevre etc) içerisinde mikroorganizmaların lokalizasyonu, miktarı, cins ve tür düzeyinde tanımlanmasına olanak sağlamaktadır (4). Geleneksel identifikasyon yöntemlerine kıyasla FISH yöntemi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti ucuz ve kolay uygulanan bir yöntem olması gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır (5,6).

FISH yöntemi, ilk geliştirildiği tarihten bu yana çevre mikrobiyolojisinde rutin olarak kullanılan moleküler tekniklerden biri olmuştur. FISH, kültür gerektirmeden çevresel mikroorganizmaları saptamak, tanımlamak ve saymak için kullanılmaktadır. Böylece bu yöntem toprak, tortular, su ortamları ve işlenmiş çamur dahil olmak üzere birçok habitatın mikrobiyal ekolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olmak için geniş bir uygulama alanı oluşturmaktadır (7-9). FISH moleküler biyoloji ve sitogenetik başta olmak üzere, kanser araştırmaları, prenatal tanı, biyoteknoloji, patoloji, mikrobiyoloji, nörobilim ve tıbbın diğer birçok alanında da diğer moleküler yöntemlere alternatif olarak kullanılmaktadır (10-15).

Mikrobiyolojide FISH yöntemi enfeksiyon hastalıklarının tanısında mikroorganizmaların familya, cins ve tür düzeyi gibi farklı taksonomik düzeyde identifikasyonu ve doğal ortamlarında mikrobiyal habitatların incelenmesi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Yöntemde hedeflenen DNA veya RNA dizilerini belirlemek için floresan işaretli uygun bir prob seçilerek, hücre ve doku örnekleri ile belli ısı derecelerinde hibridizasyona tabi tutulup, yıkama işleminden sonra 1-1.5 saat gibi kısa bir sürede mikroorganizmaların tanımlanmasına olanak sağlanmaktadır. Hibridizasyon sonucunda floresan işaretli probun hedeflediği DNA veya RNA ile eşleşme sağlanarak hibridize olan prob-hedef hücre kompleksi floresan veya lazer taramalı konfokal mikroskopta uygun filtre ile incelenerek görüntülenmektedir (Şekil 1)(7). Günümüze kadar çeşitli klinik ve çevre örneklerinden direk olarak veya kültürlerden pek çok mikroorganizmaların

farklı taksonomik düzeyde FISH yöntemi ile identifikasyonu yapılmıştır. Bu yöntem ile kültürde üretilmesi zor olan veya üretilemeyen mikroorganizmaların tanımlanması da yapılabilmektedir (16).



Şekil 1. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yönteminin temel basamakları (7 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

Klasik FISH yöntemi fiksasyon, hibridizasyon, yıkama ve görüntülenme olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama olan fiksasyonda mikroorganizmalar paraformaldehit veya etanol gibi kimyasal bir madde ile fikse edilerek kullanılan oligonükleotid ve polinükleotid problar için geçirgen hale getirilirler. Fiksasyon aşaması hücrelerin morfolojisini korumak, nükleik asit kaybını önlemek ve probun hücre içine girişini kolaylaştırmak için yapılmaktadır. Bundan sonraki aşamada hibridizasyon için preparatların hazırlanması ve dehidratasyonu gereklidir. Fikse edilen örneklerden teflon lam üzerindeki kuyucuklara belirli miktarlarda (genellikle 1-10 µl) ilave edilip, preparatlar kurutulduktan sonra hücrelere prob girişini kolaylaştırmak için preparatlar dehidrete edilirler. Hibridizasyon aşaması uygulanmadan önce mikroorganizmaların cins ve tür düzeyinde identifikasyonunun yapılabilmesi için uygun probların seçilmesi gerekmektedir. FISH yönteminde rRNA molekülleri nükleik asit probları için ideal hedef molekül olup, rRNA'nın filogenetik marker olarak kullanılması ve aktif üreyen her hücrede yaklaşık 1200 kopya bulunması dolayısıyla mikroorganizmaların tanımlanmasında ve filogenetik

analizlerde hedef molekül olarak kullanılmaktadır. Prokaryotlarda 16S rRNA veya 23S rRNA, ökaryotlarda ise 18S rRNA genellikle hedef molekül olarak seçilmektedir (17,18).

FISH yönteminin mikroorganizmaları cins ve tür düzeyinde tanımlayabilmesi, karışık kültürlerde doğrudan identifikasyon yapabilmesi, maliyetinin ucuz olması, az malzeme ve ekipman gerektirmesi, kültürü yapılmayan ve yavaş üreyen mikroorganizmaları saptayabilmesi, seçilen antimikrobiyal ilaç dirençlerini belirleyebilmesi, mikroskobik ortamda birden fazla türü tanımlayabilmesi, kısa sürede uygulama ve sonuç alma gibi avantajları bulunmaktadır. Yöntemin pek çok avantajına rağmen siyanobakteriler ve mantarlar gibi bazı mikroorganizmların oto-floresans vermesi nedeniyle gerçek pozitifliğin saptanamaması, birincil materyallerden yapılan analizlerde duyarlılığı PCR duyarlılığının çok altında olması, örnekte bulunan hücre sayısının az olması nedeniyle sonuç olarak hücre ve sinyalin görülmemesi, kültürde ya da hedef hücrede rRNA miktarının düşük olması nedeniyle ya da probların hücre morfolojisinden dolayı prob geçirgenliğinin yetersiz olması durumunda düşük sinyal oluşumu, probların çeşitliliğinin sınırlı olması gibi bazı dezavantajlarla da karşılaşılmaktadır (18).

Oligonükleotid problar kullanılarak yapılan Oligonükleotid FISH (Oligo-FISH), ilk geliştirilen FISH tekniği olup, günümüzde de mikrobiyal ekoloji ve tıp alanlarında hala kullanılmaktadır. Oligonükleotidler ideal hibridizasyon problarıdır ve FISH tekniğinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Günümüzde mikrobiyal ekoloji ve tıp mikrobiyolojisinde kullanılan problar çoğunlukla oligonükleotid problardır (17, 19). Oligonükleotid FISH'in çeşitli araştırma alanlarında artan uygulamalarının yanı sıra, örneğin doğasına bağlı olarak, kafa karıştırıcı arka plan, düşük hücre konsantrasyonları ve aktiviteleri, geçirimsiz hücre duvarı engelleri, optimal olmayan problar gibi çeşitli engellerle karşılaşılması, araştırıcıları yeni FISH tekniklerini araştırmaya yöneltmiş ve günümüze kadar pek çok FISH tekniği geliştirilmiştir. Ayrıca, ana hedef bölgesi olan ribozomal genlerin, özellikle 16S rRNA geninin, belirli mikrobiyal türlerin gerçek kimliği, işlevi veya aktivitesi hakkında yeteri kadar bilgi vermediği anlaşılmış ve bu sorunları çözmek için bu tekniklere etiketleme stratejisini veya prob kimyasını değiştirmek, FISH'i diğer analitik yöntemlerle veya gelişmiş mikroskoplarla birleştirmek, diğer genleri hedeflemek gibi çeşitli iyileştirmeler yapılmış ve pek çok FISH tekniği geliştirilmiştir (20). Aşağıda mikrobiyolojide kullanılan bazı FISH tekniklerinden kısaca bahsedilmiştir.

2. Peptid Nükleik Asit (PNA)-FISH

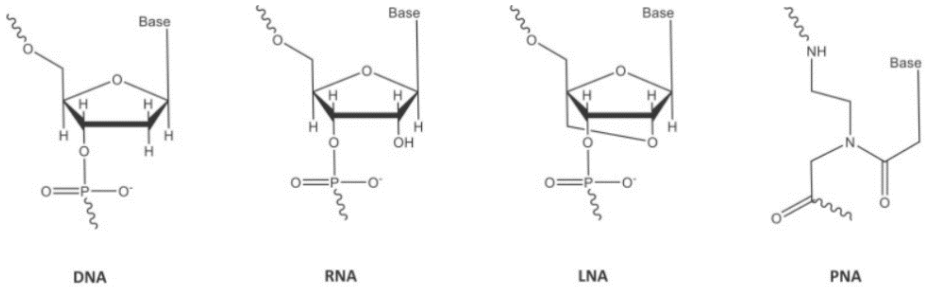
Hedef organizmaya giriş problemini çözmek için geliştirilen seçeneklerden biri peptid nükleik asid (PNA) probların kullanımı olmuştur. PNA probları standart oligonükleotid probların bir modifikasyonu olarak geliştirilen ve DNA veya RNA'ya hibridize olabilen sentetik DNA polimerleridir. Bu problar DNA'nın negatif yüklü şeker-fosfat omurgasının yerine N-(2-aminoetil) glisin birimlerinden oluşan yüksüz bir poliamid omurgasına sahiptir ve yüksüz peptit omurgaları nedeniyle de hibridizasyon hedeflerine DNA-oligonükleotitlerden çok daha yüksek bir afiniteye sahiptirler. Bu da hibridizasyon parametrelerinin çok yüksek sıcaklıklara ve düşük tuz konsantrasyonlarında uygulanmasına olanak tanımakta ve rRNA'nın ikincil yapısını zayıflatarak hedef hücreye erişilebilirliğini artırmaktadır. DNA oligonükleotidlerini kullanan klasik FISH'den 5 kat kadar daha güçlü sinyaller üreten PNA probların en önemli avantajlarından biri de arka plan kirliğini önemli derecede azaltıyor olmasıdır (21-23).

PNA-FISH yöntemi tıbbi mikrobiyolojide daha çok klinik örneklerde (biyofilmler, kan kültürleri (sepsis), kronik yaralar, doku örnekleri, solunum yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere) mikroorganizmaları tanımlamak uygulanmıştır. PNA-FISH'in, antibiyotiğe dirençli spesifik mikroorganizma suşlarını tanımlayabildiği de gösterilmiştir (24-27). PNA problar antijen ve antisens tedavisi için biyoilaç tasarımında, mikroarrary analizinde, nükleik asid biyosensöründe, northern and southern blot hibridizasyon çalışmalarında da kullanılmaktadır (28). Bu yaklaşımın önemli dezavantajı, PNA probların oligonükleotit problara göre fiyatının daha yüksek olmasıdır (7, 29).

3. Locked Nucleic Acid (LNA)-FISH

Floresan in situ hibridizasyon yönteminin zorluklarından birisi yüksek hibridizasyon verimliliği sağlayabilecek yeterli probların tasarımını yapabilmek olmuştur. Bu zorlukların üstesinden gelmenin bir yolu olarak, kilitli nükleik asit (LNA: Locked Nucleic Acid) monomerleri gibi konformasyonel olarak kısıtlanmış nükleotitlerle modifiye edilmiş probları kullanmak tercih edilmiştir. LNA bir veya daha fazla LNA nükleotid monomeri içeren sentetik RNA türevidir. Şeker-fosfat ana hattında riboz kısmı yapısal olarak 2'-oksijen ve 4'-karbon atomlarından metilen köprüsü ile sınırlandırılmıştır. LNA, tamamlayıcı DNA veya RNA hedeflerine karşı bağlanma duyarlılığı ve özgüllüğü olan bir nükleik asit analoğudur. LNA probları yüksek afinitelerinden dolayı hedef olmayan

hücrelere bağlanmazlar. Nükleaz enzimine karşı yüksek dirence sahiptir. Bu problar hedef diziler için daha kolay ve daha esnek tasarımlar sağlamaktadır. Bu özellikler LNA'ları FISH gibi hibridizasyon tekniklerinde probların tasarlanması için oldukça etkili kılar. LNA problarının en önemli dezavantajı PNA problar gibi maliyetinin yüksek olmasıdır (30). Şekil 2'de DNA, RNA, LNA ve PNA'ların moleküler yapısı gösterilmiştir.



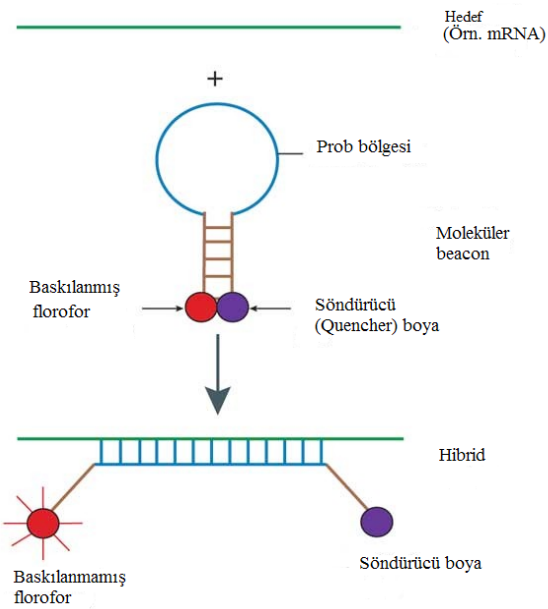
Şekil 2. DNA, RNA, LNA ve PNA'ların moleküler yapısı (31)

LNA-FISH, LNA problarının kullanımını FISH tekniğiyle birleştiren bir kombinasyon olup, bu problar FISH teknik ile birlikte kullanıldığında bunların termal dubleks stabilitesini önemli ölçüde arttırdığı ve aynı zamanda mükemmel şekilde eşleşen ve eşleşmeyen hedef nükleik asitler arasındaki ayrımı iyileştirdiği belirtilmektedir. Dolayısıyla bu teknik FISH testlerinin özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmaktadır. Problardaki LNA modifikasyonları, probların hedef sekanslarına bağlanma afinitesini ve stabilitesini geliştirerek, hücrelerde veya doku örneklerinde spesifik DNA veya RNA sekanslarının daha doğru ve güvenilir şekilde tespit edilmesine olanak tanımaktadır (32). Bu probların FISH yönteminde kullanılmasıyla probların yüksek verimlilik gösterdiği ve floresans yoğunluklarında artış gösterdiği belirlenmiştir (33). LNA-FISH flow sitometri gibi diğer tekniklerlerle kombine edilerek de kullanılmıştır (34, 35).

4. Beacon-Based (bb)-FISH

Beacon-based (bb)-FISH problar, saç tokası şeklinde tek sarmallı oligonükleotid yapıdadır. Probun iki ucuna bir florofor ve bir söndürücü bağlanmıştır. İşaretleyicinin her iki ucundaki beş ila yedi baz birbirini tamamlar ve floroforu ve söndürücüyü birbirine yakın tutan gövdeyi oluşturur. Probun halka kısmı, ilgili hedef oligonükleotidin tamamlayıcısı olacak şekilde tasarlanmıştır. Prob hedef DNA molekülüyle karşılaştığında bir hibrit oluşturur ve sapı birbirinden ayırmaya zorlar. Bu konformasyonel değişiklik, floroforu

ve söndürücüyü birbirinden uzaklaştırır ve molekül işaretçisinin floresansını parlatır. Bu nedenle moleküler işaretçiler, oda sıcaklığında yalnızca hedef moleküle hibridize olduklarından yoğun bir floresan sinyali yayarlar (Şekil 3). Bu problarla yöntemin duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmektedir (36, 37).



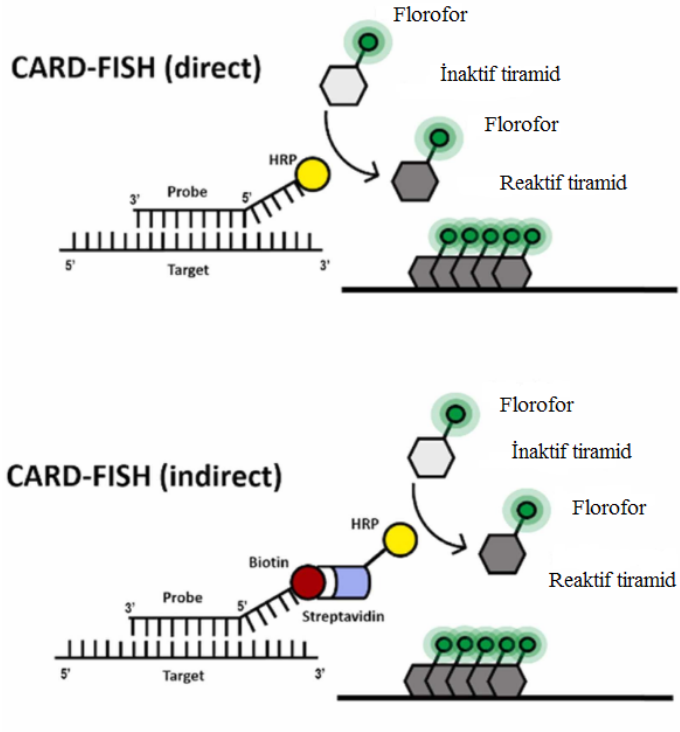
Şekil 3. Moleküler işaretçilerin (molecular beacon) işleyiş prensibi (38 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

bbFISH, hızlı bir tanımlamanın çok önemli olduğu veya patojen mikroorganizma kültürünün zor olduğu durumlara vurgu yaparak, sepsis, menenjit, endokardit, solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli bulaşıcı hastalıklarının tanısında kullanılmıştır. PNA-FISH ile kombine olarak ta kullanılan yöntemin en önemli avantajı identifikasyon süresinin 30 dakika gibi kısa olmasıdır (36, 37, 39).

5. Catalyzed Reporter Deposition (CARD)-FISH

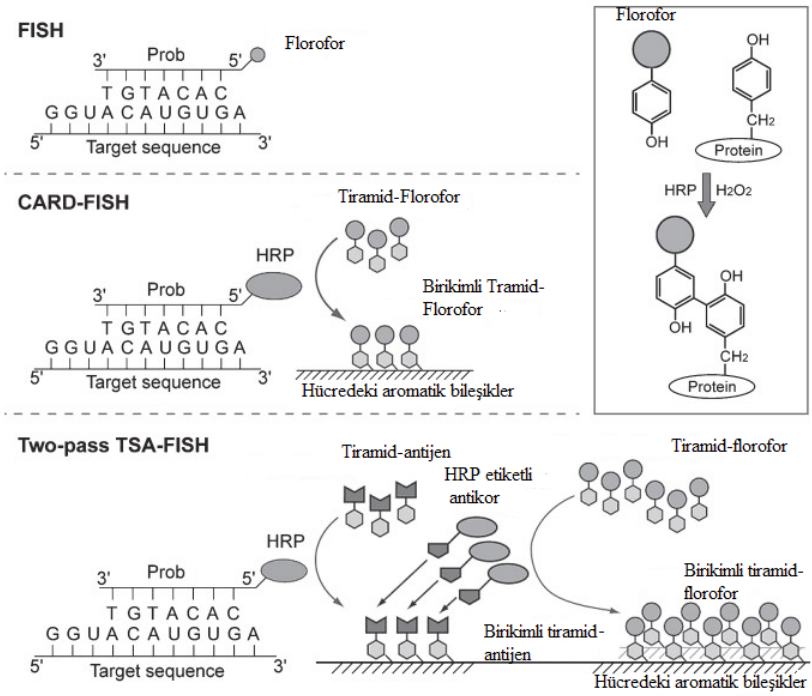
Bu teknikte FISH tekniğini geliştirmek için kullanılmıştır. İlk kullanımı 30 yıl öncesine dayanan CARD (Catalyzed Reporter Deposition: katalize edilmiş raporter birikimi) tekniği önce immünolojik testler için yeni bir sinyal amplifikasyon yöntemi olarak kullanılmaya başlanmış ve daha sonra FISH yöntemine uygulanmıştır. CARD-FISH tiramid sinyal amplifikasyonu

(TSA: Tyramid Signal Amplification)-FISH olarak ta bilinmekte olup, FISH yönteminde sinyal yoğunluğunu artırmak için geliştirilmiştir. CARD prensibi, hidrojen peroksit varlığında HRP (HRP: horseradish peroxidase, yaban turbu peroksidaz), tiramidi radikal bir ara maddeye dönüştürmesidir. Bu radikal tiramid, hücrelerde veya bloke edici reaktiflerde tirozin ve triptofan gibi aromatik bileşiklerle spesifik olmayan bir şekilde reaksiyona girer. Bu radikal reaksiyon sadece HRP molekülünün yakınında ve çok kısa bir zaman ölçeğinde meydana gelir. HRP molekülünün çevresinde çok sayıda tiramid birikir. HRP-konjuge problar, katı koşullar altında hücrelerin ribozomlarını hedeflemek için hibritlenir (40, 41) (Şekil 4). Hibridizasyon sinyali, bir HRP-katalizli floresan etiketli tiramidlerin birikimi aracılığıyla yükseltilir. HRP-etiketli problar kullanılarak direk yöntem, biyotinlenmiş problar ve HRP etiketli streptavidin kullanılarak dolaylı yöntemler geliştirilmiştir (8, 31, 42,43). İki veya daha fazla hedef türün aynı anda lokalize edilmesi gerektiği araştırmalarda ise multicolor CARD-FISH uygulanmıştır (40). Bu yöntem günümüze kadar genellikle çevresel örnekler için uygulanılmış ve diğer bazı tekniklerle (örn. Elektron mikroskop, mikrootoradyografi gibi) birleştirilip kullanılmıştır (8, 44, 45).



Şekil 4. Direkt ve indirekt CARD-FISH prensibi
(31 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

Prokaryotik hücrelerde tek kopya genlerin tespiti için PCR'den türetilmiş polinükleotid probları ile iki geçişli iki ardışık tiramid sinyal amplifikasyonu (Two-pass TSA-FISH) FISH protokolüde geliştirilmiştir (46). TSA-FISH protokolünde, PCR'da çoğaltılan polinükleotit probları oligonükleotid problara göre 26 kez daha fazla floresans verirler ve bu problar düşük ribozom içeriği olan ve zayıf sinyal oluşturan hücreler için önerilmektedir (47). İki geçişli TSA-FISH, sinyal yoğunluğunu artırmak için başka bir yaklaşımdır (Şekil 5). İki geçişli TSA-FISH, iki ardışık TSA reaksiyonunu içerir. İlk reaksiyonda, florofor etiketli bir tiramid yerine dinitrofenil (DNP) etiketli tiramid biriktirilir. Bir HRP konjuge anti-DNP antikoru ile inkübasyondan sonra, ikinci TSA reaksiyonu florofor etiketli bir tiramid ile gerçekleştirilir. Bu teknik ilk olarak ökaryotik hücrelere daha sonra prokaryotik hücrelere uygulanmıştır. İki geçişli TSA-FISH'de, hem dekstran sülfat hem de bloke edici reaktifin eklenmesi, sinyal yoğunluğunu en üst düzeye çıkarmak ve spesifik olmayan boyamayı en aza indirmek için özellikle önemlidir. TSA ile kombine edilen FISH tekniğinde, HRP aracılı florofor-tiramidin birikmesiyle sinyal yoğunluğu 10 kattan fazla arttırılmaktadır (46). İki gecişli TSA-FISH'in duyarlılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (47).



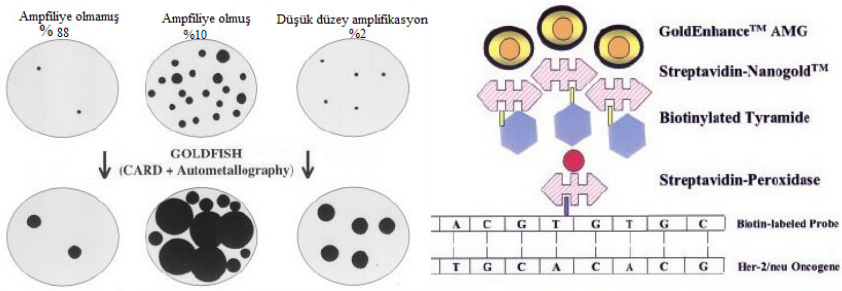
Şekil 5. İki geçişli TSA-FISH prensibinin şematik yapısı
(47 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

6. Genomic Oligonucleotide Ligation Detection (GOLD)-FISH

GOLD (Genomic Oligonucleotide Ligation Detection: Genomik oligonükleotid ligasyon tespiti)-FISH klasik oligonükleotid yönteminin bir varyasyonudur. Bu teknik spesifik nükleik asit dizilerinin tespitinde sinyali artırmak için altın nanopartikülleri kullanır. Hedef diziler altın nanopartiküller ile etiketlenir ve bu altın nanopartiküller ışığı dağıtarak onları görünür hale getirerek örnek içindeki hedef dizilerin kesin lokalizasyonuna olanak tanır (Şekil 6). Yöntemde tüm hücrelerin rRNA'sı HRP etiketli oligonükleotit problar ile hibritlenir ve bunu biyotinlenmiş tiramidlerin katalize edilmiş raportör birikimi takip eder. Hem florofor boyalar hem de nanogold partikülleri ile kovalent olarak etiketlenmiş streptavidin, konjugatları için bağlanma bölgesinin amplifikasyonunu kolaylaştırır. Floresan mikroskobu ile sinyal oluşumu gözlemlenirken nanogold parçacıkların otometalografik gelişimi elektron mikroskobunda tespit edilerek doğrulanması gerekir (48).

