

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA
AKADEMİK ÇALIŞMALAR -IV

2023/4

Editör: Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

ARTİKEL AKADEMİ: 295

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - IV

Editör: Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

ISBN 978-625-8088-85-4

Birinci Basım: Eylül - 2023

Ofset Hazırlık: Artikel Akademi

Baskı ve Cilt: Net Kırtasiye Tanıtım ve Matbaa San. Tic. Ltd. Şti.

Gümüşsuyu, İnönü Caddesi & Beytül Malcı Sokak 23/A,

34427 Beyoğlu/İstanbul

Matbaa Sertifika No: 47334

Artikel Akademi bir Karadeniz Kitap Ltd. Şti. markasıdır.

©Karadeniz Kitap - 2023

Akademik etik kurallara

bağlı kalınarak yapılacak olan alıntılar ve tanıtım amacıyla yapılacak olan kısa alıntılar dışında, yazılı izni alınmadan, tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla, basımı, yayımı, kopyalanması, çoğaltımı veya dağıtımı yapılamaz.

KARADENİZ KİTAP LTD. ŞTİ.

Koşuyolu Mah. Mehmet Akfan Sok. No:67/3 Kadıköy-İstanbul

Tel: 0 216 428 06 54 // 0530 076 94 90

Yayıncı Sertifika No: 19708

mail: info@artikelakademi.com

www.artikelakademi.com

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR -IV

2023/4

Editör: Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

YAZARLAR

Abdulkadir ÜNSAL

Bedriye Feyza KURT

Ali Osman UYMAZ

Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA

Emrah TÜRK

Fatih Furkan KÖSE

Gökhan Kürşat KARA

Gülfem Ezgi ÖZALTIN

Hakan SELÇUK

Hamide Betül GERİK ÇELEBİ

Havva ADLI

Hilal ZENGİN

Hüseyin BATMAN

Hüseyin BEKMEZ

İbrahim GECİLİ

Mehmet Meriç ERSÖZ

Merve DEMIRELLER

Muhammed Emin KALENDER

Murat ARI

Oya GÜVEN

Recai ACİ

Selim TETİK

Semin TURHAN

artikol
akademi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	7
1. BÖLÜM	
ONKOLOJİK ACİLLER	9
- Abdulkadir ÜNSAL	
2. BÖLÜM	
EKO TURİZM PERSPEKTİFİNDEN SAĞLIK TURİZMİ	21
- Emrah TÜRK & Ali Osman UYMAZ	
3. BÖLÜM	
KONJENİTAL SKOLYOZ	43
- Gökhan Kürşat KARAS	
4. BÖLÜM	
PERİFERİK VESTİBÜLER BOZUKLUKLARDA	
DEĞERLENDİRMEYÖNTEMLERİ	61
- Gülfem Ezgi ÖZALTIN & Havva ADL&Dilan DEMİRTAŞ KARA OBA	
5. BÖLÜM	
ERKEK İNFERTİLİTESİNE GENETİK YAKLAŞIM	71
- Hamide Betül GERİK ÇELEBİ	
6. BÖLÜM	
SİĞİRLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	83
- Hilal ZENGİN	
7. BÖLÜM	
TÜRKİYE'DE YAŞLI İNTİHARLARI ve SOSYAL HİZMET	95
- Hüseyin BATMAN	

8. BÖLÜM

TDP-43 YAYILIMI VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR117

- İbrahim GECİLİ & Hüseyin BEKMEZ

9. BÖLÜM

AKUT PERİODONTAL HASTALIKLAR.....125

Mehmet Meriç ERSÖZ

10. BÖLÜM

KEMİK GREFTLEME PROSEDÜRLERİNDE

KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ133

- Muhammed Emin KALENDER & Fatma UÇAN YARKAÇ & Osman BABAYİĞİT
& Zeynep TAŞTAN EROĞLU & Dilek ÖZKAN ŞEN

11. BÖLÜM

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ

PNOMONİ BULGULARININ İNCELENMESİ167

- Oya GÜVEN & Hakan SELÇUK & Selim TETİK &
Merve DEMIRELLER & Bedriye Feyza KURT & Fatih Furkan KÖSE

12. BÖLÜM

SİRKADİYEN RİTİM VE BAĞIRSAK MİKROBİYOMU183

- Recai ACİ

13. BÖLÜM

TIBBİ LABORATUVARLARDA MEYDANA GELEN

PRE -ANALİTİK HATALAR.....199

- Recai ACİ & Murat ARI

14. BÖLÜM

ANESTEZİDE İLAÇ GELİŞTİRME:

TARİHSEL VE ÇAĞDAŞ YAKLAŞIMLAR213

- Semin TURHAN

ÖNSÖZ

Bu kitap, çeşitli tıp ve sağlık alanındaki araştırmaları, tanı ve tedavi ile ilgili konuları içeren bölümlerden oluşmaktadır.

İlk bölümde onkolojik acillerin hızlı ve etkili bir şekilde yönetimi ele alınmıştır. İkinci bölümde skolyozun teşhisi ve tedavi konuları incelenmektedir. Dördüncü bölümde, periferik vestibüler zayıflıkların değerlendirilmesinin yöntemleri ele alınmaktadır. Erkek kısırlığı, beşinci bölümdeki genetik bir perspektiften ele alınmaktadır. Erkeklerde üreme sorunlarına yol açan genetik faktörler incelenip ve tartışılmaktadır. Altıncı bölümde, sığırlardaki antibiyotiklerin etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Veteriner hekimliği alanında birçok tartışmaya neden olan bu konu, hayvancılığın geleceği açısından önemlidir.

Yedinci bölüm, Türkiye’de yaşlı intiharlarını ve sosyal hizmetin rolünü inceler. Yaşlı bireylerin intihar vakalarının nedenleri ve bu sorunu ele almak için sosyal hizmetin nasıl kullanılabileceği tartışılmaktadır. Sekizinci bölümde, TDP-43 proteininin yayılması ve nörodejeneratif iletim arasındaki ilişki incelenmektedir.

Akut periodontal hastalık, dokuzuncu bölüm ele alınır. Diş eti hastalıklarının akut formları hızlı müdahale gerektirebilir ve bu bölüm, bulaşma yönetimi konusunu incelemektedir.

Onuncu bölüm, kemik greftlemenin kompozisyonları ve yönetimini ele almaktadır. Kemik greftleri sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir.

Acil serviste COVID-19 hastalarının pnömoni belirtileri ve gereklilikleri üzerine bir çalışma onbirinci bölümde yer almaktadır. COVID-19 pandemisinin etkileri hala devam ederken bu bilgiler çok önemlidir.

Sirkadiyen ritim ve çıkış mikrobiyomu, onikinci bölümde ele alınmaktadır. Onüçüncü bölümdeki tıbbi laboratuvarlarda ortaya çıkan analiz öncesi hatalar incelenmektedir. Laboratuvar testlerinin güvenilir sonuç vermesi kritik önem taşımaktadır.

Son bölümde, anestezi ilaçları geliştirme ve tarihçesi ele alınmaktadır. Anestezi, modern tıbbın temel taşlarından biridir.

Sağlık ve tıptaki önemli gelişmelere değinilen *Sağlık Alanında Akademik Çalışmalar - IV(2023/4)* adlı bu kitapta yer alan bölümler, uluslararası bir yayınevi olan *Artikel Akademi*'ye sunulan çalışmalar arasından bilim ve yayın kurulu tarafından seçilerek ve hakem değlendirmesine tabi tutularak yayınlanmıştır.

Bu kitabın içeriğine katkı sunan tüm yazarlara teşekkür eder, alanda çalışan akademisyen ve araştırmacılara yeni perspektifler kazandırmasını, ilham ve yardımcı olmasını dilerim...

- Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

1. BÖLÜM

ONKOLOJİK ACİLLER

Dr. Abdulkadir ÜNSAL

Ankara Şehir Hastanesi

Cerrahi Onkoloji Kliniği

akadirunsal@hotmail.com

ORCID NO: 0000-0002-7989-4232

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332772>

1. GİRİŞ

1.1. Onkolojik Acil Durumların Tanımı ve Önemi

Onkolojik acil durumlar, kanser hastalarında ortaya çıkan ani veya hızla kötüleşen sağlık koşulları veya komplikasyonları ifade eder (Das, 2015). Bu acil durumlar genellikle kanser tümörlerinin hızlı büyümesi, bölgesel komplikasyonlar veya kanserle ilgili diğer akut sorunlarla ilişkilidir. Temelde, onkolojik acil durumlar, hastaların mevcut tedavi planlarının dışında beklenmedik şekilde ortaya çıkan ve acil tıbbi müdahale gerektiren durumları ifade eder (Halfdanarson, 2006).

Bu akut durumlar, hastaların sağlığına ciddi bir tehdit oluşturabilir ve hızlı ve etkili müdahale gerektirir. Örneğin, tümörlerin hızla genişlemesi organ işlevselliğini tehlikeye atabilir, kanamaya veya bağırsak tıkanıklığına neden olabilir. Bu nedenle, onkolojik acil durumların hızlı ve etkili bir şekilde ele alınması büyük önem taşır.

Ayrıca, onkolojik acil durumlar hastaların tedavi planlarını etkileyebilir. Kanser hastaları genellikle koşullarına özel olarak dikkatle hazırlanan uzun sü-

reli tedavilere tabi tutulurlar. Bununla birlikte, acil durumların aniden ortaya çıkması tedavi planlarını beklenmedik şekilde bozabilir. Sonuç olarak, tedavi stratejileri hasta hemen ihtiyaçlarına uygun olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Onkolojik acil durumların yönetimi genellikle çeşitli tıbbi disiplinler arasındaki işbirliğini gerektirir. Genel cerrahlar, radyasyon onkologları, tıbbi onkologlar ve diğer sağlık profesyonelleri, hastaların en iyi şekilde yönetilmesini sağlamak için işbirliği yapmalıdır. Bu çok disiplinli yaklaşım, tüm hasta ihtiyaçlarını kapsamlı bir şekilde ele almayı ve en iyi sonuçları elde etmeyi amaçlar (Jafari ve ark,2020).

Sonuç olarak, onkolojik acil durumlar, beklenmeyen durumların ve acil ihtiyaçların kanser hastalarının tedavi ve yönetim süreçlerinde nasıl ele alındığı belirlemede kritik bir rol oynar. Bu akut durumların etkilerine ve yönetimine odaklanmak, hastaların sağlık durumlarını daha iyi anlama ve onlara en iyi destek sağlama açısından kritik bir adımdır.

1.2. Onkolojik Acil Durumların Sınıflandırılması

Onkolojik acil durumların sınıflandırılması, kanser hastalarında ortaya çıkan akut tıbbi durumların sistematik bir şekilde kategorize edilmesini ifade eder (Walji ve ark,2008). Bu acil durumlar, tümör büyümesi, organ işlev bozukluğu ve fizyolojik dengesizlikler arasındaki karmaşık etkileşim sonucu ortaya çıkar. Bu acil durumları sınıflandırmak, sağlık profesyonellerine kritik sorunları hızla tanımlama ve ele alma, hasta sonuçlarını optimize etme ve her acil durumun özgün doğasına uygun müdahaleler yapma konusunda yardımcı olur.

1.3. Bağırsak Tıkanıklığı ve Kapatılması:

Bu sınıflandırma, doğrudan tümörden kaynaklanan komplikasyonları kapsar. Bu komplikasyonlar, tümörün hayati yapılar üzerinde mekanik baskı yapması veya komşu organların perforasyonuna neden olması durumlarını içerebilir. Tümörden kaynaklanan komplikasyonlar, ağrı, kanama veya organ işlev bozukluğu gibi akut semptomlara neden olabilir. Bu komplikasyonların sınıflandırılması, basıyı hafifletmek, kanamayı kontrol etmek veya gerekli cerrahi müdahaleleri yapmak için hızlı önlemlerin uygulanmasına olanak tanır (Walji ve ark,2008).

1.4. Tümör Perforasyonları ve Akut Karın:

Bu sınıflandırma, tümörlerin doğrudan veya dolaylı olarak komşu dokuları ve organları etkileyerek perforasyonlara neden olduğu durumları içerir. Bu tür durumlar acil cerrahi müdahale gerektirebilir ve peritonit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Onkolojik nedenli akut karın vakaları, hızlı teşhis ve etkili tedavi gerektiren kritik durumlar olarak karşımıza çıkar.

1.5. Kanama ve Onkolojiye Bağlı Kanama:

Bu kategori, kanser hastalarında meydana gelen kanama olaylarını içerir. Kanama, tümörün vasküler yapılar veya trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisi sonucunda meydana gelebilir. Bu tür kanama, iç kanama veya deri altı kanama gibi çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Kanamanın nedeni ve kaynağının doğru bir şekilde belirlenmesi, etkili tedavi stratejilerinin tasarlanmasında hayati öneme sahiptir.

1.6. Tümörle İlişkili Akut Sıkışma Sendromları:

Bu sınıflandırma, tümörlerin çevreleyen anatomik yapılar üzerinde baskı veya sıkışma uyguladığı durumları içerir. Bu durumlar, acil tıbbi müdahale gerektiren durumları içerebilir, örneğin omurilik sıkışması veya büyük damarların sıkışması gibi. Erken teşhis ve uygun tedavi, hasta yaşam kalitesini artırmak ve ciddi sonuçları hafifletmek için büyük öneme sahiptir (Bosscher ve ark,2014).

2. ONKOLOJİK ACİL DURUMLARIN PATOFİZYOLOJİSİ

2.1. Tümör Baskısının Etkileri ve Klinik Sonuçları:

Onkolojik acil durumların patofizyolojisinin anlaşılması, tümörlerin çevreleyen dokular ve organlar üzerindeki baskının etkilerine dalmayı içerir. Tümörler, düzenlenmemiş büyümeleri nedeniyle komşu yapılar üzerinde baskı uygulayabilir ve böylece kan akışı bozulabilir, organ işlev bozukluğu oluşabilir ve fizyolojik denge değişebilir. Bu baskıya dayalı bozukluklar, ağrı, değişmiş organ işlevi ve hatta organ yetmezliği gibi klinik belirtilere yol açabilir. Bu etkileri yönlendiren temel mekanizmaları anlayarak, sağlık profesyonelleri tümör bas-

kısının etkisini azaltmak ve hastanın iyilik halini korumak için müdahaleleri özelleştirebilir.

2.2. Tümörlerin Damar Yapıları Üzerindeki Etkisi ve Kanama Riski:

Tümörler ve damar yapıları arasındaki etkileşim, onkolojik acil durumların kritik bir yönünü oluşturur. Tümörler, invaziv doğaları veya damar bütünlüğü üzerindeki etkileri yoluyla hastaları kanama riski yüksek hale getirebilir. Bu, tümörler tarafından doğrudan kan damarlarının istilası veya damar kırılma-ğının indüklenmesi nedeniyle olabilir. Tümörler ve kan damarları arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak, klinisyenlere potansiyel kanama komplikasyonlarını öngörmelerine, önleyici önlemler uygulamalarına ve hızla hemorajik olaylara yanıt vermelerine olanak tanır.

2.3. Akut Karın Sendromunun Temel Mekanizmaları:

Onkolojik acil durumlarda akut karın sendromunun temel patofizyolojik karmaşıklıkları kapsamlı bir şekilde araştırmayı gerektirir. Bu sendrom, genellikle tümör komplikasyonlarıyla ilişkilendirilir ve tümör perforasyonu, damar kompromisi nedeniyle iskemi veya tümör nekrozu kaynaklı iltihaplanma gibi çeşitli mekanizmalar sonucu oluşabilir. Akut karın sendromuna katkıda bulunan çok yözlü mekanizmaları anlamak, hızlı teşhis ve hedefe yönelik yönetim açısından kilit rol oynar. Temel tetikleyicileri ayırt ederek, sağlık sağlayıcıları sendromun ciddiyetini hafifletmek ve hasta sonuçlarını artırmak için zamanında müdahalelerde bulunabilirler. Özünde, onkolojik acil durumların patofizyolojisinin anlaşılması, etkilerini çevreleyen yapılar, damar bütünlüğü ve karın dinamikleri üzerinde nasıl uyguladıklarını çözerek sağlık profesyonellerini bu akut ve karmaşık klinik senaryoların bağlamında tanılamak, teşhis koymak ve müdahale etmek için daha iyi donatır (Vijayakumar ve ark,2017).

3. TEŞHİS VE DEĞERLENDİRME

3.1. İmaj Tekniklerinin Rolü (BT, MR, Ultrason):

Onkolojik acil durumların alanında doğru teşhis, ileri görüntüleme yöntemlerine yoğun bir şekilde dayanır. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ve ultrason, anatomik yapıları görselleştirmede, tümör konumunu belirlemede ve potansiyel komplikasyonları tanımlamada vazgeçilmez roller oynar. BT taramaları detaylı kesitsel görüntüler sunar, MRI yüksek çözünürlüklü yumuşak doku görselleştirmesi sağlar ve ultrason organ dinamiklerinin gerçek zamanlı değerlendirmesine imkan tanır. Bu görüntüleme tekniklerinin yeteneklerini kullanarak, sağlık uzmanları anormallikleri hızlı bir şekilde tanımlayabilir, tümörle ilişkili sorunların yaygınlığını değerlendirebilir ve bilinçli karar vermeyi kolaylaştırabilirler.

3.2. Biyopsi ve Patolojik Değerlendirme:

Onkolojik acilleri teşhis etmede biyopsi ve sonraki patolojik değerlendirmenin kritik rolü göz ardı edilemez. Biyopsiler, doku örneklerinin mikroskopik incelemesi için alınmasını içeren işlemler, tümörlerin histolojik özellikleri, hücre morfoloji ve genetik değişiklikleri konusunda değerli içgörüler sunar. Patolojik değerlendirme sadece malignitenin varlığını onaylamakla kalmaz, aynı zamanda tümör alt tipini, derecesini ve potansiyel terapötik hedefleri belirleyerek tedavi kararlarını yönlendirir. Biyopsi bulgularını klinik sunumla entegre etmek, klinisyenlere her hastanın benzersiz tümör profiline hassas bir şekilde müdahale etmeleri için olanak tanır.

3.3. Laboratuvar Testleri ve Tümör Belirteçleri:

Laboratuvar testleri ve tümör belirteçleri, onkolojik acil durumlar bağlamında temel teşhis araçlarını temsil eder. Bu testler, tam kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve belirli tümörle ilişkili biyobelirteçleri içeren geniş bir yelpazeyi kapsar. CA-125, PSA veya CEA gibi belirli biyobelirteçlerin yükselmiş seviyeleri, tümör etkinliği, büyüme ve tedaviye yanıt hakkında değerli ipuçları sunabilir. Laboratuvar bulgularını klinik bilgi ve görüntüleme sonuçlarıyla entegre etmek, hastanın durumunun kapsamlı bir

anlayışını sağlayarak zamanında teşhis, tedavi planlaması ve terapötik etkinliğin izlenmesine yardımcı olur.

4. ONKOLOJİK ACİL DURUMLARIN TEDAVİSİ

4.1. Acil Cerrahi Müdahaleler; Göstergeler ve Yaklaşımlar:

Acil cerrahi müdahaleler, onkolojik acil durumların tedavisinde temel bir rol oynar. Cerrahi müdahale için uygun göstergeleri belirlemek ve optimal yaklaşımı seçmek, sağlık sağlayıcılarının karşılaştığı önemli kararlardır. Hızla büyüyen tümörler, ciddi komplikasyonlar veya yaşamı tehdit eden durumlar zamanında cerrahi müdahale gerektirir. Bu prosedürler, tümör rezeksiyonları, organ koruyucu cerrahiler veya tümör büyümesine bağlı olarak baskıyı hafifletmek için yapılan müdahaleleri içerebilir. Karar verme süreci, organ fonksiyonunu koruma, hasta güvenliğini sağlama ve temel acil durumu etkili bir şekilde ele alma arasında ince bir dengeyi içerir. Tümör Perforasyonlarının Onarımı ve Temizlenmesi: Tümör perforasyonlarının onarımı ve temizlenmesi, onkolojik acil durumların yönetiminin kritik yönlerini oluşturur (Walji ve ark,2008). Perforasyonlar, tümörle ilişkili komplikasyonlardan kaynaklanabilir ve maddelerin periton boşluğuna veya diğer anatomik alanlara sızmasına yol açabilir. Hemen cerrahi onarım veya temizleme, anatomik bütünlüğü yeniden sağlamayı, peritonit veya abse oluşumu gibi daha fazla komplikasyonu önlemeyi ve sistemik etkileri hafifletmeyi amaçlar. Onkolojik cerrahi uzmanlığını ve yara yönetimi prensiplerini entegre etmek, bu zorlu senaryolarda başarılı sonuçlar elde etmek için hayati öneme sahiptir.

4.2. Akut Kanama ve Hemostazın Yönetimi:

Akut kanamanın hızlı ve etkili bir şekilde yönetimi, onkolojik acil durumların tedavisinde kritik bir rol oynar. Kanama, tümörle ilişkili damar erozyonundan, koagülasyon bozukluklarından veya iatrojenik nedenlerden kaynaklanabilir. Yaklaşım, cerrahi müdahale, embolizasyon veya kan ürünleri ve hemostatik ajanların uygulanması yoluyla hemostazın sağlanmasını içerir (Walji ve ark,2008). Sağlık uzmanları, müdahale aciliyetini hasta stabilitesiyle dengede tutarak, kanamayı kontrol altına almayı ve potansiyel komplikas-

yonları en aza indirmeyi amaçlamalıdır.

4.3. Gastrointestinal Tıkanıklığın Acil Tedavisi:

Tümörle ilişkili mekanik baskıdan kaynaklanan gastrointestinal tıkanıklık, semptomları hafifletmek ve daha fazla komplikasyonları önlemek için hızlı müdahale gerektirir. Sağlık profesyonelleri, normal gastrointestinal fonksiyonu geri kazandırmak için stent yerleştirme, cerrahi rezeksiyon veya bypass prosedürleri gibi stratejileri kullanır. Seçilen yaklaşım, hastanın genel durumunu, tümör özelliklerini ve tıkanıklığın yaygınlığını etkiler. Zamanında müdahale, sadece hastanın sıkıntısını hafifletmekle kalmaz, aynı zamanda iskemi, perforasyon ve sepsis riskini azaltır (Bosscher ve ark,2016).

5. KOMPLİKASYON YÖNETİMİ VE DESTEKLEYİCİ BAKIM

5.1. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve Yönetim:

Onkolojik acil durumlar bağlamında ameliyat sonrası komplikasyonlar, optimal hasta sonuçlarını sağlamak için dikkatli bir yönetim gerektirir (De Nardai,2022). Ameliyat prosedürleri, acil durumları ele almak için kritik olsa da, yara enfeksiyonları, sıvı dengesizlikleri veya organ disfonksiyonu gibi potansiyel komplikasyonları içerebilir. Etkili yönetim, yakın takip, uygun antibiyotik tedavisi, sıvı resüsitasyonu ve komplikasyonları hızlı bir şekilde hafifletmek için müdahaleleri içerir. Agresif müdahale ile hasta güvenliği arasındaki dikkatli denge, başarılı bir iyileşme sağlamak ve potansiyel engelleri en aza indirmek açısından hayati öneme sahiptir.

5.2. Stoma Bakımı ve Yönetimi:

Stoma oluşturma, genellikle onkolojik acil durumlarla ilişkili cerrahi müdahalelerin bir sonucu olarak titiz bir bakım ve yönetim gerektirir. Uygun stoma bakımı, hijyenin korunması, enfeksiyonların önlenmesi ve cilt tahrişi veya sızıntı gibi komplikasyonların yönetimini içerir. Hastalar ve bakıcılar, stoma bakım teknikleri konusunda eğitim almalıdır; bunlar arasında uygun temizlik, aparatların uygulanması ve komplikasyon belirtilerini tanıma yer alır. Sağlık sağlayıcıları, kapsamlı stoma bakım rehberliği sunarak hastaların yaşam kalite-

sini artırır ve stoma varlığıyla ilişkilendirilen potansiyel zorlukları en aza indirir.

5.3. Ağrı Yönetimi ve Semptom Kontrolü:

Ağrı yönetimi ve semptom kontrolü, onkolojik acil durumları yaşayan hastalar için destekleyici bakımın temel bileşenlerini oluşturur (Cooksley ve Rice,2017). Cerrahi müdahaleler veya tümörle ilişkili komplikasyonlar kaynaklı akut ağrı, farmakolojik müdahaleleri, bölgesel teknikleri ve psikolojik destekleri entegre bir yaklaşım gerektirir. Dahası, semptom kontrolü, ağrıdan mide bulantısına, kusmaya ve yorgunluğa kadar çeşitli rahatsız edici semptomları içerir. Çok disiplinli ekipler, kapsamlı semptom yönetimi planları geliştirerek hasta konforunu ve genel iyilik halini optimize etmeyi amaçlar

6. ONKOLOJİK ACİL DURUMLARIN ÖNLENMESİ

6.1. Risk Faktörlerinin Tanınması ve Önlenmesi:

Onkolojik acil durumların önlenmesinde kritik bir adım, risk faktörlerinin tanınması ve proaktif yönetimidir. Bireysel hasta profillerini, kanser gelişimine katkıda bulunan genetik yatkınlıkları ve yaşam tarzı faktörlerini anlamak hayati öneme sahiptir. Sigara içme, obezite veya kanserojenlere maruz kalma gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ve hafifletilmesi yoluyla sağlık sağlayıcıları, kanser gelişiminin ve sonraki acil durumların olasılığını etkili bir şekilde azaltabilir. Eğitim ve danışmanlık, uzun vadeli kanser riskini azaltmaya katkıda bulunan yaşam tarzı değişikliklerini teşvik etmede önemli bir rol oynar (Curaba ve ark,2023).

6.2. Erken Tanı ve Tarama Programlarının Önemi:

Erken tanı ve proaktif tarama programları, onkolojik acil durumların önlenmesinde temel stratejiler olarak ön plana çıkar. Kanser veya kanser öncesi lezyonların erken tespiti, hastalığın kritik aşamalara ilerlemesinin önüne geçerek zamanında müdahaleyi mümkün kılar. Mammografi, kolonoskopi veya Pap smear gibi düzenli tarama testleri, kanserleri en erken ve tedavi edilebilir aşamalarında tanılamaya yardımcı olur. İyi tasarlanmış tarama protokollerini uygulayarak ve bunlara uymayı sürdürerek, sağlık sağlayıcıları başarılı tedavi

sonuçları için potansiyeli büyük ölçüde artırır ve acil durumların meydana gelme olasılığını en aza indirir (*Todd, K. H. ve Thomas Jr, C. R., 2016*).