Gold-FISH protokolü, saf kültürler ve pirinç kökleri ve deniz tortuları gibi çevresel örnekler ile klinik örneklerde çalışılmıştır (48, 49). CARD-FISH'e alternatif olarak geliştirilen yöntem prensip olarak CARD-FISH ve TSA FISH'e benzemektedir. Bu yöntem ile epifloresan ve taramalı elektron mikroskop (SEM) kombinasyonu birlikte kullanılırken, (48, 50) bir başka çalışmada ise hedef hücrede altın birikimini doğrulamak için enerji dağılımlı X ışını spektrometresi kullanılmıştır. Bu çalışmada 16S rRNA'nın birden fazla bölgelerini hedef alan biotinlenmiş probların floronanogold-streptavidin etiketlemesi ve nanogold parçacıklarının otometalografik olarak artırılmasıyla CARD'a gereksinim duyulmadan metallo etiketli hücrelerin sinyal amplifikasyonu (polyGOLD-FISH) geliştirilmiştir Böylece PolyGold-FISH protokolü, güçlü oksidanlara ihtiyaç duymadan sinyali arttırmak amacıyla biyotinlenmiş oligonükleotid probları kullanılarak birden fazla ribozomal bölgeyi hedefleyecek şekilde genişletilmiştir (51).

GOLD FISH, örnekteki spesifik nükleik asit dizilerini tespit etmede yüksek hassasiyet ve spesifikliğe ihtiyaç duyduğu durumlarda özellikle faydalıdır. Yöntemin moleküler biyoloji, genetik, sitogenetik ve kanser araştırmaları, patoloji, mikrobiyal ekoloji ve klinik mikrobiyoloji gibi çeşitli alanlarda uygulamaları vardır (52, 53).



Şekil 6. GOLDFISH şematik yapısı (54 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

7. RING (Recognition of Individual Genes)-FISH

RING (Recognition of Individual Genes: bireysel genleri tanıma)-FISH, bir bakteri hücresinin genetik materyalinin herhangi bir bölümünün, kopya sayısından bağımsız olarak duyarlılığının ve görselleştirilmesinin artması için yüksek konsantrasyonlarda polinükleotid probların kullanımına dayanan bir tekniktir. RING-FISH (veya Poly-FISH) çoklu etiketli transkript polinukleotid probların kullanımını içerir ve hücrelerin çevresinde tipik halo şekilli floresans sinyalleri ile karakterize edilir. Bu yöntemde hücre çeperinde flüoresansın halka şeklinde bir konsantrasyon oluşturması (özel hibridizasyon sinyali) nedeniyle "RING-FISH" terimi kullanılmıştır. Bu hale şeklindeki sinyaller, tek sarmallı RNA prob moleküllerinin ikincil yapılara katlanmasıyla meydana gelir ve hibridizasyon sırasında hücrelerin çevresinde bir prob ağı oluşturulmasına neden olur. Çoklu etiketli 100-bp 16S rRNA bazlı polinükleotid probların kullanılması, deniz plankton numunelerindeki arkae ve bakteri hücrelerini tanımlamasına ve miktarının belirlemesine olanak tanımıştır. RING-FISH kullanımı aynı zamanda her hücredeki kopya sayısı düşük olan plazmidlerdeki (10^1-10^3) ve kromozomal DNA'daki (<10 kopya) gen veya gen fragmanlarını in situ tespitine de olanak tanımaktadır (23, 55, 56). Tek etiketli oligonükleotid probları kullanan geleneksel FISH ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, çoklu etiketli probların kullanımı, floresans sinyalinin yoğunluğunu ve dolayısıyla RING-FISH'in hassasiyetini 10 ila 50 kat artımaktadır (56, 57). Bununla birlikte uzunluğu 50 ile 1200 nükleotit arasında değişen rRNA hedefli polinükleotid problar boyut farklılıklarından dolayı oligonükleotitlerden daha düşük geçirgenlik göstermektedir (55). RING-FISH'i klasik FISH'ten ayıran önemli parametrelerden biri plazmit için 18-24 saat, kromozomal DNA hedefli problar

için ise 24-30 saatlik hibridizasyon sürelerinde belirgin bir uzatmanın olmasıdır (1,5-2 saatlik klasik FISH'e kıyasla). Ayrıca, RING-FISH'te kullanılan rRNA hedefli oligonükleotid prob miktarı oldukça düşüktür (hibridizasyon başına 3–5 µg). RING-FISH, polinükleotid prob ağı oluşumunu kullanarak bireysel genlerin tanınmasına dayanır. Bu yaklaşım, hücre içi prob-hedef hibridizasyonuyla özgüllük sağlar (58). Bu teknik sayesinde, yüksek kopya sayısına sahip olan rRNA gibi hücre içi nükleik asitlerin tespit edilmesinin yanı sıra, tek bir hücrede plazmidler ve kromozomal DNA üzerindeki bireysel genler veya gen parçaları da tespit edilebilmektedir. E. coli ve Xanthomonas campestris gibi organizmalarda yapılan deneylerde, bu yeni teknik sayesinde belirli antibiyotik direnç genleri ve diğer genlerin in situ tespiti başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (23). Araştırmacılar RING-FISH'i çevredeki denitrifikasyon mikroorganizmalarının filogenetik analizi ve işlevinin incelenmesinde de kullanmışlardır (55).

8. Sonuç

FISH yönteminin ilk kullanımından bu yana 30 yılı aşkın bir sürede mikroorganizmaları karışık ortamdaki mikrobiyal popülasyon içinde tanımlamak, davranışlarını ve birbirleriyle olan etkileşimlerini belirlemeye yönelik gereksinimler doğrultusunda karşılaşılan zorlukların üstesinden gelmek için günümüze kadar pek çok FISH tekniği geliştirilmiştir. İnfeksiyon hastalık etkenlerinin identifikasyonu, patogenezi ve ilaçlara karşı direncini belirlemeye yönelik tüm dünyada hızlı gelişen moleküler yöntemlere paralel olarak, FISH yönteminin geliştirilen bu tekniklerle zenginleştirilmesi araştırmacılar için gereklilik olmuş ve bu sorunları çözmek için çeşitli FISH teknikleri ortaya çıkmıştır. Bu tekniklerin bazılarında problarda modifikasyon, bazılarında yöntemin çalışma prensibinde değişiklikler yapılmış ve bazılarında ise diğer yöntemler ile kombinasyonlar yapılarak yeni teknikler ortaya çıkmıştır. Yeni geliştirilen FISH teknikleri ile klasik FISH yönteminde karşılaşılan zorluklar aşılmaya çalışılmıştır. Böylece doğal ortamlarında karışık mikrobiyal topluluk içindeki mikroorganizmalar çeşitli taksonomik düzeyde hedef genler belirlenerek tanımlanabilmekte ve mikrop-mikrop ve mikrop-konak arasındaki etkileşimleri araştırılabilmektedir. Yeni geliştirilen FISH teknikleri doğal ortamlarında mikroorganizmaların identifikasyonu, metabolik aktiviteleri ve dinamikleri hakkında da yararlı bilgiler sunmaktadır. Çoğunluğu mikrobiyal ekolojide vazgeçilmez bir teknik olarak kullanılan bu yöntemlerin dışında da CLASI-FISH, DOPE-FISH, FISH-NanoSIMS, FLOW-FISH, MAR-FISH,

RAMAN-FISH, LIVE-FISH, SRS-FISH, PHAGE-FISH; QD-FISH, HCR-FISH gibi birçok FISH yöntemi geliştirilmiştir. Tıbbi mikrobiyolojide çeşitli infeksiyonlarda bazı FISH yöntemleriyle ilgili çalışmalar bulunmakta olup, veterinerlik, gıda ve çevre mikrobiyolojisinde geliştirilen yeni FISH tekniklerde tıbbi mikrobiyoloji alanına transfer edilebilir. Mikroorganizmaları ve onların konakları ile olan etkileşimlerini doğal ortamlarında bu tekniklerle gözlemlemek heyecan verici olabilir. Gelecek yıllarda da robotik sistemler ve yapay zeka gibi günümüz teknolojisi ile otomotize sistemlerin FISH tekniklerinde yer alması FISH tekniklerinin sayısını artıracak ve yöntemi daha cazip kılacaktır.

Kaynaklar

1. Karahan C. Tanısal mikrobiyolojide flüoresan in situ hibridizasyon uygulamaları. In: Tekeli A, Ustaçelebi Ş, eds. Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar. Palme Yayıncılık: Ankara, 2006:3-18.

2. Dolapcı İ. In vitro nükleik asit amplifikasyon teknikleri. In: Tekeli A, Ustaçelebi Ş, eds. Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar. Palme Yayıncılık: Ankara, 2006:43-69.

3. Türedi OK, Şeker E. Mikrobiyolojide en yaygın moleküler tanı yöntemi: Polimeraz Zincir Reaksiyonu. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2023;12(1):118-125.

4. Amann RI, Wolfgang L, Schleifer KH. Phylogenetic identifcation and in situ detection of individiual microbial cells without cultivitation. Microbiological Reviews. 1995;59:143-69.

5. Börekci G, Aslan G, Aydin E, Fiandaca MJ, Stender H, Lee NM, Özkul Y, Emekdaş G. BACTEC MGIT pozitif kültürlerden Mycobacterium türlerinin Oligo-FISH ve PNA-FISH yöntemleriyle tanımlanması. Mikrobiyoloji Bulteni. 2014;48(3):385-401.

6. Kocsmár É, Szirtes I, Kramer Z, Szijártó A, Bene L, Buzás GM, Kenessey I, Bronsert P, Csanadi A, Lutz L, Werner M, Wellner UF, Kiss A, Schaff Z, Lotz G. Sensitivity of Helicobacter pylori detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. Helicobacter. 2017;22(4).1-9.

7. Amann R, Fuchs BM. Single-cell identification in microbial communities by improved fluorescence in situ hybridization techniques. Nature Reviews Microbiology. 2008;*6*(5): 339–348.

8. Kubota K. CARD-FISH for environmental microorganisms: technical advancement and future applications. Microbes Environ. 2013;28(1):3-12.

9. Schneider M, Bäumler M, Lee NM, Weuster-Botz D, Ehrenreich A, Liebl W. Monitoring co-cultures of Clostridium carboxidivorans and Clostridium kluyveri by fluorescence in situ hybridization with specific 23S rRNA oligonucleotide probes. Syst Appl Microbiol. 2021 Nov;44(6):126271.

10. Garimberti, E, Tosi S. Fluorescence in situ Hybridization (FISH), Basic Principles and Methodology. In: Bridger, J., Volpi, E. (eds) Fluorescence in situ Hybridization (FISH). Methods in Molecular Biology, vol 659. Humana Press, Totowa, NJ; 2010:3-18.

11. Yalçın Ö, Kulduk G. Fluorescence in situ hybridization in pathology. Eur Arch Med Res. 2018;34(1):46-47.

12. O'Connor SJM, Turner KR, Barrans SL. Practical Application of fluorescent in situ hybridization techniques in clinical diagnostic laboratories. Methods Mol Biol. 2020;2148:35-70.

13. Gole LA, Bongso A. Fluorescent in-situ hybridization-some of its applications in clinical cytogenetics. Singapore Med J. 1997;38(11):497-503.

14. Almeida C, Azevedo NF. An introduction to fluorescence in situ hybridization in microorganisms. Methods Mol Biol. 2021;2246:1-15.

15. Jolly S, Fudge A, Pringle N, Richardson WD, Li H. Combining double fluorescence in situ hybridization with immunolabelling for detection of the expression of three genes in mouse brain sections. J Vis Exp. 2016;26(109):e53976.

16. Loy A, Maixner F, Wagner M, Horn M. ProbeBase - an online resource for rRNA-targeted oligonucleotide probes: new features Nucleic Acids Res. 2007;35: D800-D804.

17. Amann RI. In situ identification of micro-organisms by whole cell hybridization with rRNA-targeted nucleic acid probes, In: Akkermans ADL, van Elsas JD, De Bruijn FJ (editor), Molecular Microbial Ecology Manual 3.3.6. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1995; 1-15.

18. Börekçi G. Flüoresan in situ hibridizasyon (FISH) yönteminin klinik mikrobiyolojide kullanımı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2010;40(3):131-142.

19. Delos Reyes FL, Ritter W, Raskin L. Group-specific small-subunit rRNA hybridization probes to characterize filamentous foaming in activated sludge systems. Appl Environ Microbiol. 1997;63:1107-1117.

20. Guimarães NM, Azevedo NF, Almeida C. FISH Variants. Methods Mol Biol. 2021;2246:17-33.

21. Oliveira R, Almeida C, Azevedo NF. Detection of microorganisms by fluorescence in situ hybridization using peptide nucleic acid. Methods in Molecular Biology. (2020);2105:217–30.

22. Stender H. PNA FISH: An intelligent stain for rapid diagnosis of infectious diseases. Expert Rev Mol Diagn. 2003;3(5):649-55.

23. Zwirglmaier K, Ludwig W, Schleifer KH. Recognition of individual genes in a single bacterial cell by fluorescence in situ hybridization-RING-FISH. Mol Microbiol. 2004;51(1):89-96.

24. Weaver AJ, Brandenburg KS, Sancar F, Wells AR, Trent J, Leung KP. Clinical utility of PNA-FISH for burn wound diagnostics: A noninvasive, culture-independent technique for rapid identification of pathogenic organisms in burn wounds. JBCR. 2019;40(4):464-70.

25. Perry-O'Keefe H, Rigby S, Oliveira K, Sørensen D, Stender H, Coull J, Hyldig-Nielsen JJ. Identification of indicator microorganisms using a standardized PNA FISH method. Journal of Microbiological Methods. 2001;47(3):281-92.

26. Almeida C, Azevedo NF, Santos S, Keevil CW, Vieira MJ. Discriminating multi-species populations in biofilms with peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA FISH). PLoS One. 2011; 6(3): e14786.

27. Saarbach J, Sabale PM, Winssinger N. Peptide nucleic acid (PNA) and its applications in chemical biology, diagnostics, and therapeutics. Curr Opin Chem Biol. 2019;52:112-124.

28. PNA-FISH probes. https://www.pnabio.com/products/PNA_FISH.htm, Erişim tarihi: 13.12.2023

29. Börekci G, Aslan G, Aydin E, Fiandaca M J, Stender H, Lee NM, Ozkul Y, Emekdaş G. Identification of Mycobacterium species from BACTEC MGIT™ positive cultures with Oligo-FISH and PNA-FISH methods. Mikrobiyoloji Bulteni, 2014;48(3):385-401.

30. Fontenete S, Guimarães N, Leite M, Figueiredo C, Wengel J, Filipe Azevedo N. Hybridization-based detection of Helicobacter pylori at human body temperature using advanced locked nucleic acid (LNA) probes. PLoS One. 2013;8(11):e81230.

31. Nácher-Vázquez M, Santos B, Azevedo NF, Cerqueira L. The role of nucleic acid mimics (NAMs) on FISH-based techniques and applications for microbial detection. Microbiol Res. 2022;262:127086.

32. Silahtaroglu A, Pfundheller H, Koshkin A, Tommerup N, Kauppinen S. LNA-modified oligonucleotides are highly efficient as FISH probes. Cytogenet Genome Res. 2004;107(1-2):32-7.

33. Fontenete S, Carvalho D, Guimarães N, Madureira P, Figueiredo C, Wengel J, Azevedo NF. Application of locked nucleic acid-based probes in fluorescence in situ hybridization. Appl Microbiol Biotechnol. 2016;100(13):5897-906.

34. Robertson KL, Vora GJ. Locked nucleic acid flow cytometry-fluorescence in situ hybridization (LNA flow-FISH): a method for bacterial small RNA detection. J Vis Exp. 2012;10(59):e3655.

35. Azevedo AS, Rocha R, Dias N. Flow-FISH Using Nucleic Acid Mimic Probes for the Detection of Bacteria. Methods Mol Biol. 2021;2246:263-277.

36. Sakarikou C, Parisato M, Lo Cascio G, Fontana C.2014. Beacon-based (bbFISH®) technology for rapid pathogens identification in blood cultures. BMC Mikrobiyol. PMID: 24750976

37. Koncan R, Parisato M, Sakarikou C, Stringari G, Fontana C, Favuzzi M, Ligozzi ML, Cascio GL. Direct identification of major Gram-negative pathogens in respiratory specimens by respiFISH® HAP Gram (−) panel, a beacon-based FISH methodology. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2015;34:2097–2102.

38. Mhlanga M, Tyagi S. Using tRNA-linked molecular beacons to image cytoplasmic mRNAs in live cells. Nat Protoc. 2006;1:1392–8.

39. Makristathis A, Riss S, Hirschl AM. A novel fluorescence in situ hybridization test for rapid pathogen identification in positive blood cultures. Clin Microbiol Infect. 2014;20(10):O760-3.

40. Pernthaler A, Pernthaler J. Fluorescence in situ hybridization for the identification of environmental microbes. Methods Mol Biol. 2007;353:153-64.

41. Schönhuber W, Fuchs B, Juretschko S, Amann R. Improved sensitivity of whole-cell hybridization by the combination of horseradish peroxidase-labeled oligonucleotides and tyramide signal amplification. Appl Environ Microbiol. 1997;63(8):3268-73.

42. Cisneros B, Devaraj NK. Laccase-mediated catalyzed fluorescent reporter deposition for live-cell imaging. ChemBioChem. 2020;21:98–102.

43. Barbosa A, Miranda S, Azevedo NF, Cerqueira L, Azevedo AS. Imaging biofilms using fluorescence in situ hybridization: seeing is believing. Front Cell Infect Microbiol. 2023;(22)13:1195803.

44. Lebaron P, Catala P, Fajon C, Joux F, Baudart J, Bernard L. A new sensitive, whole-cell hybridization technique for detection of bacteria involving a biotinylated oligonucleotide probe targeting rRNA and tyramide signal amplification. Appl Environ Microbiol. 1997;63: 3274-3278.

45. Teira E, Reinthaler T, Pernthaler A, Pernthaler J, Herndl GJ. Combining catalyzed reporter deposition-fluorescence in situ hybridization and microautoradiography to detect substrate utilization by bacteria and archaea in the deep ocean. Appl Environ Microbiol. 2004;70:4411–4414.

46. Kawakami S, Hasegawa T, Imachi H, Yamaguchi T, Harada H, Ohashi A, Kubota K. Detection of single-copy functional genes in prokaryotic cells by two-pass TSA-FISH with polynucleotide probes. J Microbiol Methods. 2012;88(2):218-23.

47. Kubota K, Ohashi A, Imachi H, Harada H. Visualization of mcr mRNA in a methanogen by fluorescence in situ hybridization with an oligonucleotide probe and two-pass tyramide signal amplification (two-pass TSA-FISH). J Microbiol Methods. 2006;66(3):521-8.

48. Schmidt H, Eickhorst T, Mussmann M. Gold-FISH: a new approach for the in situ detection of single microbial cells combining fluorescence and scanning electron microscopy. Syst Appl Microbiol. 2012;35(8):518-25.

49. Cheung AL, Graf AH, Hauser-Kronberger C, Dietze O, Tubbs RR, Hacker GW. Detection of human papillomavirus in cervical carcinoma: comparison of peroxidase, Nanogold, and catalyzed reporter deposition (CARD)-Nanogold in situ hybridization. Mod Pathol. 1999;12(7):689-696.

50. Schmidt H, Seki D, Woebken D, Eickhorst T. Gold-FISH: A correlative approach to microscopic imaging of single microbial cells in environmental samples. Geophysical Research Abstracts. 2017;19,EGU2017-18908.

https://meetingorganizer.copernicus.org/EGU2017/EGU2017-18908.pdf, Erişim tarihi: 13.12.2023

51. Almstrand R, Drennan DM, Sharp JO. Polygold-FISH for signal amplification of metallo-labeled microbial cells. J Basic Microbiol. 2015;55(6):798-802.

52. Wang Y, Cottle WT, Wang H, Feng XA, Mallon J, Gavrilov M, Bailey S, Ha T. Genome oligopaint via local denaturation fluorescence in situ hybridization. Mol Cell. 2021;1;81(7):1566-77.

53. Cheung AL, Graf AH, Hauser-Kronberger C, Dietze O, Tubbs RR, Hacker GW. Detection of human papillomavirus in cervical carcinoma:

comparison of peroxidase, Nanogold, and catalyzed reporter deposition (CARD)-Nanogold in situ hybridization. Mod Pathol. 1999;12(7):689-96.

54. Tubbs R, Pettay J, Skacel M, Powell R, Stoler M, Roche P, Hainfeld J. Gold-facilitated in situ hybridization: a bright-field autometallographic alternative to fluorescence in situ hybridization for detection of Her-2/neu gene amplification. Am J Pathol. 2002;160(5):1589-95.

55. Pratscher J, Stichternoth C, Fichtl K, Schleifer KH, Braker G. Application of recognition of individual genes-fluorescence in situ hybridization (RING-FISH) to detect nitrite reductase genes (nirK) of denitrifiers in pure cultures and environmental samples. Appl Environ Microbiol. 2009;75(3):802-810.

56. DeLong, E. F., L. T. Taylor, T. L. Marsh, and C. M. Preston. Visualization and enumeration of marine planktonic archaea and bacteria by using polyribonucleotide probes and fluorescent in situ hybridization. Appl. Environ. Microbiol. 1999;65:5554-63.

57. Trebesius K, Amann R, Ludwig W, Muhlegger K, Schleifer KH. 1994. Identification of whole fixed bacterial-cells with nonradioactive 23S ribosomal-RNA-targeted polynucleotide probes. Appl Environ Microbiol. 60:3228-35.

58. Zwirglmaier K. Fluorescence in situ hybridisation (FISH)-the next generation. FEMS Microbiol Lett. 2005;246(2):151-58.

BÖLÜM XXI

SAĞLIKLI YAŞAM İÇİN FİZİKSEKSEL AKTİVİTE VE DENGE

Physical Activity and Balance for a Healthy Life

Meriç ERASLAN
(Doç. Dr.), Akdeniz University,
E-mail:mericeraslan@akdeniz.edu.tr,
ORCID: 000-0001-7541-7554

1. Giriş

Çocuk ve ergenlerde obezitenin artması ve buna bağlı sağlık sorunlarının çoğalması Dünya genelinde önemli ve endişe verici halk sağlığı sorunları haline gelmiştir. (1) Vücut ağırlığındaki artış kalp-damar hastalıkları, diyabet gibi metabolik bozukluklar gibi ciddi sağlık sonuçlarına yol açtığı için hareketsiz yaşamdan uzak durmak gerekiyor. (2)

Bouziotas ve ark. kardiyovasküler hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyerek risk faktörleri yüksek olan toplam kolesterol oranı gençler arasında yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Bu da gösteriyor ki hareketsiz geçirilen zamanın sağlıklı yaşam biçimini etkileyerek fiziksel aktivitenin önemini ortaya koymaktadır.

Erken yaşlarda başlanılan spor alışkanlığı yetişkinlerin sağlıklı yaşam sürmesinde etkili olduğu kadar çocuğun büyümesinde, olgunlaşmasında, bilişsel gelişiminde ve sosyalleşmesinde de önemli rol oynadığı için kişinin hayatına erken yaşlarda girmesi önemlidir. (4)

Düzenli olarak fiziksel aktivite yapmak, genel sağlık ve zindelik seviyesini arttırması, obezite riskini azaltması, kalp ve damar hastalıkları gibi kronik hastalıkların önlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, fiziksel aktivite stresi azaltabilir, ruh halini iyileştirebilir ve genel olarak yaşam kalitesini artırabilir. Fiziksel aktivitenin çocukların gelişimi, yetişkinlerin verimliliği ve yaşlıların bağımsızlığı üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu nedenle düzenli ve dengeli bir şekilde fiziksel aktivite yapmak sağlıklı bir yaşam için önemlidir. (5)

Dünya Sağlık Örgütü, fiziksel aktiviteyi, iskelet kasları tarafından üretilen ve enerji harcamayı gerektiren herhangi bir bedensel hareket olarak ifade eder. Düzenli fiziksel aktivitede bulunmak; çeşitli hastalık riskini azaltmanın yanında kemikleri ve kasları güçlendirerek genel fiziksel yeteneği geliştirmek ile birlikte zihinsel sağlığa da fayda sağlar. (6)

Aynı zamanda fiziksel aktivite kilo kontrolüne ve daha iyi uykunun desteklenmesine de yardımcı olabilir. Fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzını sağlamak için sürdürülebilir aktiviteler bulmak önemlidir. Genel olarak yaşam kalitesini yükselten fiziksel aktivitenin çocukların gelişimi, yetişkinlerin verimliliği üzerinde de olumlu etkileri vardır. (5) Bu yüzden düzenli ve dengeli bir şekilde fiziksel aktivite yapmak sağlıklı bir yaşam için önemlidir.

Dünya sağlık örgütü farklı yaş grupları için ne kadar fiziksel aktivite gerekli olduğuna dair kılavuz yayınlamıştır.

2. 5-17 Yaş Arası Çocuklar

- Hafta boyunca günde en az ortalama 60 dakika orta-şiddetli yoğunlukta, ağırlıklı olarak aerobik fiziksel aktivite yapmalıdır.
- Haftanın en az 3 günü şiddetli yoğunlukta aerobik aktivitelerin yanı sıra kas ve kemikleri güçlendiren çalışmaları da içermelidir.
- Hareketsiz halde geçirilen zamanı, özellikle de eğlence amaçlı ekran başında geçirilen süreyi sınırlamalıdır.

3. 18-64 Yaş Arası Yetişkinler

-En az 150-300 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite yapmalıdır.

- 75-150 dakika şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite; veya hafta boyunca orta ve şiddetli yoğunluktaki aktivitenin eşdeğer bir kombinasyonuna yer verilmeli
- Ayrıca haftada 2 veya daha fazla gün, tüm büyük kas gruplarını içeren orta veya daha yüksek yoğunlukta kas güçlendirme egzersizler yapmalı.
- Orta yoğunluktaki aerobik fiziksel aktiviteyi 300 dakikanın üzerine çıkarabilir; veya 150 dakikadan fazla şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite yapılmalı.
- Hareketsiz olarak geçirilen süreyi sınırlanmalıdır.
- Uzun süre hareketsiz davranışın sağlık üzerindeki zararlı etkilerini azaltmaya yardımcı olmak için tüm yetişkinler, önerilen orta ila yüksek yoğunluktaki fiziksel aktivite düzeylerinden daha fazlasını yapmayı hedeflemelidir.

4. 65 Yaş ve Üzeri Yetişkinler

- Yaşlı yetişkinler, haftalık fiziksel aktivitelerinin bir parçası olarak, fonksiyonel kapasiteyi arttırmak ve düşmeleri önlemek için haftanın 3 veya daha fazla günü, orta veya daha yüksek yoğunlukta, fonksiyonel dengeyi ve kuvvet antrenmanını vurgulayan çeşitli, çok bileşenli fiziksel aktiviteler yapmalıdır.

Yaşlı nüfus kesim arasında da egzersizin teşvik edilmesi önemli bir halk sağlığı görevi olmalıdır. Özellikle yaşlı insanları egzersiz yapmaya teşvik ederek yaşam kalitelerini arttırmak gerekiyor. Fiziksel Aktiviteye katılım ve egzersiz, yaşam kalitesinin, sağlığın ve fiziksel fonksiyonun korunmasına katkıda bulunduğu bir çok araştırmada da görülmüştür. (7)

ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığının hazırladığı rapora göre düşük düzeydeki fiziksel aktivitenin ilişkili olduğu göz önüne alındığında yaşamın ilerleyen dönemlerinde artan kronik hastalık riskine ve aşırı kilo ve obezite gibi oranlarının artmasına neden olduğu açıklanmıştır. Bu ciddi sorunlarının önüne geçmek için fiziksel aktivite katılımının teşvik edilerek gençler arasında halk sağlığı önceliği olması önemlidir.

Fiziksel aktivite ve kondisyon, çocuklar ve ergenler arasında aşırı kilo ve obezitenin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. (9) Çeşitli çalışmalar egzersiz eğitiminin denge gelişimini olumlu yönde etkilediği de bilinmektedir. Bununla birlikte çocuklukta geçirilen aktif yaşam tarzı ileriki yaşlarda sportif başarılarına olumlu katkıları olduğu da gözlenmiştir. (10)

Kondisyonla birlikte denge de fiziksel aktivitelerde önemli bir yer kaplamaktadır. Yürümek, kalkmak ve ayakkabılarınızı bağlamak için eğilmek dahil bütün aktiviteleri yapmak için iyi bir denge ihtiyacı hissederiz. Fiziksel dengeyi koruyabilmek, merdivenlerden inip çıkmaktan süpermarkette raftaki bir ürüne ulaşmaya kadar günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesinde dengenin çok önemli rolü vardır. İleriki yaşlarda spor faaliyetlerine katılımı kolaylaştırmak, sağlığın arttırılmasına ve dengeye olumlu katkı sağlar. (11)

Denge eğitimi her yaşta herkese yardımcı olabilir. Sporcular denge eğitimin kendilerini daha güçlü hale getirebileceğini düşündüğü için antrenmanlarda ayrı yer verirler. Aslında hayatta verimli bir şekilde hareket etmek, sağlıklı duruş uyumu ve iyi bir denge gerektirir.

Dengenin kuvvetli kaslar ile kendimizi sabit tutabilmek, her gün yaptığımız aktivitelerde ve diğer birçok etkinlikte büyük bir fark yarattığı görülür. Vücudun ağırlık merkezini dinlenme alanı üzerinde minimum salınım ve maksimum durağanlıkta tutabilme yeteneğine denge denir. (12) Denge bir yetenek olarak değil, bir beceri olarak da ifade edilir. (13)

Dengemizi geliştirecek aktiviteler yapmanın sağlığınız için diğer egzersiz türleri kadar önemlidir. Denge kurabilmek bize pek çok açıdan yardımcı olur. Son yapılan araştırmalar yaşlandıkça denge yeteneğimizin ileriki yaşlarda yaşam kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Yaş ilerledikçe denge yeteneğimiz yavaş yavaş azalır. Aktif kalmazsak ve üstüne hareketsiz yaşamda eklenince bu daha hızlı gerçekleşebilir. Özellikle yaşlandıkça zayıf denge, düşme nedeniyle yaralanma riskini de artırabilir. İleriki yaşlarda, düşme olasılığı ciddi yaralanmalara ve sakatlıklara yol açabilir. Her yıl binlerce yaşlı Ülkemizde düşme nedeniyle kalça kırığı nedeniyle yaşamını kaybetmesinin yanında kendi başına hareket etme kabiliyetini yitiriyor. Bu yüzden dengeyi geliştiren egzersizler büyük önem kazanarak yaşlılarda ve hastalarda yaygın bir sorun olan düşmelerin önlenmesine yardımcı olur. Yapılan bir araştırmada, egzersiz programlarının yaralanmalara neden olan düşmeleri %37, ciddi yaralanmaları %43 ve kırık vakalarında %61 oranında azalttığını bulmuştur. (14)

Denge sadece yaşlandığınızda düşünülecek bir şey değildir. Denge antrenmanının güzelliği herkesin yapabilmesi ve yapması gerektiğidir. Denge antrenmanı, yeni başlayanlardan ileri düzey sporculara, genç ve çok genç olmayanlara kadar herkesin sağlığını, dengesini ve performansını geliştirmesi bakımından önemlidir. Yaralanma riskini ve yaralanma tedavisi sonrası iyileşme süresini değerlendirmek amacıyla denge performansının değerlendirilmesi, geliştirilmesi ve bu gelişim için gerekli egzersizlerin sıklıkla yer aldığı birçok çalışma da bunun önemini göstermektedir. (15)

Ayrıca ağırlık her zaman vücutta eşit olarak taşınmadığı veya dağıtılmadığı için kilolu olanlara da fayda sağlar. Denge aktiviteleri her yaşta genel fiziksel yeteneğinizi geliştirmenize yardımcı olur. Eğer bir sporcuysanız performansınızı artırmanıza ve yaralanmaları önlemenize büyük bir katkıda bulunur. Denge aktivitelerinin sporculara yönelik antrenman programlarına dahil edilmesinin nedeni de budur. Temel düzeyde fiziksel kondisyondan spor bilgisine kadar öğrencilerin öncelikle temel motor becerilere sahip olmaları da gerekmektedir. Ayrıca denge, birçok motor becerinin gerçekleşmesi için önemli olmasının yanında çocukların hareketlerini koordineli yapabilmesi için belirli bir denge sistemini gerektirmektedir. (16-17)

Dengeli beslenme, egzersiz ve düzenli uyku kadar doğru duruşa sahip olmak da önemlidir. Teknolojinin gelişmesi ile olumlu yönlerin yanında olumsuz tarafları da ortaya çıkmıştır. Bilgisayar ve televizyon karşısında uzun saatler geçiren çocukların, en az yetişkinler kadar egzersiz yapması önemlidir. Bu yaş grubunda büyüme çağında olduğundan yaşlarına uygun egzersiz

yapmalarına dikkat etmek gerekmektedir. Maalesef okul çağındaki çocuklarda duruş bozukluklarının artış göstermesiyle bu tür aktivitelerin göz ardı edildiği görülmektedir. (18)

Dengeyi geliştirmeye yönelik egzersizler yapmak, orta yaş civarında başlayan kas ve kemik gücündeki doğal düşüşün yavaşlatılmasına yardımcı olabilir. İyi bir dengeye sahip olmak, yürümek ve merdiven çıkmak gibi her gün yaptığımız birçok aktivite için önemlidir.

Denge antrenmanı aynı zamanda sporculara daha fazla güç ve kuvvet kazanmasını sağlayarak ağırlık merkezlerini daha verimli kullanmayı öğrenirler. Bununla birlikte denge kabiliyeti olan sporcular yaptıkları spor branşlarında daha başarılı olabilirler. Dengeyi statik denge ve dinamik denge olmak üzere iki kısma ayırabiliriz. Vücudumuzu oluşturan bölümlerin sabit olan durumunu koruyabilmesine Statik denge diyoruz. Statik dengenin sağlanabilmesi için kasların izometrik olarak kasılması gereklidir. Statik denge için postüral kontrol gereklidir. (19)

Dinamik denge, vücut bölümlerinin hareketli olması gereken aktivitelerde veya sabit olmayan bir destek zeminde dengeyi koruma, devam ettirebilmedir. (20) Dinamik ve statik antrenman olarak kullanılan egzersizler, kasları geliştirerek core bölgesi de geliştirerek vücut dengesi üzerinde olumlu katkıları olmuştur. (21)

Ayrıca bazı branşlarda statik ve dinamik denge farklı fonksiyonlar yükler. Boks antrenmanlarının içeriğinde, fiziksel ve fizyolojik özelliklerden aerobik ve anaerobik güç, kas kuvveti ve dayanıklılığı, esneklik, el göz koordinasyonu yanı sıra ayak oyunlarına bağlı olarak statik ve dinamik denge durumlarında çok büyük değişmeler meydana getirir. (22).

Taekwondo, hızlı yüksek vuruşları ve dinamik ayak hareketleriyle yapılan bir dövüş sporu olması bakımından başarıda dengenin önemi büyüktür. Elit Taekwondo sporcuları yüksek hızlarda dönerek tekme atabildiğini ve dengeyi kaybetmeden çok büyük miktarda vuruş kuvveti üretebilirler, Taekwondo branşında dönme ve adım atma sırasında vücut dengesini koruyarak en üst düzeye çıkarmak için denge çalışmaların büyük bir etkisi vardır. (23-24)

5. Sonuç

Sonuç olarak her yaşta çok önemli olan denge, genç- orta yaşlarda daha hızlı beden cevabı oluşturma ve yaralanmaların önlenmesinde aktif rol oynarken, ileri yaşlarda düşme riskini azaltarak, postürel bozulmaların da önüne geçer. Dengeyi sadece sporla ilişkilendirmemek gerekir. Yaşamın her bölümünde;

yemek yerken, yürürken, uyurken, otururken, konuşurken dengeye ihtiyaç duyulur. Fiziksel aktivite ile birlikte denge çalışmalarına hareket gelişiminde verimliliğin ortaya çıkması ve kaliteli yaşam için katkı sunması bakımından her zaman önem vermemiz gerekiyor.

KAYNAKÇA

1. Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhala N, Camps-Walsh G, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: Fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. Lancet. 2018;391

2. Susanne Kobel, Olivia Wartha , Jens Dreyhaupt , Sarah Kettnerand Jürgen M. Steinacker.,''Cross-sectional associations of objectively assessed sleep duration with physical activity, BMI and television viewing in German primary school children''BMC Pediatrics (2019) 19:54

3. Bouziotas C, Koutedakis Y, Nevill A, Ageli E, Tsigilis N, Nikolaou A, et al. Greek adolescents, fitness, fatness, fat intake, activity, and coronary heart disease risk. Arch Dis Child. 2004;89(1):41–4

4. Güçlüöver A., Şahin İrem N., Gülü M., Esen Hüseyin T.,'' Sporda Yetenek Seçimi ve Spora Yönlendirmede 9-10 Yaş Çocukların Fiziksel Özellikleri ve Performans Profillerinin İncelenmesi: Kırıkkale Örneği'' Gaziantep Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi, Cilt4/Sayı2,2019

Perez-Rodríguez M, Gutierrez-Suárez A, Arias JAR, Andreu-Caravaca L, PerezTejero J. Effects of exercise programs on functional capacity and quality of life in people with acquired brain injury: a systematic review and Meta-analysis. Phys Ther. (2022) 103:153.

5. F. E. F. Camboim, M. O. N´obrega, R. M. B. Davim et al., "et alenefts of PA in the third age for the quality of life," J Nurs Recife, vol. 11, no. 6, pp. 2415-22, 2017.

6. P. Dasand R. Horton, "Rethinking our approach to physical activity," Te Lancet, vol. 380, no. 9838, pp. 189-190, 2012.

7. A. C. Tricco, S. M. Tomas, A. A. Veroniki et al., "Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: A systematic review and meta-analysis," Journal of the American Medical Association, vol. 318, no. 17, pp. 1687–1699, 2017.

8. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guide lines advisory committee scientific report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2018.

9. Nock NL, Ievers-Landis CE, Dajani R, Knight D, Rigda A, Narasimhan S, et al. Physical activity self-efficacy and fitness: Family environment relationship correlates and self-esteem as a mediator among adolescents who are overweight or obese. Child Obese. 2016

10. R. Telama, "Tracking of physical activity from child hood to adulthood: A review," ObesityF acts, vol. 2, no. 3, pp. 187–195, 2009.

11. ESEN H. T., Güçlüöver A., Kurnaz M., ALTINKÖK M., "The impact of coordination-based movement education model on balance development of 5-year-old children," Frontiers in Psychology, vol.13, 2023

12. Tufan Mustu., H. Tolga Esen.,TheEffect of Eight-WeekCore Training Applied to High School Girls on Balance.Journal of Educationand Learning; Vol. 9, No. 1; 2020

13. Akhilesh Kumar Ramachandran, Utkarsh Singh, Rodrigo Ramirez-Campillo, Filipe Manuel Clemente, José Afonsoand Urs Granacher.,''Effects of Plyometric Jump Training on Balance Performance in Healthy Participants: A Systematic ReviewWith Meta-Analysis''Frontiers in Physiology, October 2021 | Volume 12 | Article 730945

14. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults *BMJ*. 2013; 347: f6234.

15. Tanır, H., Güçlüöver, A, Oncar, İ.N., Göçer, İ., Esen, H.T.,''The Effect Of Pilates Exercıses On Body Composition And Dynamic Balance Performance In Sedentary Women'' Journal Of Pharma-ceutical Negatıve Results,2022.13. S01.96

16. Esen H. T., Eraslan M., Altınkök M., Eravşar H., Demir B., Ozkucuk S, "The Validity and Reliability Study of the Basic Motor Movement, Social Skill Observation, and Evaluation Scalefor Basic Movement Education," SAGE OPEN, vol.11, no.3, 2021

17. Altınkök M., Esen H. T., Eraslan M., Gürbüz C., Şeran B., Kurnaz M., Eravşar H., "Farklı Hareket Eğitimi Alan Okulöncesi Çocukların Denge ve Esneklik Kapasitelerinin İncelenmesi,"Journal of SPORTIVE (SPORTIVE), vol.3, no.1, pp.42-53, 2020

18. H. Tolga Esen and Fatma Arslan., ''The Examination of Postural Variables in Adolescents Who Are Athletes''.,International Journal of Applied Exercise Physiology VOL. 9 (5),2020

19. Bakırhan S. Unilateral ve bilateral total diz artroplastisi uygulanan hastaların fiziksel performans, statik-dinamik denge yönünden karşılaştırılması.

Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. İzmir. 2007

20. Evangelos B, Georgios K, Konstantinos A, Gissis İ, Papadopoulos C, Aristomenis S. Proprioception and balance training can improve amateur soccerplayers' technical skills. Journal of Physical Education and Sport; 2012. 12(1): 81-89.

21. H. Tolga Esen and Aziz Güçlüöver.,''Investigation of the Effects of 8 Week Core Training Applied to University Students on Dynamic Balance''International Journal of Applied Exercise Physiology., VOL. 9 (5),2020

22. Soslu R., Güler M., Özer Ö., Devrilmez M., Cincioğlu G., Esen Hüseyin T., Doğan Ali A., Boksörlerde Akut Yorgunluğun Statik Dengeye Etkisi., SPORTIVE, Cilt 3, Sayı 1,2020

23. Lee JH, Lee YS, Han KH. A study on impact analysis of side kick in Taekwondo. Int J Mod Phys B. 2008; 22:1760-1765.

24. Fong SSM, Tsang WWN, NG GYF. Taekwondo training improves sensory organization and balance control in children with development alcoor dination disorder: A randomized controll edtrial. Res Dev Disabil. 2012; 33:85-95.

BÖLÜM XXII

TIP VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE ÖĞRENCİLERİN PROBLEM ÇÖZME BECERİLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Factors Affecting Students' Problem-Solving Skills in Medicine and Dentistry

Taner TUNÇ[1] & Osman GÜRDAL[2]

[1] *(Prof. Dr.), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü*
E-mail: ttunc@omu.edu.tr
ORCID:0000-0002-5548-8475

[2]*(Dr. Öğr. Üyesi), Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı
E-mail: ogurdal@sdu.edu.tr
ORCID:0000-0003-4670-2254

1. Giriş

Bir olay ya da olguda olması gereken durum ile mevcut durum arasındaki farka problem adı verilir(1). Problem sistem ya da durumu iyileştirmek için bir fırsat sunar (2). Problem çözme ise çözülecek probleme odaklanmayı veya ihmal etmeye ait eylemler gerçekleştirme anlamına gelir. Bu ise durumu kontrol altında tutmayı da beraberinde getirir. Yani problem çözme sorunun çözümü için gerçek bir karar vermeyi gerekli kılan bilişsel bir süreçtir. Problem çözme becerisini, kişinin hedefi, ihtiyacı, inanç değerleri, kabiliyeti ve rutin tutumları ile gelişimi, tecrübesi, bilgi birikimi, sosyal ve kültürel çevresi, eğitimi, çevreyle ilişki kurması gibi birçok argüman etkilemektedir (1). Beynin sahip olduğu doğal kapasitesinin en önemli yaşam fonksiyonu olan problem çözme, alternatif çözümler arasındaki ilişkiyi keşfetmek için gerçekleşen bir araştırma sürecidir. Problem çözme, insanın öğrenme sürecindeki en etkili

eylemlerindendir. Bununla beraber insan bir probleme çözüm bulurken veya istenen bir amaca ulaşmak için beyin gücünü optimal olarak kullanmayı hedef edinir. Tüm bu seviyeler en iyi çözümün bulunması için bilgiyi kullanmayı, keşfetmeyi ve yorumlamayı ifade eden akıl süreçlerinin ortak etkileşimini birlikte sağlamaktadır (3). Problem çözme, anlaşılan ve ifade edilen problem ile ilgili verilerin toplanması, çözüme dair sınırlılıklar ve en uygun başa çıkma stratejilerinin geliştirilip sahada uygulanması davranışlarının bütünü ile tüm bu tecrübeleri anlamaktan oluşur (4). Hayatta sorunlarla başa çıkabilmek kabiliyet gerektiren bir iştir. Problemin zorluğu ve karmaşıklığı, kişinin bilgi birikimi karşısında etkisizleşir ki optimal çözümü rahatlıkla bulur. Problemin çözme şeklinin haricinde, çözümün amacı ve kim tarafından çözüldüğü, kimlerin sorumluluk aldığı ve ne kadar zamanda çözüldüğü ile birlikte sorunu halletmek de büyük önem taşımaktadır (5). Literatürde kişilerin problem çözme kabiliyetlerini bilgi-görgü, psikolojik rahatlık, sosyal-duygusal yeterliliği, kendinden emin olma, karar vermede kullanılan metot, etkin bir iletişim becerisi, akademik ve sosyal özsaygı (4), kendini tanıma, düşük kaygı düzeyi, kararlı olmanın dışında (6), bireyin kişilik ve demografik özelliklerinden etkilenebileceği ifade edilmiştir (7, 8). Bunula beraber yapılan bir araştırmada öğrencinin akademik başarısı, ailenin aylık geliri ile üniversitede okudukları bölümden memnuniyet dereceleri arttıkça sahip oldukları problem çözme kabiliyetlerini daha iyi tükettikleri gözlenmiştir (7). Bir başka bir çalışmada ise devam edilen okul türü, cinsiyet, baba mesleği, öğrencinin yaşı değişkenlerin problem çözme becerilerinin anlaşılmasında arasında anlamlı farklılık oluşturmasına rağmen annenin mesleği ile ebeveynlerin eğitim durumlarının öğrencilerin problem çözme kabiliyetlerinin anlaşılmasında önemli farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir (8). Çağımızda bütün meslek erbabının etkin bir problem çözme kabiliyetine sahip olması, özellikle sağlık profesyonellerinin bu özelliğe daha fazla sahip olması beklenmektedir. Çünkü sağlık bağlamında insanlara her anında yardımcı olacak ve sorumluluk alacak kişilerin bu özellikleri daha iyi kullanabilmesi meslekleri açısından ve hasta açısından elzemdir (1). Kişilerle alakalı sorunların çözümlenmesi için kullanılan tüm bilimsel teknikler akılcı yaklaşımlar olarak kabul görmektedir (9). İyi derecede tanı ve tedavi uygulaması yapabilmek için sağlık çalışanlarının başvuran hastanın anlık durumlarıyla alakalı sorunların farkında olarak işlem yapmalı, problem çözmedeki becerilerini uygulama alanına girmeden edinmeleri şarttır (10). Buna göre problemlerin çözümündeki tüm safhaların her birine ait becerilerin geliştirilmesi sağlık profesyonelleri açısından gereklidir (11). Bu bağlamda klinikte uygulamaya çıkanlar, modern

yaklaşımları beraberinde getiren birçok sorun ve durumla karşılaşmaktadır. Sağlık öğrencilerinin problemleri çözebilmeleri için çözüm stratejilerini veren eğitim süreçlerinden geçmeleri çok önemlidir (11). Bireylerin sorunlarını olabildiğince en kısa sürede çözmeyi ana hedef olarak ortaya koyan sağlık sistemin iyi bir sağlık bakımı veya hizmeti arz edebilmesi için muhatapların eğitim programında tüm problem çözme aşamalarını optimal bir şekilde öğretmeleri gereklidir (12). Öğrencilerin problem çözme sürecini zor ve uygulamada uzun süren bir durum olarak görmeleri, eğitimler esnasında problem çözme becerilerini geliştiren spesifik yöntemlerin izlenmemesi, problem çözme becerilerine ait bilgilerin eğitmenler tarafından istenen düzeyde desteklenmemesi, öğrencilerin problem çözme sürecini layıkıyla kavrayamamalarını beraberinde getirmektedir (12-14). İçinde yaşadığımız bu süreç zarfında eğitim çatısı altında kurumların birçoğu eğitim hedefleri doğrultusunda, klinik ortamına ait tüm problemlerin çözümünde optimal yaklaşımların neler olabileceği ve nasıl geliştirileceği üzerinde önemle durulan bir konu olmuştur (13). Kaliteli seviyede bir sağlık bakımı sunumunda problem çözme, çalışanın üzerinde barındırması gereken elzem bir beceridir (14). Öğrencilerin problem çözmede ne derece beceri geliştirdiklerinin ölçümü önemli bir konu olmasının yansıra (15) çözüm yönteminin iyi bir şekilde kullanılabilmesi problem çözme becerisi gelişmesini etkileyen etkenlerin öğrenilmesi de şarttır.

2. Materyal Metot

Bu çalışmada Ordu Üniversitesinde Tıp Fakültesi ve Diş Hekimliği Fakültesinde öğrenim gören öğrencilerin problem çözme becerilerini etkileyen benlik saygısı, durum ve sürekli kaygı ile diğer demografik değişkenlerin keşfedilmesini amaçlayan kesitsel, betimleyici özgün bir araştırmadır. Veri toplama sürecinde Isparta Süleyman Demirel Üniverstesi Sağlık Bilimleri Etik Kurul Başkanlığı'ndan 29.09.2016 tarih ve 12/1 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

2.1. Populasyon ve Örneklem

Bu araştırmanın hedef kitlesi Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği Fakültelerinde öğrenim gören öğrencilerden oluşturmaktadır. Veri toplama süreci gönüllülük esası ile ölçüm araçlarının tüm maddelerini eksiksiz cevaplayan öğrenciler çalışmaya dahil edilmiştir.Bu bağlamda 176 kız, 116 erkek tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesi öğrencisi toplam 292 öğrenci çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır.

Çalışmanın örnek çapı ise, "örneklem büyüklüğü normal dağılım varsayımı altında her ölçek maddesinin en az 5 katı olmalıdır" (16), her bir ölçülen örtük değişkenin minimum 15 gözlem değerine sahip olması (17) kriterlerinden ikincisi benimsenerek hesaplanmıştır. Buna yapısal modelde tüm ölçüm araçlarının toplam alt boyut sayısı analize dahil edilmiştir. Bu durumda minimum örneklem çapı ise (11x15) 165 öğrenci olarak belirlenmiştir. Veri toplama sürecinde ise önerilen minimum örneklem hacmine söz konusu kriterin ışığı altında ulaşılmıştır. Çalışmada ise Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği fakültelerinde öğrenci olan ve araştırmaya gönüllü katılan 292 öğrenci ile yeterli örneklem hacmi elde edilmiştir.