7. ÇOK DİSİPLİNLİ YAKLAŞIM VE GELİŞMİŞ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

7.1. Acil Durumlarda Radyasyon Terapisi Kullanımı:

Onkolojik acil durumların yönetiminde radyasyon terapisi uygulaması, akut komplikasyonları yönetmede kritik bir araç olarak hizmet eder. Radyasyon terapisi, tümörle ilişkili sorunlar nedeniyle oluşan ağrı veya kanama gibi semptomları hızla hafifletebilir (Christian ve ark, 2008). Acil durumlarda, radyasyon terapisi yalnızca sitoredüktif etkileri için değil, aynı zamanda tümörleri hızla küçültme veya lokal tümör ilerlemesini durdurma kapasitesi için de kullanılır. Radyasyon onkologları, medikal onkologlar ve cerrahi ekipler arasındaki işbirliği, radyasyon terapisinin onkolojik acil durumların kapsamlı yönetimine en iyi şekilde entegre edilmesini sağlar (*Jardines, L., Fein, D. ve Siegel, J., 1999*).

7.2. Acil Durumlarda Kemoterapinin Rolü:

Kemoterapi, onkolojik acil durumların yönetiminde çok yönlü bir rol üstlenir. Her zaman birincil müdahale olmasa da, kemoterapi, akut semptomları hafifletme, tümör yükünü azaltma ve hastaları cerrahi veya radyasyon gibi kesin tedavilere hazırlama konusunda önemli bir rol oynayabilir (Andrasek ve ark,2019). Kemoterapinin hızla bölen kanser hücrelerini hedefleme yeteneği, acil durumlarda kullanılabilirliğine katkıda bulunur. Ancak uygulaması, hastaların genel sağlığı, organ fonksiyonu ve potansiyel yan etkilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir, böylece sonuçları optimize etmek için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlanabilir.

7.3. Hedefe Yönelik Tedavilerin Acil Kullanımı:

Hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması, kanser tedavisini devrimleştirdi ve bunlar acil durumlarda kullanım da dahil. Kanser büyümesi için hayati olan belirli moleküler yolları inhibe etmek üzere tasarlanan hedefe yönelik tedaviler, akut komplikasyonları yönetmek için yenilikçi bir yaklaşım sunar. Bu tedavi-

ler, semptomların hafifletilmesine veya hastalığın stabilize edilmesine yol açan tümör hücreleri üzerinde hızla etkilerini gösterebilir. Medikal onkologlar, moleküler patologlar ve genetikçiler arasındaki işbirliği, hastanın benzersiz tümör özelliklerine uygun hedefe yönelik tedavilerin seçilmesini sağlar.

8. GELECEK TRENDLERİ VE ARAŞTIRMA YÖNLERİ

8.1. Onkolojik Acil Durumların Yönetiminde Yeni Yaklaşımlar:

Onkolojik acil durumlar alanı, hastaların bakımını geliştirmeyi vadeden yenilikçi yaklaşımlarla sürekli olarak evrilmektedir. Geleceğin trendleri, hızlı görüntü analizi için yapay zeka (AI) entegrasyonunu içerebilir ve bu, hızlı teşhis ve tedavi planlamasına yardımcı olabilir. Ayrıca, kişiselleştirilmiş tıp, hastaların genetik profillerine, biyobelirteç ifadesine ve tedavi yanıtlarına dayalı müdahaleleri şekillendirebilir. Telemedicinenin ve uzaktan izleme teknolojilerinin entegrasyonu, özellikle uzak veya yetersiz hizmet verilen bölgelerdeki acil durumlar için zamanında uzman danışmanlığı sağlayabilir (*Kothekar, A., Gupta, M. ve Natesh Prabu, R., 2022*).

8.2. Genetik ve Moleküler Düzeyde Tedavi Potansiyeli:

Onkoloji alanı, tümörler içindeki genetik ve moleküler değişikliklere odaklanan kişiselleştirilmiş tedavilere hızla doğru ilerlemektedir. Gelecekteki araştırmalar, onkolojik acil durumların arkasındaki karmaşık moleküler mekanizmaları ortaya çıkarmaya odaklanabilir ve bu, hassas müdahalelerin geliştirilmesine olanak tanır. CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri, ortaya çıkan komplikasyonlara katkıda bulunan genetik anormallikleri düzeltmede umut vaat eder (*Cooksley ve Rice, 2017*). Dahası, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemeler, tümör ilerlemesini durdurma ve akut semptomları hafifletme potansiyeli sunar, onkolojik acil durum yönetiminin peyzajını şekillendirir.

SONUÇ

Sonuç olarak, onkolojik acil durumların yönetimi, tıbbi bilim ve teknoloji-deki hızlı ilerlemelerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Gelecek trendleri ve araştırma yönleri, bu kritik durumları daha iyi anlamayı ve daha etkili bir şekilde ele almalarını sağlama konusunda büyük vaatler taşımaktadır. Özellikle onkolojik acil durumların yönetiminde yeni yaklaşımlar geliştirmek, hastaların sağlık sonuçlarını ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, genetik ve moleküler düzeydeki tedavi potansiyeli, onkolojik acil durumların yönetimini devrim niteliğinde değiştirebilir. Bu alanlaki araştırmalar, kanser hücrelerinin genetik ve moleküler temellerini daha derinlemesine anlamamıza olanak sağlayabilir. Bu bilgi, hastalığın temel nedenlerini ve mekanizmalarını anlamayı teşvik ederek, daha hedefe yönelik ve etkili tedavi stratejileri geliştirmenin kapılarını açar. Ayrıca, telemedicin ve uzaktan izleme gibi teknolojik ilerlemelerin, gelecekte onkolojik acil durumların yönetiminde artan bir rol oynaması beklenmektedir. Bu tür teknolojiler, hızlı uzman danışmanlığını kolaylaştırabilir ve hastaların durumlarını izlemelerine yardımcı olabilir.

Özellikle uzak veya yetersiz hizmet verilen bölgelerde, bu yaklaşımlar hayati öneme sahip olabilir. Sonuç olarak, gelecekteki onkolojik acil durum yönetiminin daha kesin teşhis yöntemleri, kişiselleştirilmiş tedaviler, genetik içgörüler ve ileri teknoloji uygulamaları ile daha etkili hale gelmeye yönelik olduğu söylenebilir. Bu ilerlemeler, hastaları acil durumlarda daha iyi desteklemeyi, yaşam kalitelerini artırmayı ve onkolojik acil durumların etkisini en aza indirmeyi amaçlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Das, U., Lakshmaiah, K. C., Suresh, T. M., & Babu, K. G. (2015). *Oncological emergencies for the internist. Journal of Medical Sciences, 35(1), 1-10.*
- Halfdanarson, T. R., Hogan, W. J., & Moynihan, T. J. (2006, June). *Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 81, No. 6, pp. 835-848). Elsevier.*
- Jafari, A., Rezaei-Tavirani, M., Salimi, M., Tavakkol, R., & Jafari, Z. (2020). *Oncological emergencies from pathophysiology and diagnosis to treatment: a narrative*

- review. *Social Work in Public Health*, 35(8), 689-709.
- Walji, N., Chan, A. K., & Peake, D. R. (2008). *Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. Postgraduate medical journal*, 84(994), 418-427.
- Bosscher, M. R. F., Van Leeuwen, B. L., & Hoekstra, H. J. (2014). *Surgical emergencies in oncology. Cancer treatment reviews*, 40(8), 1028-1036.
- Vijayakumar, K. K., Arun, D., Deshpande, M. M., & Moolchandani, S. (2017). *Epidemiological and clinical patterns of presentation of surgical oncological emergencies of abdomen at a tertiary institution. International Surgery Journal*, 4(3), 890-892.
- Bosscher, M. R., Bastiaannet, E., van Leeuwen, B. L., & Hoekstra, H. J. (2016). *Factors associated with short-term mortality after surgical oncologic emergencies. Annals of Surgical Oncology*, 23, 1803-1814.
- De Nadaï, T., Bernard-Marty, C., Gaudin, C., & Balardy, L. (2022). *Oncological emergencies. Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*, 2, 1184-1195.
- Cooksley, T., & Rice, T. (2017). *Emergency oncology: development, current position and future direction in the USA and UK. Supportive Care in Cancer*, 25, 3-7.
- Curaba, A., Di Masi, P., Bencardino, K. B., Sartore-Bianchi, A., & Siena, S. (2023). *Oncologic Emergencies in Patients Undergoing Major Surgery. In The High-risk Surgical Patient (pp. 125-134). Cham: Springer International Publishing.*
- Todd, K. H., & Thomas Jr, C. R. (Eds.). (2016). *Oncologic emergency medicine: principles and practice. Springer.*
- Jardines, L., Fein, D., & Siegel, J. (1999). *Oncological Emergencies. Integrated Cancer Management*, 580-606.
- Christian, E., Adamietz, I. A., Willich, N., Schäfer, U., Micke, O., & German Working Group "Palliative Radiotherapy" of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO)). (2008). *Radiotherapy in oncological emergencies—final results of a patterns of care study in Germany, Austria and Switzerland. Acta Oncologica*, 47(1), 81-89.
- Andrašek, I., Ravlić, M., Cmrečak, F., Orešković, D., Devedija, S., & Beketić-Orešković, L. (2019). *Oncological emergencies. Libri Oncologici: Croatian Journal of Oncology*, 47(2-3), 103-107.
- Kothekar, A., Gupta, M., & Natesh Prabu, R. (2022). *Management of Oncologic Emergencies. In Onco-critical Care: An Evidence-based Approach (pp. 327-350). Singapore: Springer Nature Singapore.*

2. BÖLÜM

EKO TURİZM PERSPEKTİFİNDEN SAĞLIK TURİZMİ

Emrah TÜRK

*Doktora Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi,
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Turizmi, Antalya, Türkiye*

ORCID NO: 0000-0001-6760-0877

mail: turkparamedic@gmail.com

Doç. Dr. Ali Osman UYMAZ

*Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, İktisadi, İdari ve
Sosyal Bilimler Fakültesi, İnsan Kaynakları Yönetimi, Antalya, Türkiye*

ORCID NO: 0000-0002-2572-0085

mail: ali.uymaz@alanya.edu.tr

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332780>

GİRİŞ

Ekonomiye hem ulusal hem de uluslararası düzeyde katkı sağlayan turizm, sosyal, kültürel alanların yanında, sağlık turizmi ile birlikte sağlık alanında da kalkınma süreçlerinin gelişmesine yardımcı olan önemli bir sektördür. Eko turizm faaliyetlerinin ülkelerin sahip olduğu doğal değerleri keşfetme imkânı vermelerinin yanı sıra, istihdam sağlama ve kırsal alanların kalkınmasına da büyük katkısı olduğu bilinmektedir. Kontrol edilmekte güçlük çekilen kitlesel turizmin çevre üzerinde yarattığı tahribatları karşısında eko turizm, sürdürülebilir turizmin gelişiminde önemli bir enstrüman olarak görülmektedir.

Sağlığı bozulmuş olan kişiler ile sağlığını beden, ruhen ve sosyal yönden korumak isteyen duyarlı kişilerin ikamet ettikleri yerin dışında en az 24 saat

süre ile konaklayarak, mevcut sağlık halini korumak veya kaybolan sağlığını yeniden kazanmak için medikal tedavilerden ve doğal turizm kaynaklarından (orman terapi, mağara terapi (Speleoterapi), ekolojik termal sular, doğa temelli turizm kaynaklarından) fayda sağlamak için ise seyahatler yapmaktadırlar. Yapılan bu seyahatler ise sağlık turizmi olarak tanımlanmaktadır.

Eko turizm faaliyetlerinin kişiyi sağlıklı kılmaya katkı sağladığı bilindiğinden, sağlık turizmi ve eko turizmin ortak noktalarının ortaya konulması, yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından fayda sağlayacaktır.

1. SAĞLIĞIN TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre; 'Sağlık, sadece hastalık veya sakatlığın olmaması hali değil, bir bütün olarak beden, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali içinde olma olarak tanımlanmaktadır' (WHO, 2022). İyilik hali ise kişinin kendi inanış ve kültürel değerlerine göre farklı tanımlanmaktadır (Bolsoy & Sevil, 2006). Bu nedenle sağlığı tanımlarken; her yönden iyilik halinin sürdürülerek, hastalığın olmamasının yanında yaşam boyunca fiziksel, zihinsel ve sosyal zorlukları başarılı olarak yönetebilmek olarak da tanımlanabilir.

1.1 Sağlık Turizmi

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı, sağlık turizmini; 'Hem koruyucu hem tedavi edici hem rehabilite edici hem de sağlığı geliştirici hizmetleri almak amacı ile yaşadıkları ülke dışında bir ülkeye ziyaretleridir' şeklinde tanımlamıştır (Tontuş, 2022). Sağlık Turizmi çeşitli kaynaklarda farklı alt başlıklar olarak ele alınmış olsa da Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı dört ana başlık altında ele almaktadır. Bunlar;

- 1) Medikal Turizm
- 2) Termal Sağlık Turizmi
- 3) Yaşlı Turizmi (3. Yaş turizmi)
- 4) Engelli Turizmi (Engelsiz Sağlık Turizmi) (Tontuş, 2022).

İnsanlar sağlığını korumak veya kaybolan sağlığını yeniden kazanmak

için medikal tedavilerden ve doğal turizm kaynaklarından (orman terapi, mağara terapi (Speleoterapi), ekolojik termal sular, doğa temelli turizm kaynaklarından) fayda sağlamak için ise seyahatler yapmaktadırlar. Yapılan bu seyahatler ise sağlık turizmi olarak tanımlanmaktadır.

Sağlık turizmi, sağlıklı yaşam için doğada yapılan ve sonuç olarak doğrudan veya dolaylı olarak sağlığa katkı sunan aktivitelerin pazarlanmasında da kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin alkol veya madde bağımlılığı tedavisinde doğa ve doğadaki etkinliklerden ve doğada yapılan spor faaliyetlerinden büyük ölçüde faydalandığı görülmektedir.

1.2. Sürdürülebilir Turizm

İngilizcede “sustainability” olarak kullanılan ve Türkçe ’ye “sürdürülebilirlik” olarak çevrilerek bu şekliyle yaygın bir kullanıma sahip olan bu kelime, kavramsal olarak devamlılığını sağlamak anlamını ifade etmektedir.

Sürdürülebilir turizmden bahsedebilmek için sürdürülebilir kalkınmadan bahsetmek de gerekir. Sürdürülebilir kalkınma, yaşamın gereksinimlerini ve doğal kaynakların sürdürülebilirliğini sağlayarak, çevresel, toplumsal ve ekonomik açıdan bugünden geleceğe aktarılacak bir planlamanın yapılması yaklaşımıdır (TÜSİAD, 2012).

Dünya Turizm Örgütü (UNWTO)’ne göre ise sürdürülebilir turizm; ‘Ziyaretçilerin, endüstrinin, çevrenin ve ev sahibi toplulukların ihtiyaçlarını ele alan, mevcut ve gelecekteki ekonomik, sosyal ve çevresel etkilerini tam olarak dikkate alan turizm çeşididir’ (UNWTO, 2022). Sürdürülebilir turizmi; doğaya saygı gösterileceğini ve korunacağını, yerel halkın paydaş olarak dikkate alınacağını taahhüt edilmesi demek olarak ta tanımlayabiliriz.

Turizm sektörü, sürdürülebilirlik ilkelerini benimsemediği takdirde, hızlı nüfus artışına oranla kaynakları kirlenen ve tükenen dünyada en başta etkilenecek sektörlerin başında gelmektedir (TÜSİAD, 2012).

1.3. Eko Turizm

Dünya genelinde artan nüfus ve yoğun kentleşme süreci insanların dinlenme ve rutinden uzaklaşmak için aktivitelerinde doğaya ve yerel kültüre yönelmesine sebep olmuştur. Bu yönelim, eko turizm adı altında doğaya ve yerel kültüre saygılı yeni bir turizm akımı ortaya çıkarmıştır (Batur, 2013). Özellikle iklim

değişikliği, küresel ısınma gibi konuların dünya gündemini meşgul ettiği bu günlerde dünyayı etkisi altına alan Covid -19 pandemisi ile karşı karşıya kaldığımızda sağlık için doğada izole olmak gibi kavramlarla büyük ölçüde doğaya dönüş, doğa dostu anlayış önemini artırmıştır. Böylelikle eko turizmin önemi daha çok varlığını hissettirmiştir. Eko turizmin çevresel ve kültürel farkındalıkla, çevreye duyulan saygı ve minimum etki ile yerel nüfusun korunması ve iyileştirilmesi hedeflerini benimsemiş birçok seyahat türünü kapsayan geniş bir tür olarak tanımlanır (Koç, 2019). Eko turizm bugün ki turizm endüstrisinin en hızlı büyüyen turizm dalı olarak kabul edilmektedir. Alan yazın incelendiğinde eko turizm özellikle gelişmiş ülkelere oranla üretimin zayıf olduğu, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülke ekonomileri için önemli bir gelir kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Endüstriyel olarak gelişmiş ve nüfusunun büyük çoğunluğu kentlerde yaşayan Avrupa ülkeleri gibi ülkelerin eko turizme ilgilerinin arttığı gözlenmektedir. Türkiye'nin kültürel mirasının büyük bölümünün varlığını sürdürüyor olması, hemen her yöresinde sürdürülebilir eko turizm için yeterli potansiyelinin var olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (TURSAB, 2002).



Resim -1:Alanya Sapadere kanyonu yolu

Alan yazın da eko turizmin çok sayıda tanımla tanımlandığını ve ortak bir tanım konusunda tam bir fikir birliğine varılmamış olduğunu görmekteyiz.

Eko turizm; doğal kaynakların, günlük hızlı ve israfçı tüketimi dışında sürdürülebilir bir kullanım için doğal kaynakları yerinde gözlemleyip, bu değerlerden doğaya saygı çerçevesinde faydalanan, bunu yaparken yerel halk için istihdam alanları yaratan ve beraberinde eko turist ve yerel halka çevresel eğitim sunan doğa temelli bir turizm olarak tanımlanabilir.

Eko turizm ayrıca, ekosistemin ve bölge halkının kültürel bütünlüğünün korunmasına katkı sunan pozitif çevre etiğini de tanımlar (Dağdelen, 2021). Eko turizm, doğa temelli tüm turizm çeşitlerini içinde barındıran, eko turistin doğallığı korunmuş doğayı, geleneksel kültürleri gözlemlemesi ve değerlendirmesi şeklinde de tanımlanmaktadır (Mutlu, 2019). Bununla birlikte eko turizm, çevre, eğitim ve ekonomi alanlarını kapsayan bir turizm aktivitesi olması nedeni ile eko turistlere eko turizm bölgesi hakkında bilgi aktarırken, yerel ekonomiye de sağlanan katkının devamlılığı için çevreyi koruyarak kaynakları kullanmanın sürdürülebilir bir yolu olarak kabul edilir (Mutlu, 2019).

Bu tanımdan da yola çıkarak eko turizmde ortak değerlere bakıldığında aşağıdaki maddeler karşımıza çıkmaktadır;

- Eko turistler kırsal alanlardaki doğal ve geleneksel kültür unsurlarını ziyaret ederler
- Bio çeşitliliğin korunmasına katkı sunar
- Yerel halkın kalkınmasına katkı sunarak, refah seviyesini artırır
- Eko turizm etkinliklerinden yerel halkın kültürel ve çevrenin olumsuz olarak etkilenmesinin hiç olmaması veya minimum olması için aktivitelerini özellikle yerel halkın beklentisini göz önünde bulundurularak doğaya saygı çerçevesinde gerçekleştirmeyi tercih ederler
- Yenilenemez kaynakların minimum kullanımının teşvik eder
- Yerel mülkiyetin ve yerel halka dönük istihdam imkânlarının üretilmesini öngörür (TURSAB, 2002).

1.3.1. Eko Turizm Profili:

Eko turizm etkinlik gruplarının az sayıda kişiden oluşan gruplar olduğu bilinmektedir. Bu eko turizm gruplarındaki eko turist sayısı genellikle 25 kişi ile sınırlandırılmaktadır (TURSAB, 2002). Eko turistler doğasever, doğayı koru-

arak yeni yerler keşfetme gibi amaçları olan, çevreye duyarlı olan turistlerdir (Tetik, 2012).

Eko Turist:

Günümüzde insanlarda kulaktan kulağa aktarılmanın yanı sıra sosyal medyada paylaşılan fotoğraf ve videolar ile merak uyandıran yeni yerleri keşfetme isteği turizm kavramına dönüşmüştür. Eko turizm olarak adlandırılan bu turizmin yerel halka ekonomik etkisinin yanında, insanların seyahat ederken gittikleri bölgelere zarar verdikleri, tahrip ettikleri ve kirlettikleri de gözlemlenmektedir. Bu ve benzeri zararların azaltılması için doğa bilincinin artırılması gerektiği düşünülmektedir. Eko turizm kavramının ortaya çıkması, hızla öneminin artması ile seyahat edilen bölgeye verilen zararın ortadan kaldırılması amaçlanmıştır ve böylelikle doğaya ve yerel kültürlere saygının önemi değer kazanmıştır (Mutlu, 2019). Eko turist; sürdürülebilirliği ön planda tutan, eko turizmde ziyaret ettiği yerlerde yerel halkı kazandırmayı önemseyen sorumlu turist olarak da tanımlanmaktadır (TIES).

Sürdürülebilir ve organik yaşamın öneminin her geçen gün artması ve beraberinde covid-19 pandemisi vb. salgın hastalıkların sayılarındaki artış doğa dostu otellerin artmasını hızlandırmaktadır. Eko turistler, enerji tasarrufu ve geri dönüşüm, organik tarım gibi doğa ile iç içe bir konaklama sunan bu otelleri tercih ederek, sürdürülebilir turizme ve yerel halka katkı sunmayı amaçlayan sorumlu doğa dostu turistlerdir. Eko turistler; eko turizm, macera turizmi, kültür turizmi ile tercih ettikleri bölgelerde kalış süresi daha uzun olan ve kaldığı yere ekonomik anlamda katkı sunarken, o çevrenin kültürünü kendi kültürleri ile değiştirmekten uzak durmayı isteyen turistlerdir.

1.3.2. Eko Turizmde Trendler:

Dünyanın değişiminden turizm faaliyetlerinde payını almaktadır, değişen turizm trendleri arasında ise ülkemizdeki alternatif turizm çeşitlerinin en önemlilerinden birisi olan eko turizm yer almaktadır. Eko turizmi Türkiye’de cazip kılan başlıca faktörler kuş göç yolları, doğal kültürel zenginlik, tarihi eserler ve otantik yaşamın devamlılığı, jeolojik ve jeomorfolojik zenginliklerdir (Dinç, Karaman, & Sayın, 2015). Eko turizm, bir turistik ürün çeşidi olurken yayla turizmi, bisiklet binme, ornitoloji (kuş gözleme) turizmi, foto safari, kano-rafting turizm, agro turizm (çiftlik turizmi), botanik (bitki inceleme) turizmi, atlı doğa yürüyüşü, kamp-karavan turizmi, mağara turizmi, dağ turizmi, kaya tırmanış

turizmi ve doğa yürüyüşü gibi faaliyetler bu turistik ürün çeşidini tamamlayan trend alt ürün gruplarıdır (Ankaya, Yazıcı, Balık, & Aslan, 2018) (Tekin, 2014). Bunlara ek olarak doğada yön bulma, doğada hayatta kalma, sportif olta balıkçılığı, hava sporları, izcilik, festival turizmi gibi etkinlikler de eko turizmin trend faaliyetleri arasında belirtilmektedir (Batur, 2013).

1.3.3. Doğa Okullarının Eko Turizme Katkısı:

Her yaşta kişinin katılabileceği, temelinde doğaya saygı bilincini kazandırmanın olduğu çeşitli aktivitelerin, kursların, oyunlaştırılarak ve uygulamalı olarak alanındaki uzman eğitimci tarafından tecrübe ettirilen açık alan faaliyetleri ve yenilikçi eğitim toplulukları olarak tanımlanmaktadır (Mutlu, 2019). Son yıllarda artan ekran bağımlılığı ve bu bağımlılığın doğurduğu obezite, diyabet, kalp ve solunum hastalıkları ciddi sağlık sorunları olarak genç nesli tehdit eder konumdadır (Koyuer, 2017).

Doğa okullarının amaçlarına bakıldığında;

- ✓ Katılımcıların fiziksel ve zihinsel gelişimlerine destek olmak,
- ✓ Katılımcılarda çevre ve doğa bilincinin geliştirilmesine katkı sağlamak,
- ✓ Aktif doğal yaşam ile kalp/damar rahatsızlıklarının önlenmesine katkı sağlamak,
- ✓ Katılımcıları obezite konusunda farkındalık kazandırmak,
- ✓ Katılımcılarda doğa sevgisinin kazandırılmasına katkı sağlamak,
- ✓ Katılımcılarda yerel kültürlerin korunması ve yerel halkın kalkındırılması konularında farkındalık kazandırmak
- ✓ Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) sorunu ile mücadele
- ✓ Solunumsal hastalıklarının tedavisine katkı sunmak olarak sıralanabilir (Koyuer, 2017).

1.3.4. İnsan Sağlığında Doğanın Önemi:

İnsanlık var olduğundan beri doğa ile sürekli etkileşim halinde olmuştur. İlk çağlarda insanlar yaşamlarını devam ettirebilmek için doğa ile etkileşim içinde olarak, yaşamını doğaya göre planlamasından ibaretti (Sulak, 2018). Günümüzde ise daha çok doğaya, teknoloji ve stresli kent yaşamından uzaklaşmak ve

hem fizyolojik hem ruhsal sağlık sorunlarına karşı insan bedenini korumak için spor yapmak ve dinlenmek için, kısaca doğanın iyileştirici gücünden faydalanmak için gidildiği görülmektedir. Yapılan çalışmalar, doğada yapılan ve yeşil egzersiz olarak adlandırılan spor faaliyetlerinin sağlığa fizyolojik, psikolojik, hormonal olarak birçok açıdan doğrudan ve dolaylı etkilerinin kanıtlanmasıyla birlikte birçok ülkede yeşil egzersiz teşvikinde artış görülmüştür (Durusoy & Mutuş, 2021).