2.2. Araştırmanın Kapsamı ve Sınırlılıkları

Çalışmanın kapsamı dahilinde Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliğinde okuyan öğrencilerin problem çözme becerilerini etkileyen kaygı ve benlik saygısı gibi bazı psikometrik özelliklere yer verilmiştir. Araştırmanın sonuçları, söz konusu fakültelerde öğrenim gören öğrenciler içinden araştırmaya gönüllü katılan, ölçek maddelerini eksiksiz cevaplayan öğrencilerle sınırlıdır.

2.3. Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş hekimliği fakültelerinde eğitim gören öğrencilere ait demografik bilgileri içeren öğrenci bilgi formu, kişinin belli kabiliyetlerini ve kendisini algılama derecesini belirlemede Rosenberg Benlik Saygısı Envanteri (90,91), kişinin anlık heyecan tepkilerindeki değişimi ölçen Durumluk Kaygı Ölçeği, birey yaşantısındaki kaygının süreklilik durumunu ölçmede Sürekli Kaygı Ölçeği ve problem çözme becerilerinin belirlenmesi için Problem Çözme Envanteri kullanılarak elde edilmiştir.

2.3.1. Sosyodemografik Anket Formu

Öğrencilerin cinsiyet, yaş, gelir düzeyi, annenin ve babanın eğitim düzeyi, ebeveynlerin birliktelik durumu, ailede anne-baba ile ilişkilerinden oluşan kişi özelliklerini; bölüm, sınıf, bölüm tercihi, mezun olduğu lisenin türü, akademik başarı durumu, bilgisayar kullanma durumu, internet kullanım durumu, TV izleme durumu, ortalama gideri, burs/öğrenim kredisi alma durumu, kitap okuma durumu gibi okul ve ev yaşamlarını sorgulayan soruları içermektedir. Çalışma problem çözme becerisini yapısal eşitlik modellemesi bağlamında irdeleyeceği için demografik değişkenlere ait herhangi bir değerlendirmeye çalışmada yer verilmemiştir.

2.3.2. Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği

Benlik saygısını ölçümlemede kullanılan ölçek, 1965 yılında Rosenberg tarafından geliştirilmiştir (18). Ölçek, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının ardından birçok araştırmada ölçüm aracı olarak kullanılmıştır. Ülkemizde ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Çuhadaroğlu (1985) tarafından yapılmıştır. Güvenilirlik kat sayısı 0,71 olarak bulunmuştur. Test tekrar test güvenilirlik katsayısı 0,75 olarak saptanmıştır. Ölçek, çoktan seçmeli 63 sorudan oluşan bir kendini bildirim ölçeğidir; ancak 10 madde benlik saygısını işaret etmektedir. Bireylerin, 0 –1 puan yüksek benlik saygısı; 2–4 puan orta ve 5–6 puan düşük benlik saygısını ifade etmektedir. Araştırmanın kapsamı dahilinde sadece benlik saygısı ile ilgilenilmiştir.

2.3.3. Problem Çözme Envanteri

Heppner ve Peterson tarafından 1982 yılında geliştirilmiş bir ölçektir.Bu envanter problem çözme süreci aşamalarını belirleyen, bireylerin kendi problem çözme davranışları ve yaklaşımları hakkında ne düşündüklerini değerlendiren, 35 maddeden oluşmuş 6'lı Likert tipi bir ölçektir. Problem Çözme Envanteri ergenlere ve yetişkinlere uygulanabilen, bireylerin kendi kendilerine cevaplandırabilecekleri, kolay uygulanabilen bir ölçektir. Ölçek maddelerine verilen cevaplar 1 ile 6 arasında değişen puanlarla puanlanmaktadır. Ölçek puanlanırken 9, 22. ve 29. maddeler puanlama dışı tutulur. 1, 2, 3, 4, 11, 13, 14, 15, 17, 21, 25, 26, 30. ve 34. maddeler ters olarak puanlanan maddelerdir. Bu maddelerin yeterli problem çözme becerilerini temsil ettiği varsayılır. Ölçek puanları 32-192 arasında değişmektedir.

Heppner ve Petersen tarafından 1982'de geliştirilen Problem Çözme Envanteri'nin Türkçeye uyarlanması Şahin ve Şahin (1993) tarafından yapılmıştır. Ölçekten alınan toplam puanların yüksekliği bireyin problem çözme becerileri konusunda kendini yetersiz olarak algıladığını göstermektedir. Bu envanterin amacı, günlük yaşantınızdaki problemlerinize (sorunlarınıza) genel olarak nasıl tepki gösterdiğinizi belirlemeye çalışmaktır. Sözünü ettiğimiz bu problemler, matematik ya da fen derslerindeki alışmış olduğumuz problemlerden farklıdır. Bunlar, kendini karamsar hissetme, arkadaşlarla geçinmeme, bir mesleğe yönelme konusunda yaşanan belirsizlikler ya da boşanıp boşanmama gibi karar verilmesi zor konularda ve hepimizin başına gelebilecek türden sorunlardır (19).

2.3.4. Sürekli ve Durumluk Kaygı Envanteri

Bireyin içinde bulunduğu baskılı (stresli) durumdan dolayı hissettiği sübjektif korku durum kaygı olarak adlandırılır. Fizyolojik olarak ise otonom sinir sisteminde meydana gelen bir uyarılma sonucu terleme, sararma, kızarma ve titreme gibi fiziksel değişmeler, bireyin gerilim ve huzursuzluk duygularının göstergeleridir. Stresin yoğun olduğu zamanlar durumluk kaygı seviyesinde yükselme stres ortadan kalkınca düşme olur.

Bireyin kaygı yaşantısına yatkınlığı ise sürekli kaygı olarak ifade edilir. Bireyin içinde bulunduğu durumları genellikle stresli olarak algılama ya da yorumlama eğilimi olarak da değerlendirilir. Kaygı seviyesi yüksek olan bireylerin kolaylıkla incindikleri ve karamsarlığa düştükleri görülür. Bu kişiler durumluk kaygıyı da diğerlerinden daha sık ve yoğun bir şekilde yaşarlar.

Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği Spielberger ve arkadaşları tarafından 1970 de geliştirilmiş, Öner ve Le Compte tarafından 1985 te Türk toplumuna uyarlaması yapılmış, durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini ölçen likert tipi bir ölçektir. Yüksek puanlar yüksek kaygı seviyelerini, düşük puanlar düşük kaygı seviyelerini gösterir. 1975 yılında Türkçeye çevrilerek geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olan ölçek yirmişer maddelik durumluk kaygı ve sürekli kaygı ölçeklerinden oluşmaktadır. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20-80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan ise düşük kaygı seviyesini belirtir. “Hiç” ile “Tamamıyla” arasında değişen dört derecelik bir ölçektir. Envanterin Türkiye’deki geçerlilik ve güvenirliliği N. Öner tarafından 1977 yılında yapılmıştır. Durumluk - Sürekli Kaygı Envanterlerinde iki tür ifade vardır. Doğrudan ifadeler olumsuz duyguları, tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları dile getirir. Durumluk Kaygı Envanterindeki tersine dönmüş ifadeler 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20. maddelerdir. Sürekli Kaygı Envanterindeki tersine dönmüş ifadeler ise 21, 26, 27, 30, 33, 36 ve 39 uncu maddeleri oluşturur. Doğrudan ve tersine dönmüş ifadelerin ayrı ayrı toplam ağırlıkları bulunduktan sonra doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlık puanından, ters ifadelerin toplam ağırlık puanı çıkarılır. Bu sayıya, önceden saptanmış ve değişmeyen bir değer eklenir. Durumluk Kaygı Envanteri için bu değişmeyen değer 50, Sürekli Kaygı Envanteri için 35’dir. En son elde edilen değer bireyin kaygı puanıdır. Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ), ani değişiklik gösteren heyecansal reaksiyonları değerlendirmede oldukça duyarlı bir araçtır. Envanterin ikinci bölümünde yer alan yine 20 maddeden oluşan Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ), kişinin genelde, yaşama eğilimi gösterdiği kaygının sürekliliğini ölçmeyi amaçlamaktadır. Skorlar 20 (düşük anksiyete) ile 80 (yüksek anksiyete) arasındadır (20).

2.4. İstatistiksel Analiz

2.4.1. Yapısal Eşitlik Modellemesi

Regresyon analizinde belli varsayımlar altında, bağımsız değişken(ler) bir bağımlı değişkene bağlanırken, path analizinde her bağımsız değişkenin her bir bağımlı değişken üzerinden analiz edilmesi birden çok regresyon denkleminin oluşturulması ve analiz edilmesi ile gerçekleşmektedir (21).

Yapısal Eşitlik Modellemesi (YEM), eğitim, davranış, sosyal bilimler başta olmak üzere, tıp iktisat, biyoloji, pazarlama ilgili tüm araştırmalarda kullanılan bir istatistiksel yöntemdir (22, 23, 24, 25). Gözlenen ve gizil değişkenler arasındaki karşılıklı ve nedensel ilişkilerin yer aldığı doğrusal modellerin testinde kullanılan geniş kapsamlı bir istatistiksel yöntem olan YEM, birçok bilimsel alan uygulamasında kullanılmaktadır (23). YEM, teorilerin test edilebilmesi ve ölçülebilmesi için geniş bir metodoloji sunmaktadır. Yapısal teorinin çok değişkenli analizine hipotez testi yaklaşımı ile imkan vermektedir. Bu istatistiksel yöntemler dizisi yapısal kuramın birçok değişken üzerinde gözlemlenebildiği nedensel süreçleri ifade etmektedir (26).

Yapısal Eşitlik Modelleme kendi metodolojisini diğer doğrusal modelleme yaklaşımlarından ayırmaktadır. Yapısal Modeller; direkt ölçülemeyen (saldırganlık, sosyal-ekonomik statü, sadakat, amaç, tutum endişe, motivasyon, zeka, kişilik, okuma-yazma yeteneği) bir çok gizil yapıyı ve bu örtük yapılar arasındaki doğrusal ilişkileri ortaya çıkarır. Yapısal Modeller, her ölçüm için bir hata terimini modele eklemek suretiyle gözlenen tüm değişkenlerdeki ölçüm hatalarını analize dahil eder ve hesaplar. Hata terimindeki değişimler, incelenen yapısal modelle ilgili veri setine uyumlu ise tahmin parametresi özelliğine kavuşurlar. Hata terimleri için kurulan hipotezlere ait istatistiksel testler, hata değişkenleri hakkındaki teorik olarak anlamlı iddiaların varlığında çalışır. Modeller, ölçümlenen değişken ikilileri arasındaki korelasyon matrisleri veya kovaryans matrisleri temel alınmak suretiyle incelenmektedir (25, 26, 27).

Bu farklılıklara rağmen, YEM ile klasik yaklaşımların çoğunun ortak özelliği hepsinin doğrusal model temelli oluşudur. Bu sebeple, YEM kullanıldığında sıklıkla başvurulan varsayım gözlenen ve/veya gizil değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal oluşudur (24). Ancak doğrusal olmayan ilişkilerin modellenmesi gittikçe popülerlik kazanmaktadır. Klasik yaklaşımlar paylaşılan başka bir ortak özellik ise doğrusal model karşılaştırmasıdır. Model karşılaştırmasında bir veya daha fazla bağımsız değişkenin modelden çıkartılıp çıkartılmayacağı test etmek istendiği zaman regresyon analizinde Kısmi F testi

kullanılmaktadır. YEM'de ise bu testin benzeri ki-kare değerleri farkı, Wald testi veya Lagrange çarpanı var olan asimptotik eşitlikler yoluyla elde edilmektedir (28). Ki-kare fark testi, faktör yüklerinin, hata varyanslarının, grupların kovaryanslarının ve faktör varyanslarının eşitliğini ve modelin parametre kısıtlarının uygunluğunu incelemek için kullanılmaktadır (21,27).

Tamamen kuramsal bir yapı olan yapısal eşitlik modelleri, daha önceden belirlenmiş teorik ilişki örüntüsünün çalışılan eldeki veri kaynağı tarafından doğrulanıp doğrulanmadığını ortaya koyulmasını sağlamaktadır (29).

2.4.2. Yapısal Eşitlik Modellemesi ile İlgili Temel Kavramlar

YEM, tesadüfi ve tesadüfi olmayan ölçüm hatalarını açıklama, ilişkili bağımlı değişkenler ile modelleri kolayca birleştirme ve oldukça karmaşık modelleri karşılaştırabilme yeteneğine sahiptir.

Gözlenen ve beklenen değerlerin en küçüklenmiş fonksiyonu yerine örneklem kovaryans matrisi ve model tarafından kestirilen kovaryans matrisi arasındaki fark en küçüklenir. YEM için temel hipotez (2.1) eşitliğindeki gibi yazılır.

$$\Sigma = \Sigma(\theta) \tag{2.1}$$

YEM'i diğer çok değişkenli istatistik tekniklerinden üstün kılan bir özelliği ise ölçüm değişkenleri ile örtük değişkenler arasındaki nedensel ilişkilerin sınanmasında rahatlıkla kullanılmasıdır. YEM ile ortaya konan nedensellik kavramı, yönlendirmeye bağlı değişimin incelenmesini kapsayan deneysel desenlere işaret etmemektedir. Araştırmacı tarafından kurgulanan model bağlamında, değişkenler arasındaki doğrudan ilişkiler ile dolaylı ilişkilerin test edilmesidir.

Normal dağılım varsayımının sağlandığı veri setleri için değişken başına 5 kat örneklem genişliği yeterli olabilirken, Minimum örnek çapı model tarafından kestirilecek parametre sayısının en az 10 katı olmalıdır. 150'nin altında bir örneklem çapı ile hiçbir koşulda YEM 'e ait analizlerin yapılması uygun değildir (24, 30, 31).

2.4.3. Path Analizi

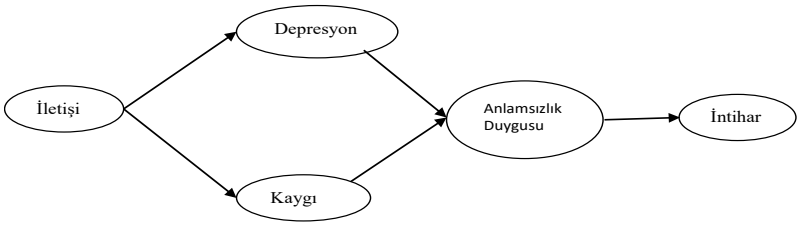
Çok karmaşık yapıdaki nedensel ilişkileri içeren değişken sistemlerini betimlemek ve kolay bir şekilde yorumlamak için path analizi kullanılmaktadır. Path analizi kavramı, incelenmekte olan değişkenler arasında varsayılan nedensel ve nedensel olmayan ilişkileri gösteren yapısal eşitlikler setinden söz etmek için

kullanılmaktadır. Path analiz modelini oluşturan yapısal eşitlikler, path tahmin denklemlerinden ayrılmaktadır. Path tahmin denklemleri, yapısal denklemlerin parametre tahminine yardım etmek için path analizinin prensipleriyle yapısal denklemlerden elde edilebilmektedir (25,26,27,32). Başka bir ifadeyle path analizi, gözlenen değişkenler arasındaki açıklayıcı ilişkilerin modellenmesi için kullanılan bir yaklaşımdır (26). İki veya daha çok değişken arasındaki nedensel ilişkilerin test edilmesinde, doğrudan ve doğrudan olmayan ilişkilerin karşılaştırılmasında kullanılan path analizi çoklu regresyon ile yakından ilişkisi olan istatistiksel bir tekniktir. YEM'in en eski biçimi olan Path Analizi, YEM'deki gizil değişkenlerin model kısmını test etmektir (33).

2.4.3.1. Path Diyagramının Oluşturulması

Path analizinde model belirlenirken dışsal değişkenlerin içsel değişkenler üzerindeki etkilerinin yönü belirlenerek analiz yapılır. Path katsayılarının belirlenmesi için modelde yer alan değişkenler arasındaki korelasyonlar hesaplanmalıdır. Hesaplanan path katsayıları, dışsal değişkendeki bir birimlik bir değişime bağlı olarak içsel değişkende beklenen değişim miktarını göstermektedir. Path katsayıları standartlaştırılmış regresyon katsayıları olarak adlandırılmaktadır (25, 34).

Gözlenen değişkenlerle path analizi, bir dizi değişken arasındaki ilişkilerin araştırılmasına olanak tanıyan bir yöntemdir. Bu tür analizlerde, araştırmacının temel problemi, literatürden yararlanarak ortaya koymuş olduğu bir modelin doğrulanıp doğrulanmadığını belirlemektir. Basit bir path analizi örneği grafiksel olarak Şekil 1'de verilmektedir.

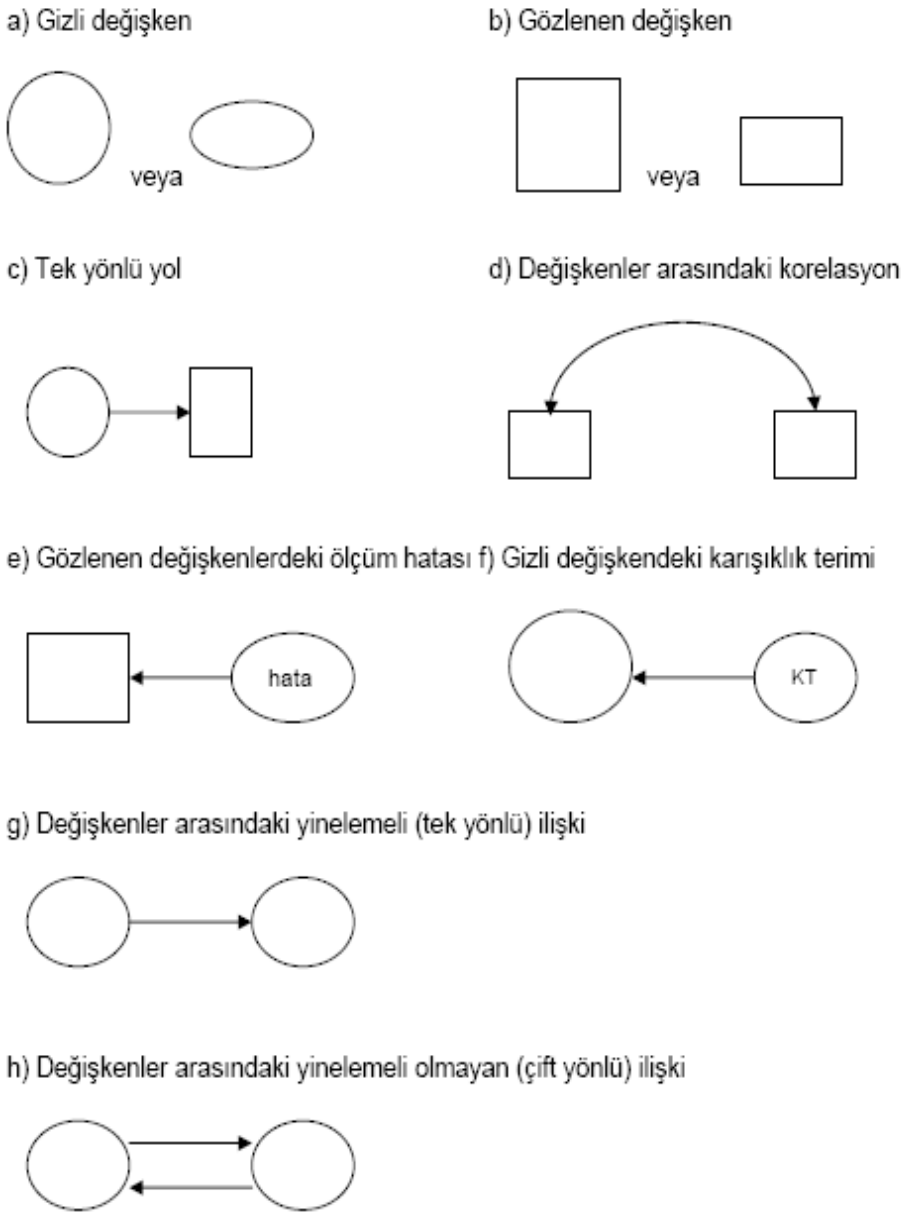


Şekil 1. Nedensel Değişkenlerle Path Analizi Örneği

Bu modele göre, insanların kişiler arası iletişimlerinde ortaya çıkan sorunlar (iletişim), depresyon ve kaygı düzeylerini belirlemekte, depresyon ve kaygı puanları anlamsızlık duygusu yaşamalarına neden olmakta, bu ise intihara yol açmaktadır (35).

2.4.3.2. Path Sembolleri

Path diyagramındaki değişkenlerin ifade edilmesinde kullanılan semboller Şekil 2 ile yapısal eşitlik modellemesinde kullanılan matrisler ise Tablo 1 ile verilmiştir.



Şekil 2. Path Sembolleri

Şekil 2(a) ve Şekil 2(b)‘den görüldüğü üzere gizil (latent) değişkenler daire veya elips şeklinde, gözlenen değişkenler kare veya dikdörtgen şeklinde gösterilir. Şekil 2(c)’deki tek yönlü oklar, varsayılan nedensel ilişkiyi gösterir. Bu oklar, neden olan değişkenlerden, etkilenen değişkene doğru yönünü gösterir.

Doğrudan etkilerin istatistiksel kestirimleri olan path katsayıları tek yönlü oklar üzerinde gösterilir. Path katsayısı, etkilendiği varsayılan bir değişkenin, neden olduğu varsayılan bir başka değişkene doğrudan etkisini gösterir. Bu katsayıların korelasyonlardan kestirilmesi durumunda standartlaştırılmış path katsayıları elde edilir ve bunlar çoklu regresyondaki ağırlıklandırılmış regresyon katsayılarına eşittir. Aynı zamanda katsayıların kovaryanslardan kestirilmeleri durumunda ise standartlaştırılmamış path katsayıları elde edilir ki bunlar da çoklu regresyondaki regresyon katsayılarına eşit olmaktadır (36).

Şekil 2(d)’deki iki yönlü ve kavisli oklar değişkenler arasındaki korelasyonu gösterir. Gözlenen değişkendeki ölçüm hatası Şekil 2(e)’de, gizil değişkendeki hata, yani karışıklık terimi Şekil 2(f)’de gösterilmektedir. Bu terim faktör analizindeki teklik faktörü olarak adlandırılır. Karışıklık terimleri gözlenemeyen dışsal değişkenler olarak değerlendirilebilir.

Path modelinin iki farklı biçimi olan tekrarlı ve tekrarlı olmayan ilişkiler Şekil 2(g) ve Şekil 2(h)’de gösterilmektedir. İçsel değişkenler arasında bir noktadan başlayan bir yol, bittiği noktadan yeniden başladığı noktaya yeni bir yol ile tanımlanmıyorsa tekrarlı modeller sınıfına, bir noktadan başlayan bir yol, bittiği noktadan yeniden başladığı noktaya yeni bir yol ile tanımlanıyorsa tekrarlı olmayan modeller sınıfına girmektedir (37).

Tablo 1: Yapısal Eşitlik Modellerinde Kullanılan Matrisler

Sembol	Adı	Boyutu	Tanımlama/Değişkenler
η	Eta	mx1	Gizil içsel değişken
ξ	Ksi	nx1	Gizil dışsal değişken
ζ	Zeta	mx1	Eşitliklerdeki gizil hatalar
γ	Gamma	px1	η 'nin gözlenen göstergeleri
X	Chi	qx1	ξ 'nin gözlenen göstergeleri
ε	Epsilon	px1	y'nin ölçüm hataları
δ	Delta	qx1	x'in ölçüm hataları
Katsayılar			
B	Beta	Mxm	Gizil içsel değişkenler için katsayı matrisi
Γ	Gamma	Mxn	Gizil dışsal değişkenler için katsayı matrisi
Λ_y	Lambda y	Pxm	y'nin η ilişkili katsayısı
Λ_x	Lambda x	Qxn	x'in ξ ilişkili katsayısı
Kovaryans Matrisleri			
Φ	Phi	Nxn	ξ 'nin kovaryans matrisi
Ψ	Psi	Mxm	ζ 'nin kovaryans matrisi
Θ_ε	Theta- epsilon	Pxp	ε 'nun kovaryans matrisi
Θ_δ	Theta- delta	Qxq	δ 'nin kovaryans matrisi

2.4.3.3. Doğrudan ve Dolaylı Etkiler

Path analizinde etkiler, doğrudan, dolaylı ve toplam olmak üzere üç kısımdır. Doğrudan etki, bir değişkenin bir başka değişken üzerinde olan direkt etkisini göstermektedir. Bir değişkenin dolaylı etkisi ise en az bir aracı değişken tarafından açıklanmaktadır. İki değişken arasındaki sebep-sonuç ilişkisini etkileyebilecek nedenlerden birisi üçüncü bir değişkenin bu ilişkide aracı değişken rolü oynamasıdır. Dolaylı etki, dikkatli bir biçimde değerlendirilmez ise, ilgilenilen iki değişken arasındaki ilişki tam olarak açıklanmayabilir (26,27,38). Toplam etki ise doğrudan ve dolaylı etkilerin toplamıdır.

Path katsayıları yardımı ile dışsal değişkenlerin içsel değişkenler üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri belirlenebilir. Dolaylı etki, dışsal değişkenlerden birinin diğer dışsal değişkenler ile olan korelasyonundan içsel değişken üzerinde ortaya çıkan etkiye denir. Bu durumda dışsal ve içsel değişkenler arasındaki korelasyon katsayısı, dışsal değişkenin doğrudan etkisi ise diğer dışsal değişkenlerden kaynaklanan etkilerin toplamına eşit olmaktadır. Path katsayılarının hesaplanması eşitlik 2.2 ile verilmiştir.

$$P_{yx} = {}^{\sigma_{yx}}/_{\sigma_y} \tag{2.2}$$

Burada, P_{yx} : X gizil (latent) dışsal değişkeni ile Y gizil içsel değişkeni arasındaki path katsayısını, σ_{yx} : X ve Y denin birlikte oluşturduğu kovaryansı, σ_y : tüm X'lere bağlı olarak Y'de meydana gelen standart sapmayı göstermektedir.

Gizil dışsal değişkenler arasındaki korelasyonlar ve gizil dışsal değişkeni ile gizil içsel değişkenler arasındaki korelasyonlar biliniyorken, bu korelasyonlara bağlı olarak bilinmeyen path katsayıları hesaplanabilir.

Gizil dışsal değişkenlerine ait korelasyon matrisi A, A^{-1}; A matrisinin tersini, path katsayıları vektörü P ve sebep değişkenlerinin gizil içsel değişkenleri ile olan korelasyonundan oluşan sütun vektörü B olmak üzere path katsayıları Eşitlik (2.3) hesaplanabilir.

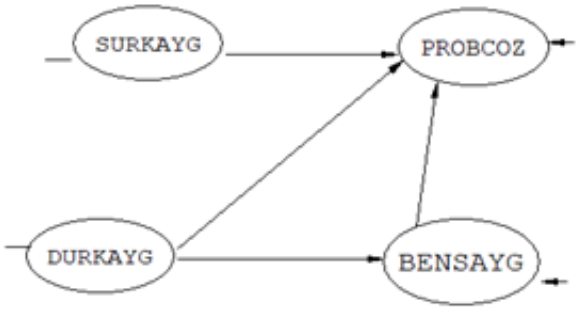
$$P = A^{-1}\mathrm{B} \tag{2.3}$$

Eşitlik (2.4)'deki denklem sisteminde r_{yx} : dışsal gizil değişken ile içsel gizil değişken arasındaki korelasyon katsayısı, P_{yx_1} : x_1'in y üzerinde doğrudan etkisi, $r_{x_1x_2}P_{yx_2}$: x_1'in x_2 üzerinden y'ye dolaylı etkisini göstermek üzere toplam etki, çoklu regresyon analizindeki değişkeler arasındaki korelasyonlar kullanılarak aşağıdaki gibi ile ifade edilmektedir (39,40,41).

$$\begin{aligned} P_{yx_1} + r_{x_1x_2}P_{yx_2} + \cdots + r_{x_1x_k}P_{yx_k} &= r_{yx_1} \\ r_{x_2x_1}P_{yx_1} + P_{yx_2} + \ldots + r_{x_2x_k}P_{yx_k} &= r_{yx_2} \\ r_{x_kx_1}P_{yx_1} + r_{x_kx_2}P_{yx_2} + \ldots + P_{yx_k} &= r_{yx_k} \end{aligned} \tag{2.4}$$

2.4.4. Yapısal Bir Modelin Oluşturulması

Yapısal eşitlik modellerinde model oluşturulmadan önce çalışmada yer alan değişkenler arasındaki istatistiksel ve teorik ilişkilerin yönlerinin belirlenmesi gerekir. Bu çalışmada ise öğrencilerinin problem çözme becerilerini benlik saygıları, durumluk kaygıları ve sürekli kaygıları etkilemektedir. Buna göre problem çözme, benlik saygısı, durumluk kaygı ve sürekli kaygı arasındaki teorik ilişkilerin açıklandığı önerilen araştırma modeli aşağıda Şekil 3 ile verilmiştir.



Şekil 3. Araştırma Modeli

3. Bulgular

Bu çalışmada Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği Fakültelerinde öğrenim gören sağlık bilimleri öğrencilerinin problem çözme becerilerini etkileyen bazı kişilik özelliklerinin yapısal eşitlik modelleri yoluyla incelenmiş elde edilen sonuçlar verilmiştir.

Çalışmada kullanılan verinin bazı demografik değişkenlere ait bilgileri Tablo 2 ile verilmiştir.

Tablo 2. Öğrencilerin Bazı Demografik Özellikleri

Değişken	**Düzey**	***n***	**%**
Cinsiyet	Kadın	176	60,27
	Erkek	116	39,73
Bölüm	Tıp Fakültesi	142	48,43
	Diş Hekimliği Fakültesi	150	41,37
Anne-Babanın Birliktelik Durumu	Sağ ve Birlikte	292	100,0
Toplam		292	100,0

Çalışmada benlik saygısı orta ve yüksek düzeyde olan, anne babası sağ ve birlikte, 116 erkek, 176 kadın, 150 Diş Hekimliği Fakültesi, 142 Tıp Fakültesi öğrencisinden oluşan veri incelenmiştir. Verinin analizi için LISREL istatistiksel hazır paket programı kullanılmıştır. Kullanılan ölçüm araçlarının güvenilirlik analizleri ve faktör analizleri yapılarak faktörleşme ve boyutların bir arada aynı olguyu ölçmede başarılı ve tutarlı oldukları görülmüştür (42,43,44). Çalışmada Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) ve YEM ile elde edilen sonuçların geçerliliğinin değerlendirmesinde kullanılan ölçütler ve eşik değerleri Tablo 3 ile; elde edilen sonuçlar ise sırasıyla Tablo 4 ve Şekil 4 ile verilmiştir.

Tablo 3: Önerilen Modelin Uyum Değerleri ve Standart Uyum Ölçütleri

Uyum Ölçütleri	İyi Uyum	Kabul Edilebilir Uyum
χ^2	$0 \leq \chi^2 \leq 2sd$	$2sd \leq \chi^2 \leq 3sd$*
P değeri	$0,05 \leq p \leq 1,00$	$0,01 \leq p \leq 0,05$
χ^2 /sd	$0 \leq \chi^2 /sd \leq 2$	$2 \leq \chi^2 /sd \leq 3$
RMSEA	0,0<RMSEA£0,05	0,05<RMSEA£0,08
GFI	0,95<GFI<1,00	0,90<GFI<0,95
AGFI	0,90<AGFI<1,00	0,85<AGFI<0,90
NFI	0,95<NFI<1,00	0,90<NFI<0,95
NNFI	0,95<NFI<1,00	0,90<NFI<0,95
CFI	0,95<CFI<1,00	0,90<CFI<0,95

* χ^2/sd değeri için iyi uyumun eşik değerleri $0< \chi^2/sd \leq 3$ ile ve yeterli uyumun eşik değerleri ise $3< \chi^2/sd \leq 5$ arasındadır (45)

3.1. Yapısal Eşitlik Modeli Sonuçları

Örneklemi oluşturan Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinin problem çözme becerilerini etkileyen bazı kişisel özeliklerin ortaya çıkarılması amacıyla çok değişkenli bir istatistiksel bir yöntem olan yapısal eşitlik modelleri kullanılmıştır.

Bu bağlamda ölçüm modelini ve onu oluşturan gözlenen değişkenler yardımıyla yapısal modelin oluşturulabilmesi için psikolmetrik ölçüm araçlarının tüm maddeleri ve maddelerin toplandığı gizil değişkenler ortaya çıkarılmış ve doğrulayıcı faktör analizi ile teorik yapıların geçerliliği test edilmiştir.

Yapısal modelde çalışmada kullanılan PÇE ve RBSÖ, SKÖ ve DKÖ gibi psikometrik ölçüm araçlarının alt boyutlarını oluşturan gizil değişkenler ve her birinin alt boyutlarını açıklayan gözlenen değişkenler bulunmaktadır.

Çalışmada araştırma modeli olarak problem çözme gizil değişkeninin bağımlı durumluk kaygı, sürekli kaygı ve benlik saygısı gizil değişkenlerinin ise bağımsız değişken olarak kullanıldığı teorik model model test edilmiştir.

LISREL istatistiksel paket programı kullanılarak yapılan yapısal eşitlik modeli analizinde hesaplanan standartlaştırılmış katsayılar, t-değerleri ve açıklama katsayıları Tablo 4 ile verilmiştir. Yapısal eşitlik modellemesi sonuçlarına göre çalışmada kullanılan psikometrik ölçüm araçlarının, alt boyutları da dahil tüm uyum ve model iyiliği ölçütleri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4. Önerilen Teorik Modelin Doğrulayıcı Faktör Analizi ve Yapısal Eşitlik Modeli Analiz Sonuçları

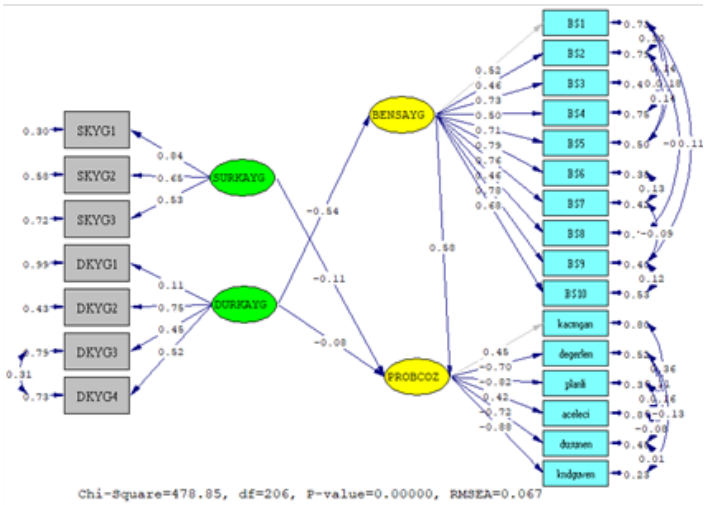
Faktörler/Maddeler	Standart Yükler	t-değeri	Yapı güvenilirliği	R^2
Benlik Saygısı (BENSAYG)				
BS1	0,52	7,53**		0,27
BS2	0,46	7,86**		0,21
BS3	0,73	8,29**		0,53
BS4	0,50	7,31**		0,25
BS5	0,71	9,46**	% 71,1	0,50
BS6	0,79	8,55*		0,62,
BS7	0,76	8,35**		0,58
BS8	0,46	6,24**		0,21
BS9	0,70	9,25**		0,60
BS10	0,82	7,96**		0,47
BENSAYG → PROBCOZ	0,58	4,95**		0,34
Durum Kaygı (DKYG)				
DKYG1	0,11	1,48		0,01
DKYG2	0,75	8,96**		0,57
DKYG2	0,45	6,13**		0,21
DKYG3	0,52	7,00**	% 81,9	0,27
DURKAYG → BENSAYG	-0,54	-5,69**		0,29
DURKYG → PROBCOZ	-0,08	-0,92		0,01
Sürekli Kaygı (SKYG)				
SKYG1	0,84	11,62**		0,71
SKYG2	0,65	9,67**	% 90,8	0,42
SKYG3	0,53	8,18**		0,28
SKYG → PROBCOZ	-0,11	-1,82		0,01
Problem Çözme (PROBCOZ)				
Kacıngan	0,45	11,71**	%73,0	0,20
Degerlen	-0,70	-6,84**		0,48
Planli	-082	-7,64**		0,67
Aceleci	0,42	7,08**		0,18
Dusunen	-0,72	-6,84**		0,52
Kndguven	-0,88	-7,51**		0,77

Tablo 4'e göre problem çözme bağımlı gizil değişkenindeki değişkenliği sırasıyla kendine güvenli yaklaşım, planlı yaklaşım, düşünmeci yaklaşım, değerlendirmeci yaklaşım ters yönde etkilerken kaçıngan ve aceleci yaklaşım aynı yönde etkilemektedir. Bu alt boyutların açıklama katsayıları ise sırasıyla; (-0,77 -0,67 -0,52 -0,48 0,20 0,18) olarak hesaplanmıştır. Diğer ölçüm araçları tek boyutludur ve doğrulayıcı faktör analizi ile doğrulanmıştır.

Problem çözme envanterinin yapısı gereği yüksek puan düşük problem çözme becerisini temsil ettiğinden problem çözmede kendine güvenli yaklaşımdaki 1 birimlik artış problem çözme puanında 0,77 lik bir azalışa sebep olurken; aceleci yaklaşımdaki 1 birimlik artış problem çözme puanında 0,18 birimlik bir artışa sebep olmaktadır. Yani kendine güveni yaklaşım puanı arttıkça aslında problem çözme becerisi de artmaktadır. Aynı şekilde aceleci yaklaşım puanındaki artış aslında problem çözememe puanını artırmaktadır.

Benzer olarak benlik saygısı puanı ile problem çözme becerisi puanı arasında gözüken aynı yöndeki ilişki aslında ölçeklerin ters puanlanmasından ileri gelmektedir. Yani düşük benlik saygısı puanı aslında yüksek seviye benlik saygısını işaret etmektedir. Bu bağlamda benlik saygısı problem çözmedeki değişimin %34 ünü açıklamaktadır. Durumluk kaygı benlik saygısındaki değişimin %29'unu istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde açıklamasına rağmen problem çözmedeki değişimin ancak %1 ini açıklarken; sürekli kaygı ise tek başına problem çözmedeki değişimin ancak %1 ini açıklamaktadır.

Sürekli kaygının ve durumluk kaygının direk olarak problem çözmeyi etkilemediği, benlik saygısı üzerinden bir etkileşimin olduğunu gösteren path diyagramı Şekil 4 ile verilmiştir:



Şekil 4. Önerilen Modelin Path Diyagramı

Şekil 4'deki path diyagramından hareketle standart katsayılar ile hesaplanmış yapısal eşitlik modeli denklemleri aşağıdaki gibi bulunmuştur.

PROBCOZ = 0,58*BENSAYG - 0,11* SURKAYG - 0,08*DURKAYG

$R^2 = 0,41$

S_b (0,013) (0,055) (0,077)

t-değerleri 4,95 -1,82 -0,92

BENSAYG = -0,54*DURKAYG $R^2 = 0,29$

S_b (0,081)

t-değerleri -5,69

İlk yapısal eşitlik modeline göre sürekli kaygı ve durumluk kaygı değişkenleri problem çözme değişkenini direkt olarak etkilememektedir. Öte taraftan benlik saygısı problem çözme değişkenindeki değişimin açıklanmasında istatistiksel olarak önemli bir değişkendir. Bu ilk modele göre benlik saygısı puanındaki 1 birimlik artış problem çözme değişkeninde 0,58 birimlik bir artışa sebep olacaktır bu ise benlik saygısı düzeyindeki artışın problem çözme düzeyindeki iyileşmesine sebep olacaktır anlamındadır.

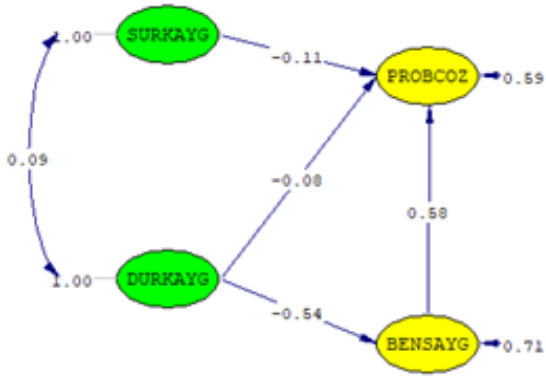
İkinci yapısal eşitlik modeli de göstermiştir ki durum kaygı değişkeni benlik saygısı içindeki değişimin %29 unu açıklayabilmektedir. Benlik saygısı ile durumluk kaygı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters bir ilişki mevcuttur. Bu ise benlik saygısı yüksek öğrencilerin durumluk kaygısının düşük olduğunun göstergesidir ki bu durum da zaten çalışmanın örnekleminde yer alan öğrencilerin benlik saygısı düzeylerinin yüksek ve orta düzeyli bireylerden oluşması ile açıklanabilen bir bulgudur.

YEM analizi sonucunda modele ilişkin elde edilen uyum indeksler Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Yapısal Eşitlik Modeli Uyum İndeksleri

Uyum Ölçütü	Değeri	Uyum
$\frac{2}{sd} = 478,85/205$	2,34	Kabul Edilebilir Uyum
RMSEA	0,067	Kabul Edilebilir Uyum
NFI	0,92	Kabul Edilebilir Uyum
NNFI	0,94	Kabul Edilebilir Uyum
CFI	0,95	Kabul Edilebilir Uyum
GFI	0,87	Kabul Edilebilir Uyum
AGFI	0,83	Kabul Edilebilir Uyum

Tablo 5'e göre yapısal modele ilişkin uyum indeksleri incelendiğinde modelin genel anlamda kabul edilebilir uyum değerlerine sahip bir model olduğu anlaşılmaktadır. Analiz sonunda elde edilen yapısal model ise Şekil 5 ile verilmiştir.



Chi-Square=478.85, df=206, P-value=0.00000, RMSEA=0.067

Şekil 5. Yapısal Eşitlik Modeli

4. Sonuç ve Tartışma

Yapısal eşitlik modelleri özellikle gözlenmeyen (gizil ya da örtük) değişkenler arasında varolan nedensellik ilişkilerini keşfetmeye ve teorik olarak varsayılan modellerin test edilmesine imkan veren çok değişkenli bir istatistiksel yöntemdir. Bu çalışmada ise Ordu Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinin problem çözme becerilerini etkileyen bazı kişisel özeliklerin ortaya çıkarılması amaçlanmış, önerilen teorik model sınanmıştır.

Problem çözme bireyin yaşantısının her anında gerekli olan, kuvvetli bir şekilde geliştirilmesi gereken bir yöndür. Hayatta karşılaşılan zorlukların optimal olarak çözümlenmesi hatta çok zor alınabilecek kararların en iyilenerek ortaya konması şarttır. Bu çalışmada ise problem çözme becerisine etki ettiği düşünülen benlik saygısı, durumluk kaygı ve sürekli kaygı gibi kişilik özelliklerinin varsa önemli etkileri yapısal eşitlik modelleriyle incelenerek ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır.

Bu amaçla çalışmada tıp ve diş hekimliği öğrenimi gören 292 öğrenciye Problem Çözme Envanteri, Rossenberg Benlik Saygısı Ölçeği, Sürekli Kaygı Ölçeği ve Durumluk Kaygı Ölçeği uygulanmıştır.

Problem Çözme Envanteri 6 alt boyutta doğrulanmıştır. Benlik Saygısı Ölçeği tek boyut olarak değerlendirilmiştir. Bununla beraber Sürekli Kaygı ve Durumluk Kaygı Ölçeklerinin içindeki varyansın daha kolay ortaya çıkarılması için; tek boyut altında en yakın faktör yüklerine sahip değişkenler bir araya getirilerek sırasıyla 3 ve 4 parsele ayrılmış doğrulayıcı faktör analizi yoluyla da doğrulanmıştır.

Daha sonra oluşturulan ve önerilen modelde YEM yoluyla ileri sürülen iddialar test edilmiştir. Analiz sonucunda modelin uyum ölçütlerine bakılarak kabul edilebilir bir düzeye geldiği görülmüş ve öne sürülen iddiaların doğrulandığı tespit edilmiştir. Buna göre durum kaygı direk problem çözme becerilerine etki etmez iken benlik saygısı üzerinden problem çözme becerisi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yapmaktadır. Durum kaygı ve benlik saygısındaki artışlar ya da azalışlar bu yolla problem çözmede istatistiksel olarak önemli değişiklikler yapmaktadır. Buna göre benlik saygısının durum kaygı için problem çözme üzerinde önemli bir aracı etkisi olduğu söylenilebilir.

YEM sonuçlarından hareketle özellikle sağlık eğitimi gören öğrencilerin tahsil sürecinde durum kaygılarını giderici faaliyetlerle teorik bilgiyi uygulama fırsatı bulacakları imkanlar sağlanması şarttır. Bu bağlamda yapılacak çalıştay, konferans ve ciddi uygulamalı vaka sunumları ile uzman kişilerin vereceği eğitimler bu sürece yardımcı olacak faaliyetlerden birkaçıdır.

Eğitim sistemimizin her safhasında ciddi revizyonlar yapılmak suretiyle bireylerin benlik saygılarının yükseltilmesi için tüm psikolojik argümanların kullanılması gereklidir. Psikoloji atölyeleri kurularak ülkemizdeki alanda uzman yetişmiş akademisyenler tarafından kendine güvenli bireyler yetiştirme gerekliliği milli ve manevi bir davadır. Bu bilincin oluşturması ise kesinlikle milli bir sistematiğe bağlanmalıdır. Ülkemizin akıllı ve zeki çocuklarının tespit edilmesinde ciddi bir sistematik kurulması ülkenin kalkınmasına milletin refahına da katkı sağlayacak bir unsurdur. Karar vericiler tarafından dikkate alınacak liyakat ve adalet olguları eğitim sistemimizin düzelmesine ve cevherlerimizin parlamasına imkan verirken yetişmiş elemanlarımızın da beyin göçünü engelleyecek ve ülkemizde kendilerine fırsat oluşturma çabası ile ülke kalkınmasında genç beyinlerimiz aktif rol alacaklardır. Öz yetişmiş insan sermayesi ülke içinde kalacak bu ülke ise özellikle güvenlik, savunma, sağlık ve kamu harcamalarını optimal hale getirecek ve dışa bağımlılıktan kurtulma yolunda büyük mesafe alacaktır.

Son yıllarda ülkemizde bireylerin özellikle hasta bakımı ve tedavi hizmeti verecek kadrolar için ani gelişen durumlarda optimal karar vermesi gerektiği

aşikardır. Bu bağlamada literatürde sağlık bilimleri eğitimi alan öğrencilerin problem çözme becerileri için yapılan çalışmalar incelendiğinde benlik saygısı, durum kaygı ve sürekli kaygının hep beraber yer aldığı, problem çözme becerisini etkileyen unsurların ortaya çıkarılmaya çalışıldığı herhangi çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma literatürdeki söz konusu boşluğu dolduracak ve bu konuya ilgi duyan araştırmacılara yol gösterici bir kaynak oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yıldırım B, Özkahraman Ş. Hemşirelikte problem çözme. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi,2011; 2:155-9.

2. Taşçı S., Hemşirelikte problem çözme süreci Sağlık Bilimleri Dergisi,2005; 14:73-8.

3. Wang Y, Chiew V. On the cognitive process of human problem solving Cogn Syst Res;2010,11:81-92.

4. Akın S, Şahin N, Güngör İ, Bizat E, Mendi B, Durna Z. Üniversite öğrenimlerini sürdüren hemşirelik bölümü öğrencilerinin problem çözme becerileri ve iç-dış kontrol odağı algısı. HEAD,2007;4:30-6.

5. Şirin A, Güzel A. Üniversite öğrencilerinin öğrenme stilleri ile problem çözme becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi. Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri,2006;6:231-64.

6. Can HÖ, Öner Öİ, Çelebi E. Üniversite öğrencilerinde eğitimin sorun çözme becerisine etkisinin incelenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi,2009;4:36-58.

7. Bilge F, Arslan A. Akılcı olmayan düşünce düzeyleri farklı üniversite öğrencilerinin problem çözme becerilerini değerlendirmeleri. Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi,2000; 11:7-18.

8. Korkut F. Lise öğrencilerinin problem çözme becerileri. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi,2002;23:177-84.

9. Taylor C. Problem solving in clinical nursing practice. J Adv Nurs,1997; 26:329-36.

10.Wang JJ, Kao Lo CH, Chen KM, Lee Hsieh J, Ku YL. The efficacy of problem solving strategies utilized in professional nursing concepts course to improve problem solving abilities in students enrolled in a two-year baccalaureate nursing program. J Nurs Res;2002; 10:113-20.

11. Yalçın B, Tetik S, Açıkgöz A. Yüksekokul öğrencilerinin problem çözme becerisi algıları ile kontrol odağı düzeylerinin belirlenmesine yönelik bir araştırma. OYBD,2010;2:19-27.

12. Olgun N, Öntürk ZK, Karabacak Ü, Aslan FE, Serbest Ş. Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerileri: Bir yıllık izlem sonuçları. ACU Sağlık Bil Derg,2010;1:188-94.

13. Chlowski KM, Chan LKS. Prior knowledge in student and experienced nurses' clinical problem solving. Aust J Educ Dev Psychol,2001;1:10-21.

14. Kantek F, Gezer N. Bir Sağlık Yüksekokulunda öğrencilerin eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerinin incelenmesi. International Conference on New Trends in Education and Their Implications, 11-13 November, Antalya, Turkey, 2010.

15. Kelleci M, Gölbaşı Z, Doğan S, Tuğut N. Entegre eğitim programında öğrenim gören hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerileri: Bir izlem çalışması. İ.Ü.F.N. Hem. Derg,2011;19:23-8.

16. Borsboom, D., Mellengerh, G. J., Van Heerden, J., "The Theoretical Status of Latent Variables", Psychological Review,2003; 110(2): 203-219.