2. FİZİKSEL AKTİVİTE VE SAĞLIKLI YAŞAMA KATKILARI

Her geçen gün daha da büyümekte olan şehirler, hızla gelişen teknolojiler ve bu teknolojik gelişmelerin modern yaşam standartlarını artırıcı etkisi sonucu doğadan ve doğal yaşam koşullarından hızla uzaklaşmakta, fiziksel olarak daha az aktif bireyler olarak yaşamımızı sürdürmekteyiz. Covid-19 pandemi salgını ile birlikte hayatımızın bir parçası haline gelen, günlük yemek ve diğer ihtiyaçlarını bile bilgisayar başında, sanal marketlerden gerçekleştiren modern toplum, gün geçtikçe fiziksel olarak daha az aktif, diğer bir deyişle hareketsiz yaşamaya başlamaktadır. Bu durum modern toplumun en önemli problemlerinin başında yer almaktadır. Teknolojinin ve modernleşmenin yaşam koşullarına getirdiği bu kolaylıklar sebebi ile toplumun büyük bir kısmının günlük olarak yaptığı fiziksel aktivitelerin ciddi oranda azaldığı görülmektedir (Bulut, 2013). Fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak obezite ve diyabet başta olmak üzere kalp ve dolaşım sistemi rahatsızlıkları gibi birçok hastalık hem bireysel sorun hem de toplumsal sorun olarak ortaya çıkmaktadır (Haskell & others, 2007). Günümüzde, aktif olmayan yaşam şekli, ergonomik olmayan çalışma koşulları ve bu çalışma koşullarının yarattığı stres, kişilerin fiziksel, fizyolojik ve psikolojik rahatsızlıklara neden olurken, sosyal yaşamlarının da bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum da toplumun her açıdan verimliliğinin düşmesine neden olmaktadır.

Fiziksel aktivite ve egzersiz; bireyin ve içinde bulunduğu toplumun sağlığını geliştiren, gelişmiş sağlık durumunu koruyan, hastalıklara karşı vücut direncini arttıran hareketler olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından gerçekleştirilirken enerjide harcanan herhangi bir vücut hareketi olarak da tanımlanmaktadır (Durusoy & Mutuş, 2021). Fizik-

sel aktivitenin sağlığa etkileri çok uzun yıllardır araştırılmaktadır. 1864 yılında Londra’da yapılan bir araştırmada koroner arter hastalığı nedeni ile öldüğü tespit edilen kişiler meslek gruplarına göre ayrılmış bunların içinden terziler ile çiftçilerin ölümleri incelenmiş, araştırma sonucunda terzilerin çiftçilere göre daha fazla koroner kalp hastalığından öldüğü tespit edilmiştir. Bu durumun ise, terzilerin çiftçilere göre daha az fiziksel aktivite içeren bir yaşama sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Domhnall, 1994).

Fiziksel aktivitenin az olması ile birlikte meydana gelecek hastalıklar, ülke ekonomisine sağlık harcamaları olarak olumsuz etki oluşturmasının yanı sıra bireyin sağlığının genç yaşta bozulması ile üretkenlikten çıkması ile iş gücü kaybı olarak değerlendirilmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü ulusal düzeyde yeterli fiziksel aktivite yapılmasını teşvik edecek yerel ve ulusal düzeydeki kurum ve kuruluşlar tarafından eko turizm faaliyetleri gibi etkinlik programları düzenlenerek toplumda farkındalık oluşturulmalıdır (Bulut, 2013). Fiziksel aktivite, bireylerin ve toplum sağlığının geliştirilmesinin yanı sıra, birçok kronik hastalığın ve erken ölümlerin önlenmesinde önemli rol oynar (Tunçay & Yeldan, 2013).

Fiziksel aktivite; hareket etmemizi sağlayan kas ve eklemlerimizi kullandığımız, bu eylemin gerçekleşmesi esnasında enerji tüketiminin gerçekleştiği, kalp atım hızını ve solunum sayısını arttıran hareketler olarak tanımlanabilir (Bek, 2012).

Bunların neler olduğuna baktığımızda;

- Yürümek/ (trekking),
- Koşmak,
- Su sporları; yüzmek, kano, rafting,
- Bisiklete binmek,
- Kol, bacak ve omurga hareketlerinin katıldığı etkinlikler (Yoga)
- Vücut hareketlerinin tamamının veya bir kısmını katıldığı çeşitli spor faaliyetleri, fiziksel aktivite olarak kabul edilebilmektedir (Bek, 2012).

Bahsedilen bu fiziksel aktivitelerin eko turizm faaliyetlerinde yapılan etkinliklerin tamamında olduğu görülmektedir.

2.1. Fiziksel Aktiviteye Katkı Sunan Eko Turizm Etkinlikleri;

I. Trekking: Doğada yürüyüş olarak da adlandırılan “Trekking” kelime anlamı olarak “uzun ve zorlu yolculuk” demektir. Doğada spor aktivitelerini

de barındıran etkinlikler, her geçen gün daha da popülerleşen sosyal ve turistik bir olgu olma özelliğini barındırmaktadır (Rojo-Ramos & others, 2020). Bu etkinliklerin başında ise trekking gelmektedir. Trekking; doğada, başlangıç ve bitiş noktası belli bir rotada hafif tempolu sportif yürüyüş olarak tanımlanmaktadır (Açıksöz, Topay, & Aydın, 2006). Trekking her mevsimde iklim ve hava koşullarına, planlanan parkur uzunluğuna ve parkurun zorluk derecesine göre gerekli hazırlıklar dahilinde yapılabilen bir etkinlik olması nedeni ile her yaş grubundan doğaseverin yapabileceği etkinlik olarak görülmektedir. Doğada yapılan fiziksel aktivite yeşil egzersiz olarak tanımlanmaktadır (Durusoy & Mutuş, 2021). Trekking faaliyetlerinin fizyolojik olarak incelendiği çalışmalarda merkezi ve otonom sinir sistemi üzerinde ve ayrıca endokrin sistem üzerinde de olumlu etkilere sahip olduğu; stres hormonlarının düzeylerinin azaltılmasında ciddi oranda etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Durusoy & Mutuş, 2021).



Resim- 2: *Likya trekking yolu (Gelidonya Feneri), Tazı Kanyonu trekking yolu*

Türkiye de en iyi 10 trekking yolundan örnekler (Çetinkaya, 2016);

1. Likya yürüyüş yolu
2. Kapadokya yürüyüş yolu
3. Yenice Ormanları yürüyüş yolu
4. Palovit Kaçkarlar yürüyüş yolu
5. Hitit yürüyüş yolu
6. Kazdağları yürüyüş yolu

7. Belgrad Ormanı yürüyüş yolu
8. Bafa Gölü ve Latmos yürüyüş yolu
9. Aladağlar yürüyüş yolu
10. Yuvacık Menekşe Yaylası yürüyüş yolu.

II. Bisiklet Binme: Bisiklet kullanımı, her yaş grubundan bireylerin, çeşitli nedenler ile kullandığı ve kullanım esnasındaki fiziksel aktivite nedeni ile hem beden hem ruh sağlığına olumlu katkıları bilinen bir spor olarak adlandırılmaktadır. Bireyler sıklıkla bisikleti, gezi amaçlı, bisiklet sporu için veya iş, okul gibi kurumlara ulaşım için değerlendirmektedirler. Bisiklet kullanıcılarının motivasyon kaynaklarına bakıldığında; bisiklet kullanımının sağlığa katkıları, çevresel etkenler, yeni yerler keşfetme arzusu, fiziksel zorluklarla başa çıkabilme, maceracı yönü, sosyalleşme, kent stresinden ve trafik stresinden kaçış ve bunların yanısıra benlik saygısı, hedefe ulaşma arzusu, mutluluk kaynağı olarak belirlenmiştir (Hoa, Liao, Huang, & Chen, 2015). Ülkemizde yapılan bir çalışmada katılımcılar; bisiklet kullanımından doğan fiziksel aktivitenin sağlıklarına olumlu katkı sağladıkları bu katkıyı eğlenerek yaptıkları, bisiklet binme ile birçok kazanım elde ettikleri ve bu durumdan mutlu oldukları sonucu ortaya çıkmıştır (Yıldız & Bektaş, 2021).

III. Akarsu Turizmi: Genel tanımı ile akarsu turizmi; turizm amaçlı olarak akarsularda yapılan sportif aktivitelerin tümü şeklinde tanımlanabilmektedir (Koç, 2019). Ülkemizde akarsularda turizm amaçlı yapılan sportif aktivitelerin başlıcaları rafting, kano ve akarsu kayağıdır (Mutlu, 2019). Ülkemizdeki akarsuların büyük çoğunluğunun rafting, kano gibi etkinlikler için elverişli olması nedeni ile çeşitli yerel işletmelerce turizm amaçlı değerlendirilmektedir. Rafting sporunun popüleritesi her geçen yıl daha da artmaktadır bu nedenle de ciddi çevresel ve sosyal etki olanağına sahiptir. Akarsu turizmi, içinde yüzmeyi, kürek çekmeyi barındırdığı için kas iskelet sisteminin çalışmasını sağlayan fiziksel aktivite barındırır

IV. Agro Turizm: Konaklama ve diğer yapılacak faaliyetlerin kırsal alanlarda bulunan butik otel tarzı çiftlik evlerinde gerçekleştirildiği eko turizm faaliyetidir. Agro turizm, ülkemizde ‘ekolojik tarım turizm bilgi ve tecrübe takası’

olarak adlandırılan proje ile ülkemiz eko turizmindeki yeri daha da belirginleşmiştir (Kaya, 2019). Agro turizm kapsamında çiftliklerde turistler küçük ve büyük baş hayvanları besleyip, ata binme gibi aktivitelerin yanısıra, hayvanları kendileri sağıp, organik tarım yapılan sebze ve meyveleri dalından toplamakta ve bölge kültürel mimarisine uygun olan çiftlik evlerde konaklamaktadırlar.

V. Orman Terapisi: Biyoçeşitliliği fazla olan ve doğal orman vasfı taşıyan bitki örtüsünde vakit geçirmenin fizyolojik, psikolojik ve sosyal refaha olumlu katkı sunduğu, yaşam kalitesini artırdığı gözlemlenmektedir (Durusoy & Mutuş, 2021). Son yıllarda dünyada birçok ülke yanında özellikle Japonya’da orman vasfı taşıyan yeşil bitki örtüsünün fazla olduğu alanlarda yapılan rekreasyon ve gevşeme faaliyetlerine orman terapisi veya “shinrin-yoku” adı verilmektedir. Orman Terapisi birçok rahatsızlığın önlenmesine katkı sunduğu gibi mevcut kardiyovasküler, diyabet ve solunum sistemi rahatsızlıklarının tedavisine de katkı sunduğu bilim tarafından sürekli dile getirilmektedir. Yapılan araştırmalar orman ortamında yapılan yürüyüşün, kentsel alanda yapılan yürüyüşe kıyasla parasempatik aktiviteyi artırırken, sempatik aktiviteyi ise düşürdüğü bununla birlikte ormanlık alanların kişiyi psikolojik olarak daha güçlü kıldığı tespit edilmiştir (Park & others, 2014). Orman terapisinin sağlığa sağladığı katkılar, orman terapisinin sağlık turizmi içinde yer edinmesine sebep olmaya başlamıştır.

3. SAĞLIK TURİZMİNDE EKO TURİZM

I. Speleoterapi (Mağara terapisi): Yeraltında, tuz madenlerinde kaya tuzu şeklinde bulunan tuzlar birçok alanda kullanıma dahil edilmiştir. Bu madenler tuz ihtiyacını karşılama amacının dışında, speleoterapi amacı ile de kullanılmaktadır. Speleoterapi; Yunanca mağara anlamına gelen ‘spelo’ ve ‘terapi’ sözcüklerinin birlikte kullanılması ile oluşmuş ve ‘mağara terapisi’ adlandırılmaya başlanmış, astım ve bronşit gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (Öztürk & Öztürk, 2018). Gelişimini durdurmamayan tıp dünyası speleoterapinin faydalarını yaygın olarak kullanmak istediğinde, tıp, güzel sanatlar ve turizm birleşerek otel konseptinde tedavi merkezleri doğmuştur. (Yeşilova & Yeşilova, 2019). Tuz mağaralarının tedavi özelliğinin olduğunu Polonya’da tuz madenlerinde görev yapan bir terapistin, bu alanda çalışan maden

işçilerinde akciğer hastalıklarının görülme sıklığının toplumun diğer bireylerine oranla oldukça düşük olduğunu tespit etmesi ile başladığı düşünülmektedir. Speleoterapi sağlık turizmi olarak ta kullanılan terapi dallarından biridir (Kasalak & Baliyev, 2020). Mağara havasındaki gaz bileşenleri, bağıl nemin düşük olması, negatif iyon içeriğinin fazlalığı, iyi bakteri florası, doğal ortamdan fazlaca artmış karbonik asit içeriği tuz mağaralarının mikro kliması olarak adlandırılan özelliğidir. Bu karakteristik mikro klima havası solunumsal hastalılara, alerji, bazı cilt hastalıklarına ve bazı havayolu hastalıklarını iyileştirici etkiye sahiptir. Bunların yanında yanık ve yara tedavisinde, kozmetolojide, psikiyatrik hastalıkların rehabilitasyonunda bu tedaviden yararlanılmaktadır (TuzRehDer, 2022). Başta sağlık turizmi amaçlı olmak üzere Polonya’da Wieliczka, Kırgızistan’da Çon-Tuz, İspanya’da Cardona ve Romanya’da bulunan tuz madenleri başta speleoterapi olmak üzere ve hediyelek kaya tuzu eşyalarının satışından da önemli ölçüde turizme katkı sunmaktadır (Yeşilova & Yeşilova, 2019). Ülkemiz sınırları içinde turizme de katkı sunan kaya tuzu mağaraları Çankırı Kaya Tuzu Mağarası, Nevşehir Tuz Köy Kaya Tuzu Mağarası, Iğdır Tuzluca Kaya Tuzu Mağarası ve Kırşehir Tepesidelik Tuz Mağarasıdır (Öztürk & Öztürk, 2018). Alan yazın tarandığında bu tuz mağaralarının adeta şifa kaynağı olduğunu sezinleyen Avrupa ülkeleri gerekli çalışmaları uzun yıllar önce başlatmış ve terapi merkezlerine dönüştürerek sağlık turizminin hizmetine açmıştır.



Resim-3 : Çankırı tuz mağarası

Ülkemizde de konumları itibari ile doğada bulunan tuz mağaraları için hem eko turizm hem de sağlık turizmini birbiri ile harmanlanarak turizmin hizmetine sunulabilir. Böylelikle tuz mağaralarının tedavi özelliğinden faydalanarak tuz mağaraları sağlık dağıtırken, doğanın korunmasına ve beraberinde bölge halkına ekonomik açıdan katkı sunulacaktır. Diğer tüm turizm faaliyetlerinde olduğu gibi sağlık turizminde de bir marka olma yolunda büyük adımlar atan Antalya- Alanya'nın damlataş mağarası sağlık turizmi ve eko turizminin birleştiği noktalardan biridir.



Resim-4 : *Alanya Damlataş Mağarası*

II. Ekolojik yapıdaki kaplıcalar:

Sağlık turizmi deyince akla ilk gelenlerden bir tanesi termal turizmdir. Tedavi ve rahatlama aracı olarak kullanılan en eski tedavi şeklinin su ile yapıldığı bilinmektedir (Büyükkahin, 2021). Ilıca sıcak su kaynağı demektir. Kavramsal

olarak irdelendiğinde; kaplıca, daha çok banyo şeklinde kullanılmış olması nedeni ile kapalı alandaki ılıca kelimelerinin birleşiminden doğmuş terimsel bir Türkçe sözcüktür.

Kaplıca TC. Sağlık Bakanlığı kaplıca yönetmeliğinde; ‘Kaplıca: Doğal termal su veya termomineralli su ortamlarının halkın hizmetine sunulduğu tesis’ olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca termal ve termomineralli suları ise ‘çıkış noktasında sıcaklığı 20°C ve üzerinde olan sular’ şeklinde tanımlamaktadır (Kaplıcalar Yönetmeliği, 2001). Bilinen en eski tedavi ve güzellik yöntemlerinden biridir olarak tanımlanan kaplıca tedavileridir (Aydın, 2012).



Resim-5 : Denizli Karahayıt kaplıcaları

‘Kaplıca tedavileri sırasında doğal tedavi unsurlarının tıbbi değerlendirmesine göre aşağıdaki yöntemler kullanılır (Kaplıcalar Yönetmeliği, 2001).

- **Balneoterapi:** Banyo kürleri, içme kürleri, inhalasyon kürleri, peloidoterapi ve diğer balneoterapi yöntemleri,
- **Klimaterapi (İklim Tedavisi):** Açık hava banyoları, arazi kürleri, helioterapi ve diğer klimaterapi yöntemleri,
- **Balneoklimaterapi:** Balneoterapi ve klimaterapi yöntemlerinin bir arada

kullanıldığı yöntem,

- **Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon:** Elektroterapi, egzersiz tedavileri, ergoterapi, masaj ve diğer yöntemler,
- **Medikal Tedavi:** Kaplıca tedavisi sırasında hastaya lokal veya sistemik olarak uygulanan ilaç tedavisi yöntemi,
- Psikoterapi ve Diğer Psikiyatrik Yöntemler,
- **Destek Uygulamalar:** Sağlık eğitimi, diyet uygulamaları, günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi, davranış değişikliği eğitimleri ve psikolojik destek yöntemi'.

Turistik bir tesiste çeşitli imkanların birlikte sunulabildiği sağlık turizmi, her geçen gün popülaritesi artan bir faaliyettir (Büyükşahin, 2021). Bununla birlikte açık hava banyoları, doğal arazi kürleri gibi eko turizm faaliyetleri arasında da ilgi çeken kaplıca turizmi, sağlık turizmi ve eko turizmin birleştiği nokta olmaktadır. Denizli Pamukkale kaplıca ve travertenleri buna verilebilecek en popüler örneklerdendir. Antalya- Alanya'nın Sarısu Kaplıcası da Alanya'da sağlık turizmi ve eko turizminin birleştiği noktalardan biridir.

III. Çamur banyoları (Çamur Tedavisi- peloidoterapi): Tıp, çevrenin doğal kaynaklarını tarihin akışı içinde birçok yöntemlerle birlikte sağlık için kullanmıştır. Bunlardan biri de içinde çeşitli mineralleri barındıran çamur banyolarıdır. Kökeni Avrupa ülkelerine dayanan çamur banyoları, özellikle dermatolojik birçok rahatsızlığa çare olması nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir ilgiye sahiptir (Şenel & Gürel, 2012). Doğal çevrenin en önemli aktörlerinden biri ise toprak olmuştur. Toprak yaşayan, yaşatan, besleyen, temizleyen ve iyileştiren bir güç olarak tanımlanmaktadır (Demirsoy, 2016). Antik dönem tıbbında çok sık uygulandığına dair bilgiler bulunan tedavi yöntemlerinden biri de peloidoterapi tedavi metodunda; delta, göl çamurları ve zengin minerallere sahip kaplıca çamurları tedavinin ana malzemesini oluşturmuştur (Demirsoy, 2016). Peloidoterapi uygulamasında, termal kaynağın çevresinde bulunan bol mineralli çamur hiçbir suni işleme tabi tutulmadan yaklaşık yarım saat süreli ve 40-45 derece sıcaklıktaki çamur banyosu şeklinde tedavi amaçlı uygulanır (Şenel & Gürel, 2012).

Çamur banyoları doğanın içinde eko turizm ve sağlık turizminin harmanlandığı alanların başında gelmektedir.

Ülkemizdeki ekolojik yapı içindeki çamur banyolarına örnekler aşağıdaki gibidir (Şenel & Gürel, 2012);

- **Dalyan Çamur Banyosu (Muğla):** Dalyan kanalı ile Köyceğiz Gölünün kesiştiği yerdedir.
- **Çamurhamamı Çamur Banyosu (Manisa) :** Manisa'nın Salihli ilçesine bağlı Çamurhamamı Köyündedir.
- **Sandıklı Hüdayi Çamur Banyosu (Afyon):** Afyon'nun Sandıklı ilçesinde yer alır.
- **Ilıca Boğazı Çamur Banyosu (Balıkesir):** Balıkesir'in Susurluk ilçesine bağlı Ilıca Boğazı Köyündedir
- **Kestanbol Çamur Banyosu (Çanakkale):** Çanakkale'nin Ezine ilçesinde bulunur.
- **Gölemezli Çamur Banyosu (Denizli):** Denizli'nin Gölemezli beldesinde yer alır.
- **Karahayıt Çamur Banyosu (Denizli):** Denizli'nin Karahayıt beldesinde yer alır.
- **Nasfaran Çamur Banyosu (Şırnak):** Şırnak'ın Kumçatı Beldesinde yer alır.
- **Besta Çamur Banyosu (Şırnak):** Şırnak'ın Besta olarak adlandırılan bölgesinde bulunur

Klimatizm: Yerleşim yerlerinden uzak temiz havanın şifasından fayda sağlamak için dağlık alanlarda ve deniz kenarlarında kurulan tedavi merkezlerinde uygulanan 'temiz hava tedavisi' de denilen bir tedavi yöntemidir. Bir bölgeye ait fiziki şartlar, iklim şartları, bitki örtüsü ve bununla birlikte oksijen miktarı, hava akımı, havanın nem oranı, sıcaklık, güneşin ışınlarının o bölgeye geliş açısı, iklim tedavisi olarak adlandırılır ve çeşitli hastalıkların tedavisine iyi geldiği bilinmektedir (Misya, 2022). Türkiye'de bu özellikleri ile ön plana çıkan birçok yerin var olduğu ve bu yerlerin yerleşim yerlerinden uzak ve doğada olması nedeni ile eko turizm ve sağlık turizminin birleştiği turizm faaliyetlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

IV. Bağımlılık Tedavisinde Eko Turizm: Madde bağımlılığındaki boyut ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte dünya genelinde artış göstermekte

olduğu bilinmektedir. Özellikle ergenler ve gençler arasında kullanımı artış gösteren madde kullanımı nedeniyle tedavi ve rehabilite edici programları da artış göstermektedir (Çıfci & Uluocak, 2010). Eskiden beri bağımlılıkların tedavisinde doğadan; güneş, kum banyoları, su tedavisi ve kaplıcalar faydalanılmıştır (Sözbilir, 2019). Multidisipliner araştırmaların ortak paydası, doğa ile kurulan tüm temasların akıl sağlığına olumlu katkı sunacağı yönündedir (Durusoy & Mutuş, 2021). Eko turizm faaliyetlerinin bağımlılık tedavi merkezlerinin etkinlikleri kapsamında yer aldığı gözlenmektedir. Bu durum bağımlılık tedavisinin yapıldığı sağlık turizm faaliyetleri ile eko turizm faaliyetlerini aynı çatı altında buluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

- Açıksöz, S., Topay, M., & Aydın, H. (2006). Bartın - Arıt Beldesi Trekking Potansiyelinin Belirlenmesi. *ZKÜ Bartın Orman Fakültesi Dergisi*, 8(10), s. 80-89.
- Ankaya, F. Ü., Yazıcı, K., Balık, G., & Aslan, B. G. (2018). Dünyada ve Türkiye’de Ekoturizm, Sosyal-Kültürel ve Ekonomik Katkıları. *Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi*(1(2)), s. 69-72.
- Aydın, O. (2012). Türkiye’de Alternatif Bir Turizm; Sağlık Turizmi. *KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi*, 14(23), s. 91-96.
- Batur, M. (2013). İzmir’in Ekoturizm Potansiyeli. *TMMOB 2. İzmir Kent Sempozyumu* (s. 597-621). İzmir: TMMOB.
- Bek, N. (2012). *Fiziksel Aktivite Ve Sağlığımız*. 08 08, 2022 tarihinde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/fiziksel-aktivite-bilgi-serisi/fiziksel-aktivite-ve-sagligimiz.pdf> adresinden alındı
- Bolsoy, N., & Sevil, Ü. (2006). Sağlık-Hastalık ve Kültür Etkileşimi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(3).
- Bulut, S. (2013). Sağlıkta Sosyal Bir Belirleyici; Fiziksel Aktivite. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(4), s. 205-214.
- Büyükşahin, M. (2021). Alanya’da Ekolojik Çevrenin Medikal ve Rehabilitasyon Turizmi Sürdürülebilirliği Üzerine Etkisi. Alanya: Alanya Aladdin Keykubat Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Sağlık Turizmi Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Çetinkaya, E. (2016). Türkiye’de Karayolu Ulaşımına Kapalı Mekânlarda Doğa Yü-

- rüyüşü Güzergah Standartlarının Belirlenmesi:Kemalpaşa Mahmutdağı Ekoturizm Planlama Alanı Örneği. İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Fenbilimleri Enstitüsü.
- Çıfci, E. G., & Uluocak, G. P. (2010). Almanya'da Madde Bağımlısı Çocuk ve Gençlere Yönelik Bir Rehabilitasyon modeli:Parçeval. *Kriz Dergisi*, 18(2), s. 11-18.
- Dağdelen, Ö. (2021). Ekolojik Turizm Potansiyelinin Değerlendirilmesi ve Yerel Halkın Ekolojik Turizme Yönelik Algısı ve Tutumları: İbradı Örneği. Antalya: Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Turizm Yönetimi Ana Bilim Dalı.
- Demirsoy, N. (2016). Çamur İle Gelen Sağlık: Sandıklı Hüdei (Hüzai) Kaplıcaları. *Uluslararası Tıp Tarihi Kongresi*. Eskişehir: Tıp Etiği Tıp Hukuku ve Tıp Tarihi Derneği .
- Dinç, A., Karaman, A., & Sayin, a. K. (2015). Ecotourism Activities in Turkey ; Sample of Goksu Valley. *Proceedings of 24th ISERD International Conference, Cairo, Egypt*,.
- Domhnall, M. (1994). A history of physical activity,health and medicine. *Journal Of The Royal Society Of Medicine*, 87(32-35). Ağustos 10, 2022 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1294279/?page=1> adresinden alındı
- Durusoy, E., & Mutuş, R. (2021). Yeşil Egzersizin Kronik Ağrıya, Fiziksel ve Mental Sağlığa Etkileri. *IGUSABDER*(14), s. 351-362. doi: <https://doi.org/10.38079/igusabder.939915>
- Haskell, W. L., & others, a. (2007). Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the and the American Heart Association. 39(8), s. 1423-1434. doi:doi:10.1249/mss.0b013e3180616b27
- Hoa, C.-I., Liao, T.-Y., Huang, S.-C., & Chen, a. H.-M. (2015). Beyond environmental concerns: using means-end chains to explore the personal psychological values and motivations of leisure/ recreational cyclists. *Journal of Sustainable Tourism*, 23(2), s. 234-254. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/09669582.2014.943762>
- Kaplıcalar Yönetmeliği*. (2001, 07 24). 08 28, 2022 tarihinde TC. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=8056&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden alındı
- Kasalak, M. A., & Balıyev, V. (2020). Azerbaycan ve Türkiye'deki Tuz Mağaralarının Sağlık Turizmi Açısından Değerlendirilmesi. *Uluslararası Kırsal Turizm ve Kalkınma Dergisi*.
- Kaya, A. A. (2019). Batı Akdenizde Ekoturizm, Ekoturizm Uygulamaları ve Kadının Rolü. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Turizm İşlet-

- meciliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Koç, D. (2019). Rafting Turizminin Bölgesel Ekonomiye Etkileri: Antalya Köprülü Kanyon Örneği. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Rekreasyon Yönetimi Anabilim Dalı.
- Koyuer, M. (2017, Nisan). Doğa Okulları; Ekoturizm Bağlamında Bir İnceleme ve Türkiye İçin Pilot Okul Önerisi. İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Misya, V. (2022, 08 30). *Klimatizm Nedir?* Termal Vadi Misya: <http://vadimisya.com.tr/index.php/klimatizm-nedir/> adresinden alındı
- Mutlu, E. (2019). Urla Civarı Doğa Okullarının Ekoturizm Kavramı İçindeki Önemi. İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- Öztürk, A., & Öztürk, Y. (2018). Rekreasyonel Etkinlik Bağlamında Tuz Mağaralarının Kullanımı. *ULUSLARARASI BEDEN EĞİTİMİ, SPOR, REKREASYON VE DANS KONGRESİ 2018*. İstanbul: Nişantaşı Üniversitesi.
- Park, B.-J., & others, a. (2014). Physiological and Psychological Effects of Walking in Stay-in Forest Therapy. *69(2)*, s. 98-103. doi:10.1265/jjh.69.98
- Rojo-Ramos, J., & others. (2020). Trekking Tourism in Spain: Analysis of the Socio-demographic Profile of Trekking Tourists for the Design of Sustainable Tourism Services. *Sustainability, 12(21)*, s. 9113. doi:doi:10.3390/su12219113
- Sözbilir, A. (2019). Açık hava Etkinliklerinin Dijital Bağımlılık Düzeyine Etkisinin İncelenmesi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Halk Eğitimi Anabilim Dalı, Halk Eğitimi Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Sulak, H. (2018). Transformation of Human-Nature Relation : A Historical Perspective. *Kent Kültürü ve Yönetimi Hakemli Elektronik Dergi, 11(1)*.
- Şenel, Z. O., & Gürel, A. (2012). Humik Maddelerinin Sağlık Sektöründe Kullanımı ve Girişicilik Faaliyetleri. *SAÜ Fen Edebiyat Dergisi*.
- Tekin, Ö. (2014). Turistik Ürün Çeşitlendirmesi Kapsamında Konya'da Ekoturizm Rotaları. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü , Turizm İşletmeciliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Tetik, N. (2012). Turist Rehberlerinin Ekoturizm Alanındaki yeterlilikleri: Doğu Karadeniz Örneği. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Turizm Otelcilik ve Otelcilik Anabilim Dalı, Doktora Tezi.
- TIES. (tarih yok). *Ekoturizm Nedir?* 4 20, 2022 tarihinde The International Ecotourism Society: <http://www.ecotourism.org/> adresinden alındı.