17. Kenny, D.A., Kashy, D.A., Bolger, N., Data Analysis in Social Psychology,The Handbook of Social Psychology, Vol 2, Boston, MA: Mcgraw-Hill, 233-265, 1998.

18. Rosenberg, M., Society and the adolescent self-image. Princeton, NJ: Princeton Univer. Press, Princeton, 1965.

19. Hatay Polat, R., Sınıf Öğretmenliği Öğrencilerinin Bazı Sosyo-Demografik Özellikleri ve Düşünme İhtiyacına Göre Problem Çözme Becerilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İlköğretim Ana Bilim Dalı, Adana, 2008.

20. Kaya, M. ve Varol, K., İlahiyat Fakültesi Öğrencilerinin Durumluluk-Sürekli Kaygı Düzeyleri ve Kaygı Nedenleri (Samsun Örneği). Ondokuz Mayıs Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi,2004; 17:12.

21. Byrne, B. M., 1994. Structural Equation Modeling with EQS and EQS/Windows: Basic Concepts, Aplications, and Programing. (First Edition). California: Sage Publications, Inc., 1994.

22. Tomer, A., "A short History of Structural Equation Models, Structural Equation Modeling: Applications in Ecological and Evolutionary Biology", B. Pugesek (Ed.), Cambridge University Press,2003; 85- 121.

23. Reisinger, Y., Turner, L., "Structural Equation Modeling with LISREL: Application in Tourism" , Tourism Management,1999; 20: 71-88.

24. Kline, R. B., Principles and Practice of Structural Equation Modeling, (The Gulford Press, 2nd ed., New York, 2005.

25. Timm, H. N., Applied Multivariate Analysis. Springer, Verlag New York, 720, 2002.

26. Raykov, T., Marcoulides, G.A., A First Course in Structural equation Modeling, Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates,2006, 238.

27. Bollen, K.A., Structural Equations with Latent Variables, John Wiley, New York,1989.

28. Bentler, P.M., Comparative Fit Indexes in Structural Models. Psychometrika, 1990; 107:238–246.

29. Yener, H., "Personel Performansına Etki Eden Faktörlerin Yapısal Eşitlik Modeli (YEM) ile İncelenmesi ve Bir Uygulama", Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, (Yayımlanmış Doktora Tezi), Ankara, 2007.

30. Bentler, P.M., ve Chou, C.P., Practical Issues in Structural Modeling Sociological Methods & Research,1987;16: 78-117.

31. Anderson, J. C., Gerbing, D.W., "Structural Equation Modeling in Practice: A Review and Recommended Two-Step Approach", Psychological Bulletin,1988; 411-423.

32. Bryman, A. ve Cramer, D., "Quantitative Data Analysis with SPSS Release 10 for Windows: A Guide Social Scientists", Routledge, London,2001; 254- 258.

33. Kelloway E.K., Using Lisrel for Stuctural Equation Modelling: A Researcher's Guide, Sage Publications, 1998.

34. Loehlin, J.C., Latent Variable Models: An Introduction to Factor, Path, and Structural Analysis, Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates,2004, 317.

35. Tatlıdil, H., "Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik", Akademi Matbaası, Ankara, 85- 89, 1992.

36. Stoelting, R., 2002. Structural Equation Modeling/ Path Analysis, 2007.

37. Kline, R.B., Principles and Practice of Structural Equation Modeling,Guilford Press, 2004.

38. Hayduk, L.A., Structural Equation Modeling with LISREL: Essentials and Advances, Johns Hopkins University Press, Baltimore,1987, 405.

39. Alpar R. Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler, 5. Baskı, Detay Yayıncılık, Ankara, 2017.

40. Tabachnick, B.G., Fidel, L.S., Using Multivariate Statistics,(4th Edition), MA: Allyn and Bacon, Inc., 2001.

41. Johnson, A. R., Wichern, W. D., Applied Multivariate Statistical Analysis, Prentice Hall, New Jersey, 816, 1998.

42. Schermelleh-Engel, K., Moosbrugger, H., "Evaluating The Fit of Structural Equation Models: Tests of Significance and Descriptive Goodness-of-Fit Measures", Methods of Psychological Research Online,2003;8(2):23-74.

43. Jöreskog, K.G., Sörbom, D., The Student Edition of LISREL 8.53 for Windows, Lincolnwood, IL: Scientific Software International, Chicago, 2002.

44. Büyüköztürk Ş. Faktör analizi: Temel kavramlar ve ölçek geliştirmede kullanımı. Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi;2002; 32(32): 470-483.

45. Sümer, N., "Yapısal Eşitlik Modelleri: Temel Kavramlar ve Örnek Uygulamalar", Türk Psikoloji Yazıları,2000; 3(6): 49-73.

BÖLÜM XXIII

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA AKUT HİPERKAPNİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE NONİNVAZİV POZİTİF BASINÇLI VENTİLASYONUN ETKİLERİ

Effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on the Treatment of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Chronic Obstructive Lung Patients

Esra KARABİBER[1] & Serhat FINDIK[2]

[1](Uzm. Dr.), Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştma Hastahanesi, İstanbul/Türkiye
E-mail: dresrabulut@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-8377-7637

[2](Prof. Dr.), E-mail: serhatfindik1@yahoo.com

1. Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), genellikle tütün veya biyomass gibi yakıt dumanına sürekli maruz kalma nedeniyle oluşan anormal hava yolu iltihabı sonucu ortaya çıkan, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ı şu şekilde tanımlanmaktadır; hava yolu (bronşit/bronşiyolit) ya da alveol (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, kronik solunum semptomları ile karakterize (dispne, öksürük, balgam), persistan ve sıklıkla progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir durumdur.[1]

KOAH, Avrupa Birliği'nde yılda 250,000 ölüme neden olmakta olup dünya genelinde ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır [2]. Genellikle ilerleyici bir hastalık olarak kabul edilir ve zamanla hava akımı kısıtlılığı ve bozulmuş gaz değişiminin kötüleşmesi, hiperkapni gelişimine yol açabilir

[3]. Alveolar hipoventilasyonun varlığı ve hiperkapni gelişimi, genellikle ağır KOAH formlarında daha yaygındır, ancak hiperkapni, orta KOAH hastalarında da gelişebilir[4]. Hiperkapninin prevalansı, çok ağır KOAH'lı hastalarda (FEV1 <30%) yaklaşık %30-50'dir [5]. Hiperkapni, alveolar epitelyal disfonksiyona neden olur, bu da alveoler ödem oluşumuna ve gaz değişiminin daha fazla kötüleşmesine yol açar [6]. Dahası, hiperkapni mitokondrial disfonksiyon ve hücre çoğalmasında bozulmaya neden olduğu için -hava yolu epitelyal hücrelerinin onarım mekanizmaları da hasar görmüştü[7]. Genel olarak, kronik hiperkapni, KOAH'ta hastaneye yatışlar ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu nedenle tedavi edilebilir bir özellik olarak dikkat çekmektedir [8-11].

Hipoventilasyonun ve akut solunumsal asidozun düzeltilmesi için NIMV, akut hiperkapnik solunum yetmezliği (AHSY) hastalarında yaygın olarak kullanılan ve kanıta dayalı bir tedavi yöntemidir [12]. Ayrıca, kronik tip II solunum yetmezliği (hipoksemi ile hiperkapni birlikte olması) olan hastalar için evde de kullanımı mevcuttur [13]. Ancak, KOAH hastalarında önceki çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle uzun süreli NIMV'nin mortalite ve alevlenme sıklığı üzerine etkileri belirsizdir.

KOAH'lı hastalarda kronik hiperkapni gelişimi ile ilişkilendirilen çeşitli risk faktörleri açıklanmıştır: solunum paterni, inspiratuvar kas zayıflığı, sigara alışkanlığı, düşük FEV_1, yüksek vücut kitle indeksi, azalmış zorunlu vital kapasite ve yüksek arteriyel bikarbonat seviyesi [14, 15]. Arteriyel karbon dioksit basıncı ($PaCO_2$), karbondioksit (CO_2) üretimi ile alveoler ventilasyon oranı tarafından belirlenir, ancak hiperkapniye yol açan baskın süreç alveoler hipoventilasyondur [16]. Alveoler ventilasyon, dakikalık ventilasyon ve ölü boşluk ventilasyonu olmak üzere iki ana süreç tarafından belirlenir. KOAH'taki hava yolu, parankimal ve vasküler değişikliklere bağlı artan ölü boşluk alanı ölü boşluk ventilasyonunu teşvik eder. En önemlisi, hiperkapni, hastanın solunum sisteminin aşırı yüklenmesi nedeniyle yeterli ventilasyonu sürdüremediğinde ortaya çıkar.

2. KOAH Akut Atakta Hiperkapninin Mekanizması

KOAH alevlenmesi, mortalite için önemli bir risk faktörü olan hiperkapnik hipoksemik solunum yetmezliği ile karakterizedir. KOAH rehberlerinde alevlenme; enfeksiyon, hava kirliliği ya da başka bir maruziyetle lokal ve sistemik enflamasyon artışı sonucu takipne ve/veya taşikardinin de eşlik edebildiği öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı semptomlarının son 14 gün içinde kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Alevlenme semptomları

KOAH'a özgün olmadığı için ayırıcı tanıda pnömoni, kalp yetmezliği ve emboli akılda tutulmalıdır.

Akut hiperkapni, hem istirahatte zaten hiperkapnik olan hastalarda, hem de normokapnik olup, alevlenmede solunum sisteminee aşırı yük bindiğinde ventilasyon akışını sürdürmede zorluk yaşayan hastalarda bulunabilir. Önceki yıllarda şiddetli alevlenmeler geçirmiş olmak, gelecekteki alevlenmelerin ortaya çıkma riski için en önemli risk faktörüdür [17]. Ayrıca, alevlenme sırasında hiperkapni gelişimi, takip eden 12 ay içinde mortalite riski ile korele olup, bu nedenle negatif bir prognostik faktörü temsil eder.

Ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranındaki değişiklikler, KOAH alevlenmesi sırasında ortaya çıkan ve hiperkapnik solunum yetmezliğine yol açan ilk ve ana mekanizmalardan birini oluşturur [18]. Birçok parankim bölgesinde perfüzyon devam ettiği halde, bronkospazm, ödem ve sekresyonların varlığı nedeniyle ventilasyon olmaz, bu da ölü boşluk ventilasyonunu arttırır. Ayrıca, solunum ve kas iş yükündeki artış ve buna bağlı olarak oksijen ihtiyacında da artışa neden olur. Barbera ve ark. tarafından KOAH alevlenmesi sırasında hiperkapnik solunum yetmezliğinin, hava yollarının remodellingi, bronkospazm ve aşırı sekresyonların bir sonucu olarak V/P'daki değişikliklerle başlıca ilişkili olduğu gösterilmiştir [19].

Bu durum hızlı ve yüzeyel solunum paternine yol açarak hava yolu direncindeki artışa ve bunun sonucunda zaman sabitinin uzamasına ve hava hapsinde artışa yol açar [20]. Bu elementler, KOAH alevlenmelerinin temelinde nefes darlığının ilerleyen bir kısır döngüsüne neden olur. Yukarıda belirtilen faktörler, zaten bozulmuş olan torakopulmoner sistem üzerinde ek bir yük oluşturarak, özellikle diyafram seviyesinde kas zayıflığı ve aşırı yüklenmeye neden olabilir.

Solunum kasların yük ve kapasitesini dengelemenin bir yolu mekanik ventilasyonun kullanımıdır. Pozitif basınçlı destek ventilasyonu, yorgun düşmüş solunum kaslarını iş yükünü hafifletir, böylece solunum sisteminin iyileşmesini sağlar ve akciğer fonksiyon parametrelerinde, hiperkapninin düzeltilmesinde ve asidozun tersine çevrilmesinde bir iyileşmeye yol açar [21].

Mekanik ventilasyon destek türleri invaziv ve noninvaziv ventilasyondur. Mevcut yönergelere göre, doğru şekilde seçilen popülasyonda invaziv ventilasyona göre birçok avantajı nedeniyle (sedasyon gerekmez; yemek yeme, içme, öksürme ve balgam çıkarma yeteneği korunur; ve ventilatörle ilişkili pnömoni riski daha düşüktür), NIMV, KOAH'nın akut alevlenmesi sırasında akut hiperkapnik solunum yetmezliği için önerilen ilk tedavidir [22].

NIVM tedavisi optimal oksijen ve bronkodilatör tedaviye rağmen persitan asidozu (ph<7.35), refrakter hipoksemisi, hiperkapnisi pCO2>45mmHg), takipnesi (dakika solunum sayısı >22), aksesuar solunum kas kullanımı, interkostal retraksiyon ve ciddi dispnesi olan hastalara uygulanması önerilmektedir. NIVM tedavisinin yaygın kullanılmasına ve artan deneyimlere rağmen tedavi başarısızlığı %20-30 arasında bildirilmektedir. (1.5-7)

NIMV, oksijenlenmeyi arttırır, solunum çabasını azaltır, V/Q eşleşmesini iyileştirir, yorgunluğu azaltır ve dakika ventilasyonunu arttırır. Bu fizyolojik faydaların bazıları sürdürülebilir ve bu da muhtemel uzun vadeli faydalar sağlar. Endotrakeal entübasyona göre, basitlik, hasta konforu, hastanın konuşma ve yutma yeteneğinin korunması ve uygulama kolaylığı gibi ek avantajları da vardır. Ayrıca, entübasyon ve onunla ilişkili komplikasyonların önüne geçilebilir. Bu çalışmanın amacı, KOAH'lı hastalarda akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalara erken NIMV uygulamasının klinik etkililiğini, medikal tedavi ile karşılaştırmaktır.

3. Materyal ve Yöntem

Çalışma, bir üniversite hastanesinin göğüs hastalıkları servisinde gerçekleştirildi. Klinik öykü, fiziksel muayene ve akciğer radyolojisine dayanarak KOAH'ın akut alevlenmesi sonucu gelişen hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastalarda KOAH tanısı olup, akut hiperkapnik solunum yetmezliği kriterlerini karşılamaları gerekiyordu. Hiperkapnik solunum yetmezliği şiddetli dispne, hiperkapni (PaCO2> 45 mmHg) ve pH'nın 7,35 ile 7,26 arasında olması ya da oksijen tedavisine dirençli hipoksemi olarak tanımlandı. Çalışmadan çıkarılma kriterleri: pH'nın 7,25'in altında olması, Glasgow koma skalasının 10'in altında olması, pnömotoraks, hava yolundan spontan sekresyonu temizleyememe, NIMV tedavisini kabul etmeme, hava yolunu veya yüzü etkileyen deformite, travma ve ciddi organ disfonksiyonu olarak tanımlandı. Hastalar ya sadece medikal tedavi ya da medikal tedaviye ek olarak NIMV verilmek üzere gruplandırıldı.

3.1. Medikal tedavi: Hedef oksijen saturasyonunu (pulseoksimetri ile kaydedilen) %85-90 aralığında tutacak şekilde sabit yüz maskesi (maskeyi tolere edemiyenlerde burun kanülleri) ile oksijen tedavisi aldılar. Standart ilaç protokolü, nebulize salbutamol (her 4 saatte bir 5 µcg) veya terbutalin, nebulize ipratropium bromür (her 6 saatte bir 500 µcg), kortikosteroidler (en az 5 gün boyunca 30 mg/gün prednizolon) ve gereklilik halinde antibiyotik ve düşük

molekül ağırlıklı heparin tedavisini içeriyordu. Aminofilin uygulaması tıbbi personelin tercihine bağlı olarak kullanıldı.

NIMV tedavisi: NIMV grubundaki hastalar, medikal tedavi grubundaki hastalar ile aynı ilaçları aldılar. NIMV, BİPAP S/T-D (Respironics, Murrysville, PA) ile uygulandı. Tüm hastalarda tecrübeli bir doktor tarafından NIMV tedavisi uygulandı. Hastanın yüzüne en iyi uyan tam yüz maskesi (Quattro Air, Resmed, Sandiago, CA) seçildi ve hastanın maskenin toleransı sıkı bir şekilde kontrol edildi ve gerekirse burun maskesi ile değiştirildi. İnspiratuvar pozitif hava yolu basınç (IPAP) başlangıçta 8-10 cm H2O olarak ayarlandı ve hasta toleransına göre ayarlanarak 7-10 ml/kg tidal hacim elde etmek için düzenlendi. Ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) başlangıçta 5 cmH_2O olarak ayarlandı ve fraksiyonel inspire oksijen (FiO_2) gereksiniminin 0,5'in altına düşmesi için 1 cmH_2O artırıldı. NIMV sırasında nemlendirme kullanılmadı. Oksijen, pulseoksimetre ile saturasyonu %90'ın üzerinde tutacak şekilde ayarlandı. Hastalar, başlangıçta NIMV'yi mümkün olduğunca tolere etmeleri için teşvik edildi. Temel ihtiyaçlar ve balgam çıkarma için aralıklarla izin verildi. Klinik bulgular ve kan gazları düzeldiğinde, NIMV süresi azaltıldı.

3.2. Tedavi Başarısızlığı ve Endotrakeal Entübasyon Hemodinamide ve bilinç durumunda bozulma olması veya yakın takibe ihtiyaç duyan hastalar yoğun bakıma transfer edildi. Endotrakeal entübasyon, aşağıdaki kriterlerden birinin karşılandığı durumlarda düşünüldü: a) pH'nın 7,20'nin altında olması, b) iki kez 1 saat arayla alınan kan gazında pH: 7,20-7,25, c) hiperkapnik koma (Glasgow koma skalası (GKS) <8 ve PaCO2>60 mmHg), d)maksimum tolere edilebilen FiO_2'ye rağmen PaO_2'nin 50mmHg'nin altında olması, e) kardiyorespiratuvar arrest.

Üniversite etik komitesi, çalışma protokolünü onayladı. Bilgilendirilmiş onam, hastalardan veya birinci dereceden yakınlarından alındı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 22.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların karşılaştırılması için Student *t*-testi, Ki-Kare testi, Fisher exact testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için nonparametrik testler kullanıldı. Her iki grup için, pH, $PaCO_2$ ve PaO_2 ve NIMV sonrası kaydedilenlerle oksijen saturasyonu karşılaştırması, çoklu karşılaştırma testi ve Bonferroni düzeltmesi ile Friedman testi kullanılarak yapıldı. *p* değeri 0.05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Birincil sonuç

değişkeni, fizyolojik parametrelerdeki iyileşmeydi. İkincil sonlamım noktaları, hastanede kalış süresi, başlangıçta bulunmayan komplikasyonlar (pnömoni, barotrauma, gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği, nörolojik olaylar ve pulmoner emboli gibi), ventilasyon yardımının süresi ve hastane mortalite oranıydı.

4. Sonuç

KOAH akut alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran 279 hastadan, 71'i çalışmaya dahil edildi. (100'ünde akut hiperkapnik solunum yetmezliği yoktu, 108'i zaten mekanik ventilasyon altındaydı veya hemen entübasyon gerektiriyordu veya çeşitli diğer nedenlerle dışlanmıştı)

Yirmi altı hasta (%36.6) medikal tedaviye, 45'i (63.3%) ise NIMV tedavisine dahil edildi. Gruplardaki hastalar birebir eşleştirilemedi: çünkü akut hiperkapnik solunum yetmezliği tedavisinde NIMV'nin kanıtlanmış faydası olduğu için daha ağır hastalar NIMV grubuna atanmıştır. Tedavi gruplarının hastane başvurusu bazal değerleri karşılaştırıldığında NIVM grubundaki hastaların $PaCO_2$ değeri daha yüksek, pH daha düşük ve hastane yatış süresi daha kısa idi. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak fark yoktu. Çalışma gruplarının temel özellikleri Tablo 1›de özetlenmiştir.

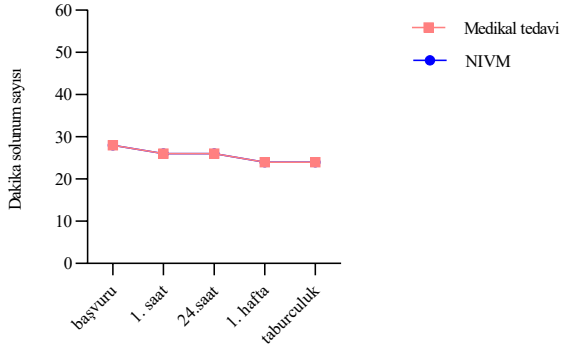
Tablo 1. Medikal tedavi ve NIVM grubundaki hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuar özellikleri

Tedavi grupları (n)	**Medikal tedavi** (26)	**NIVM grubu** (45)	*p*
Yaş (ortalama±SS)	67±7.8	65.9±10.6	0.66
Cinsiyet: erkek	24 (% 92.3)	43 (%95.5)	0.62
Sigara öyküsü (paket/yıl)	40 (23.7-72)	50 (30-60)	0.09
BMI (kg/m^2)	25.5 (23.4-28.4)	25.3(22.5-31.2)	0.97
Arteriyal kan gazı sonuçları			
pH	7.38 (7.30-7.40)	7.28 (7.23-7.36)	**<0.001**
PaO_2 (mmHg)	54 (49.3-65)	55.4 (50-61.9)	0.8
$PaCO_2$ (mmHg)	55 (51.5-60)	71 (61.2-81)	**<0.001**
HCO_3 (mEq/L)	30.9 (28.4-34.6)	32.9 (28.5-35.8)	0.4
SpO_2 (%)	86.8 (84.8-93.4)	85.4 (83.6-90)	0.12
Solunum sayısı (medyan, ÇA)	28 (26-32)	28 (26-29)	0.59
Kalp hızı (dakika) (ortalama±SS)	103.8±15.6	106.3±12.7	0.47
Kan basıncı (mmHg) (medyan, ÇA)			
Sistolik basınç	120 (107-130)	120 (110-130)	0.88
Diyastolik basınç	80 (67.5- 80)	70 (60-80)	0.2
Solunum fonksiyon testleri			
FEV_1 (%)	31.9 (27.8-37.3)	27 (22-41.6)	0.19
FCV (%)	41.6 (31.8-51.8)	37 (32.5-46.6)	0.35
FEV_1/FVC	59.9 (53.5-69.5)	58.5 (50.4-68.7)	0.83
Komorbid hastalıklar			
Diabetes mellitus	5 (%19.2)	8 (%17.7)	1
Koroner arter hastalığı	8 (%30.7)	13 (%28.8)	1
Zatüre	10 (38.4)	16 (35.5.)	0.8
Hastane yatış süresi (gün) (medyan,ÇA)	17.5 (11.5-22)	14 (9-18)	0.039
Mortalite	1 (%3.8)	3 (%6.6.)	1

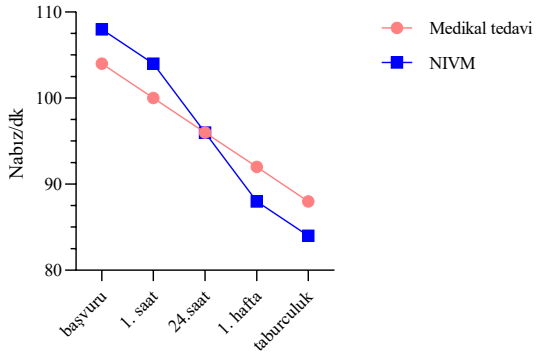
ÇA: çeyrekler aralığı, SS: standart sapma

4.1. Arteriyal Kan Gazı Sonuçları

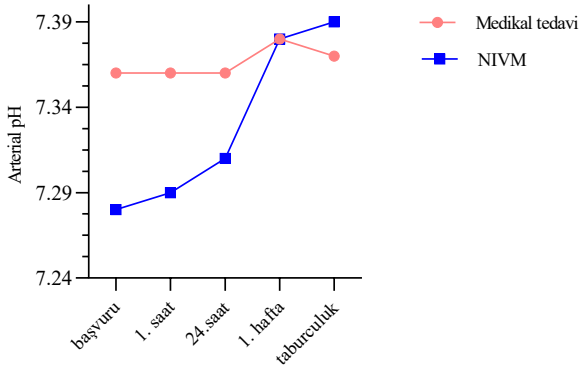
Her iki grupta solunum hızı, dakika kalp atım hızı, PaO_2, $SaPO_2$ birinci saatte önemli ölçüde iyileşti ve iyileşme eğilimi her iki grup için taburculuğa kadar devam etti. (Şekil 1-7)



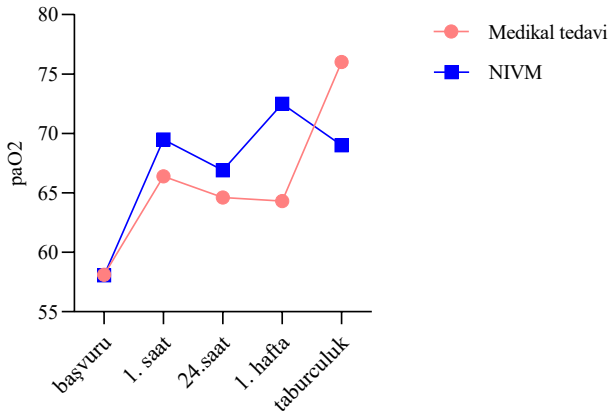
Şekil 1. İki gruptaki dakika solunum sayısı değişimi



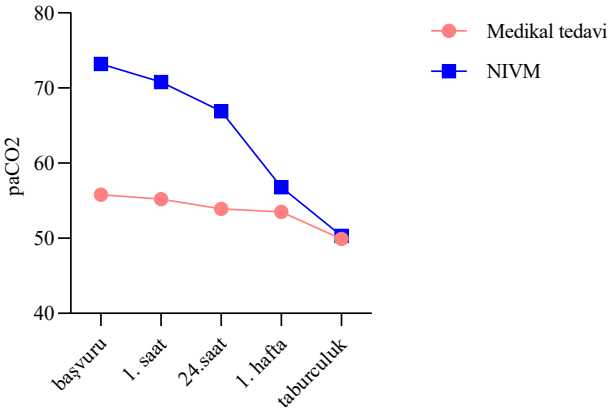
Şekil 2. İki gruptaki dakika kalp atım hızı değişimi



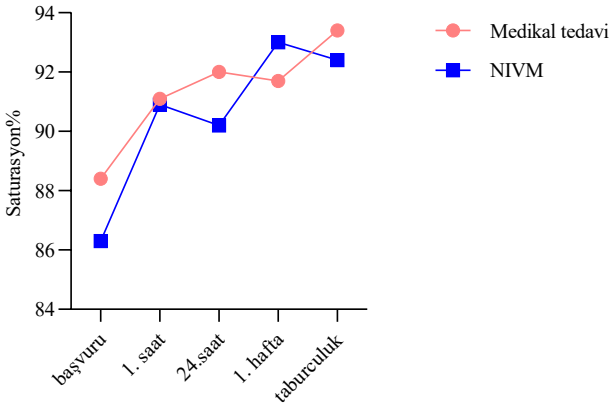
Şekil 3. İki gruptaki arteriyal pH değerleri değişimi



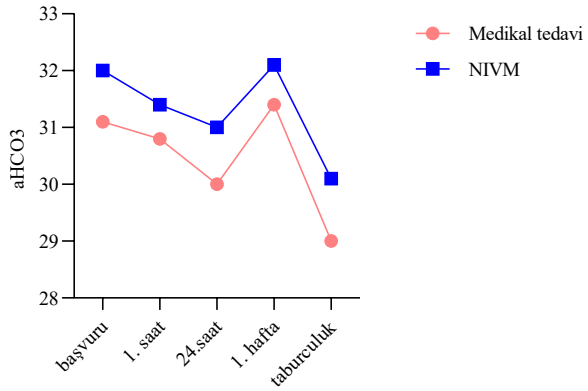
Şekil 4. İki gruptaki arteriyal paO_2 değerleri değişimi



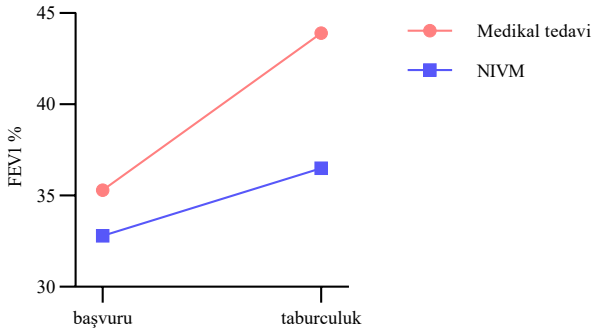
Şekil 5. İki gruptaki arteriyal $paCO_2$ değerleri değişimi



Şekil 6. İki gruptaki saturasyon değerleri değişimi



Şekil 7. İki gruptaki arteriyal HCO_3 değerleri değişimi



Şekil 8. İki gruptaki FEV_1 yüzde değerlerinin başvuru ve taburculuk değerleri

Medikal tedavi grubunda solunum sayısı ilk saatte istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. Aynı şekilde NIVM grubunda da solunum sayısı istatistiksel olarak ilk saatten itibaren azaldı ve azalma 1 hafta süresince belirgindi. Her iki grupta solunum sayısı azalması 1. saatte istatistiksel olarak anlamlı azaldı, fakat bu iyileşme NIMV grubunda taburculuğa kadar devam etti.

Dakika kalp atım hızı her iki grupta da başlangıçtan itibaren belirgin şekilde azaldı ve her iki grupta 1. saatte ve 24. saatte düzelme istatistiksel olarak anlamlı idi.

PaO_2, medikal tedavi grubunda belirgin artış gösterdi (58.1±11.1'den 76±30.5 mmHg'ye (p=0.04)) ve NIMV grubunda da artış belirgindi (58.1±11.2'den 69.5±19.9 mmHg'ye, p<0.001)). Ancak $PaCO_2$, ilk saatte sadece NIMV grubunda önemli ölçüde iyileşti (73.2 ± 14.2 mmHg'den 70.9.8±13.3 mmHg'ye (p<0.001)) ve bu iyileşme taburculuğa kadar devam

etti (73.2±14.2mmHg'den 50.3±7.1mmHg'ye). Her iki tedavi grubunda da $PaCO_2$ ilk saatte istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. Medikal tedavi grubunda ilk saatte $PaCO_2$'deki azalma belirgin olmasa da istatistiksel olarak anlamlı idi (55.8±5.1mmHg'den 55.2±5.4mmHg›ye, p>0.001) ve taburculukta (55.8±5.1mmHg'den 47.7±6.9 mmHg'ye) normal aralığa geriledi. Bikarbonat değerleri her iki grupta da 1. ve 24. saatte anlamlı olarak azaldı ve taburculukta normal aralığa ulaştı (medikal tedavi grubunda 31.1±4.5, 30.8±4.2, 30.0±3.6, 29±2.7, NIVM grubunda ise: HCO_3 32.08±5, 31.4±4.7, 31.0±4.7, 30.1±3.8, başlangıç 1., 24., 1. hafta sırasıyla) şeklinde seyretti. Şekil 1-7 her iki gruptaki fizyolojik parametreleri ve değişimleri göstermektedir. Hastaneye yatıştan bir gün sonra yapılan solunum fonksiyon testi (SFT), başlangıç SFT'si olarak kabul edildi. Her iki tedavi grubunda da ilk hafta boyunca ve taburculukta FEV_1'de görülen iyileşme eğilimi aynıydı. (Şekil 8.)

4.2. Hastane Yatış Süresi

NIVM alan hastaların hastanede kalma süresi, medikal tedavi grubuna göre önemli ölçüde daha kısaydı (14.2±9.4 gün ve 17.2±7.8 gün, *p*= 0.039).

4.3. Entübasyon ve Mortalite Oranları

Medikal tedavi grubundaki 26 hastanın 9'una (%35), arteriyel kan gazlarının kötüleşmesi nedeniyle NIMV tedavisi eklendi. Bunlardan 8'i başarıyla taburcu edildi ancak bir tanesi endotrakeal entübasyon uygulanması gerekti. NIMV grubundaki 4 hastaya endotrakeal entübasyon gerekti, 2 hasta başarıyla taburcu edildi ancak 2 hasta öldü. Tedavi başarısı oranı, endotrakeal entübasyon ve mortalite oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Komplikasyonlar

Medikal tedavi grubunda gelişen bir komplikasyon yoktu. Ancak NIMV grubunda 6 hasta NIMV'yi tolere edemedi, karın şişliği (1 hasta), maskede kaçak nedeniyle kırmızı göz (2 hasta) ve maske basısı nedeniyle nazal ülser (1 hasta) gelişti.

5. Tartışma

Bu çalışmanın amacı, akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalarda NIMV'nin hastane yatışına neden olan hiperkapnik

solunum yetmezliği değerlerine ve dispne üzerine etkilerini değerlendirmekti. Bu amaçla, KOAH akut alevlenmeye bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen hastalardan prospektif, kontrollü bir çalışma tasarladık. Araştırmamız bu hasta grubunda hastane yatışındaki arteriyal kan gazı, dispne ve solunum parametrelerinin NIVM ile değişiminin değerlendirmesi hakkında bilgi sunmaktadır. NIVM'nin bu hastalarda iyileşmeyi kolaylaştırdığı, hastane yatışını kısalttığı ve iyi tolere edildiği sonucuna vardık.

Akut alevlenmeler, KOAH hastalarında hastane yatışı ve ölümün ana nedeni olup, akciğer fonksiyon düşüşünü hızlandırır, yaşam kalitesinin kötüleşmesine katkıda bulunur ve gelecekteki atak riskini artırır [23]. Hastaneye akut alevlenme nedeniyle kabul edilen KOAH'lı hastaların büyük bir kısmı mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği geliştirir. Hayati tehlike arz eden akut solunum yetmezliği için son tedavi invaziv mekanik ventilasyondur. Ancak, bu, ventilatöre bağlı akciğer yaralanması, larengeal ve trakeal yaralanmalar, hastane kökenli pnömoni, zor invaziv ventilasyondan ayrılma ve uzun süreli yoğun bakım kalışı gibi bir dizi kısa ve uzun vadeli komplikasyonlarla ilişkilidir [24, 25].

KOAH akut alevlenmesi olan 1200'den fazla hastayı kapsayan bir meta-analizde NIMV'nin etkinliğini değerlendirdi ve NIMV'nin mortalite riskini %46, entübasyon ihtiyacını ise %65 azalttığı raporlandı. Yazarlar ayrıca NIMV'nin hastanede kalış süresini kısalttığını, pH ve kan gazı parametrelerini iyileştirdiğini gösterdiler. Benzer şekilde, ERS ve ATS'nin ortak kılavuzunda, NIMV'nin entübasyonu önleme ve mortaliteye ek olarak, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısalttığını, enfeksiyon komplikasyonlarının oranını azalttığını ve dispneyi iyileştirdiğini bildirdi.

Çalışmada, medikal tedaviye ek olarak NIMV alan grup ile sadece medikal tedavi alan kontrol grubu karşılaştırıldı. İki grup yaş, vücut kitle indeksi, sigara öyküsü ve KOAH evresi açısından benzerdi, ancak NIMV grubuna arteriyel kan gazları daha kötü olan hastalar atanmıştı çünkü NIMV, KOAH'ya bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliği yönetiminde standart tedavi olarak kabul edilmekteydi. Dahil olma kriterlerimiz, endotrakeal entübasyon ihtiyacı olma olasılığı yüksek olan hastaları seçmek üzerine tasarlanmıştı. Acil entübasyon gerektiren hastalar dahil edilmedi.

Pozitif basınçlı ventilasyon desteğinin amacı, solunum kaslarınının işi yükünü azaltarak dinlendirmek "zaman kazanmaktır", ventilasyonu artırarak dispneyi ve solunum hızını azaltmak ve nihayetinde hipoksemi ve ilgili solunum asidozunu düzeltmektir. Bott ve ark., KOAH akut alevlenmede nazal pozitif

basınç ventilasyonunun etkilerini inceledikleri prospektif, randomize bir çalışma yürüttü [26]. NIMV grubunda fizyolojik ölçümler ve nefes darlığı derecesinde, başlangıç değerleri ve kontrol grubundaki verilerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde iyileşme olduğu gösterildi. Çalışmamızda PaO_2 ve oksijen saturasyon değerleri her iki tedavi grubu için de iyileşmiş olsada, gerçekten sadece NIMV ile tedavi edilen hastalarda arteriyel pH, $paCO_2$'nin 1.ve 24. saatten sonra da önemli ölçüde iyileştiğine dair kanıtlar bulduk, hatta bu grup, kontrol grubundan daha kötü başlangıç arteriyal kan gazı değerlerine sahipti. Antonelli ve ark., KOAH'li hastalarda akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIMV'ye başarılı yanıtların, pH, $PaCO_2$ ve akciğer kapasitesi değerlerindeki iyileşmelerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir, bu nedenle daha önceki çalışmalar, mevcut çalışma da dahil olmak üzere NIMV'nin arteriyel kan gazları ve solunum ve kalp hızı gibi vital bulgular üzerinde güçlü ve erken etkileri olduğunu göstermiştir[27, 28]. Çalışmamızda solunum hızı ve kalp hızı her iki grupta da benzer şekilde önemli ölçüde azaldı. Castillo ve ark.'nın verileri, NIMV'nin solunum hızını anlamlı bir şekilde azalttığını ve ilk 2 saat içinde bilinç düzeyini artırdığını göstererek gözlemlerimizi desteklemektedir[29].

Prospetif çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, akut KOAH alevlenmesi nedeniyle yatırılan 236 hasta, medikal tedavi ve medikal tedaviye ek olarak NIMV'ye randomize edilmiş[30]. Bu çalışmada başarısızlık kriteri endotrakeal entübasyon olarak kabul edilmiş ve NIMV kullanımının entübasyon ihtiyacını anlamlı şekilde azalttığını ve hastanede mortaliteyi azalttığını bulmuşlar. Başarı oranı NIMV grubunda %85'miş. Çalışmamızda endotrakeal entübasyon uygulanan hastaların sayısı NIVM grubunda 7 hasta (%15) ile yüksek orandaydı. Mortalite görülen 4 hastanın 3'ü NIVM grubunda 1'i ise medikal tedavi sonrası NIVM eklenen grupta idi. NIMV grubundaki hastaların başlangıçta arteriyel kan gazları değerleri ve klinik durumları daha kötü olduğu için ve ayrıca medikal tedavi grubundaki bir grup hastanın klinik kötüleşme nedeniyle NIMV tedaviye geçilmesi nedeniyle, özellikle mortalite oranları açısından NIMV alan hastalar lehine net bir eğilim vardı. Daha önce yayınlanan çalışmalardaki farklar, gözlem süresinin daha kısa olması veya çoğu çalışmanın göreceli olarak küçük örnek boyutuna sahip olması nedeniyle olabilir. NIMV'nin mortalite üzerindeki avantajlarını göstermek için uzun vadeli, randomize kontrollü, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastanede kalma süresi, NIMV grubunda anlamlı şekilde düşüktü (17.2'ye karşı 14.2 gün), önceki çalışmaların bulguları ile uyumludur [[31]]. Şu anki çalışma uzun vadeli takip için tasarlanmadığı için taburculuk sonrası alevlenme

oranlarını değerlendirmek zordur, ancak alevlenme oranları ve hastaneye yatış oranları dikkate alındığında, NIMV, hastanede kalma süresinin azalması nedeniyle sosyo-ekonomik yük ve hastane enfeksiyonları açısından maliyeti azaltabilir.

NIVM başladıktan sonra tedavinin kesilmesi asidoz ve hiperkapni düzeldikten sonra basamak tedavisi şeklinde yapılması, hiperkapnik solunum yetmezliğinin tekrarından kaçınılmak için önerilmektedir. Çalışmamızda evde kullanılmak üzere 30 (%42) hastaya oksijen konsantratörü raporlandı. Otuz hastanın 20'sine (%28) taburculukta evde kullanım için NIVM cihazı yazıldı. (17'si NIVM grubunda, 3'ü medikal tedavi grubunda idi) IPAP basınçları 10-18 mmH_2O arasında uygulandı ve EPAP basınçları ise 5-8 mmH_2O arasında idi. Clini ve ark. çalışmalarında, NIMV ile kontrol grubu arasında 2 yıl süreyle yapılan bir izleme çalışmasında mortalite farkı bulamadılar, ancak ventilasyon desteği alan grupta yaşam kalitesinde daha yüksek bir iyileşme görüldü [32]. Ek olarak, 2 yıllık çalışma süresi boyunca hastaneye yatış sayısını önceki 3 yıl ile karşılaştırdıklarında, uzun süreli NIVM grubunda hastane yatış oranının %45 azaldığı, kontrol grubunda ise %27 arttığını buldular. Çalışmamız NIVM'nin kısa süreli ve hastane yatışındaki etkilerini değerlendirmek için tasarlandığından eve NIVM tedavisi verilen hastalar ile iligli uzun dönem bilgiler daha sonra değerlendirilecektir.

Köhnlein ve ark. karbondioksiti en az %20 azaltmanın veya $PaCO_2$ <48mmHg'ya düşürmenin, standart tedaviye kıyasla bir yıllık sağ kalım oranını önemli ölçüde arttırdığını buldu. Ayrıca, müdahale grubundaki hastalar, yaşam kalitesi ve pH, $PaCO_2$, SaO_2, HCO_3 ve FEV_1 gibi çeşitli fizyolojik parametrelerde daha yüksek bir iyileşme yaşadı [33]. Çalışmamızda her iki grupta FEV_1 yüzdesi taburculukta anlamlı olarak arttı.

Nasokomial pnömoni oranı, entübe edilmiş hastalarda %30'a kadar rapor edilmiştir [34]. İnvaziv mekanik ventilasyonla karşılaştırıldığında, NIMV, özellikle immünsüprese veya komorbiditeleri olan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni ve sinüzit riskini azaltır. Çalışmamızda noninvaziv ventilasyon sırasında hastane ilişkili pnömoni veya ciddi komplikasyonlar gelişmemiştir.

Bu çalışma, akut hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan seçilmiş KOAH hastalarında noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanımının, solunum eforunun azalması ve gaz değişiminin iyileşmesi gibi fizyolojik faydalar sağladığını göstermektedir. NIMV'nin entübasyon ihtiyacını azaltabileceği ve bu şekilde invaziv ventilasyonun komplikasyonlarını, mortaliteyi azaltabileceğini ve hastanede kalış süresini kısaltabileceği öne sürebilir.

Kaynaklar

1. Global Initiative for Obstructive Lung Disease(GOLD). Global Stategy for the Diagnosis management and preventation of Chronic Obsyructive Pulmonary Disease (2021 report) avaible online:*https://goldcopd.org/wp-content/updloads/2020/11/GOLD REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (accessed on 9 September 2021).*

2. Gibson, G.J., et al., *Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book.* Eur Respir J, 2013. 42(3): 559-63.

3. Dreher, M., et al., *Prevalence Of Chronic Hypercapnia In Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data From The HOmeVent Registry.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019. 14: 2377-2384.

4. Saure, E.W., et al., *Explained variance for blood gases in a population with COPD.* Clin Respir J, 2012. 6(2): 72-80.

5. Rodríguez-Roisin, R., et al., *Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity.* J Appl Physiol (1985), 2009. 106(6): 1902-8.

6. Briva, A., et al., *High CO2 levels impair alveolar epithelial function independently of pH.* PLoS One, 2007. 2(11): e1238.

7. Vohwinkel, C.U., et al., *Elevated CO(2) levels cause mitochondrial dysfunction and impair cell proliferation.* J Biol Chem, 2011. 286(43): 37067-76.

8. Ahmadi, Z., et al., *Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study.* Respir Res, 2014. 15(1): 30.

9. George, R.B., *Course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Med Sci, 1999. 318(2): 103-6.

10. Neff, T.A. and T.L. Petty, *Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia.* Arch Intern Med, 1972. 129(4): 591-6.

11. Nizet, T.A., et al., *Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia.* Chest, 2005. 127(6): 1904-10.

12. Osadnik, C.R., et al., *Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7(7): Cd004104.

13. Ergan, B., et al., *European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD.* Eur Respir J, 2019. 54(3).

14. Gorini, M., et al., *Breathing pattern and carbon dioxide retention in severe chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 1996. 51(7): 677-83.

15. Rodríguez, D.A., et al., *Below what FEV1 should arterial blood be routinely taken to detect chronic respiratory failure in COPD?* Arch Bronconeumol, 2011. 47(7): 325-9.

16. Mathews, A.M., et al., *Hypercapnia in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of the National Emphysema Treatment Trial.* Chronic Obstr Pulm Dis, 2020. 7(4): p. 336-345.

17. Hartl, S., et al., *Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit.* Eur Respir J, 2016. 47(1): 113-21.

18. Torres, A., et al., *Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning.* Am Rev Respir Dis, 1989. 140(5): 1246-50.

19. Barberà, J.A., et al., *Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J, 1997. 10(6): 1285-91.

20. O'Donnell, D.E. and C.M. Parker, *COPD exacerbations . 3: Pathophysiology.* Thorax, 2006. 61(4): 354-61.

21. Ram, F.S., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): Cd004104.

22. Rochwerg, B., et al., *Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure.* Eur Respir J, 2017. 50(2).

23. Donaldson, G.C., et al., *Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 2002. 57(10): 847-52.

24. Pierson, D.J., *Complications associated with mechanical ventilation.* Crit Care Clin, 1990. 6(3): 711-24.

25. Scheinhorn, D.J., et al., *Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study.* Chest, 2007. 131(1): 85-93.

26. Bott, J., et al., *Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease.* Lancet, 1993. 341(8860): 1555-7.

27. Antonelli, M., et al., *A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure.* N Engl J Med, 1998. 339(7): 429-35.

28. Antón, A., et al., *Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation.* Chest, 2000. 117(3): 828-33.

29. del Castillo, D., et al., *[Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease in a general respiratory ward].* Med Clin (Barc), 2003. 120(17): 647-51.

30. Plant, P.K., J.L. Owen, and M.W. Elliott, *Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2000. 355(9219): 1931-5.

31. Bardi, G., et al., *Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study.* Eur Respir J, 2000. 15(1): 98-104.

32. Clini, E., et al., *The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients.* Eur Respir J, 2002. 20(3): 529-38.

33. Köhnlein, T., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial.* Lancet Respir Med, 2014. 2(9): 698-705.

34. Andrews, C.P., et al., *Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury.* Chest, 1981. 80(3): 254-8.

BÖLÜM XXIV

İLAÇLARIN RASYONEL KULLANILMAMASI: NEDENLERİ VE SONUÇLARI

Unreasonable Use of Medication: Causes and Consequences

Elif Pınar BAKIR[1] & Şeyhmus BAKIR[2]

[1](Doc.Dr.), Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Diyarbakır Türkiye
E-mail: elifpinarbakir@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4011-5091

[2](Doc.Dr.), Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Diyarbakır Türkiye
E-mail: seyhmusbakir@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2048-3065

1. Giriş

Hastalıklarla mücadelede önemli rol oynayan ilaçların, sağlık hizmetleri içerisindeki payı azımsanmayacak derecededir (1). Uzun uğraşlar sonucunda üretilmesi mümkün olabilen ilaçlar, rasyonel (akılcı) şekilde kullanılmadıkları veya uygun koşullarda saklanmadıkları takdirde arzu edilen etkiyi sağlayamamaktadır (2, 3). Bununla birlikte, kolayca bozulabilmekte ve böylece ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (4, 5). "Akılcı ilaç kullanımı" kavramı; hatalı ve gereksiz ilaç kullanımından kaynaklanabilecek fizyolojik, biyolojik, psikolojik ve maddi zararların önlenmesi şeklinde tanımlanabilir (6). Hastalıkların tanısı, ilaçların uygun sürede ve dozda kullandırılarak tedavisi ve aynı zamanda hastaların doğru bilgilendirilmesi süreçlerinden ibarettir (7-9). Bu süreçlerin doğru yönetilmesinden; başta hekimler olmak üzere, tüm sağlık

çalışanları, devlet, toplum, üniversiteler, ilaç endüstrisi, meslek örgütleri ve medya sorumludur (10).

İlaçların yararlı olabilmesinin temel koşulu; hastaların hekim ve eczacıların tavsiyeleri doğrultusunda, ilaçların dozuna ve kullanım süresine riayet ederek tedavi sürecine uyum sağlamalarıdır. Hastaların tedaviye uyumunu etkileyen faktörler; hastanın bilgi eksikliğine bağlı hatalı tutum ve davranışları, psikolojisi, tedaviye bakış açısı ve inancıdır. İyi bir tedavi planlanması yapabilmek için; hastaya vakit ayrılmalı, anamnez bilgilerinden yeterince yararlanılmalı ve hastanın eğitim seviyesi göz önünde bulundurularak reçete edilecek ilaçların olası yan etkileri ve dozunda kullanılmaması halinde karşılaşacağı problemlerden söz edilmelidir. Yaşlı veya kaygılı hastaların, okuma güçlüğü çekenlerin tedaviye uyum oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (11). Aydınlatılmış onam formları sayesinde tanı ve tedavileri hakkında yeterince bilgilendirilen hastaların, doktorlarına daha fazla güvendiği ve anlatılanları daha iyi kavradığı bildirilmiştir (12). Rasyonel ilaç kullanımının hasta güvenliğine etkisinin değerlendirildiği bir araştırmada, hekimlerin hasta güvenliğini ön planda tuttukları ve akılcı ilaç kullanım kuralları doğrultusunda reçete yazdıkları ifade edilmiştir. Hekimlerin ilaç reçete ederken sırasıyla; ilaçların etkinliği, yan etkileri, mesleki tecrübe ve deneyim, bilimsel araştırma ve makaleler, hastaların sosyal güvenceleri ve ilacın fiyatı gibi faktörleri dikkate aldıkları belirlenmiştir (4).