- Tontuş, H. (2022, 6). *Sağlık Turizmi Nedir?* TC. Sağlık Bakanlığı : <https://shgmtu-rizmdb.saglik.gov.tr/Eklenti/10944/0/02pdf.pdf> adresinden alındı.
- Tunçay, S. U., & Yeldan, İ. (2013). Fiziksel hareketsizlik kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili midir? *Türk Algoloji Derneği Dergisi*, 25(4), s. 147-155. doi:10.5505/agri.2013.09825
- TURSAB. (2002). *Turizmde Yükselen Değer:Ekoturizm*. 7 20, 2022 tarihinde Türkiye Seyahat Acentaları Birliği (TURSAB): https://www.tursab.org.tr/dosya/1023/02nieko_1023_1889046.pdf adresinden alındı.
- TuzRehDer. (2022, Ağustos 20). *Tuz Terapisi Nedir?* Tuz Rehabilitasyon ve Sağlık Turizmi Derneği: <https://tuzrehabilitasyon.org/tuz-terapisi-nedir/> adresinden alındı
- TÜSİAD. (2012). *Sürdürülebilir Turizm*. İstanbul: TÜSİAD-T. 8 27, 2022 tarihinde <https://tusiad.org/tr/yayinlar/raporlar/item/6030-surdurulebilir-turizm> adresinden alındı.
- UNWTO. (2022, 08 28). *Sürdürülebilir Kalkınma*. Dünya Turizm Ajansı Birleşmiş Milletler Uzman Ajansı: <https://www.unwto.org/sustainable-development> adresinden alındı.
- WHO. (2022). *What is the WHO definition of health?* 02 02, 2022 tarihinde World Health Organization: <https://www.who.int/about/governance/constitution> adresinden alındı.
- Yeşilova, P. G., & Yeşilova, Ç. (2019). Tuz Madenlerinin (Kaya tuzu) Sağlık Sektöründe ve Turizm Amaçlı Kullanımı; ; Sürkit tuz İşletmesi(Tuzluca İğdır) ve Dünyadan Örnekler. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(56-63).
- Yıldız, S., & Bektaş, F. (2021). Bireylerin Reaktif Amaçlı Bisiklet Kullanma Deneyimlerinin Nitel Bir Bakış Açısıyla Değerlendirilmesi. *Spormetre The Journal of Physical Education and Sport Sciences*, 19(2), s. 14-31. doi: 10.33689/spormetre.709329

3. BÖLÜM

KONJENİTAL SKOLYOZ

Dr. Gökhan Kürşat KARA

Liv Hospital Ulus Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

drkursatkara@yahoo.com

ORCID NO: 0000-0002-2058-6534

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332784>

KISALTMALAR

- ASD** : Atrial Septal Defekt
FADS : Fetal Akinezi Deformasyon Sekansı
GKD : Gelişimsel Kalça Displazisi
PDA : Patent Duktus Arteriozus
PEV : Pes Ekinovarus

VACTERL : V: Vertebral Anomali, A: Anorektal Atrezi, C: Kardiak Anomali, T: Trakeoözofajial Fistül, E: Özofajial Atrezi, R: Renal Anomali, L: Ekstremitte Anomalisi

- VEBTR** : Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib
VSD : Vertiküler Septal Defekt

ÖZET

Bu bölümde vertebranın embriyolojik gelişiminden başlayarak, doğumsal skolyoz tanı, takip ve tedavisi ile ilgili güncel bilgileri paylaşmayı hedefledim. Mümkün olduğunca sade bir dil kullanarak ve görsel öğelerle destekleyerek gerek vertebra cerrahisi ile ilgilenen meslektaşlarımızın gerekse asistanlık eğitim sürecinde olan arkadaşlarımızın yararlanabilmesini amaçladım.

GİRİŞ

İnsan anatomisinde dengeli bir duruşu sağlayan en önemli yapı omurga ve buna destek veren kaslar, ligamentler ve disk yapılarıdır. Torakal bölgede kotlar, lumbosakral bölgede sakroiliak eklem ve pelvis bu sistemin önemli yapılarıdır. Bütün bu yapı baş ve tüm gövdenin yükünün, dengeli bir şekilde pelvis aracılığı ile bacaklara iletilmesini sağlar. Omurga bu biyomekanik dengeyi, içerdiği omuriliği en iyi şekilde koruyacak şekilde sürdürmek zorundadır.

Yeni doğan döneminde omurga sagittal düzlemde posterior konveksitesi olan tek bir eğrilik içermektedir. Büyüme ve çocuğun yürümeye başlamasıyla birlikte omurga servikal lordoz, lomber lordoz ve torakal kifoz ile dengeli bir sagittal dengeye kavuşur. Bu anatomik dizilimin her üç uzaysal planda yani koronal, sagittal veya transvers düzlemde fizyolojik sınırları aşacak şekilde taşmasına *spinal deformite* adı verilir.

Spinal deformiteleri doğumsal ve idiyopatik spinal deformiteler olarak iki ana başlık altında incelemek mümkündür. Doğumsal skolyoz omurganın intrauterin dönemde gelişen anomalilerine bağlı olarak oluşan bir koronal plan deformitesidir.

1. OMURGANIN GELİŞİMİ

Vertebranın öncü yapıları somitlerdir. Omurganın şekillenmesi intrauterin 4-6. haftalar arası somitlerin oluşumu ile başlar. Formasyon ve segmentasyonu kapsayan bu sürece somitogenesis ismi verilir. Formasyon aşaması 20-30. günlerde, segmentasyon aşaması ise 6. haftada tamamlanır. Somitogenesis sırasında somitler çiftler halinde oluşarak sonradan spinal kord haline gelecek olan dokuyu sararlar. Somitler 2 parçadan oluşur;

- Ventral sklerotom (Omurganın iskelet yapısı) ve
- Dorsal dermomiyotom (Kas ve deri).

Dördüncü haftada sklerotom hücreleri notokord ve nöral tüp çevresine göç

etmeye başlar. Bu yapıları çevreledikten sonra da sklerotom kranial (gevşek) ve kaudal (sıkı) bölümlerine ayrılır. İntervertebral disk bu iki hücre tabakası arasında oluşur. Gelişmekte olan intervertebral disk üst üste sıralanmış sklerotomları ikiye bölerek gevşek ve sıkı paketlenmiş hücreleri birbirleriyle birleşmeye zorlar. Dolayısı ile tam bir omurganın normal olarak gelişebilmesi için birbirleriyle doğru şekilde etkileşim kuran iki somit gereklidir. Komşu sklerotomların birleşmesi ile korpus oluşur ki bu da gelişerek vertebra gövdesini oluşturur. Korpus ve vertebral arkın iki yarısı ayrı ayrı gelişerek birbirleriyle birleşir. Altıncı haftada vertebral yapılar birleşmeye başladıktan sonra notokord ve nöral tüpten gelen sinyaller ilgili yapıların kondrifikasyonunu tetikler. Kondrifikasyon sonrası notokord parçalanarak kemikleşme başlar (1-9).

Vertebrada kemikleşme merkezleri; korpus, vertebral arkın sağ ve sol yanı olmak üzere üç ana merkezdedir. Moore (2) beş ayrı sekonder kemikleşme merkezi tanımlamıştır. Bunlar transvers proseslerin uçlarında, spinöz proste ve vertebral gövdenin alt ve üst yüzeyindedir. Sekonder kemikleşme merkezlerinin büyüme plaklarına katkısı da düşünülerek, kondrifikasyon ve ossifikasyon merkezlerinde meydana gelecek defektlerin doğumsal anomalilere sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.

Somit gelişimindeki anormallikler vertebral deformitelere neden olur ki bunlar formasyon, segmentasyon ya da karışık tipte olabilir (1). Gelişmekte olan kıkırdakta meydana gelen vaskülarizasyon problemi formasyon defektine neden olurken, ossifikasyon fazında anulus veya ring apofizinde meydana gelen kemik metaplazisi ansegmente bar (segmentasyon defekti) oluşumuna neden olur (Şekil 1, 2).

2. ETİYOLOJİ

Konjenital skolyozun görülme sıklığı, 1000 canlı doğumda 0.5-1'dir. Vertebraların embriyonel gelişimi sırasındaki başarısız oluşumu veya yanlış segmentasyonu sonucu oluşur (9,10).

Doğumsal omurga deformitelerinin etiyojisi yeterince anlaşılammıştır, ancak hem genetik hem de çevresel faktörleri içeren nedenlerle, multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır. Gebelik sırasında annenin maruz kaldığı hipoksi,

karbon monoksit ve vitamin eksikliği gibi bir dizi çevresel uyarının doğumsal spinal deformitelerin gelişimi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (11).

Fetal hareketlerin olmadığı veya anormal olduğu durumlarda meydana gelen doğumsal skolyoz, omurganın gelişiminin de normal fetal hareket modeline bağlı olabileceğini göstermektedir. Nadir görülen neonatal ölümcül bir sendrom olan fetal akinezi deformasyon sekansında (FADS) (Pena-Shokeir sendromu olarak da bilinir) tam bir fetal hareket yokluğu ortaya çıkar. FADS olgularında bir dizi spinal anormallik bildirilmiştir, bunlar arasında; vertebra cisimlerinin az gelişmesi, servikal vertebranın oluşmaması ve spinal kurvaturde anormallikler bulunmaktadır (12).

Diabetes mellitus, gebelik sırasında epileptik ilaçların kullanımı suçlanan diğer nedenlerdir. Genetik geçiş bazı doğumsal vertebra anomalilerinde gösterilmiş olsa da bundan kesin olarak söz etmek henüz olası değildir (8)

3. EŞLİK EDEN ANOMALİLER

Omurga embriyolojik olarak, kardiyovasküler, genitoüriner ve kas iskelet sistemi ile aynı gestasyonel dönemde mezodermden gelişir. Bu nedenle, doğumsal skolyozlu birçok hastanın diğer organ ve sistemlerinde de anomaliler görülebilir (**Tablo 1**). Bu anomaliler izole yada VACTERL (V: Vertebral anomali, A: Anorektal atrezi, C: Kardiyak anomali, T: Trakeoözofajial fistül, E: Özofajial atrezi, R: Renal anomali, L: Ekstremitte anomalisi) sendromu (10.000 ile 40.000 canlı doğumda 1) ile birliktelik gösterebilir.

Kas ve iskelet sisteminde servikal omurga (Klippel-Feil Sendromu), üst (Sprengel deformitesi) ve alt ekstremiteler (GKD, PEV) dikkatle incelenmelidir. Klippel-Feil Sendromu ile %60'lara varan birliktelik gözlemlenmiştir (3). Üst ekstremitenin hipoplazisi ve Sprengel deformitesi ile servikal ve üst torakal omurga anomalileri arasındaki anlamlı korelasyon, şaşırtıcı değildir.

Genitoüriner anomaliler %20-40 sıklıkla görülüp daha çok anatomik (ektopik böbrek, unilateral agenezi, hipoplazi, hipospadias, rektovajinal fistül, inmemiş testis, obstrüktif üropati) problemler olarak karşımıza çıkarlar.

Kardiyak anomaliler (valvüler malformasyon, patent duktus arteriosus, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, fallot tetralojisi) %18-26 sıklıkla, kas

iskelet sistemi anomalileri %16-35, intraspinal anomaliler ise %40 sıklığa kadar doğumsal skolyoz ile birliktelik gösterebilir.

Konjenital skolyozun birliktelik gösterdiği diğer sendromlar ise fasioaurikülovertebral sendrom (Goldenhar sendromu), Alagille sendromu, Jarcho-Levin sendromu ve Joubert sendromudur (4,6,10).

Kaburga anomalileri torasik ve torakolomber skolyozlar başta olmak üzere doğumsal skolyoz ile birliktelik gösterir (%19-57). Sık rastlanan şekilleri; kaburga füzyonları (%60) ve bifid kaburgalardır (%9). İki hemitoraks arasındaki kaburga sayı eşitsizlikleri de doğumsal skolyozu akla getirmelidir. Xue ve arkadaşları (5) cerrahi tedavi uygulanan 382 doğumsal skolyozlu hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %50,3'ünde kaburga anomalileri olduğunu saptamışlar ve bu anomalilerin sayısal ve yapısal olarak normal popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Yine bu çalışmada yapısal kaburga değişimlerinin (özellikle kaynaşmış kaburgaların) omurganın karışık deformitelerinde ortaya çıkma eğiliminde olduğunu, anomalilerin en sık skolyozun konkav tarafında meydana geldiğini, intraspinal anomali görülme sıklığının kaburga anomalisi olan hastalarda, kaburga anomalisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, kaburga anomalisi olan ve aynı anda vertebral formasyon defekti olan hastalarda, intraspinal anomali görülmesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Vertebral deformite ile kombine kaburga anomalisi varlığının ve tipinin, gizli intraspinal anomalileri ve bazı sendromları öngörmeye yardımcı olacağını savunmuşlardır (8).

İntraspinal anomaliler ve doğumsal skolyoz birlikteliği yaygındır ve bildirilen prevalans kullanılan görüntüleme yöntemine bağlı olarak %18 ile %40 arasında değişmektedir (**Tablo 2**). En sık rastlanan anomaliler gergin kord ve diastometamiyelidir. (omurilik veya kauda ekuina'nın kısmen veya tamamen bir kemik yada fibröz bant ile bölünmesi). Karşılaşılabilen diğer anomaliler arasında siringomiyeli, araknoid kist, chiari malformasyonu, intraspinal kitleler sayılabilir (6). Bu tür spinal kord anormallikleri sıklıkla omurga üzerinde cilt değişiklikleri (kıllanma, sakral bölgede çukurluk, anormal pigmentasyon, hemanjiom) ve alt ekstremitte deformiteleri (pes planus, pes kavus, PEV) ile birliktelik gösterebilir. Yine bu tür intraspinal anormallikler varlığında anormal karın cildi refleksi, anormal kas gücü ve duyu muayene bulguları, sinir kökü gerilimine ait semptomlar ayrıntılı nörolojik muayene sırasında saptanabilir, ancak şart değildir. Shen ve arkadaşlarının (4) 226 doğumsal skolyozlu hasta üzerinde

yaptıkları araştırmada, intraspinal anomali ile pozitif klinik muayene bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu nedenle doğumsal skolyoz teşhisi konan her hastada intraspinal değişiklikler açısında kranioservikal bileşkeden başlayıp sakrumu da içine alacak şekilde tüm spinal kanalın manyetik rezonans görüntülemesi zorunludur. Zira bu tür patolojiler tedavi algoritmasında değişikliklere neden olabilir.

4. SINIFLAMA

Konjenital skolyoz klasik olarak formasyon defektleri, segmentasyon defektleri ve mikst tip olmak üzere embriyolojik gelişim bozukluğu temelli olarak üç bölümde incelenmiştir (7).

➤ **Formasyon kusuru**

- Tam olmayan formasyon kusuru
 - Kama vertebra
- Tam formasyon kusuru
 - Hemivertebra
 - Tam segmente hemivertebra
 - Kısmi (yarım) segmente hemivertebra
 - Segmente olmayan hemivertebra (ansegmente)
 - İnkarsere hemivertebra

➤ **Segmentasyon kusuru**

- Blok vertebra
- Unilateral bar

➤ **Karışık tip**

- Formasyon ve segmentasyon defekti birlikteliği.

Formasyon defekti **kama vertebra** ve **hemivertebra**'yı içerir. Kama vertebra iki pedikülü olan, tek taraflı parsiyel vertebra cisim formasyon defektini tanımlarken, hemivertebra ise tek pedikülü olan ve tek taraflı tam vertebra cisim formasyon defektini tanımlar.

Hemivertebra; **tam segmente** (alt ve st komşu vertebralar ile birer disk

mesafesi ile ayrılan), *yarı segmente* (alt veya üst komşu vertebralardan biri ile füzyon gelişmiş), *segmente olmayan* (alt ve üst komşu vertebraların her ikisi ile füzyon gelişmiş), *inkarsere hemivertebral* (alt ve üst komşu vertebralar arasına sıkışmış küçük ovoid vertebra) olarak sınıflandırılır.

Segmentasyon defektleri ise komşu vertebralar arasındaki kemik barı tarif edip tek taraflı olduğunda *unilateral*, ansegmente bar bilateral olduğunda ise *blok vertebra* olarak adlandırılır. Barlar skolyozun konkav tarafında olup büyüme plağı ve büyüme potansiyeli içermez. Blok vertebra nedeni ile oluşan doğumsal skolyozun ilerleme potansiyeli düşük olsa da torakal bölgede çoklu segmentleri etkilediği durumlarda gövde yüksekliği ile ilgili anomali yaratır.

Hem segmentasyon hem de formasyon anomalisinin birlikte görüldüğü miks anomali sık görülen bir durumdur. Karışık bir anatomik görünüm sergilediği için tanımlaması zordur.

5. DOĞAL SEYİR

Konjenital skolyozun yaklaşık %25'i ilerleme göstermezken %25'i yavaş ve %50'si ise hızlı ilerleyişli gruba girer. *Skolyozun ilerlemesi anomalinin tipine, yerleşim yerine ve hastanın yaşına göre değişim gösterir* (8).

Omurganın uzunlmasına büyümesi vertebra cisminin alt ve üst end plate-lerinden olacağı için anomaliye komşu sağlıklı disklerin var olması asimetric büyüme ve eğriliğin ilerlemesini tahmin etmekte yardımcı olur.

Winter ve arkadaşları (13) doğumsal skolyozlu 234 çocuğu izlemiş, torakal ve torakolomber eğriliklerde ilerleme riskinin en fazla olduğunu saptamışlardır. İlerlemenin başlangıçtaki eğriliğin şiddeti ile ilişkili olmadığını, tek taraflı anomalilerin sayısına bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır.

McMaster ve Ohtsuka (14) ise 5 yıl boyunca doğumsal skolyozlu 216 hastadan oluşan bir hasta grubunu inceleyerek ilerleme oranını tahmin etmek için anomali ve anatomik seviyenin kullanılabilirliğini önermişlerdir. *Eğriliğin ilerlemesi torakolomber bölgede en fazla iken, orta torakal ve üst torakalde daha az saptanmıştır*. Blok omurga, büyüme sırasında çok az deformite ilerlemesi göstermiştir. Tam veya yarı segmente bir hemivertebral, her yıl 1-2°'lik hızla ilerleyen bir skolyoz oluştururken, aynı tarafta iki tam segmente hemivertebral

daha hızlı bir ilerleyiş (her yıl 3°) gösterir. Tek başına ansemente bar, her yıl ortalama 5° ilerleme göstermişken, karşı tarafta mevcut bir hemivertebral varlığı en şiddetli deformiteyi oluşturur ve her yıl 5-10° ilerleme gösterir. Doğumsal kifoz veya kifoskolyoz spinal kord kompresyonuna neden olarak en yüksek nörolojik defisit riskini (%10-12) oluşturur. ***Kısaca ilerleme risk artışına göre azdan çoğa göre sıralayacak olursak blok vertebra-kama vertebra-hemivertebral-unilateral bar-unilateral bar+hemivertebral şeklidir.***

İlerleme, deformitenin dışbükey tarafındaki sürekli büyüme nedeniyle doğal olarak ortaya çıkar. Bu nedenle hasta 5 yaşına kadar 6-9 aylık aralıklarla, 5-10 yaş arası her yıl, ergenlikten iskelet matürasyonunun sonuna kadar her 6 ayda bir takip edilmelidir.

6. HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Klinik değerlendirme sırasında anamneze aile öyküsü ile başlanarak, hamilelik ve doğum süreci sorgulanmalıdır. Çocuğun fiziksel ve mental gelişimi aileden öğrenilmeli ve doğumsal skolyoz saptanan olgularda klinik değerlendirmeye gerekli konsültasyonlar (kardiyak, ürogenital vs ek patolojiler) dahil edilmelidir.

6.1.Fizik Muayene

Doğumsal spinal deformitesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi patolojiyi tanımlamaya ve ilişkili anomalileri araştırmaya odaklanmalıdır. Muayene hastanın kıyafetleri tamamen çıkartılarak yapılmalı; boyu, kilosu ölçülmeli, servikal hareket açıklığı, saç çizgisi, cilt bulguları, kalça muayenesi, alt ve üst ekstremitelerde uzunluk farkları ve anomalileri ,ayak deformiteleri dikkatle araştırılmalıdır. Özellikle omurga boyunca orta hatta saptanacak olan aşırı kıllanma, kızarıklık ,gamze muhtemel intraspinal patolojinin habercisi olabilir (8). Göğüs kafesi deformitesi olup olmadığı önemlidir. Bu olgularda göğüs kafesi gelişim bozukluğuna bağlı restriktif akciğer hastalığı potansiyeli olduğunu unutmamak gerekir. Koronal ve sagittal spinal denge, pelvik ve omuz asimetrisi değerlendirilir. (6, 21) Adölesan dönem olgularda aksiller ve pubik kıllanma, kızlarda meme gelişimi ve menarş sorgulanmalıdır.

6.2. Nörolojik Muayene

Poliklinik şartlarında yapılan ayrıntılı ve dikkatli bir nörolojik muayenenin; bizi henüz tespit edilmemiş bir doğumsal skolyoz olgusuna götürebileceği gibi mevcut skolyozlu olgularda kanal içi patolojiler ve nörolojik gelişimi takip açısından da önemli olduğunu unutmamak gerekir. Anamnez sırasında çocuğun yaşıyla uyumlu olarak defekasyon ve miksiyon kontrolünün olup olmadığı ve gelişimi sorgulanmalıdır. Ardından yapılacak olan nörolojik muayenede; alt ve üst ekstremitte kas güçleri, duyu muayenesi, alt ve üst ekstremitte refleksleri, karnın derisi refleksi, patolojik refleksler, spastisite, klonus araştırılmalı ve mutlaka kayıt edilerek sonraki muayenelerde gözden geçirilmelidir.

6.3. Radyolojik Değerlendirme

Tüm omurgayı kapsayan ön-arka ve lateral skolyoz grafileri (gonad korumalı) zorunlu tanısal araçlardır. Diğer tüm skolyoz olgularında olduğu gibi tüm sagittal ve koronal dengeyi değerlendirmek için pelvis ve servikal bölgeyi içine alan grafilerin olması gereklidir. Normalde ayakta çekilmesi gerekli olan skolyoz grafileri çocuğun yaşı ve nörolojik durumu da göz önüne alınarak oturur veya yatar pozisyonda da çekilebilir. Deformitenin fleksibl olup olmadığını anlamak için supin pozisyonda yana eğilme filmleri, eğimin apeksine baskı uygulanarak zorlamalı prone grafiler istenebilir. Genel olarak skolyoz olgularının izleminde direkt skolyoz grafileri yeterlidir. Ancak doğumsal skolyoz olguları çoğunlukla komplike yapıda olduğu için 3 boyutlu, sagittal ve koronal plan bilgisayarlı tomografi, deformitenin yapısının belirlenmesinde yardımcı olur.

Kawakami ve arkadaşları (15) bilgisayarlı tomografi rekonstrüksiyonlarını kullanarak doğumsal skolyoz için üç boyutlu (3D) bir sınıflama önermişlerdir. Bu 3D görüntüleme, anterior vertebra korpus anomalileri ile çeşitli lamina tiplerinin değerlendirilmesine olanak sağlamasının yanı sıra, tek başına biplanar radyografiler ile çözümlenmesi mümkün olmayan ciddi deformitelerin daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini de sağlar. Yazarlar 4 tip doğumsal vertebral anomaliyi tarif etmişlerdir:

- Tip 1: Soliter basit,
- Tip 2: Çoklu basit,
- Tip 3: Kompleks,

- Tip 4: Segmentasyon başarısızlığı.

Doğumsal hemivertebralar sadece direk grafiyle değerlendirildiğinde sadece anterior bölüm dikkate alınmaktadır. Ancak Saito ve arkadaşları (16) üç boyutlu BT çalışmalarında göstermiştir ki posterior elemanların da farklı anomalileri olabilir. Bu durumda diskordant(uyumsuz) ve unison hemimetamerik (uyumlu dizilimli) segmental hemivertebralardan bahsetmek gerekir. Diskordant tipte cerrahi uygulama sırasında posterior osteotominin yerinin doğru belirlenmesi sonucu etkileyecektir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi sadece nörolojik muayene bulgusu saptananlarda değil tüm doğumsal skolyozlu olgularda tedavi öncesi manyetik rezonans görüntüleme zorunludur. Bu sayede Chiari malformasyonu, gergin omurilik sendromu, diastematomiyeli, intradural kitle, siringomiyeli vb. ek patolojilerden haberdar olarak, gerekli müdahalelerin yapılabilmesi mümkündür olacaktır.