2. İlaçların Rasyonel Kullanılmaması, Neden ve Sonuçları:

İlaçların akılcı kullanılmamasının (yanlış reçete edilmesi, hatalı kullanılması ve aşırı tüketilmesinin) altında yatan sebeplerin başında sağlık çalışanlarının aşırı hasta yükü ve ilaçlar hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması gelmektedir. Hastalarına daha fazla zaman ayırabilen hekimlerin, daha az ilaç reçete ettikleri görülmüştür (13). Yapılan araştırma sonuçlarından yola çıkılarak, ilaç reçete etme konusunda karşılaşılan yanlışların %90'ından rasyonel ilaç kullanımı hususunda yeterli eğitimi almamış genç hekimler sorumlu tutulmuştur (14). Hekimlerin reçete yazarken bilgi kaynağı olarak daha çok bilimsel makalelerden yararlanmaları gerekirken sırasıyla internet, Vademekum veya ilaç firmalarının yayınladığı kaynaklardan (iyi reçete yazma kılavuzları) faydalandıkları görülmüştür (15, 16). Sağlık çalışanlarının ortak kullanabileceği, kolay ulaşılabilir, kapsamlı ve güncel bilgi kaynaklarına ihtiyaç söz konusudur. Rasyonel ilaç kullanımı hususunda yeterli bilgiyle donanmamış pratisyen hekimler, tedavi planlamasında yalnızca ilaç reçete

etmeye odaklanmakta, alternatif yöntemleri (diyet ve egzersiz önerilmesi vb.) fazla dikkate almamaktadır. Akılcı tedavi yaklaşımının önemli bir parçası olan ilaç dışı tedavi yöntemleri (12), bazı durumlarda tek başına bazen de ilaç tedavisiyle kombine kullanılabilmektedir (17). Genç hekimlerin bu konudaki farkındalığını, yapılacak hizmet içi eğitimlerle artırmak mümkündür (18).

Hükümetlerin hatalı ilaç politikaları, geniş imkanlar vadeden ilaç firmalarının promosyon çalışmaları ve satış temsilcileri aracılığıyla hekimler ve eczacılar üzerinde oluşturduğu aşırı baskı, olumsuz örnek teşkil eden meslektaşlar ve medyada yer alan taraflı haberler de hekimlerin ilaç yazma davranışlarını etkileyen faktörlerdir (19). Eğitim sürecinden istediğini alamayan hekim adaylarının mezuniyet sonrasında klinik tecrübesi daha fazla olan meslektaşlarını taklit ettikleri görülmüştür (14). İngiltere'de Tıp Fakültesi öğrencileri ve yeni mezunları üzerinde yapılan bir araştırmada, katılımcıların %74'ünün ilaçların etkili ve güvenli kullanımı konusunda verilen eğitimi yetersiz buldukları tespit edilmiştir (20). Mezuniyet öncesinde yeterli eğitimi almamış veya meslek yaşamı boyunca gelişmeleri yakından takip etmemiş hekimlerin, hatalı veya gereksiz ilaç yazma alışkanlıklarını terk etmeleri hiç de kolay değildir.

Bazı enfeksiyonlar üzerinde hiçbir yarar sağlamayacağı halde, gereksiz yere reçete edilen ilaçların önemli bir bölümünü antibiyotikler oluşturmaktadır (21, 22). Antibiyotik tüketiminin toplumların sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyiyle ters orantılı olduğu bildirilmiştir (23). Gereksiz antibiyotik kullanımını azaltan en önemli faktörün, toplumun eğitilmesi ve bilinçlendirmesi olduğu muhakkaktır (24). Koyuncuoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; dişlerindeki sorunlara bağlı ilaç tedavisi gören hastalarda antibiyotik kullanma oranının %56.8, analjezik kullanma oranının ise %40.5 olduğunu tespit edilmiştir (25). İlaçların aynı dozda tekrarlayan kullanımları sonucunda oluşturdukları etki azalmakta, aynı etkiyi elde edebilmek için daha yüksek dozda kullanılmaları gerekmektedir. Antibiyotiklerin hatalı kullanımına bağlı gerçekleşen ve ilaç direnci olarak tanımlanan bu durum, önemli bir halk sağlığı sorunudur (26, 27). İlaçlara karşı direnç kazanan bazı bakteriler, hastanede yatış süresinin uzamasına, hatta ölümlere neden olabilmektedir (28-30). Alınan tedbirler ve bazı kısıtlamalar sayesinde hem dünyada ve hem de ülkemizde belli bir aşama kaydedilmiş olsa da, antibiyotik direnci hala problem olmaya devam etmektedir.

Akılcı ilaç kullanımını negatif yönde etkileyen önemli sebeplerden biri de, hastalar tarafından talep edilen ilaçların reçete edilmesidir. Bireylerin yanlış inançlarından kaynaklanan haksız talepleri, olumsuz tutum ve davranışları

hekimlerin gereğinden fazla ilaç reçete etmesine yol açmaktadır. Oysa, hekimlerin ilaç seçimi konusunda bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra yönlendirmelerden uzak kalmaları da oldukça önemlidir (31). İlaçların yaşam kalitesine katkısı, ancak uygun sürede ve dozda kullanılmalarıyla mümkündür. Bununla birlikte, hastaların ilaç kullanımı konusunda sergiledikleri olumsuz davranışların başında; hekime danışmadan (başkalarının önerisiyle) ilaç kullanma alışkanlıkları, reçete edilmiş ilaçları zamanında almamaları, yazılan ilaçları uygun dozda ve sürede kullanmamaları (32), biriktirmeleri ve uygun koşullarda saklamamaları gelmektedir (33). Konuyla ilgili yapılan bir çalışma, hataların %57'sinin ihmalden %43'ünün ise yanlış uygulamalardan kaynaklandığı sonucunu ortaya koymuştur (34).

Ülkemizdeki eğitimsiz insanların önemli bir kısmı hastalandığında hekim tavsiyesi olmadan, daha önceki deneyimlerinden yola çıkarak veya arkadaş önerisiyle ilaç kullanabilmektedir (3). Hastaların ilaçlara rahat ulaşması da hekim tavsiyesi olmadan ilaç tüketmelerine yol açabilmektedir (35). Bu durum, sosyal güvenlik kurumları üzerindeki mali yükün artmasına neden olmaktadır (36). Yapılan araştırmalar, kadınların doktor tavsiyesi olmadan ilaç kullanmaya daha yatkın olduklarını göstermiştir (37). Kişilerin hekime danışmadan kendi kendine ilaç kullanması konusunda yapılmış geniş çaplı bir araştırmada; bu durumun gelişmekte olan ülkelerde oldukça yaygın olduğu belirtilmiş, bireylerin çevresindekilerin geçmiş tecrübelerinden faydalanarak ilaç kullandıkları ve kendi kendine ilaç kullanmada daha çok zaman ve maliyet faktörlerinin etkili olduğu vurgulanmıştır (38). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gelişmekte olan ülkelerde ilaçların yarısından fazlasının hatalı reçetelendiği veya satıldığı bilgisini paylaşmıştır (16).

Konya ilinde yapılan ve hastaların akılcı ilaç kullanımına yönelik davranışlarının değerlendirildiği bir çalışmada; katılımcıların %93.6'sının evde sakladıkları ilaçları kullandığı görülmüştür. Hastaların %77.3'ü hekime danışmadan, %66'sı çevresinin tavsiyesiyle ilaç kullandığını, %77.3'ü ilaçları zamanından önce kestiğini, %26.2'si ise hekiminden habersiz ilaç dozlarında değişiklik yaptığını belirtmiştir (31). Mersin ilinde yapılan benzer bir çalışmada; hastaların %15'inin evdeki mevcut ilaçları kullandığı tespit edilmiştir. %26'sı hekime danışmadan, %17'si akrabalarının tavsiyesiyle ilaç kullandığını ifade etmiş, %31.3'ünün ilaçları reçetesiz aldığı ve %43.7'sinin zamanından önce kullanmayı bıraktığı anlaşılmıştır (37).

Üniversite öğrencilerinin akılcı ilaç kullanma davranışlarını belirlemek amacıyla yapılan bir araştırmada, katılımcıların %35.4'ünün ilacı reçete ile

almadığı, %9.4'ünün ilacın reçetesini okumadığı, %18.2'sinin ilacını zamanında almadığı, %25.7'sinin ilacın dozunda değişiklik yaptığı ve %27'sinin tavsiye ile ilaç kullandığı belirlenmiştir (39). İzmir'de diş hekimliği hizmeti alan hastaların ilaç kullanma davranışını değerlendiren benzer bir çalışmanın sonucunda; katılımcıların sadece %59.9'unun verilen ilaçları düzenli kullandığı, %50.7'sinin doktora danışmadan, %16.2'sinin ise yakınlarının tavsiyesiyle ilaç kullandığı ifade edilmiştir (40).

Ankara ilinde yapılan ve hastaların akılcı ilaç kullanım bilgisi ve davranışının değerlendirildiği diğer bir çalışmada; katılımcıların %48'i hastalandıklarında hastaneye gittiklerini, %26.2'si sağlıkla ilgili problemlerinde hekim veya eczacıya danışmadan ilaç kullandıklarını, %75.9'u evinde ağrı kesici bulundurduğunu, %39.7'si tedavi sonrası kalan ilaçları sakladığını belirtmiş, sadece %66.5'i ilaçlarını hekiminin tavsiye ettiği süreye ve doza uygun kullandığını ifade etmiştir (3).

İlaçların gerektiği şekilde kullanılmamasının doğuracağı problemlerin başında tedavinin başarısız olması, hastalıkların uzaması ya da tekrarlaması gelmektedir (41, 42). Bununla birlikte; ilaçlara karşı yan etki veya direnç gelişmesi, ilaç bağımlılığında artış, diğer ilaçlarla olumsuz etkileşim, kaynak israfı ve buna bağlı sağlık sistemine güvenin sarsılması söz konusu olabilmektedir (43-45). Tüm bu veriler ışığında, gerek toplumun ve gerekse sağlık çalışanlarının akılcı ilaç kullanımı hususunda bilinçlendirilmesinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır (46).

Sağlık alanında öğrenim gören üniversite öğrencileri, akılcı ilaç politikalarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Tıp eğitiminde ve ilaç piyasasında yaşanan hızlı değişimler göz önüne alındığında, rasyonel ilaç kullanımının sadece okullarda öğretilmesinin yeterli olmadığı, eksikliklerin meslek yaşamı boyunca tekrarlanacak hizmet içi eğitimlerle tamamlanmasının zorunlu olduğu görülmektedir. Mezuniyet öncesi ve sonrası akılcı ilaç kullanım eğitimleriyle, geleceğin hekimlerine doğru tutum ve davranışların kazandırılması mümkündür (47).

Rasyonel ilaç kullanımının yaygınlaştırılması hususunda, DSÖ'nün farklı önerileri mevcuttur. Bunlardan en önemlileri; ulusal ilaç politikalarının DSÖ'nün temel ilaç politikasıyla (WHO–Drug Action Program) uyumlu olması (46), öğrencilerin akılcı ilaç kullanımı konusunda teorik derslerden ziyade ilaçların etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet açısından değerlendirildiği ve reçete edildiği yazılı senaryolara dayalı bir eğitim modeline yönlendirilmesi, halkın ilaçlar hakkında doğru bilgilendirilmesi ve ilaçların sürekli temini için gerekli

yasal düzenlemelerin yapılmasıdır (35). Yapılan araştırmalarda; hekimlerin ilaç reçete ederken genellikle ilk üç kriteri dikkate aldıkları, ancak maliyet konusuna gereken önemi göstermedikleri tespit edilmiştir (48-50).

Sağlık eğitimi müfredatlarında ilaçların kullanım alanı ve yan etkisi üzerine yoğunlaşan "ilaç merkezli farmakoloji eğitimi" yerine, tarafsız bilgiye yer veren ve teşhisten ilaca giden "probleme dayalı akılcı farmakoterapi eğitimine" ağırlık verilmesiyle, yaşanabilecek sorunların önüne geçilmesi mümkündür (51, 52). Özellikle uzmanlık eğitimi sürecinde; akılcı ilaç kullanımının ve farmakovijilansın önemine, reçete yazarken dikkat edilecek hususlara, advers etki bildiriminin hangi durumlarda ve nasıl yapılacağına dair bilgilere yer verilmesi ve bu eğitimlerin sertifika programlarıyla pekiştirilmesi gerekmektedir.

Akılcı farmakoterapi yaklaşımı sayesinde; hekimler vermek istedikleri bilgiyi aksatmadan anlatma fırsatını bulurken, hastaların verilen bilgileri doğru anlama ve akılda tutma konusundaki yükü de hafiflemektedir (53). Bu tür eğitimlerin, hekimlerin doğru reçete yazma ve hastalarla iyi iletişim kurma kabiliyetini artırdığı ifade edilmektedir (54, 55). Yapılan çalışmalarda, akılcı farmakoterapi eğitimi almış hekim adaylarının bundan yoksun pratisyen hekimlere oranla daha başarılı oldukları vurgulanmıştır (48). Konuyla ilgili bir araştırmanın sonucunda, antibiyotiklerin akılcı kullanımları konusunda eğitim almış diş hekimlerinin yeteneklerinde artış görülmüştür (56).

Yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, sağlık çalışanlarının ilaç reçete etme konusunda daha rasyonel davranmalarını zorunlu kılmaktadır. İlaçlardan beklenen faydaların temin edilebilmesi için; akılcı ilaç kullanım bilincinin topluma aşılanması, eğitim olanaklarının yaygınlaştırılarak sürekli kılınması, kazanılan tutum ve davranışların korunarak gerekli politikalarla desteklenmesi gerekmektedir (42). Son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde rasyonel ilaç kullanımının tıbbi, hukuki ve sosyo-ekonomik sonuçları göz önünde bulundurularak farklı yaklaşımlar sergilenmeye başlamış (57) ve bu sayede ilaç harcamaları kontrol altına alınmaya çalışılmıştır (46).

3. Sonuç

İnsanların rasyonel ilaç kullanımını davranış şekline dönüştürebilmeleri, yeterli düzeyde bilgiye ve beceriye sahip olmalarını gerektirir. Günümüzde, akılcı ilaç kullanımı konusunda önemli mesafe alınmış olsa da, gerek hastaların ve gerekse onların bakımını üstlenen yakınlarının ciddi bilgi eksikliklerinden kaynaklanan sorunlar devam etmektedir. Bu eksikliklerin giderilmesinin yolu,

tedavinin planlama sürecini anlayabilecekleri şekilde bilgilendirilmelerinden geçmektedir (58, 59) Akılcı ilaç kullanım ilkeleri hakkında hazırlanacak kitap, broşür veya kamu spotlarının internet ortamında paylaşılmasıyla, hedef kitlelerin gerekli bilgilere daha kolay ulaşmaları mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Özyiğit F, Arıkan I. Kütahya ilinde üniversite öğrencilerinin akılcı ilaç kullanımı hakkında bilgi, tutum ve davranışları. Bozok Tıp Dergisi 2015; 5(1): 47-52.

2. Saygılı M, Özer Ö. Hekimlerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2015; 18(1): 35-47.

3. Barutçu İA, Tengilimoğlu D, Naldöken Ü. Vatandaşların akılcı ilaç kullanımı, bilgi ve tutum değerlendirmesi: Ankara ili metropol ilçeler örneği. Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2017; 19(3): 1062-78.

4. Özata M, Aslan Ş, Mete M. Rasyonel ilaç kullanımının hasta güvenliğine etkileri: Hekimlerin rasyonel ilaç kullanımına etki eden faktörlerin belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi 2008; (20): 529-543.

5. Akici A, Basaran NF. University students' attitudes concerning otc drug use; Survey from Istanbul. ARPN Journal of Science and Technology 2013; 3(3): 309-15.

6. Ulusoy HB, Sumak T, Sahin S, Gultekin H. The impact of a "Groningen Model" of pharmacotherapy training for general practitioners in Kayseri. Erciyes Medical Journal 2011; 33: 309-16.

7. Ambwani S, Mathur AK. Chapter-2: Rational Drug Use. Health Administrator 2006; 19(1): 5-7.

8. Köse E, et al. Sakarya'nın Taraklı ilçesindeki erişkinlerde akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bazı bilgi ve tutumlarının incelenmesi. Sakarya Tıp Dergisi 2018; 8(1): 80-9.

9. Şahingöz M, Balcı E. Hemşirelerin akılcı ilaç kullanımı, TAF Preventive Medicine Bulletin 2013; 12(1): 57-64.

10. Toklu ZH, Dülger GA. Akılcı ilaç kullanımı eğitimi. Sentez Dergisi 2010; 6: 16-7.

11. Vançelik S, Çalıkoğlu O, Güraksın A, Beyhun E. Pratisyen hekimlerin reçete yazımını şekillendiren faktörler ve akılcı ilaç kullanım kriterlerini önemseme durumları. AÜTD, 2006, 38: 7-12.

12. Özlü K, Kılıç Z, Yayla A. Cerrahi aydınlatılmış onam hakkında hastanın bilgi düzeyinin incelenmesi. HSP 2015; 2(3): 318-28.

13. Serçe Ö, Bakır M. Poliklinik başvurularında fizik muayene süresini uzun tutmak antibiyotik reçete edilmesini azaltıyor. Bursa Uludağ J Cur Pediatrics 2013; 11(2): 45-50.

14. Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, Edejer T. The world medicines situation 2011. Medicine expenditures. Third edition. World Health Organization, Geneva 2011.

15. Akıcı A, Kalaça S, Uğurlu M. Pratisyen hekimlerin yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Geriatri Dergisi. 2001; 4: 100-5.

16. Pirinçci E, Bozan T. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin akılcı ilaç kullanım durumları. Fırat Tıp Dergisi 2016; 21(3): 129-36.

17. Akıcı A, Uğurlu MÜ, Gönüllü N, Oktay Ş. Kalaça S. Pratisyen hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2002; 11: 253-7.

18. Basaran NF, Akici A. Aspects of physicians' attitudes towards the rational use of drugs at a training and research hospital: a survey study. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:1581-7.

19. Chauhan I, Yasir M, Kumari M, Verma M. The Pursuit of Rational Drug Use: Understanding Factors and Interventions. Pharmaspire 2018; 10(2): 48-54.

20. Heaton A, Webb DJ, Maxwell SR. Undergraduate preparation for prescribing: the views of 2413 UK medical students and recent graduates. British Journal of Clinical Pharmacology 2008; 66: 128-34.

21. Tanwir F, Marrone G, Tariq A, Lundborg CS. Diagnosis and prescribing pattern of antibiotics and painkillers among dentists. Oral Health Prev Dent 2015; 13: 75-83.

22. Jayadev M, Karunakar P, Vishwanath B, Chinmayi SS, Siddhartha P, Chaitanya B. Knowledge and pattern of antibiotic and non narcotic analgesic prescription for pulpal and periapical pathologies- A survey among dentists. J Clin Diagn Res 2014; 8: 10-4.

23. Jensen JN, Bjerrum L, Boel J, Jarløv JO, Arpi M. Parents' socioeconomic factors related to high antibiotic prescribing in primary health care among children aged 0–6 years in the Capital Region of Denmark. Scand J Prim Health Care 2016; 34(3): 274-81.

24. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, Watier L, Guillemot D. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002–2007. PLoS 2009; 6(6): 981-9.

25. Koyuncuoğlu CZ, Kırmızı Nİ, Ceylan İ, Akıcı A. Diş hekimliği kliniklerine başvuru öncesinde hastaların ilaç kullanımı ile ilgili tutumlarının araştırılması. Marmara Pharmaceutical Journal 2017; 21(1): 165-76.

26. Aydın M, Koyuncuoğlu CZ, Kılboz MM, Akıcı A. Diş hekimliğinde akılcı antibiyotik kullanımı. Turkiye Klinikleri J Pharmacol 2017; 23: 33-47.

27. Araghi S, Sharifi R, Ahmadi G, Esfehani M, Rezaei F. The study of prescribing errors among general dentists. Glob J Health Sci 2016; 8: 32-43.40.

28. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12: 186-92.

29. Kaptan RF, Haznedaroglu F, Basturk FB, Kayahan MB. Treatment approaches and antibiotic use for emergency dental treatment in Turkey. Ther Clin Risk Manag 2013; 9: 443-9.

30. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: How justified are we. Int Dent J 2015; 65: 4-10.

31. Ekenler Ş, Koçoğlu D. Bireylerin akılcı ilaç kullanımıyla ilgili bilgi ve uygulamaları. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2016; 3(3): 44-55.

32. Karki AJ, Holyfield G, Thomas D. Dental prescribing in Wales and associated public health issues. Br Dent J 2010; 210: 21.

33. Uzun Ş, Arslan F. İlaç uygulama hataları. Türkiye Klinikleri 2008; 28: 217-22.

34. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. Lancet 2002; 359(9315): 1373-8.

35. Aydın B, Gelal A. Akılcı ilaç kullanımı: yaygınlaştırılması ve tıp eğitiminin rolü. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak Derg 2012; 26(1): 57- 63.

36. Bahce A, Utku S, Atay CE. Akılcı ilaç kullanımı ve reçetelerde eşdeğer ilaç fiyat analizi. Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi Kongre Kitabı 2015; 380-384.

37. Yapıcı G, Balıkçı S, Uğur Ö. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranların ilaç kullanımı konusundaki tutum ve davranışları. Dicle Med J 2011; 38(4): 458-65.

38. Parulekar M, Mekoth N, Ramesh CM, Parulekar A. Self-medication in Developing Countries a Systematic Review. Journal of Pharmaceutical Technology Research and Management 2016; 4(2): 103-27.

39. Kaya H, Turan N, Keskin Ö, Tencere Z, Uzun E, Demir G, Yılmaz T. Üniversite öğrencilerinin akılcı ilaç kullanma davranışları. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2015; 18: 35-42.

40. Yılmaz M, Kırbıyıkoğlu Fİ, Ariç Z, Kurşun B. Bir diş hekimliği fakültesi hastanesi'ne başvuran bireylerin akılcı ilaç kullanımlarının belirlenmesi. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2014; 2(1): 39-47.

41. Gündoğar HS, Kartal SE. Üniversite öğrencilerinin akılcı ilaç kullanımı hakkındaki görüşleri. Bartın Üniversitesi Eğitim Araştırmaları Dergisi 2017; 1(1): 25-34.

42. Uğrak U, Teke A, Cihangiroğlu N, Uzuntarla Y. Kardiyoloji kliniğinde yatan hastaların akılcı ilaç kullanımı konusundaki tutumları. TAF Preventive Medicine Bulletin 2015; 14(2): 137-44.

43. Afriyie DK, Tetteh R. A Description of the Pattern of Rational Drug Use in Ghana Police Hospital. International Journal of Pharmacy and Pharmacology 2014; 3(1): 143-8.

44. Altındiş S. Akılcı ilaç kullanımına sistematik bir bakış. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research 2017; 1(2): 34-8.

45. Kar S, Pradhan H, Mohanta G. Concept of essential medicines and rational use in public health. Indian Journal Community Medicine 2010; 35(1): 10-13.

46. Sürmelioğlu N, Kıroğlu O, Erdoğdu T, Karataş Y. Akılcı olmayan ilaç kullanımını önlemeye yönelik tedbirler. Çukurova Üniversitesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2015; 24(4): 452-62.

47. Sontakke SD, Budania RJ, Paranjape SG. Evaluation of knowledge, attitude and behavior about rational use of medicines in second year medical students. Int J Basic Clin Pharmacol 2013; 2(5): 617-21.

48. Akici A, et al. Comparison of rational pharmacotherapy decision-making competence of general practitioners with intern doctors. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 75-82.

49. Akici A, Gören MZ, Aypak C, Terzioglu B, Oktay S. Prescription audit adjunct to rational pharmacotherapy education improves prescribing skills of medical students. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 643-50.

50. Akici A, Kalaça S, Ugurlu MU, Karaalp A, Cali S, Oktay S. Impact of a short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners. Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 310-21.

51. Akıcı A, Gelal A, Erenmemişoğlu A, Melli M, Babaoğlu M, Oktay Ş. Akılcı ilaç kullanımı eğitimi uygulama sürecinde Türkiye'deki tıp fakültelerinde farmakoloji anabilim dallarının durumunun incelenmesi. Tıp Eğitimi Dünyası 2011; 29: 11-20.

52. Akici A, Oktay Ş. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. Curr Drug Safety 2007; 2: 65-9.

53. Arslan LS, Semin S. Attitudes and practices of primary healthcare center patients about drug use in Turkey. Patient Educ Couns 2006; 62: 250-9.

54. Jain S, et al. A systematic review of prescription pattern monitoring studies and their effectiveness in promoting rational use of medicines. Perspect Clin Res 2015; 6: 86-90.

55. Ross S1, Loke YK. Do educational interventions improve prescribing by medical students and junior doctors? A systematic review. Br J Clin Pharmacol 2009; 67: 662-70.

56. Öcek Z, et al. Development of a rational antibiotic usage course for dentists. European Journal of Dental Education 2008; 12: 41-7.

57. Şantaş F, Demirgil B. Akılcı ilaç kullanımına ilişkin bir araştırma. JOBS 2017; 5(1): 35-48.)

58. Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Toklu HZ, Iskender E, Oktay S. Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13: 871-6.

59. Basaran NF, Akici A. Patients' experience and perspectives on the rational use of drugs in Turkey: a survey study. Patient Prefer Adherence 2012; 6: 719-24.

ISBN 978-2-38236-650-9
9 782382 366509
LIVRE DE LYON

livredelyon.com
livredelyon
livredelyon
livredelyon