İntrauterin hayatta ultrasonografi ile bazı doğumsal deformiteler doğum öncesi saptanabilir.

7.TEDAVİ

Doğumsal skolyozun tedavisinde en önemli safha takiptir. Burada patolojinin tipi belirlenerek takibin olası ilerleme hızına göre yapılması gerekir. Tüm doğumsal skolyozlu hastalara standart bir takip protokolü uygulamak yanlış bir politikadır. Unutulmasın ki ergenlik ve belki sonrası dönemde de takip edilecek olan bu hastaların en az radyasyona maruz bırakılması da görevlerimiz arasındadır. Konumuz doğumsal koronal omurga deformiteleri olduğuna göre en az deformite oluşturma ihtimali olan senaryo blok vertebra iken en fazla ilerleme gösterecek olan ise ansegmente bar ile karşı taraf tam segmente hemivertebralardır. ***Hemivertebralardan örnek alacak olursak sırasıyla azdan çoğa doğru ilerleme riski; ansegmente-yarı segmente-tam segmente-lateralde yerleşmiş tam segmente hemivertebralardır.*** Takip süresinde ilerlemeye göre cerrahi tedavi kararının ne zaman alınacağı tartışmalı bir konu olabilir. Yazarlar olarak biz cerrahi tedaviye alınacak olgunun 10 kilogramın üzerinde bir vücut ağırlığına ulaşmasını bekleriz. Bundan sonra iki nokta inceleme altına

alınır Birincisi eğrilik derecesi artış hızının ikincil eğrilik oluşmasındaki rolü, ikincisi erken yapılacak kısa segment cerrahinin zaman içinde avantajlı olup olmayacağıdır.

7.1. Konservatif Tedavi

Konjenital skolyozun tedavisi; gözlem, cerrahi ya da nadiren korse kullanılması içerir. Uzun süreli gözlem sadece dengeli bir omurga ve ilerleyici olmayan eğrilikler için uygulanmalıdır. Korse ancak uzun esnek eğriliklerde, kompensatuar eğriliklerin kontrolünde ve cerrahi sonrası füzyon oluşuncaya kadar destek amacıyla kullanılabilir (17).

7.2. Konservatif Tedavi

Cerrahinin temel amacı eğriliğin ilerlemesini durdururken omurganın dengesini korumak ve büyümesine izin vermektir (18,19) (**Şekil 3**).

Çocuklar için normal büyümeyi tanımlamaya çalışan Dimeglio (20) çalışmasında T1-T12 arası yüksekliğin 5 yaşında ortalama 180 mm, 10 yaşında ortalama 220 mm olduğunu, 5 yaşa kadar T1-T12 arası büyümenin yıllık ortalama 14 mm, 5-10 yaş arası 8 mm olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde aylık T1-S1 arası büyüme 5 yaşa kadar 2 mm, 5-10 yaş arası 1,2 mm'dir.

7.2.1. Profilaktik Cerrahi

Profilaktik cerrahi ile eğriliğin ilerlemesini önleyecek ve hatta zaman içinde ilerleyici düzelmeye izin verecek cerrahiler kastedilmektedir. (17) Bu ameliyatlarda *in situ* füzyon ve *hemiepifizyodezi* içerir. Deformitesi erken dönemde saptanmış, deformitenin artma eğilimi yüksek ve hâlâ büyüme potansiyeli yüksek olan olgularda uygulanabilir (21).

- **İnsitu Füzyon:** Enstrümantasyonsuz veya kısa segment enstrümantasyonlu, anterior, posterior veya 360° füzyon ile gerçekleştirilebilir. İlerleme potansiyeli yüksek, düşük dereceli deformite varlığında endikedir.
- **Hemiepifizyodez:** Anterior veya posterior yöntemle uygulanabilen işlem, ileri deformitesi olmayan ve konkav tarafın büyüme potansiyeli devam eden hastalar için endikedir. Deformitenin konveks tarafına füzyon uygulanarak konkav tarafın büyümesi ve deformitenin zamanla dü-

zilmesi beklenir. Hastanın yakın takibini gerektirir. Mevcut deformitenin ne oranda düzeleceği önceden tahmin edilemez.

7.2.2. Rezeksiyonsuz Düzeltici Cerrahi

Posterior enstrümantasyonlu düzeltici omurga cerrahisi ve füzyonu; krankşaft fenomeni riski olmayan ileri adölesan yaş grubunda endikedir. Aşırı distraksiyon uygulamasına bağlı nörolojik hasar riski taşır.

Anterior diskektomi ve posterior enstrümantasyon ile korreksiyon ve füzyon cerrahisinde distraksiyona bağlı aşırı düzeltme ve nörolojik komplikasyon riski olabilir. Bu nedenle kompresyon uygulanacak konveks taraf rodu önce uygulanmalı ve spinal nöromonitörizasyon altında konkav taraf minimal distrakte edilmelidir.

7.2.3. Osteotomili Düzeltici Cerrahi

Tek taraflı barın osteotomisi ve ardından düzeltici enstrümantasyon olası bir başka cerrahi tedavi şeklidir. Sadece posterior veya kombine yaklaşımla yapılabilir

7.2.4. Omurga Kısılması İle Birlikte Düzeltici Cerrahi

Hemivertebral Eksizyonu: Deformitenin akut olarak düzeltilmesi için kısmi veya tam segmente hemivertebralar için uygulanabilir. Ortalama 25-30° civarında düzelme sağlanır. Posterior ve/veya anterior yaklaşım kullanılabilir. Hemivertebral eksizyonu sonrası konveks taraf pedikül vidaları veya kancalar yardımı ile komprese edilerek deformitenin düzelmesi sağlanır. Kısa segment enstrümantasyon ve füzyon kullanılacağı için diğer segmentlerin büyüme potansiyeli korunmuş olur. Chang ve arkadaşları (22) 10 yaş altı hemivertebral eksizyonu ve kısa segment posterior enstrümantasyon ve füzyon uyguladıkları hastaların 11 yıllık takiplerinde ana eğrilikte %75, kompansatuar eğriliklerde %30-78 oranlarında düzelme tespit etmişlerdir.

Spinal Kolon Rezeksiyonu: Kompleks deformitelerde omurganın yeniden dengelenebilmesinin tek yolu omurga kolonunun kısaltılmasıyla birlikte spinal kolon rezeksiyonudur. Sadece posterior veya kombine yöntem ile yapılabilir. Dikkatli bir nöromonitörizasyon altında uygulanmalıdır.

Halo traksiyon uygulaması doğumsal skolyozlarda oldukça kısıtlı bir yere

sahiptir. Ancak seçilmiş vakalarda; ciddi akciğer problemlili hastaların cerrahi hazırlığı veya aşamalı cerrahiler sırasında kullanılabilir. Özellikle rijit ve kifotik komponenti olan deformitelerde nörolojik yaralanma riski nedeniyle kontrendikedir.

Erken yaşta uzun segment spinal füzyonun akciğer fonksiyonu ve toraks gelişimi üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (23). Bu amaçla erken yaşlarda füzyonsuz olarak toraks gelişimine izin veren enstrümantasyonlar olan Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib (VEPTR), Growing Rod teknikleri kullanılmaktadır.

İlk kez Campbell (24) tarafından tanımlanan teknikte kaburga-kaburga, omurga-kaburga veya kaburga-pelvis arasına yerleştirilen implanta belirli aralıklarla distraksiyonlar uygulanır, bu sayede hem akciğer gelişimi hem de kısmi olarak skolyozun düzeltilmesi amaçlanır.

Uzayan rod erken başlangıçlı skolyoz tedavisinde güvenli ve efektif bir tedavi yöntemi olup doğumsal omurga deformitelerinde de artan bir ilgiyle kullanılmaktadır (19). Klasik olarak tek veya çift rod kullanılarak yapılan teknikte belirli aralıklarla uygulanan cerrahi ile uzatmalar yapılırken teknolojik gelişmeler ışığında geliştirilen manyetik rod sayesinde cerrahi müdahaleye gerek kalmadan poliklinik şartlarında uzatma yapılabilir.

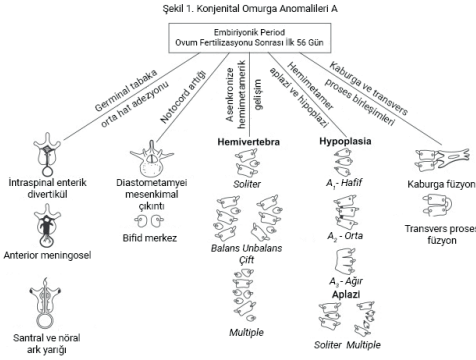
İleri derece ve erken yaşta görülen doğumsal skolyozlarda apikal osteotomi veya hemvertebrektomi ile kısa segment stabilizasyon ve füzyonun aynı seansta tek veya çift rod ile uzayan rod tekniği ile birlikte kullanılması cerrahi seçeneklerden birisidir (25).

Klasik bilgiler doğumsal skolyoz ile birlikte split kord anomalisi (Tip 1-2) olan hastalarda öncelikle split kord anomalisinin düzeltilmesi yönünde olmuştur. Ancak Ayvaz (26), Hui (27) ve Shen (28) kendi çalışmalarında nörolojik sorun olmayı veya stabil olan olgularda split kord anomalisine müdahale etmeden doğumsal skolyoz düzeltilmesinin yapılabileceğini göstermişlerdir. Ancak bu olgulardaki rijit yapı nedeniyle düzeltme %50 düzeylerinde olabilmektedir .

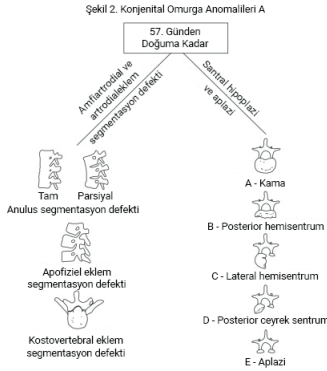
KAYNAKÇA

- 1) Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. *Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. Spine J*, 5(5): 564-76, 2005.
- 2) Moore K, Persaud TVN, Mark G. Torchia. *Skeletal System. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, Ed: Persaud TVN, 6th edition, 14:342-44, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.*
- 3) Hensinger RN. *Congenital scoliosis: Etiology and association. Spine*, 34(17): 1745-50, 2009.
- 4) Shen J, Wang Z, Liu J. *Abnormalities association with congenital scoliosis. Spine*, 38(10): 814-18, 2013.
- 5) Xue X, Shen J, Zhang J. *Rib deformities in congenital scoliosis. Spine*, 38(26): 1656-61, 2013.
- 6) Peter RL, Nigel WG, Athanasios IT. *Congenital spinal deformity: Assessment, natural history and treatment. Orthop. and Traum. J.* 31(6): 364-69, 2017.
- 7) Erol B. Ksumi K, Lou J. *Etiology of congenital scoliosis. U.P.O.J.*, 15: 37-42, 2002.
- 8) Burnei G, Gavrilu S, Vlad C, et al. *Congenital scoliosis: Up-to-date. J Med Life*, 8(3): 388-97, 2015.
- 9) Mark SD. *Normal and abnormal development of the spine. Neurosurg Clin Am*, 18(3): 415-29, 2007.
- 10) Passias PG, Poorman GW, Jalai CM ve ark. *Incidence of congenital spinal abnormalities among pediatric patients and their association with scoliosis and systemic anomalies. J Pediatr Orthop*, 39(8): 608-13, 2019.
- 11) Li Z, Shen J. *Vitamin A deficiency induces congenital spinal deformities in rats. PLoS One*, 7(10): e46565, 2012.
- 12) Rolfe RA, Bezer JH. *Abnormal fetal muscle forces result in defects in spinal curvature and alterations in vertebral segmentation and shape. J Orthop Res*, 35(10): 2135-44, 2017.
- 13) Winter RB, Moe JH, Eilers EV. *Congenital scoliosis a sutudy of 234 patients treated and untreated part I. J Bone Joint Surg (Am)*, 50A(1): 1-15, 1968.
- 14) McMaster MJ, Ohtsuka K. *The natural history of congenital scoliosis . J Bone Joint Surg (Am)*, 64A(8): 1128-47, 1982.
- 15) Kawakami N, Tsuji T, Imagama S, et al. *Classification of congenital scoliosis and kyphosis: A new approach to the three-dimensional classification for progressive*

- vertebral anomalies requiring operative treatment. *Spine*, 34(17): 1756-65, 2009.
- 16) Saito T, Kawakami N, Tsuji T, et al. Three-dimensional analysis of hemimetameric segmental shift in congenital scoliosis. *J Pediatr Orthop*, 38(4): 217-22, 2018.
- 17) Arlet V, Odent T, Aebi M. Congenital scoliosis. *Eur Spine J*, 12(5): 456-63, 2003.
- 18) Güven O, Erol B, Bezer M. Konjenital skolyozun etyolojisindeki son gelişmeler. *TOTBİD Dergisi*, 2(3-4): 110-16, 2003.
- 19) Sanders JO, Otsuka NY, Martus JE. What's new in pediatric orthopaedics. *J Bone Joint Surg (Am)*, 97A(4): 344-50, 2015.
- 20) Dimeglio A. Growth in pediatric orthopaedics. *J Pediatr Orthop*, 21(4): 549-55, 2001
- 21) Çakır CÖ, Çaylı SR. Konjenital skolyoz. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 23(2): 28-36, 2013.
- 22) Chang DG, Kim JH, Ha KY. Posterior hemivertebra resection and short segment fusion with pedicle screw fixation for congenital scoliosis in children younger than 10 years: Greater than 7-year follow-up. *Spine*, 40(8): 484-91, 2015.
- 23) Hedequist D, Emans J. Congenital scoliosis: A review and update. *J Pediatr Orthop*, 27(1): 106-16, 2007.
- 24) Campbell RM Jr, Smith MD, Mayes TC. The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg (Am)*, 85A(3): 399-408, 2003.
- 25) Shengru W, Jianguo Z, Guixing Q. One-stage posterior osteotomy with short segmental fusion and dual growing rod technique for severe rigid congenital scoliosis. *Spine*, 39(4): 294-99, 2014
- 26) Ayvaz M, Akalan N, Yazici M, et al. Is it necessary to operate all split cord malformations before corrective surgery for patients with congenital spinal deformities? *Spine*, 34(22): 2413-18, 2009.
- 27) Hui H, Tao HR, Jiang XF, et al. Safety and efficacy of 1-stage surgical treatment of congenital spinal deformity associated with split spinal cord malformation. *Spine*, 37 (25): 2104-13, 2012.
- 28) Shen J, Zhang J, Feng F, et al. Corrective surgery for congenital scoliosis associated with split cord malformation: It may be safe to leave diastematomyelia untreated in patients with intact or stable neurological status. *J Bone Joint Surg (Am)*, 98A(11): 926-36, 2016.

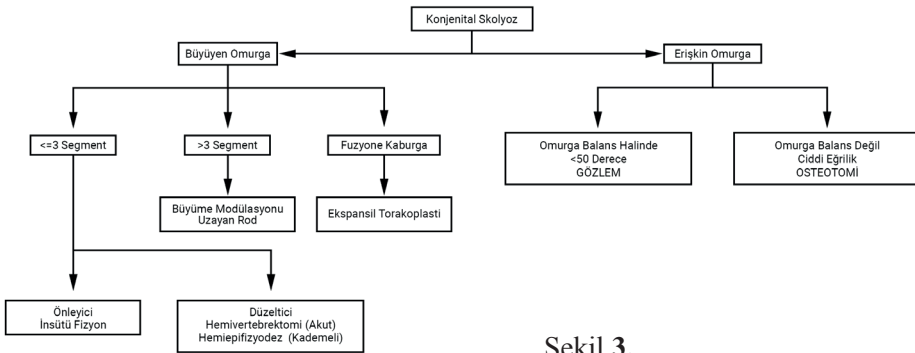


Şekil 1.



Şekil 2.

Şekil 1, 2. Konjenital omurga anomalileri embriyolojik gelişimi



Şekil 3.

Şekil 3. Konjenital skolyoz tedavi algoritması

TABLOLAR

Tablo 1.

Kardiovasküler Sistem	Ürogenital Sistem	Kas İskelet Sistemi	Gastrointestinal Sistem
-Kapak anomalileri -ASD -PDA -VSD	-Ektopik böbrek -Tek böbrek -Böbrek hipoplazisi -İnmemiş testis -Hipospadias -Hidronefroz -Rektovajinal fistül -Uterus anomalileri	-PEV -GKD -Pes planus -Pes kavus -Radial hipoplazi -Kaburga anomalileri	-Dalak anomalileri -Anal atrezi -İntestinal atrezi -Hipertrofik pilor -Trakeoözefagial fistül

Tablo 1. Konjenital skolyoz ile sık birliktelik gösteren diğer sistem anomalileri

Tablo 2.

İntraspinal Anomaliler
-Diastometamiyeli -Siringomiyeli -Gergin kord -Araknoid kist -Chiari malformasyonu -İntraspinal kitle

4. BÖLÜM

PERİFERİK VESTİBÜLER BOZUKLUKLARDA DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Dr. Arş. Gör. Gülfem Ezgi ÖZALTIN

İnönü Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

gulfemezgi.ozaltin@inonu.edu.tr

ORCID NO: 0000-0003-1591-4844

Öğr. Gör. Havva ADLI

İnönü Üniversitesi

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü,

havva.adli@inonu.edu.tr

ORCID NO: 0000-0002-4802-9131

Dr. Fzt. Dilan DEMİRTAŞ KARA OBA

İnönü Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

dilandemirtas92@gmail.com

ORCID NO: 0000-0002-6754-9335

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332787>

GİRİŞ

1. PERİFERİK VESTİBÜLER BOZUKLUKLAR

Periferik vestibüler hipofonksiyon vestibüler organlardan birinin veya birkaçının kısmi veya tam olarak işlev görememesi sonucu oluşan kronik bir rahatsızlıktır. Semptomlar genellikle vertigo, diziness, işitme kaybı, bulantı, kusma, postüral kontrol, denge ve yürüme bozukluğudur (Schubert, Tusa et al., 2004: 151-158).

1.1. Meniere

Meniere hastalığı diğer adı ile endolenfatik hidrops, tinnitus (%91.1), vertigo atakları (%96.2) işitme kaybı (%87.7) ile karakterize iç kulak hastalığıdır. Hastalığın etiyojisi hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen henüz bir nedene bağlanamamıştır. Bu yüzden sendrom veya hastalık tanımını tam olarak doldurmasada literatürde “meniere hastalığı” adında belirtilmiştir. Hastalığın nedeni kesin olarak belli olmadığı için tanı koymak da o kadar zordur. Semptom ve bulguların oturması ayırt edici kriterlerin kesin olarak belli olması gerekmektedir (Sajjadi and Paparella, 2008: 406-414).

Hastaların en sık yakınma öyküsü tekrarlayan vertigo ataklarıdır. Vejetatif sistemin uyarılması ile birlikte bu ataklara bulantı, kusma, terleme, bağırsak problemleri gibi durumlarda eşlik edebilir. Sensorinöral işitme kaybı ise genellikle ilerleyici tiptedir. Endolenfatik hidropsun meydana gelmesinde iki tip özellik olduğu belirlenmiştir: endolenfatik kesenin yetersiz fonksiyon göstermesi ile endolenfin aşırı üretimi veya emiliminin azalmasıdır. Bunların sebebi ise genetik, viral, immünolojik, alerjik, vasküler hipotezlere dayandırılmaktadır (Salt and Plontke, 2010: 971-983).

Hastalığın kesin tanısı herhangi bir test ile konulamamaktadır. Tanı için hastanın detaylı anamnezi ve belirli otonörolojik testler ile belirlenebilir. Meniere hastalığının tanısını Amerikan Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisininin 1995 yılında belirlediği kriterlerine göre konulmaktadır (Committee on and Equilibrium, 1995: 181-185).

Kesin Meniere Hastalığı (Certain)	Tanımlanmış Meniere Hastalığı ve histopatolojik tanı
Tanımlanmış Meniere Hastalığı (Definite)	20 dakika veya daha uzun süren 2 veya daha fazla spontan vertigo atağı, En az 1 kere dokümente edilmiş işitme kaybı, Rahatsız kulakta tinnitus ve aural dolgunluk hissi, Diğer nedenler ekarte edilmiş
Muhtemel Meniere Hastalığı (Probable)	Bir kez tarif edilmiş vertigo atağı En azından bir kez dokümente edilmiş işitme kaybı, Rahatsız kulakta tinnitus ve aural dolgunluk hissi, Diğer nedenler ekarte edilmiş
Olası Meniere Hastalığı (Possible)	Dokümente edilmiş işitme kaybı olmaksızın tarif edilmiş vertigo atağı veya, Vertigo atağı olmaksızın dalgalanma gösteren veya kalıcı sensorinöral işitme kaybı

Bening Paroksizmal pozisyonel vertigo: kalsiyum karbonat kristallerinden oluşan otokoniaların utrikulustan koparak SSK içine düşmesi sonucu oluşur. Başın yerçekimine göre hareketi ile statik pozisyonda bulunan otokonialar yarım daire kanalları içinde yeni pozisyona göre bir endolenf akımı oluşturur. Böylece göz hareketleri görüntüyü tam olarak sabitleyemez ve nistagmus; bunun ardından da vertigo oluşur. Utrikulusun makulasından kopan otokonialar en sık posterior SSK'a düşer. Otokoniaların yer değişimi ile alakalı iki teori öne sürülmüştür: Kanalitiazis ve kupulolitiazis (Pollak, Davies et al., 2002: 79-83, Marom, Oron et al., 2009: 250-255).

Kanalitiazis teorisine göre kalsiyum karbonat kristalleri SSK içerisinde serbestçe hareket eder. Kupulolitiyazis de ise otokonialar kupula üzerinde yoğunlaşmış ve yapışık durumdadır. Her iki durumda da etkilenen tarafa bağlı olarak vertigo ve nistagmus oluşur. Kupulolitiyaziste, otolitler kupulaya yapıştığı için bölgenin ağırlığını artırarak kupulanın daha uyarılabilir olmasına ve yerçekimine daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Patolojik hareket algılarına ve yorulmayan nistagmus olmasına neden olur. baş pozisyonu değişene kadar vertigo devam eder. Kanalitiazis de ise yorulan nistagmus gözlenir. Serbest kalan otokonialar Endolenf içerisinde başın hareketinin aksi yönünde ilerleyerek kupuladan uzaklaşır. Anatomik yerleşimi nedeni posterior kanal en sık etkilenen SSK'dır (%85-90). En az görülen ise horizontal kanaldır. BPPV'nun sıklıkla idiyopatik olarak görülmektedir. Sekonder olarak ise, meniere, kafa travması, vestibüler nörit, migren gibi durumlara ek olarak gelişebilir (Cohen and Jerabek, 1999: 584-590, House, Honrubia et al., 2003: 91-99).

Vestibüler Nörit: Akut tek taraflı vestibüler yetmezlik sürekli şiddetli vertigo atakları görsel çevrenin hareketi (osilopsi), denge ve postüral kontrol bozuklukları ile karakterize özellik gösterir. Meydana gelen vertigo akut olarak alevlenip birkaç gün içerisinde azalır. İşitme problemleri genel olarak bulunmamaktadır. Kulak çınlaması, kulakta dolgunluk hissi gibi semptomlar görülebilir. Hastaların anamnezinde genellikle viral enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Hastalığın kesin nedeni belli olmamasına rağmen muhtemel neden vestibüler siniri etkilemiştir (Jeong, Kim et al., 185-194).

Labirentit: Memranöz labirentin iltihaplanması ile baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, kulak çınlaması veya işitme kaybı ile kendini gösterir. Beraberinde kusma ve bulantı da görülür. İnsidansın yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Bakterial, viral veya otoimmün nedenlerden kaynaklanabilir. Nadiren memranöz labirent içerisinde yeni kemik oluşumunun meydana geldiği

labirentitis ossificans ile sonuçlanabilir. Vestibüler nörit ile çok karıştırılmaktadır. Oysaki gerçek vestibüler nöritte membranöz labirentte iltihaplanma olmadan benzer semptomlar ortaya çıkar (Barkwill and Arora, 2020). Bakterial, viral, fungal etkenler söz konusu olabilir. Otonörolojik testler kısa vadede etkin olmasa da uzun vade de değerlendirme açısından oldukça fayda sağlar (Derin and Yaprak, 2015: 1-4, Barkwill and Arora, 2020). Laboratuvar testleri hastanın semptomlarına ve ayırıcı tanılarına göre uyarlanmalıdır.

Superior semisirküler kanal dehissansı: Anterior SSK ile orta kranial fossa arasında kemik defekti bulunur. Bu defekt “üçüncü pencere” olarak tanımlanmıştır. Bu kemik defekti basınç değişikliklerine neden olarak iç kulaktaki sıvı dengesinin bozulması ile sonuçlanır (Aydin, Erbek et al., 2023).

Vestibüler paroksizmi: 1975’te Jannetta ve arkadaşları, tarafından “sekizinci kranial sinirin hiperaktif işlev bozukluğu semptomları olan hastalarda nörovasküler çapraz kompresyon” tanımlandı. Bu kavram ile birlikte hastalığın patofizyolojisi, kompresyon alanı belirlendi. Tanı kriterleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Hastaların ataksiz döneminde yapılan otonörolojik testlerde hafif ile orta dereceli unilateral periferik hipofonksiyon görülür. İşitme kaybı menire hastalığına göre daha az rastlanır. Etkilenen tarafın belirlenmesi oldukça zordur. Yapılan muayene ve testlerde aynı tarafta vestibüler veya odyolojik bir defisit varsa belirlenebilir. Etkilenen tarafın belirlenmesinde MRG çalışmaları da göz önünde bulundurulmalıdır (Strupp, Lopez-Escamez et al., 2016: 409-415).

• Vestibüler Paroksizmi
• A) En az on atak spontane dönme veya dönmeme baş dönmesi
• B) Süre 1 dakikadan az
• C) Belirli bir hastada basmakalıp fenomenoloji
• D) Karbamazepin/okskarbazepin ile tedaviye yanıt
• E) Başka bir teşhisle daha iyi açıklanamaz.
• Muhtemel Vestibüler Paroksizmi
• A) En az beş atak dönme veya dönmeme baş dönmesi
• B) Süre dakikadan az
• C) Kendiliğinden meydana gelen veya belirli baş hareketleriyle tahrik edilen ²
• D) Belirli bir hastada basmakalıp fenomenoloji
• E) Başka bir teşhisle daha iyi açıklanamaz.

1.2. Laboratuvar değerlendirme yöntemleri

VEMP (Vestibuler evoked myogenic potentials): Vemp yüksek şiddette verilen ses uyarısı ile kaslarda oluşan yanıtı ölçmek için tasarlanmış bir testtir. Test servikal (sternokloidomastoid (SCM) kasından) veya oküler (kontralateral ekstraoküler inferior oblik kasından) olarak gerçekleştirilir. SCM kası kullanılarak yapılan VEMP c-VEMP; oküler kaslar kullanılarak yapılan VEMP testi ise o-VEMP olarak isimlendirilir. Uyarı galvanik akım, hava iletimi veya ses iletimi ile uyarı verilir. c-VEMP’te gönderilen uyarı sırası ile sakkül makulası, inferior vestibüler sinir, lateral/inferior vestibüler çekirdek, medial/lateral vestibülospinal traktustan geçerek sternokleidomastoid (SKM) kasında sonlanır. Bu yollarda var olan herhangi bir patoloji c-VEMP sonuçlarını etkilemektedir. o-VEMP’te gönderilen uyarı sırası ile utrikül, superior vestibüler sinir, medial ve superior çekirdek, kontralateral medial longitudinal fasikulus, kontralateral III., IV. ve VI. kranial sinirlerden geçerek kontralateral ekstraoküler kaslardan inferior oblik kasta sonlanır. Bu yollarda var olan herhangi bir patoloji o-VEMP sonuçlarını etkilemektedir (Rosengren, Welgampola et al., 2010: 636-651).

VNG (Videonistagmografi): Kızılötesi kameralı gözlük ile göz hareketlerini izlemeyi sağlayan, kaydeden ve analiz yapan altın standart testtir. VNG ile vestibüler patolojinin olup olmadığı; var ise vestibüler patolojinin kaynağı incelenebilir (Moideen, Konkimalla et al., 2023). Videonistagmografi test bataryasında, gaze testi, sakkad, pursuit ve optokinetik olmak üzere okülomotor testler, spontan nistagmus testi, head shake testi, pozisyonel testler ve kalorik test olmak üzere alt testler mevcuttur.

VHIT (Video Head Impulse Test): Baş itme testinin kamera yardımı ile yapılan modifikasyonuna video head impulse test denmektedir. Baş itme testine göre daha objektif sonuçlar alınabilmektedir. Baş itme testi baş hareketlerinin pasif ve hızlı yapılması ile VOR değerlendirmeyi sağlayan bir testtir. Horizontal SSK’ın yer ile paralel düzleme gelmesi için hastanın başı 30° öne eğilir. Hastadan belli bir hedefe (testi yapanın burnu gibi) bakması istenir. Testi yapan kişi hastanın başını iki taraftan tutarak ani bir itme hareketi yaptırır. Bu hareket tek yöne ve 20-30 dereceden daha az açıdır. Test sırasında düzeltici göz hareketlerinin varlığı, göz fiksasyonunun devamlılığı incelenir. Tek taraflı vestibüler yetmezliği olan hastalar görsel odağı kaçırmaya çalışır. Bu harekete “sakkad” adı verilir. Bu durum hasarlı tarafta VOR’un zayıflaması ve sağlam tarafta da

gelen inhibitör sinyalin bakış stabilitesini oluşturmakta eksik kalmasındandır. Örneğin sol vestibüler hipofonksiyonu olan bir hastaya sol tarafa itme testi uygulandığında görsel fiksasyonu sağlayamayacak ve hedefi yeniden yakalamak için sağa doğru düzeltici bir sakkad hareketi yapacaktır. Semisirküler kanalları değerlendirmek için yatay düzlemde baş itme hareketleri, anterior ve posterior içinse buldukları düzleme uygun olan baş itme hareketleri ile test etmek gereklidir. VHIT’de gözle saptanamayan sakkadların saptanması ve elde edilen verilerin rakamsal olarak sonuçlandırılması mümkündür (MacDougall, Weber et al., 2009: 1134-1141, Blödow, Pannasch et al., 2013: 348-351).

Kalorik test: İç kulakta endolenf sıvısının ısıtılması ya da soğutulması vestibüler yetmezliği belirleyen yöntemdir. Hasta sırtüstü yatırılır baş 30 derece kaldırılarak horizontal SSK dikey pozisyona getirilir. Bu pozisyonda kanalı farklı ısılarda irriye edip meydana gelen nistagmus gözlenir. Soğuk irigasyon ampulladan uzaklaşan bir endolenf akımı oluştururken sıcak irigasyon ampullaya doğru bir akım oluşturur. Oluşan nistagmus bilgisayar ortamında analiz edilir. Kalorik test ile utrikül veya sakkülü değerlendirilmez. Horizontal kanal kaynaklı vestibüler cevabı değerlendirir (Gonçalves, Felipe et al., 2008: 440-446).

Rotasyonel sandalye testi: Başın döndürülmesi sırasında VOR net bir görüş sağlamasını ve görsel hedef üzerinde odaklanabilmeyi sağlamaktadır. Periferik vestibüler yetmezliği olan bireylerde VOR kazancında kayıp meydana gelir. Rotasyonel sandalye testi horizontal SSK fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Modern rotasyonel sandalyeler, hem merkezi hem de periferik vestibüler sistemin değerlendirilmesine olanak tanır. Test daha çok vestibüler defisit tarafını belirlemede kullanılır (Hamid, 1991: 40-43). Rotasyonel sandalye testi, VOR fonksiyonunun değerlendirilmesi için çeşitli test frekanslarında sinüzoidal açısal hız sinyalleri dizilerinin uygulandığı bir testtir. Bu testle uyarılan postrotatuar nistagmusun varlığı, vestibüler fonksiyon seviyesinden ve hız depolama mekanizmalarının durumundan etkilenir (Ahmed, 2014: 80).

Bilgisayarlı dinamik postürografi: Denge sisteminin bileşenlerinin ayrı ayrı test edilmesine olanak tanır. Ayakta durma, denge ve postüral kontrolün sürdürme sırasındaki genel koordinasyonunu yansıtır. Dengenin görsel, propriyoseptif ve vestibüler bileşenlerinin entegrasyonu ve postüral kontrole katkısı hakkında bilgi sağlar ve sonuçları nicel olarak sunar. Cihazda duysal organizasyon testi, adaptasyon testi ve motor kontrol testi kullanılır. Duysal, motor ve merkezi bozuklukları ayırt etmede kullanılan altın standart bir testtir (Whitney, Marchetti et al., 2006: 402-407).

2. KLİNİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Romberg testi: Hasta ayakta dururken ayaklarını birleştirmesini ve kollarını sertbest bırakması istenir. Önce gözleri açık sonra gözleri kapalı test edilir. Gözler açıkken salınım olmayıp, gözler kapalıyken salınım oluyor düşme eğilimi gösteriyor ise periferik bir patoloji varlığından; gözler açık ve kapalı durumda da salınımlar gözleniyorsa santral patoloji varlığından söz edilir (Khasnis and Gokula, 2003: 169).

Fukuda testi: Proprioseptif ve vizüel sistemi elimine ederek vestibüler sistemin postüral kontrol ve dengeye katkısını değerlendiren bir testtir. Hastadan ayakta durma pozisyonunda gözleri kapalı pozisyonda kollarını öne uzatarak olduğu yerde adımlaması istenir. Periferik bir patoloji varlığında patoloji olan tarafa dönme eğilimi gösterir. 45 dereceden fazla sapma olması patoloji olduğunu gösterir (Huh and Kim, 2013: 203-213).

Tandem gait testi: hastadan düz bir çizgi üzerinde başlangıçta gözler açık sonra kapalı olacak şekilde yürümesi istenir. Periferik patolojisi olan hastalar düz çizgi üzerinde yürümekte zorlanırlar ve patoloji yönüne doğru düşme eğilimi gösterirler (Huh and Kim, 2013: 203-213).

Yürüme Değerlendirmesi: Klinikte sıklıkla kullanılan dinamik yürüme indeksi, 10 m yürüme testi, süreli kalk ve yürü testi kullanılır (Hall, Herdman et al., 2016: 124-155).

Statik dinamik denge testleri: Berg denge testi, Aktiviteye Spesifik Denge testi, Tinetti denge ve yürüme testi, fonksiyonel uzanma testi denge ölçmek için kullanılan testler arasındadır (Hall, Herdman et al., 2016: 124-155).

Kas kuvveti değerlendirme: Manuel kas testi, dinamometre kullanılarak ölçülür.

Postür analizi: değerlendirmede anterior, posterior ve lateral postür analizi değerlendirme yapılır. Mobil uygulamalar (posturezone, SNPE gibi) veya standart postür analizi kullanılarak yapılabilir.

Manevralar: Periferik vestibüler bozukluklarda tanısal amaçlı kullanılan manevralar: Dix Hallpike manevrası, yan yatış manevrası, supine roll manevrası, Gufoni manevrası, barbekü roll manevrası, supine baş sarkıtma manevrası kullanılır (Wolf, Boyev et al., 1999: 900-903, Viirre, Purcell et al., 2005: 184-187, Fu, Han et al., 2020: 48-54, Strupp, Goldschagg et al., 2021: 652573).

SONUÇ

Yaygın görülen periferik vestibüler bozukluklarda, vestibüler organların kısmi veya tam eksikliği, postural kontrol, denge, yürüme bozukluğu sık görülen semptomlar arasındadır. Kapsamlı bir değerlendirme sonucunda patolojinin asıl nedeni belirlenip semptomla özgülü tedavi programının seçilmesi literature ve klinisyenlere katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Ahmed, M. F. M. (2014). "Standardization of rotatory chair velocity step and sinusoidal harmonic acceleration tests in an adult population." *Advanced Arab Academy of Audio-Vestibulogy Journal* **1**(2): 80.
- Aydin, B. D., H. S. Erbek, A. P. Polat and E. Hizal (2023). "Superior Semisirküler Kanal Dehissansı Sendromunda Odyovestibüler Bulgular." *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery* **31**(1).
- Barkwill, D. and R. Arora (2020). "Labyrinthitis."
- Blödow, A., S. Pannasch and L. E. Walther (2013). "Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders." *Auris Nasus Larynx* **40**(4): 348-351.
- Cohen, H. S. and J. J. T. L. Jerabek (1999). "Efficacy of treatments for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo." **109**(4): 584-590.
- Committee on, H. and Equilibrium (1995). "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease." *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **113**(3): 181-185.
- Derin, A. T. and N. Yaprak (2015). "Vertigolu hastaya yaklaşım." *Türkiye Klinikleri J ENT-Special Topics* **8**(3): 1-4.
- Fu, W., J. Han, N. Chang, D. Wei, Y. Bai, Y. Wang, F. He and X. Wang (2020). "Immediate efficacy of Gufoni maneuver for horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo (HC-BPPV): a meta-analysis." *Auris Nasus Larynx* **47**(1): 48-54.
- Gonçalves, D. U., L. Felipe and T. M. A. Lima (2008). "Interpretation and use of caloric testing." *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* **74**: 440-446.
- Hall, C. D., S. J. Herdman, S. L. Whitney, S. P. Cass, R. A. Clendaniel, T. D. Fife, J. M. Furman, T. S. Getchius, J. A. Goebel, N. T. Shepard and S. N. Woodhouse (2016). "Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline: FROM THE AMERICAN PHYSICAL

- “THERAPY ASSOCIATION NEUROLOGY SECTION.” *J Neurol Phys Ther* **40**(2): 124-155.
- Hamid, M. A. (1991). “Determining side of vestibular dysfunction with rotatory chair testing.” *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* **105**(1): 40-43.
- House, M. G., V. J. A. Honrubia and Neurotology (2003). “Theoretical models for the mechanisms of benign paroxysmal positional vertigo.” **8**(2): 91-99.
- Huh, Y.-E. and J.-S. Kim (2013). “Bedside evaluation of dizzy patients.” *Journal of Clinical Neurology* **9**(4): 203-213.
- Jeong, S.-H., H.-J. Kim and J.-S. Kim Vestibular neuritis, Thieme Medical Publishers.
- Khasnis, A. and R. M. Gokula (2003). “Romberg’s test.” *Journal of postgraduate medicine* **49**(2): 169.
- MacDougall, H. G., K. P. Weber, L. A. McGarvie, G. M. Halmagyi and I. S. Curthoys (2009). “The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy.” *Neurology* **73**(14): 1134-1141.
- Marom, T., Y. Oron, W. Watad, D. Levy and Y. Roth (2009). “Revisiting benign paroxysmal positional vertigo pathophysiology.” *American journal of otolaryngology* **30**(4): 250-255.
- Moideen, A., A. Konkimalla, A. K. Tyagi, S. Varshney, A. Kumar, B. Jat, R. Prasath and M. C. Yadav (2023). “Cross-Sectional Analysis of Videonystagmography (VNG) Findings in Balance Disorders.” *Cureus* **15**(2).
- Pollak, L., R. A. Davies, L. L. J. O. Luxon and neurotology (2002). “Effectiveness of the particle repositioning maneuver in benign paroxysmal positional vertigo with and without additional vestibular pathology.” **23**(1): 79-83.
- Rosengren, S. M., M. S. Welgampola and J. G. Colebatch (2010). “Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future.” *Clinical neurophysiology* **121**(5): 636-651.
- Sajjadi, H. and M. M. Paparella (2008). “Meniere’s disease.” *The Lancet* **372**(9636): 406-414.
- Salt, A. N. and S. K. Plontke (2010). “Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models.” *Otolaryngologic Clinics of North America* **43**(5): 971-983.
- Schubert, M. C., R. J. Tusa, L. E. Grine and S. J. Herdman (2004). “Optimizing the sensitivity of the head thrust test for identifying vestibular hypofunction.” *Physical therapy* **84**(2): 151-158.
- Strupp, M., N. Goldschagg, A.-S. Vinck, O. Bayer, S. Vandenbroeck, L. Salerni, A. Hennig, D. Obrist and M. Mandalà (2021). “BPPV: comparison of the SemontPLUS with the semont maneuver: a prospective randomized trial.” *Frontiers in neurology*

12: 652573.

- Strupp, M., J. A. Lopez-Escamez, J.-S. Kim, D. Straumann, J. C. Jen, J. Carey, A. Bisdorff and T. Brandt (2016). "Vestibular paroxysmia: diagnostic criteria." *Journal of Vestibular Research* **26**(5-6): 409-415.
- Viiirre, E., I. Purcell and R. W. Baloh (2005). "The Dix-Hallpike test and the canalith repositioning maneuver." *The Laryngoscope* **115**(1): 184-187.
- Whitney, S. L., G. F. Marchetti and A. I. Schade (2006). "The relationship between falls history and computerized dynamic posturography in persons with balance and vestibular disorders." *Archives of physical medicine and rehabilitation* **87**(3): 402-407.
- Wolf, J. S., K. P. Boyev, B. J. Manokey and D. E. Mattox (1999). "Success of the modified Epley maneuver in treating benign paroxysmal positional vertigo." *The Laryngoscope* **109**(6): 900-903.

5. BÖLÜM

ERKEK İNFERTİLİTESİNE GENETİK YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Hamide Betül GERİK ÇELEBİ

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Balıkesir, Türkiye

ORCID NO:0000-0001-5218-7880

drbetulgerik07@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332789>

GİRİŞ

Üreme çağındaki bireylerde 12 ay ve daha uzun süre herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması infertilite olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; The World Health Organization, WHO)'ne göre dünya çapında sıklığı %15 olarak bildirilmektedir ve yaklaşık 70 milyon çift infertilite sorunları yaşamaktadır. İnfertile primer veya sekonder olabilir. Primer infertilite hiç gebelik oluşmaması durumudur. Sekonder infertilite ise canlı doğumla sonuçlanıp sonuçlanmamasına bakılmaksızın bir gebelikten sonra tekrar gebe kalamama ya da bebeği doğuma kadar taşıyamama olarak tanımlanmaktadır. Hem erkek hem de kadınların üremi sistemi ile ilgili bu durum özellikle doğurganlığın talep ve bir sorumluluk olduğu ülkelerde bireylerin yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir (1).

İnfertilite erkeğe ait nedenler, kadına ait nedenler, her iki cinse ait nedenler ve açıklanamayan nedenlerle meydana gelebilir. DSÖ'ye göre çevresel faktörler, stres, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kanser tedavisi esnasında kullanılan bazı kemoterapötik ilaçlar, beslenme, obesite, alkol ve sigara kullanımı gibi nedenler her iki cinste de infertilite olasılığında artışa neden olabilir (2,3). İnfertiliteye ait faktörler değerlendirilirken mutlaka sistematik olarak ele alınmalı, her iki eşte ayrıntılı olarak muayene edilmelidir. Muayene için öncelikli basamak aile öyküsünün sorgulanmasıdır. Ailede başka infertilite vakaları varsa kalıtım

paterninin belirlenebilmesi için aile ağacı çizilmeli, akraba evlilikleri, diğer infertil bireyler ve gebelik kayıpları gösterilmelidir. Bu yazıda, erkek bireylerde özellikle genetik faktörlerin neden olduğu infertilite etyopatogenezi hakkında bilgiler verilecektir.

Erkek üreme sistemine ait nedenler tüm infertilite nedenlerinin yaklaşık yarısından sorumlu tutulmaktadır (4, 5). Erkek infertilitesine başlıca üreme sistemindeki obstrüktif nedenler, Y kromozomu infertilitesi, spermatogenez kusurları, kromozom anomalileri, kistik fibrozis gibi tek gen hastalıkları ve hipogonadotropik hipogonadizm neden olmaktadır. Erkek üreme sistemindeki obstrüksiyonlar konjenital bilateral vasdeferansın yokluğu enfeksiyonlar ve yaralanmalar sonrasında oluşabilir. Ejekülasyon yolundaki tıkanıklıklar obstrüktif azospermiye neden olmaktadır.

1. Y KROMOZOM İNFERTİLİTESİ

Y kromozom infertilitesi azospermi (spermin yokluğu) ya da oligospermi ($<20 \times 10^6$ sperm/mL semen) ile karakterizedir. Y kromozom infertilitesinde küçük testisler dışında genellikle belirgin başka bir bulgu gözlenmez. Y kromozomunun uzun kolu üzerinde, azospermi faktörü (AZF) kodlayan gen bölgeleri bulunur. AZF bölgesi AZFa, AZFb ve AZFc lokuslarından oluşmaktadır. AZF lokuslarını içeren mikrolezyonlar ya da AZFa lokusunda bulunan Ubiquitin-Spesifik Proteaz 9, Y kromozom (USP9Y, OMIM no*400005) genindeki heterozigot mutasyonlar Y kromozomu infertilitesine neden olur (6,7). AZFa veya AZFb bölgelerini içeren delesyonlarda TESE'de sperm tespit olasılığı düşüktür. AZFc delesyonlarında residüel sperm tespiti olasılığı vardır.

Azospermi görülen erkeklerin %10-15'inde, oligospermi görülen erkeklerin %5-10'unda Y kromozomu mikrolezyonları bildirilmiştir (9). Varikosel (spermatik kordon venlerinin anormal şekilde genişerek genişlemesi), hormonal bozukluklar, sperm boşaltım kanallarındaki obstrüksiyonlar ya da fonksiyonel problemler, kromozomal anomaliler ve spermatogenez kusurları yapan tek gen hastalıkları oligospermiye neden olabilmektedir.

Ejekülat spermin sayısını, hareketliliğini ve morfolojisini belirlemek için DSÖ'nün Laboratuvar El Kitabı İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlemlerden Geçirilmesi'ne göre [DSÖ, 2010] incelenir. Semen analizindeki sperm sayısı aşağıdaki tablodaki gibi kategorize edilebilir (Tablo 1).

Tablo 1: Sperm sayısının sınıflandırılması ⁸

Sperm sayısının sınıflandırılması	Sperm sayısı (milyon/mL)
Azospermi	0
Ciddi oligospermi	<1
Orta oligospermi	1-5
Hafif oligospermi	5-20
Normal	>20

2. SPERMATOGENEZ KUSURLARININ GENETİK NEDENLERİ

Spermatogenez ön hipofizden salınan gonadotropik hormonların uyarısı sonucu puberteden hemen önce başlayan, yaşlandıkça azalmayla yaşam boyu süren spermatogonyumdan sperm gelişimi sürecidir. Spermin olgunlaşması yaklaşık 70 günlük bir süreçtir. Spermatogonyal faz, spermatosit fazı ve spermatid fazı olmak üzere üç farklı faza ayrılmıştır.

Spermatogonyal fazda spermatogonyumlar mitoz bölünme ile çoğalarak primer spermatositlere farklılaşacak hücre popülasyonunu oluştururlar (10).

Spermatosit fazında primer spermatositler mayoz bölünme ile hem kromozom sayılarını hem de DNA miktarlarını azaltırlar. Her spermatositin ürettiği dört spermatid birbirinden farklıdır. Böylece bu aşama genetik çeşitliliğe neden olmaktadır (11).

Spermatid fazında (Spermiyogenez) haploid spermatidler, olgun spermi, oluşturan bir farklılaşma sürecine girerler. Flagellumun gelişmesi, dölleme için gerekli olan hidrolitik enzimlerin bulunduğu akrozomun gelişmesi, nükleer yoğunlaşma ile karakterizedir. Spermiyasyon adı verilen süreçte spermatidler sertoli hücrelerinden seminifer tübülün lümenine salıverilirler. Daha sonra bu spermier epididimiste daha ileri olgunlaşmaya uğrayarak hareketlilik kazanırlar. Çeşitli tedaviler esnasında verilen farmakolojik ajanlar, toksik ajanlar, gonodotropinlerin süpresyonu gibi durumlar spermiyasyonu bozarsa spermatidler sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir ve salıverilmezler.

Olgun spermler boşaltım kanalı sisteminde birkaç hafta canlı kalabilirken dişi üreme kanalı içerisinde yaklaşık 2 gün canlı kalır ve burada ovumu fertilize etme yeteneği kazanırlar.

Seminal sıvıdaki anormal morfolojide sperm bulunması teratospermi olarak tanımlanırken, motilitesi azalmış sperm bulunması ise astenospermi olarak tanımlanır (12). Astenospermi, epididimisin fonksiyon bozukluğu, genital sistem enfeksiyonları, uzun süren cinsel perhiz sürelerinde görülebilir. Oligospermi, astenospermi ve teratosperminin birlikteliğine oligo-asteno-teratospermi (OAT) sendromu adı verilir.

Spermatogenez kusurları erkek infertilitesinin majör belirleyicisidir. Çevre kirliliği, endüstriyel atıklar, pestisitler, herbisitler, gıda katkı maddeleri gibi zararlı kimyasal maruziyeti, plastik kirletici maddeler (örneğin: bisfenol A, BPA gibi bisfenoller) radyasyon ve ısıya maruz kalma riskinin arttığı çalışma ortamları, ağır metaller, sigara ve alkol kullanımı spermatogenez kusurlarına yol açabilir. Aynı zamanda obesite, diyabet, yaşlama, inflamasyon, testiküler tümörler ve inmemiş testis de spermatogenez aşamasını etkileyebilir. Değiştirebilir veya önlenemez olumsuz çevresel faktörlerden uzaklaşmak canlı sperm miktarını, kalitesini, hareketliliğini, morfolojisini olumlu yönde etkileyerek büyük ölçüde erkek infertilitesini azaltır.

3. KROMOZOM ANOMALİLERİ

Erkek infertilitesi ile bazı sayısal ve yapısal kromozom anomalileri de ilişkilendirilmiştir. Kromozom anomalisi oranı oligosperminin şiddeti azospermiye doğru ilerledikçe yükselmektedir.

İnfertil erkeklerde kromozom anomalisi oranı yaklaşık olarak %5.8 iken şiddetli oligospermili hasta gruplarında kromozom anomalisi oranı %9.7 olarak bildirilmiştir (13, 14). Yapılan kromozom anomalileri periferik kan lenfositlerinden yapıldığı için spermlerdeki anomalii tam olarak göstermediği de akılda tutulmalıdır.

Klinefelter Sendromu erkeklerde infertilite ile ilişkilendirilen en sık yapısal kromozom anomalisidir. Bu sendroma sahip bireylerin klinik bulguları arasında başlıca ortalamadan uzun boy, seyrek tüylenme ve küçük testisler vardır. Bazı hastalarda jinekomasti de vardır. Genotiplerinde ise normal erkek karyotipinden (46,XY) farklı olarak fazladan bir X kromozomu vardır (47,XXY). Klinefel-

ter Sendromu genotipinde yaklaşık %90 oranında 47,XXY kromozom kuruluşu saptanır ancak 48,XXXYY; 48,XXYY; 47,iXq,Y; 47,XXYY veya 47,XXY/46,XY mosaisizmi de görülebilir. Extra X kromozomu sayısı artınca klinik tabloya hiperaktivite, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü ve sekonder seks karakterlerinde daha belirgin gerilik eşlik edebilir. Bu sendrom genel popülasyonda %1-2 oranında gözlenirken infertil erkek popülasyonunda %3-4 gözlenir. Azospermili erkeklerde yaklaşık %14, oligospermili erkeklerde ise %1 oranında görülür (15).

İnfertil erkeklerde dengeli resiprokal translokasyonlar ve robertsonian translokasyonlar gibi yapısal kromozom anomalileri de görülebilir. Bir kırılma sonucu homolog ya da homolog olmayan kromozomlardan kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesi resiprokal translokasyon olarak adlandırılır. Robertsonian translokasyon ise akrosentrik kromozomlar arasında olur. İnfertil erkeklerde %3 oranında robertsonian translokasyon bildirilmiştir (16).

Kromozomal anomalisi olan bireylerde mutlaka her iki eş birlikte değerlendirilmelidir.

Kromozomal anomalili erkek bireyler mikro TESE adı verilen ameliyat tekniği ile testis dokusunda sperm bulunabilmesi durumunda yardımcı üreme tekniği (YÜT) ile çocuk sahibi olabilirler. Ancak YÜT esnasında preimplantasyon genetik tanı göz önünde bulundurulmalıdır.

4. TEK GEN HASTALIKLARI

4.1. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif kalıtmı ekzokrin ter bezlerini, ekzokrin pankreası, solunum yolu epitelinin, hepatobiliyer sistemi ve bağırsakları etkileyen bir tek gen bozukluğudur. Ülkemizde yaklaşık olarak 3000 canlı doğumda 1 görülmektedir (insidans= 1/3000). Ayrıca KF, 2015 yılından itibaren Türkiye’de Yeni Doğan Tarama Programı kapsamında topuk kanı ile taranmaktadır. KF’de artmış mukus tıkaç nedeniyle kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ekzokrin pankreas yetersizliği ve terde sodyum, klor konsantrasyonlarında artış vardır. Bu hastalıkta en sık ölüm solunum sisteminde yetersizlik sonucu görülür.

Multisistemik etkilenim görülebilen KF hastalığına kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatuar (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; *CFTR* OMIM no*602421) genindeki mutasyonlar neden olmak-

tadır. Bu gen otozom kromozomlardan biri olan 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.2) lokalizedir. Kistik fibrozise neden olan CFTR geni mutasyonları sıklıkla (%97-%98) tek nükleotid değişiklikleridir (single nucleotide variants, SNVs). Bu nedenle moleküler genetik tanısında çoğunlukla tek gen dizileme ya da CFTR genini de içeren çoklu gen panelleri kullanılır. CFTR geni varyantları değerlendirilirken CFTR2 web sitesinden yararlanılabilir. KF'li hastalar sahip oldukları CFTR geni varyantlarının özelliklerine göre klinik değişkenlik gösterirler.

Eşlerin birisinde CFTR geninde herhangi bir varyant tespit edildiği zaman mutlaka diğer eşede moleküler genetik testler yapılmalıdır. Gerek görülmesi halinde delesyon/dublikasyon analizleri de yapılarak nadir görülen ($\leq 2\%$ - 3%) delesyon/dublikasyonlar dışlanmalıdır ve aileye ilerleyen gebeliklerine yönelik prenatal genetik test eşliğinde preimplantasyon genetik tanı (PGT) seçeneği sunulmalıdır (17).

Kistik fibroziste vas deferensin hipoplazisi veya aplazisine bağlı olarak post-testiküler azospermiye bağlı erkeklerde infertilite, bazı kadınlarda da infertilite veya doğurganlığın azalması görülebilir (18). KF'li erkek bireylerin çoğunda spermatogenezde herhangi bir bozukluk olmadığı için sıklıkla üreme teknikleri yardımıyla çocuk sahibi olabilirler. Kadınlarda ise KF'e bağlı servikal mukusun kalınlaşması, anormal pH nedeniyle doğurganlık azalabilir.

4.2. Primer Siliyer Disgenezi

Silyaların biyogenezi, yapı ve fonksiyonundaki bozulmalar nedeniyle anormal mukus ve bakteri birikmesinin neden olduğu kronik oto-sino-pulmoner bir hastalıktır. Vakaların yaklaşık yarısında situs inversus görülür (13). Günümüze dek *DNAH5* (OMIM no *603335), *DNAI1* (OMIM no *604366), *DNAH11* (OMIM no *603339), *ODAD2* (OMIM no *615408), *CCDC39* (OMIM no *613798), *CCDC40* (OMIM no *613799), *CCDC65* (OMIM no *611088), *CCDC103* (OMIM no *614677), *ODAD1* (OMIM no *615038), *ODAD3* (OMIM no *615596), *CCNO* (OMIM no *607752), *CFAP221* (OMIM no *618704), *CFAP298* (OMIM no *615494), *CFAP300* (OMIM no *618058), *DNAAF1* (OMIM no *613190), *DNAAF2* (OMIM no *612517), *DNAAF3* (OMIM no *614566), *DNAAF4* (OMIM no *608706), *DNAAF5* (OMIM no *614864), *LRRC6* (OMIM no *614930), *DNAH1* (OMIM no *60332), *DNAH8* (OMIM

no *603337), *DNAH9* (OMIM no *603330), *DNAI2* (OMIM no *605483), *DNAJB13* (OMIM no *610263), *DNALI* (OMIM no *610062), *DRC1* (OMIM no *615288), *FOXJ1* (OMIM no *602291), *GAS2L2* (OMIM no *611398), *GAS8* (OMIM no *605178), *HYDIN* (OMIM no *610812), *LRRC56* (OMIM no *618227), *MCIDAS* (OMIM no *614086), *NME8* (OMIM no *607421), *PIHID3* (OMIM no *300933), *RSPH1* (OMIM no *609314), *RSPH3* (OMIM no *615876), *RSPH4A* (OMIM no *612647), *RSPH9* (OMIM no *612648), *SPAG1* (OMIM no *603395), *SPEF2* (OMIM no *610172), *STK36* (OMIM no *607652), *TTC25* (OMIM no *617095) ve *ZMYND10* (OMIM no *607070) genleri olmak üzere yaklaşık 44 gen primer siliyer disgenezi ile ilişkilendirilmiştir.

Bu hastalığın görüldüğü erkekler anormal sperm hareketliliği nedeniyle infertildir. Kadınlarda primer silya disgenezisi genellikle infertiliteye neden olmaz ancak uterin tüplerdeki siliyer fonksiyonun etkilenmesi nedeniyle infertilite ya da ektopik gebelik görülebilir (19).

5. HIPOGONADOTROPİK HIPOGONADİZM

Erkek infertilitesi anatomik olarak pre-testiküler nedenler, testiküler nedenler ve post-testiküler nedenler olarak üç ana başlık altında sınıflandırılabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm (HH) hormonal bir pre-testiküler infertilite nedenidir. Luteizan hormon (luteinizing hormone, LH) ve folikül uyarıcı hormon (follicle-stimulating hormone, FSH) ön hipofizden salgınır ve gonadları stimüle eder. LH testislerdeki leyding hücrelerini uyararak testosteron salgınımından sorumludur. HH, bulguların başlangıç yaşına göre konjenital ve erişkin olarak incelenir. HH gonodotropin salgılayan hormon (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH) eksikliği nedeniyle LH ve FSH'nin düşük serum konsantrasyonlarına bağlı düşük seks steroidlerinin salgınımı ile karakterizedir.

Konjenital HH'li erkek bebeklerde sıklıkla mikropenis ve kriptorşidizm görülür. Yetişkinlerde ise spermatogenez sorunları, erkek cinsiyete özgü fiziksel özelliklerde (kas kütlesi, kıllanma vb.) yetersizlik, infertilite ve dış genital organlarda yetersiz gelişme (mikropenis, testis hipoplazisi) gibi sorunlar gözlenebilir.

Konjenital HH bireyler koku duyusunun etkilenip etkilenmemesine göre normoosmik HH ve anosmik HH (Kallman Sendromu) olarak iki farklı sınıfta

değerlendirilebilir. Normoosmik HH'ler, HH'lerin yaklaşık olarak %40'undan sorumludur ve koku duyusu etkilenmemiştir.

HH'ler genetik açıdan oldukça heterojendir. Başlıca *PROKR2* (OMIM no *607123), *CHD7* (OMIM no *608892), *FGF8* (OMIM no *600483), *GNRHR* (OMIM no *138850), *KISS1R* (OMIM no *604161), *NSMF* (OMIM no *608137), *TAC3* (OMIM no *162330), *TACR3* (OMIM no *162332), *GNRHI* (OMIM no *152760), *KISS1* (OMIM no *603286), *WDR11* (OMIM no *606417), *HS6ST1* (OMIM no *604846), *SEMA3A* (OMIM no *603961), *SPRY4* (OMIM no *607984), *IL17RD* (OMIM no *606807), *DUSP6* gene (OMIM no *602748), *FGF17* (OMIM no *603725), *FLRT3* (OMIM no *604808), *FEZF1* (OMIM no *613301), *LHB* (OMIM no *152780), *FSHB* (OMIM no *136530), *NDNF* (OMIM no *616506), *TCF12* (OMIM no *600480) ve *KAL1* (OMIM no *300836) genlerindeki bozukluklar HH alt tipleri ile ilişkilendirilebilir (21).

6. TANI ve GENETİK DANIŞMA

Tüm bu bilgiler ışığında infertil erkeklerde tanıya yaklaşımda aile ve üreme öyküsü, ayrıntılı sistemik fizik muayene, en az 40 gün ara ile bakılmış 2 farklı semen analizi değerlendirilmelidir. Semen analizi 2-3 günlük cinsel perhizden sonra yapılmalıdır. İnfertilitenin etyopatogenezinin aydınlatılması amacıyla endokrinolojik değerlendirme, radyolojik değerlendirme, sperm DNA hasarını gösteren özel testler ve genetik testler istenebilir. Anamnez alınırken mutlaka geçirilmiş operasyon öyküsü (özellikle genitoüriner sistemi ilgilendiren ameliyatlar), kullanılan ilaçlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, koitus sıklığı, eşlerin mesleği, toksik maruziyetler ve alışkanlıklar sorgulanmalıdır. Erkek infertilitesinde en sık istenilen genetik testler *CFTR* geni dizi analizi (vas deferansın konjenital yokluğuyla ilişkili varyantların araştırılması), periferik kandan kromozom analizi (testiküler fonksiyonda bozulmaya yol açan kromozomal anomaliler açısından) ve Y kromozomu mikrodelsiyon (izole spermatogenez bozulmalarına yol açabilecek anomaliler için) testidir.

Sperm DNA hasarının belirlenmesinde çeşitli teknikler kullanılır:

TUNEL (Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling) yöntemi en yaygın olarak kullanılan tekniktir ve DNA fragmentasyonu değerlendirilir. DNA'nın

bütünlüğü ise Comet assay yöntemi ile değerlendirilir (20).

Sperm FISH testi sperm kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan faydalı testlerden biridir. Bu teste 13, 18, 21 ve X, Y kromozomlarına yönelik problemler kullanılarak semende başlıca kromozom anomalileri araştırılır. Sayıca %2 ve üzerinde kromozom anomali tespit edilmesi halinde sonuç anormaldir.

Değerlendirmeler sonrası infertilite etyolojisine yönelik herhangi bir sebep bulunamazsa idiyopatik olarak adlandırılır. Oligospermik vakaların yaklaşık %75'i idiyopatiktir (22).

7. TEDAVİ

İnfertil erkek olguların %30'unda hipogonadizm, varikosel, enfeksiyonlar, obstrüksiyonlar ve immunolojik durumlar gibi tedavi edilebilir infertilite nedenleri vardır. Doğal yollarla kendiliğinden gebelik oluşmadığı durumlarda çiftlere yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanabilir. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) başlıca in vitro fertilizasyon (IVF), gamete intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT), ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) dur.

Günümüzde erkeklerde infertilite tedavisine yönelik altın standart yöntemlerden bir tanesi intrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur. ICSI ilk olarak 1990'ların başlarında infertil erkekler için bir tedavi yöntemi olarak tanıtıldı. ICSI'nin avantajlarından biri, alınan her bir oositin döllenmesi için sadece bir spermatozoonun gerekli olmasıdır. Bununla birlikte bu ICSI sırasında kullanılan tek spermatozoon her zaman bütün ejakülatta görülen genel kaliteyi yansıtmayacağından eşsiz bir zorluk ortaya koymaktadır.

REFERANSLAR

1. Abangah GH, Rashidian T, Parizad Nasirkandy M, Azami M. *A Meta-Analysis of The Prevalence and Etiology of Infertility in Iran. Int J Fertil Steril.* 2023;17(3):160-173.
2. Segal TR, Giudice LC. *Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. Fertility and Sterility* 2019;112(4):613-21.

3. Kyarimpa C, Nagawa CB, Omara T, Odongo S, Ssebugere P, Lugasi SO, Gumula I. *Medicinal Plants Used in the Management of Sexual Dysfunction, Infertility and Improving Virility in the East African Community: A Systematic Review. Evid Based Complement Alternat Med.* 2023;2023:6878852.
4. Kumar N, Singh AK. *Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. J Hum Reprod Sci.* 2015;8(4):191-6.
5. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafa M, Panner Selvam MK, Shah R. *Male infertility. Lancet (London, England)* 2021;397(10271):319–333.
6. Akın B, Kadioğlu A, Erginel-Ünaltuna N. *Erkek infertilitesinde komplet ve parsiyel Y mikrolelesyonlarının önemi. Androloji Bülteni.* 2007;31:305-8.
7. Balkan M, Tekes S, Gedik A. *Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey. J Assist Reprod Genet.* 2008;25:559-65.
8. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; *Y Chromosome Infertility.* GeneReviews® [Internet]. 1993-2023.
9. Gürkan H. *Y kromozomu mikrolelesyonu ve fertilitiyi etkileyen Y kromozomu genleri.* Çefle K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü.* 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2019. p.25-31.
10. Cannarella R, Condorelli RA, Duca Y, La Vignera S, Calogero AE. *New insights into the genetics of spermatogenic failure: a review of the literature Hum Genet.* 2019;138(2):125-40.
11. Doğanekin E, Özcan S. *Çevresel etkenler ve spermatogenez. Androloji Bülteni.* 2016;18(66):183-7.
12. Parıltay E, Özkinay F. *İdiyopatik azospermi genetiğinde güncel gelişmeler.* Çefle K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü.* 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri.* 2019; p.32-7.
13. Ceylaner G, Ceylaner S. *Erkek infertilitesi ile ilişkili tek gen bozuklukları.* Çefle K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü.* 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2019; p.57-64.
14. Vincent MC, Daudin M, De Mas P, Massat G, Mieusset R, Pontonnier F, et al. *Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. Journal of andrology.* 2002;23(1):18-22.
15. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A; *Klinefelter ItaliaN Group (KING).* *Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical*

- phenotype and hypogonadism. J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):123-134.
16. Öztürk Ş. *Erkek infertilitesi: Kromozomal nedenler.* Çefle K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü.* 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2019. p.12-9.
 17. Lucarelli M, Bruno SM, Pierandrei S, Ferraguti G, Testino G, Truglio G, Strom R, Quattrucci S. *The impact on genetic testing of mutational patterns of CFTR gene in different clinical macrocategories of cystic fibrosis. J Mol Diagn.* 2016;18:554–65.
 18. Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. *CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. Hum Reprod.* 2012;27:25–35.
 19. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. *Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):913-22.
 20. Nandhakumar S, Parasuraman S, Shanmugam MM, Rao KR, Chand P, Bhat BV. *“Evaluation of DNA damage using single-cell gel electrophoresis (Comet Assay)”.* *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(2):107–11.
 21. Akın H, Bolat H. *Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm.* Çefle K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü.* 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2019. p.38-42.
 22. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. *Causes of male in-fertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. Hum Reprod [Internet].* 2017;32(1):18-31.

6. BÖLÜM

SIĞIRLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dr. Hilal ZENGİN

Veteriner Hekim

ORCID:0000-0002-9388-994X

hilalvet@gmail.com

DOI: [https://doi.org/ 10.5281/zenodo.8332791](https://doi.org/10.5281/zenodo.8332791)

GİRİŞ

İlaç bilimi; hastalığın semptomlarının azaltılması ve tedavide tam iyilik hedefinin sağlanması için verilen kimyasal preparatların, biyolojik sistemle etkileşimlerini inceleyen disiplindir. (ERGÜN And ALTINTAŞ AYKAN, 2018). Bu preparatlardan olan veteriner ilaçları; hayvanlarda hastalıkların tedavi edilmesi, gelişiminin desteklenmesi ve hayvansal gıda kalitesinin artırılmasında kullanılır (Yarsan, 2018). Dünya’da hayvanlardaki ilk ilaç ve sağaltım örneklerinin Çin, Hindistan, Mezopotamya ve Mısır uygarlıklarında bitkisel olanlara pek çok hayvansal ve mineral kaynaklı drog da eklenmiştir (C. M. Bryce, 2021; Lees et al., 2021a; Rastogi & Kaphle, 2011). Orta çağ boyunca tıp ve veteriner hekimliği ile birlikte ilaç bilgisinin de altın çağı yaşanmıştır Aydınlanma çağı ile birlikte eczacılık tıptan ayrılmış kimyaya yönelmiş, botanik ve etkin madde kavramı önem kazanmıştır. Modern farmakoloji araştırmasına uygun ilk veteriner ilacı çalışması, farmakodinami sonuçlarını da kapsayacak şekilde, 1937 yılında, sığır mastitis hastalığında Sulfanamid’in kullanımı ile başlamıştır. Veteriner ilaçların çalışmalarında, insan ilaçlarından elde edilen deneyimler, etken madde seçimi, dozaj düzenleme, tedavi süresi gibi parametrelerde deneme yanılma yöntemiyle uygulanmıştır (A. C. M. Bryce et al., 2021; KÜÇÜKER & YILDIZ, 2018; Lees et al., 2021b; MuratSerdar, 2020).

Biriken veri ve gelişen teknoloji ile farmakoloji alt dallara bölünmüştür. Bu

alt dallardan birisi olan farmakoterapi de semptomların ve hastalıkların patolojisinin anlaşılmasıyla ilaç türlerine dallanmıştır, antimikrobiyaller ilk zamanlar salgınların önlenmesi, hayvan gelişiminin korunmasında ve daha sonra tedaviye dirençli mikroorganizma probleminin oluşmasıyla dinamik bir sürece girip farmakoterapinin göz bebeği konumuna gelmiştir (Urlick & Meggs, 2019).

1. ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler, mikroorganizmaların büyümesini etkili bir şekilde engelleyen veya mikroorganizmaları öldüren biyolojik veya sentetik kökenli biyoaktif maddelerdir (Saygı vd., 2012). 19' uncu yüzyılın ikinci yarısında, mikrobiyolojideki önemli ilerlemeler Pasteur ve Joubert' in mikroorganizmaların terapötik potansiyelini araştırmaya yol açmıştır. Şarbon basilinin steril idrarda gelişim gösterdiğini, ancak diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda büyüemediğini, daha sonra ise öldüğünü gördüler. Böylece bu olguyu deneysel olarak araştırmayı amaçladılar. Pasteur ve Joubert tarafından yapılan deney, şarbon basili ile kontamine olmuş idrar ve diğer bakterilerin karışımının deney hayvanlarında hastalığa sebep olmadığını göstermiş ve enfeksiyonların antibiyotiklerle tedavi edilmesine yönelik ilk girişimler gerçekleşmiştir (Topal, 2015). 1909 yılında Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, enfeksiyonlar için bir tedavi ararken salvarsan adlı arsenik bazlı bir madde keşfetti. Bu maddenin frenginin erken evrelerinde etkili olduğunu gözlemledi. Benzer şekilde, 19. yüzyılın ortalarında Louis Pasteur bazı mikroorganizmaların diğer mikroorganizmaları yok ettiğini belirtmiştir. 1928' de Alexander Fleming, Londra' daki St Mary's Hastanesi' nde stafilokok varyantlarıyla ilgili araştırma yapmış ve stafilokokların kültür ortamıyla kontamine olmuş bir küf mantarının etrafında üreyemediğini gözlemledi. Bu küf mantarının deneysel enfeksiyonlarda birçok bakteriye karşı oldukça etkili olduğunu buldu. Büyüyen küfler Penisilinyum türüne ait olduğundan, Fleming bu aktif maddeye penisilin adını verdi. Sir Alexander Fleming 1928 yılında ilk antibiyotiği keşfetti (Aktuğlu, 1997). Actinomycetes türleri üzerindeki çalışmalar, Waksman ve arkadaşları ile Streptomyces griseus kültürlerinden streptomisin adlı bir madde elde ettikleri 1943 yılına kadar devam etmiş olup 1944 yılında tedavi alanına girmiş ve Mycobacterium' un yanı sıra birçok gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmaya karşı etkili olduğu da kanıtlanmıştır. 1952 yı-

İnada makrolidler penisiline önemli bir alternatif haline gelmiştir. Ancak, eritromisine karşı yüksek direnç göstermeleri yüzünden kullanımları sınırlanmıştır. Klaritromisin ve azitromisin gibi yarı sentetik türevler, solunum ve genital sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. 1960' lı yıllarda penisilinaza dirençli penisilin grubunun kullanılmaya başlanarak *S. aureus* enfeksiyonları sorunu büyük oranda çözüme kavuşturulmuştur. 1970 yılında sülfonamidlerin kullanımı toksisite, alerji ve bakteriyel direnç gelişimine sebep olan yan etkileri yüzünden aşamalı bir şekilde kısıtlanmıştır. Yarı sentetik amikasin ve netilmisin 1972 yılında kullanılmaya başlanmıştır (Aktuğlu, 2002; Saltoğlu, 2005). Bunu takiben, çoğu geniş spektrumlu ve düşük dozlarda bile bakterisidal olan yeni nesil sefalosporinler, karbapenemler, sefamisin ve florokinolonlar kullanıma sunulmuştur (Cohen ve Tartasky, 1997). 1980' lerin sonlarında, hastane kaynaklı dirençli *M. tuberküloz* enfeksiyonlarının ortaya çıkması dikkat çekmiştir (CDC, 1990; Durupınar, 2001). 1990 yılına gelindiğinde, bir zamanlar mikroorganizmalarda gelişmesinin imkansız olduğu düşünülen vankomisin gibi antibiyotiklere karşı direnç kesin olarak anlaşılmıştır (Vandenbroucke-Grauls, 1993).

Antibiyotikler etki şekillerine ve etkiledikleri mikroorganizmalara göre çeşitlilik gösterir. Mikroorganizmanın hücre duvarına zarar vererek, protein sentezini bozarak veya mikroorganizmanın ihtiyaç duyduğu maddeleri yok ederek etki gösterirler. Antibiyotikler, insan ve hayvan hastalıklarının tedavisi aynı zamanda hayvanların gelişiminin desteklenmesi alanlarında kullanılmaktadırlar (Yalap ve Balcıoğlu, 2008). Uluslararası antibiyotik kullanımının 100.000 ila 200.000 ton arasında olduğu sanılmaktadır. Avrupa Birliği' nde 1996 yılında yaklaşık 10.200 ton antibiyotik kullanılmıştır. Bu miktarın yaklaşık %50' si veteriner ilaçları ve büyüme destekleyicileri şeklinde kullanılmıştır (Kümmerer, 2002). Gıda hayvanı üretiminde küresel antimikrobiyal tüketimi 2010 yılında yaklaşık 63.151 ± 1560 ton olup, 2030 yılına kadar %67 oranında (105.596 ± 3605 ton) artacağı öngörülmektedir. Veterinerlik sektöründe antibiyotik ilaç kullanımındaki artış iki faktöre bağlanabilir: gıda üretimi için yetiştirilen hayvan sayısının artması ve antimikrobisallerin hastalıkların tedavisinden ziyade hastalıkların önlenmesi ve büyümenin desteklenmesi için düzenli olarak subterapötik dozajlarda uygulandığı yoğun çiftçilik uygulamalarına geçiş olmuştur (Van Boeckel ve ark., 2015).

2. ANTİBİYOTİK KULLANIRKEN UYULMASI GEREKEN TEMEL KURALLAR

Tanı derhal konulmalı ve en uygun ilaç kullanılarak tedaviye başlanmalıdır. Uygun ilacın belirlenmesi için ideal olan antibiyogram yapılmasıdır. Ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda, uygun dozda geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanmalıdır. Polimisinler ve penisilinler bakteri miktarından etkilenmez ve bu kılavuzdan muaf tutulabilirler. Hasta 2-3 gün içinde iyileşme belirtileri göstermezse, reçete edilen antibiyotiğin etkinliği tekrar gözden geçirilmelidir. Tedaviye, farklı etki mekanizmasına sahip farklı bir sınıflandırmadan bir antibiyotik kullanılarak devam edilmesi uygun olacaktır. Antibiyotik tedavisi, ateşin düşmesi ve hastanın durumunun düzelmesinden sonra en az iki gün daha sürdürülmelidir. Sistemik akut hastalıklarda, ilk doz hızla emilen, dokuya iyi nüfuz edebilen bir ilaçtan oluşmalıdır. Ağır hastalık durumlarında, kusma ve ishal gibi semptomlar mevcutsa ilacın parenteral uygulanması tercih edilmelidir. İn vitro olarak hastalık etkenine karşı etkili olan bir antibiyotiğin in vivo olarak yeterince etkili olmayabileceği veya etkisiz kalabileceği unutulmamalıdır (Akkan ve Karaca, 2003; Evans, 1991).

3. VETERİNER SAHADA KULLANILAN ANTİBİYOTİK GRUPLARI

3.1. Sülfanomidler

Sülfonamidler yapay olarak sentezlenmiş antibiyotiklerdir ve terapötik kullanım için kullanılan ilk sistemik antibiyotik sınıfıdır. Dokulara, vücut boşluklarına, idrar, safra ve süt gibi salgılara geçebilme yeteneğine sahiptirler. İnsan veya hayvan plazmasındaki 50-150 µg/ml arasındaki konsantrasyonlar yeterli ve güvenli olarak kabul edilmektedir (Bishop, 1996; Kaya, 2007). Sülfonamidler bakterilerde folik asit sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Etki şekilleri bakteriyostatiktir. Kombinasyon olarak kullanıldıklarında ise folik asit sentezini iki farklı noktadan bloke ederek bakterisidal etki gösterebilirler. Kombinasyon şeklinde kullanımı etki spektrumunu genişletir ve direnç gelişimini de

azaltır. Ülkemizde Sulfonamid-Trimetoprim kombinasyonları tercih edilmektedir (Anon, 2009b). Sülfonamid grubu kullanılarak devam ettirilen tedavinin etkinliği enfeksiyon bölgesinin durumu ile yakından ilişkilidir. Enfeksiyon bölgesinde bulunan nekrotik döküntüler ortamdaki bakterilere folik asit kaynağı gibi görev alarak, sülfonamidlerin etkinliğini engeller. Bu yüzden ki, sülfonamidler ciddi solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilecek birincil derecedeki ilaç grubu değildir (Bishop, 1996). Sülfonamidler ve trimetoprim ile kombinasyonları diğer tüm antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılabilir, ancak prokain, benzokain ve butokain gibi lokal anesteziyelerle veya metiyonin, folik asit, nikotinamid ve kolin ile beraber uygulanması doğru değildir. Prokain içerdiği için prokain penisilin G ile birlikte kullanılması da tavsiye edilmez. Güçlendirilmiş sülfonamidler (25 mg/kg, 24 saatte bir intravenöz veya intramüsküler) yenidoğan septisemisinin tedavisinde tercih edilir aynı zamanda üçüncü veya dördüncü nesil sefalosporinler de alternatif bir antimikrobiyal tedavi seçeneğidir (Yazar, 2009).

3.2. Betalaktamlar

Bakterilerde hücre duvarının oluşumunu engelleyerek bakterisit etki gösterirler. Antibakteriyel ilaçlar içerisinde en seçici olanlardır. Etki mekanizmaları ve spektrumları nedeniyle daha çok akut olaylarda ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında tercih edilirler. Fakat diğer bazı antibakteriyellerle birlikte kombine olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının sağaltımında da kullanılabilirler (Aplay, 1999; Bishop, 1996). İkiye ayrılırlar; Penisilinler ve Sefalosporinler,

3.3. Penisilinler

Penisilinler erken keşfedilen ve günümüzde yaygın olarak kullanılan güvenli bir ilaç grubudur. En az tehlikeli ilaç gruplarından biri olarak kabul edilmesinin yanında, alerjiye de neden olabilirler. Dar etki spektrumlarına sahip olmaları, ana molekül üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ampisilin, amoksisilin ve karbenisilin gibi geniş etki spektrumuna sahip birçok yarı sentetik penisilin geliştirilmesine sebep olmuştur. Penisilin G, penisilin G prokain, penisilin G benzatin, amoksisilin ve ampisilin özellikle sığır solunum hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Kaya, 2007). Penisilin G' nin genellikle başka bir antibiyotikle birlikte kullanılması tercih edilir (Bishop, 1996). Ayrıca, ampisilin + sulbaktam ve amoksisilin + klavulonik asit kombinasyonları gibi etkisi güç-

lendirilmiş penisilinler sıklıkla tercih edilmektedir. Bu şekilde, beta-laktamaz enzimi yoluyla bakteriyel direnç gelişimi engellenmiş olup aynı zamanda etki alanları da genişletilebilmiş olur (Gifford ve ark., 1988). Ayrıca gentamisin, ampisilin veya amoksisilin ile beraber uygulandığında yenidoğanlarda bronkopnömoni vakalarında oldukça etkili olduğu görülmüştür (Yazar, 2009).

3.4. Sefalosporinler

Sefalosporin grubu geniş spektrumlu antibiyotikler sınıfındadır. Etki şekli penisilin grubu ile benzerdir. Bakteri hücre duvarının sentezini bozarak bakterisid etki gösterirler. Penisilinaza dayanıklı olup, G (+) ve G (-) bakteriler üzerinde de etkili olmaktadır. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinler olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Birinci nesil sefalosporinler gram pozitif bakterilerde daha etkindir. Bu grupta en çok bilinen antibiyotikler; sefalotin, sefazolin, sefaleksim, sefadroksil'dir (Duncan vd, 2012). Sefaklor, sefuroksim ve sefprozil ise ikinci nesil sefalosporinlerdendir. Bunlar hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. Gram-negatif etkinlikleri bir önceki gruba göre biraz daha üstündür. Ancak, bu ilaçların beyin omurilik sıvısına geçişleri pek iyi değildir. Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksime ve sefidinir gibi üçüncü kuşak sefalosporinler üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, otit, sinüzit ve tonsillit gibi enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde endikedir. İdrar yolu enfeksiyonlarının profilaksisi için de tercih edilirler. Seftriakson dünya genelinde en çok tercih edilendir (Bush, 2012). Üçüncü nesil bir sefalosporin olan seftiofur esas olarak sığırlarda solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılır (Hornis ve Kotarski, 2002). Seftiofur'un kas içi uygulaması 2 saat içinde pik konsantrasyonlarla sonuçlanır. Özellikle insan sağlığı için kritik bir husus olan süte geçmemesi de tercih edilme sebebini kuvvetlendirmektedir (EMEA, 1996). Bir diğer sefalosporin grubu olan dördüncü nesil sefepimi içerir. Bu antibiyotik, gram-negatif bakterilere karşı kayda değer bir etkinliğin yanı sıra gram-pozitif bakterilere karşı üçüncü nesil sefalosporinlerden daha güçlü antibakteriyel etki gösterir. Parenteral uygulanması nedeniyle öncelikle hematoloji servislerinde, febril nötropenik vakalarda ve bakteriyel enfeksiyonlar için immün yetmezliklerin tedavisinde endike olup, ayrıca, beyin omurilik sıvısına etkili bir şekilde nüfuz edebilme kabiliyetine sahip olması nedeniyle menenjit tedavisinde de endikedir (Resistance, 2010).

3.5. Florokinolonlar

Geniş spektrumlu antibiyotik grubudur. Özellikle Gram-negatif aerobik bakterilerin yanı sıra mycoplasma türleri ve bazı Gram-pozitif bakterilere karşı da oldukça etkilidirler. Fakat oksijensiz ortamlarda anaerobik bakterilere karşı etkileri yoktur. Önemli doku ve organlardaki konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksektir ve uzun bir yarı ömre sahiptirler. Plazma proteinlerine düşük oranlarda bağlanırlar. Florokinolonlar beta-laktamlarla sinerjik etki gösterirken, makrolidler ve fenikoller ile antagonisttirler. Genç ve gelişmekte olan hayvanlarda kıkırdak dokusunun gelişimini engelleyebileceğini ve sonuçta eklemelerin yapısını bozabileceği gerçeğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Sonuç olarak, büyüme ve gelişme sürecindeki hayvanlarda ve gebe hayvanlarda kullanımından kaçınılması doğru olacaktır (Bishop, 1996; Kaya, 2007).

3.6. Makrolidler

İyi doku ve organ penetrasyonu, hücre penetrasyonu ve uzun yarılanma ömrü makrolid ilaçları üstün kılmaktadır. Bu ilaçlar bakteriyostatik etkiye sahiptir, ancak yüksek dozlarda bakterisidal etki de gösterebilirler. Dar spektrumlu ve Gram-pozitif bakterilerin yanı sıra mikoplazma ve bazı riketsiyalara karşı daha etkilidirler. Aminoglikozidler ve sülfonamidlerle birlikte kullanıldığında, Gram-negatif bakterilere karşı etkinlikleri artar. Sığırlarda solunum yolu hastalıklarında Eritromisin, Tylosin, Tilmicosin, Tulathromisin ve Gamithromisin solunum sisteminde yüksek konsantrasyonda birikme kapasiteleri nedeniyle tercih edilmektedir (USP, 2007c;5; Yazar, 2009). Penisilin G ile benzer spektruma sahip olan eritromisin de onun yerine kullanılabilir (Yazar, 2009). Penisiline dirençli bakterilere karşı son derece etkilidirler. Ancak linkozamidler ve kloramfenikol ile birlikte kullanıldıklarında aynı noktaya bağlanmaları nedeniyle olumsuz etkileşime girebilirler (Kaya, 2007). Tylosin, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, klamidya, spiroket ve mikoplazmalara karşı oldukça etkilidir. Ayrıca, mikoplazmalara karşı eritromisinden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (USP, 2007c). Bununla birlikte, eritromisin ile çapraz direnç gösterebilir. Sığırlarda şiddetli tüy dökümüne neden olduklarından özellikle ağız yoluyla kullanılmamalıdır (Kaya, 2007). Tylosinden sentezlenen uzun etkili bir ilaç olan tilmicosin, tylosine benzer bir antibakteriyel spektruma sahiptir.

Ancak *Mannhemia haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'ya karşı daha güçlü aktivite gösterir (EMEA, 2009a). Tilmikosin, özellikle akciğer dokusunda, plazmadakinden yaklaşık 50-60 kat daha yüksek konsantrasyonlarda birikebilir. Tek bir tilmikosin dozu bile, ağırlıklı olarak akciğer dokusunda olmak üzere 3-4 gün boyunca etkili konsantrasyonunu koruyabilir. Modric ve diğerlerine (1998) göre, tilmikosinin antibiyotik sonrası etkisi *M. haemolytica* ve *P. multocida* için in vitro olarak gösterilmiştir. Tilmikosin 10 mg/kg dozunda subkutan olarak verilir ve bu doz 30 mg/kg'a kadar çıkabilir. Tedavi için tek bir uygulama yeterlidir. İntravenöz veya intramüsküler tilmikosin uygulamasından kaçınılmalıdır. Tulathromycin'in 20 aylık veya daha büyük süt ve süt veren sığırlarda kullanılmaması tavsiye edilir (EMEA, 2009a). Kesim öncesi sığırlar için bekleme süresi 60 gündür. Kloramfenikol, florfenikol, linkozamidler veya diğer makrolid antibiyotiklerle birlikte uygulanması önerilmez. Tulathromycin, Gram-negatif bakterilere karşı bakteriyostatik ve bakterisidal aktiviteler sergileyen yarı sentetik bir makrolid bileşimidir (Evans, 2005). Gamitromisin, sığırlarda *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *Histophilus somni*'nin neden olduğu solunum yolu hastalıklarını tedavi etmek için 6 mg/kg dozunda deri altından uygulanır (Yazar, 2009; EMEA, 2002).

3.7. Linkozamidler

Hem etki şekilleri hem de spektrumları bakımından makrolidlerle benzerlik gösterirler. Ancak, sığırlarda ciddi yan etkilere yol açmaları nedeniyle kullanılmaları tavsiye edilmemektedir. Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde, bu gruptan linkomisin içeren ve spektinomisin kullanılarak hazırlanan ticari preparatları tercih edilebilir (Yazar, 2009).

3.8. Tetrasiklinler

Bu antibiyotik grubu içerisinde çok sayıda tetrasiklin türevidir. Etkilerine dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına rağmen, oksitetrasiklin ülkemizde veteriner hekimlikte hala yaygın olarak tercih edilmektedir (Kaya, 2007). Gram+ ve Gram- bakterilere, klamidya, spiroket, aktinomiset, mikoplazma ve riketsiya türlerine karşı etkili geniş spektrumlu antibiyotik grubudur. Bakteriostatik etkili olup, yüksek doz kullanımında bakterisidal etki de gösterebilirler (Usluer, 2007). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarında uzun etkili oksitetrasiklinler uygulanmaktadır. Uzun etkili oksitetrasiklinlerle toplu teda-

vide, ilk 24 saat içinde hastaların %5-10' unda iyileşme belirtisi görülmediyse, tedaviye tilmikosin veya florfenikol ile devam edilmelidir (Aplay, 1999). Fetal kemik gelişimini olumsuz etkilediği için özellikle gebeliğin ikinci yarısından sonra kullanılması uygun değildir (Yazar, 2009).

4. GEBELİKTE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Antibiyotik tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, hayvanların gebe oluşu hekimler için önemli bir zorluk teşkil edebilir. Özellikle söz konusu fetüs olduğunda, antibiyotik seçimine büyük bir dikkatle yaklaşmak gerekmektedir. Penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler (eritromisin estolat hariç) dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan antibakteriyel ilaçların kullanımı, anne adayları için sorun teşkil etmemektedir (Kayaalp, 1991). Nükleik asit veya protein sentezini bozarak etki gösteren antibiyotik gruplarından gebelik süresince mümkün olabileceği kadar kaçınmak doğru olacaktır. Bu kategoriye giren antibiyotik grubu aminoglikozidler, eritromisin, tetrasiklinler, kloramfenikol, linkozamidler, rifamisin ve florokinolonları içerir. Tetrasiklinler gebeliğin dördüncü ayından sonra kullanılabilir, ancak bebeğin süt dişlerinde ve kemiklerinde renk değişikliği, gelişim sorunları ve deformasyona neden olabileceğinden dolayı dikkatli olmakta fayda vardır. Tikarsilin, sülfobromometazin, aminoglikozitler ve tetrasiklinlerin teratojenik etkileri olduğundan gebe hayvanlara uygulanması daha uygundur (Şanlı ve Kaya, 1994). Kloramfenikol gebeliğin erken döneminde fetal ölüme neden olurken, nitrofurantoin fetüste hemolizi tetikler. Amoksisilin, ampisilin, sefalekssin, sefaloridin, sefalotin, klindamisin, doksisiklin, eritromisin, gentamisin, kanamisin, linkomisin, neomisin, penisilin ve sülfonamidler gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen antibiyotik gruplarıdır (Vural, 1991).

KAYNAKÇA

Bryce, A. C. M., Davis, M. S., Gompper, M. E., Hurt, A., Koster, J. M., Larson, G., Ostrander, E. A., Udell, M. A. R., Urfer, S., Wirsing, A. J., & Jimenez, A. G. (2021). Biology's best friend: Bridging disciplinary gaps to advance canine science. *Integ-*

- native and Comparative Biology. <https://doi.org/10.1093/icb/icab072>
- Bryce, C. M. (2021). Dogs as Pets and Pests: Global Patterns of Canine Abundance, Activity, and Health. *Integrative and Comparative Biology*. <https://doi.org/10.1093/icb/icab046>
- ERGÜN, Y., & ALTINTAŞ AYKAN, D. (2018). Akılcı İlaç Kullanımı: İlaç Tedavisine Adherans. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(3), 97–103. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.424457>
- KÜÇÜKER, P., & YILDIZ, Y. (2018). TERCÜME-İ MÜFREDÂT-I İBN-İ BAYTAR'DAKİ (150b-295a) BİTKİ ADLARI ÜZERİNE BİR İNCELEME (II). *Uluslararası Türk Lehçe Araştırmaları Dergisi (TÜRKLAD)*, 2(1), 109–137. <https://doi.org/10.30563/turklad.425973>
- Lees, P., Pelligand, L., Giraud, E., & Toutain, P. (2021b). A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(2), 137–171. <https://doi.org/10.1111/jvp.12895>
- MuratSerdar. (2020). MIDDLE EUROPEAN MEDICINE FACULTIES OF AVICENNA AND THE CANON OF MEDICINE WORK TO THE COURSE CURRICULUM. *Journal*, 12, 71–100.
- Rastogi, S., & Kaphle, K. (2011). Sustainable Traditional Medicine: Taking the Inspirations from Ancient Veterinary Science. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–6. <https://doi.org/10.1093/ecam/nen071>
- Urick, B. Y., & Meggs, E. V. (2019). Towards a Greater Professional Standing: Evolution of Pharmacy Practice and Education, 1920–2020. *Pharmacy*, 7(3), 98. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030098>
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Yarsan, E. (2018). Veteriner İlaçları ve İlaçtan Kaynaklanan Sorunlar*. In *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi* (Vol. 58, Issue 3, pp. 64–68). Uluslararası Hayvancılık Araştırma ve Eğitim Merkezi Müdürlüğü.
- AKKAN, H. A., & Karaca, M. (2003). Veteriner iç hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 72-77.
- Gürel, H. (2009). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 80(3), 29-33.
- Guardabassi, L., Jensen, L. B., & Kruse, H. (Eds.). (2008). *Guide to antimicrobial use in animals* (pp. 183-206). Oxford, UK: Blackwell Pub..

- Saygi, Ş., Battal, D., & Şahin, N. (2012). Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(2), 82-90.
- Aktuğlu, Y. (1997). Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı*. s, 11-53.
- Cohen, F. L., & Tartasky, D. (1997). Microbial resistance to drug therapy: a review. *American journal of infection control*, 25(1), 51-64.
- TOPAL, M., ŞENEL, G. U., TOPAL, E. I. A., & Erdal, Ö. B. E. K. (2015). Antibiyotikler ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(3), 121-127.
- Durupınar, B. (2001). Antibiyotiklere dirençte yeni eğilimler. *Klinik dergisi*, 14(2), 47-56.
- Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E. (1993). The threat of multiresistant microorganisms. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12, S27-S30.
- Shlaes, D. M., Binczewski, B., & Rice, L. B. (1993). Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases*, 17(Supplement_2), S527-S536.
- YALAP, K. S., & Balcioglu, I. A. (2008). Oksitetrasiklinin ileri oksidasyon ile arıtımına su bileşenlerinin etkisi. *Su Kirlenmesi Kontrolü Dergisi*, 18(2-3), 51-60.
- Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological indicators*, 8(1), 1-13.
- Bartlett, J. G., & Froggatt, J. W. (1995). Antibiotic resistance. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 121(4), 392-396.
- STEPHENS, D. S., & FARLEY, M. M. (1996). Emerging microbial threats. *The American journal of the medical sciences*, 311(1).
- Sarıçay, N. S. (2009). Türkiye’de ve İzmir’de İlaç Sanayi. *Sektörel, Arge*, 15-16.
- Kümmerer, K. (2002). Introduction: Pharmaceuticals in the Environment-Chapter 1; Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) as environmental pollutants, EPA.
- Hornis RE, Kotarski SF (2002): Cephalosporins in veterinary medicine – ceftiofur use in food animal. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2(7), 717-731
- EMA (1996): Ceftiofur summary report (1). Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/ceftiofur.pdf> , Erişim Tarihi: 07.07.2009
- Bishop YM (1996): *The Veterinary Formulary*. 3rd Ed., London
- Kaya S (2007): Antibiyotikler. 329-469. Alınmıştır: S Kaya (Ed), *Veteriner Farmakoloji*, Cilt 2, 4. Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara
- Yazar E (2009): Antibiyotikler. 17-37. Alınmıştır: E Yazar (Ed), *Veteriner İlaç*, 3. Baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul

- Usluer G (2007): Tetrasiklinler ve Kloramfenikol. ANKEM Derg. 21(Ek 2), 45–51
- Aplay M (1999): Respiratory disease therapeutics. 462– 471. In: Howard JL, Smith RA (Ed), Current Veterinary Therapy Food Animal Practice. W.B. Saunders Company, USA
- USP (2007c): Macrolides. Erişim: www.usp.org/pdf/EN/veterinary/macrolides.pdf , Erişim Tarihi: 08.07.2009
- Gifford Glen A, Andrew A, Potter A, Babiuk (1988): Clinical and pathological evaluation of sulbaktam/ampicillin for treatment of experimental bovine pneumonic pasteurellosis. Can. Vet. J. 29, 142–148
- Merck (2008): Respiratory diseases of cattle. Merc Veterinary Manual. Erişim: <http://www.merckvetmanual.com>, Erişim Tarihi: 02.07.2009
- EMA (2009a): Tilmicosin summary report (1). Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/Tilmicosin1.pdf>, Erişim Tarihi: 09.07.2009
- EMA (2002): Tulathromycin summary report (1). Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/084202en.pdf> , Erişim Tarihi: 10.07.2009
- Modric S, Webb AI, Derendorf H (1998): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tilmicosin in sheep and cattle. J. Vet. Pharmacol. Ther. 21(6), 444–452
- Vural, M.R. (1991): Gebelik süresince ilaç etkileşimleri ve ilaçla tedavi. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 38(3): 257-265.
- Şanlı, Y., Kaya, S. (1994) Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri. Medisan Yayınevi, Ankara, 571-650.
- Kayaalp, O. (1991): Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Feryal Matbaacılık. Ankara 826-863
- Anon (2009b): Ruhsatlı veteriner ilaçları. Erişim: <http://www.kkgm.gov.tr/genel/birim-faal.html>, Erişim Tarihi: 07.07.2009
- Evans, R.J. (1991): Clinical Pharmacology: The Rational Basis of Drug Therapy. In: Canine Medicine and Therapeutics. Eds. Chandler, E.A., Thompson, D.J., Sutton, J.B., Price, C.J. 3th ed. Blackwell Science, London, 829-856.
- Bush, K. (2012). Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. *Current opinion in pharmacology*, 12(5), 527-534.
- Resistance, A. (2010). Implications for global health and novel intervention strategies: workshop summary. In *Institute of medicine (US) forum on Microbial Threats. Washington (DC)*.
- Duncan, C. J., Barr, D. A., & Seaton, R. A. (2012). Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *International journal of clinical pharmacy*, 34,

7. BÖLÜM

TÜRKİYE'DE YAŞLI İNTİHARLARI ve SOSYAL HİZMET

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin BATMAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sandıklı Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu

Sosyal Hizmet Bölümü

ORCID NO: 0000-0001-8902-1577

socialbatman@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332793>

GİRİŞ

Yaşlılık bireyin Ayaşantısı içinde çocukluk, erişkinlik gibi doğal olan bir çağdır (Öz, 2004). Bireylerin yaşam sürelerinin geçmişe nazaran artmasıyla doğum hızı azalmakta genel nüfus içinde yer alan yaşlı bireylerin sayısı artış göstermektedir (Hablemitoğlu & Özmete, 2010). Türkiye’de yaşlı nüfusu sayısı artış eğilimi içindedir. 2017 yılında 6 milyon 895 bin 385 kişi olan yaşlı nüfusu %22,6 artış göstererek 2022 yılında 8 milyon 451 bin 669’a ulaşmıştır (TÜİK, 2023). Yaşlı bireylerin toplum içindeki oranının artış göstermesiyle toplumlarda yaşlı bireyler için barınma, yeterli gelire sahip olma, sağlık harcamalarını karşılayabilme ve iş bulma imkanları hususlarında sorunlar yaşanmaktadır (Vefikuluçay, 2008; akt. Kaya ve Örsal, 2018). Yaşlanma sürecini biyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik yaşlanma şeklinde farklı boyutlarda ele almak mümkündür (Pekcan, 2000).

Biyolojik yaşlanma: Bireylerin yapısında fonksiyonel farklılıkların zaman içinde farklılıklar göstermesi durumudur.

Psikolojik yaşlanma: Bireylerin davranışlarının ve uyum sağlama yeteneklerinin zaman içinde değişikliğe uğramasıdır.

Sosyal yaşlanma: Toplum içinde sahip olunan statünün ve bireylerin günlük hayatta yürüttükleri işlevlerin süreç içinde azalması ve farklı hale gelmesidir

Ekonomik yaşlanma: Yaş alan bireylerin ekonomik durumlarının değişikliğe uğraması ve bu nedenle de hayat tarzlarının değişikliğe uğramasıdır (Pekcan, 2000).

Dünya Sağlık Örgütü bireylerin yaşlılık sınırının 64 yaşın bitimi ve 65 yaşının başlangıcı olarak belirtmiş olup yaşlılık döneminin üç kategoride ele alınabileceğini ifade etmiştir. Bunlar;

i)65-75 yaş arası: Erken yaşlılık dönemi

ii)75-85 yaş arası: Orta yaşlılık dönemi

iii)85 yaş ve sonrası: İleri yaşlılık dönemi (Tümerdem, 2006).

Geleneksel aile yapısından çekirdek aileye geçişin olmasıyla beraber aileler sayısal olarak küçülmüş, yaşlı bireylerin bakım güvencesi olarak görülen gençler buldukları yerden ayrılıp kendi ailelerini kurmuş ve böylelikle yaşlılık ciddi ekonomik ve psiko-sosyal problemlerin vuku bulunduğu bir dönem haline almıştır (Uncu vd., 2002). Bunun yanı sıra Türkiye’de yaşlı bireylerin yaşam kalitesi gün geçtikçe azalma göstermekte, yaşlı bireyler sağlık, barınma vb sorunlarına ilave olarak yalnızlık ve yoksulluk sorunlarıyla da mücadele etmek zorunda kalmaktadır (Danış, Onat ve Danış, 2006).

Bu çalışmada; yaşlılık konusu irdelenerek, yaşlılık dönemi özellikleri, yaşlılık döneminde karşılaşılan sorunları hakkında bilgi verilecek ardından intihar konusu ele alınacak ve bu konuda sosyal hizmet mesleği çerçevesinde neler yapılabileceği ve ne gibi çözüm yollarının uygulanabileceği hususuna ilişkin çözüm önerilerinde bulunulacaktır.

1.YAŞLILIK DÖNEMİ ÖZELLİKLERİ

Yaşlılık döneminin kendine has birtakım özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler fiziksel, psikolojik ve sosyal özellikler olarak ele alınabilir.

a)Fiziksel özellikler: Yaşlılık dönemi ile birlikte yaşlı bireylerin bedenlerinde birtakım değişiklikler söz konusu olmaktadır. Örneğin bu dönemde yaşlı bireylerde sindirim, boşaltım ve dolaşım sistemlerinde, damar yapılarında ve sinirlerinde gerilmeler, kemik ve eklem bölgelerinde incelmeler ve

sürekli kırılmalar yaşanabilmektedir. Bunun yanı sıra kalbin yeterince kan pompalama görevini yerine getirememesi sebebiyle beyin birtakım görevleri yerine getirememekte bu durum halk dilinde inme olarak nitelenen felç vb ciddi sağlık sorunlarıyla sonuçlanabilmektedir (Danış 2004).

Yaşlılık döneminde bedensel, cinsel ve entellektüel gerilemelerin yaşanması da söz konusudur (Emiroğlu, 1995).

b)Psikolojik özellikler: Yaşlılık döneminde daha önce sürekli iş yaşantısıyla iç içe durumda olan bireyler emeklilik kararıyla beraber ciddi bir çökkünlük durumu içine girmektedir. Buna ilave olarak yaşlı bireylere gösterilen saygıda azalma ve buldukları ortama fazla gelme gibi düşünce yapıları öne çıkmaktadır (Arpacı, 2005). Yaş ilerlemesine bağlı olarak yaşlı bireylerde; geçimsiz olma, kendini sık sık dinleme hali, alıngan olma, geçmişe daimi olarak takılıp kalma, genel olarak sürekli aynı konuları ifade etme, birtakım şeyleri beğenmeme gibi durumlar yaşanabilmektedir (Er, 2009).

c)Sosyal özellikler: Yaşlı bireyler yaş almaya bağlı olarak süreç içinde buldukları sosyal çevreye ilişkin uyum sorunu yaşamaya başlamaktadır. Yaşlılık döneminde yaşlı bireylerin dış çevre ile iletişim içinde olma düzeyleri ve sosyal çevreye uygun davranışlar sergilemesi ile aile ilişkileri farklılıklar göstermektedir (Kurt 2008).

Bu dönem içinde yaşlı bireyler için kriz durumu oluşturabilecek en temel husus bireyin emeklilik kararı almasıdır. Emeklilik ile beraber yaşlı bireyler için aktif çalışma dönemi sona ermekte, emeklilik yaşantısına intibak etmek amacıyla ciddi gayretler ortaya konulmaktadır (Kurt vd., 2010). Emekliliğe adapte olma kişinin bu duruma ne şekilde bir anlam yüklediğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İnsanlar genel olarak iş hayatının sonlanması durumunda, çalışmakta olduğu zaman dilimi boyunca yapmak istediği; ancak fırsat bulamadığı için ertelemek durumunda kaldığı eylemleri gerçekleştirebileceği zamanların başlangıcı olarak algılanmakta iken bazıları ise hayatın doyumuna ulaşamama, sosyal açıdan izole olma, statü kaybı olarak algılanabilir (Öz 2002).

2. YAŞLILIK DÖNEMİNDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Yaşlı bireyler yaşlılık süreci içinde birtakım sorunlarla karşı karşıya kalabilmektedir. Bu sorunları aşağıdaki başlıklar altında ele almak mümkündür.

i) Ekonomik sorunlar: Yaşlılık dönemi ile beraber bireyin aktif çalışma sürecinin bitmiş olması ve sosyal politikaların koruyucu-destekleyici unsurlarının eksikliği yaşlılarda maddi kayıpların yaşanmasının temel sebeplerinden birisi olmaktadır (Emiroğlu, 1995). Yaşlılık döneminde bireyin bu süreçte ortaya çıkan ihtiyaçları sebebiyle sağlık harcamaları diğer dönemlere nazaran artış göstermekte, bu durumda yaşlı bireylerin sınırlı bütçeleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmaktadır (Arpacı, 2005). Bu süreç içinde yaşlı bireyler bedensel olarak yaşadıkları iş gücü kaybı sebebiyle isteseler de bir iş bulmak konusunda sorun yaşamakta bu durum döngüsel bir işsizliği beraberinde getirmektedir (Emiroğlu, 1995).

ii) Sağlık sorunları: Yaşlılık sürecinde en sık karşı karşıya kalınan sorunlardan biri sağlık sorunlarıdır. Özellikle bu süreçte görme ve hafıza sorunlarının yanı sıra eklem-kas ağrılarıyla ilintili duruş bozuklukları, sağlıklı beslenememe vb. durumlar yaşanabilmektedir (Danış, 2004). İnsan bedeninde diğer dönemlerde hücreler normalde kendilerini çok kısa süre içinde yenileyebilirken yaşlılık döneminde bu sürecin yavaşlaması hastalıkların iyileşme sürecini geciktirmektedir (Koşar, 1996).

iii) Sosyal izolasyon: Bireylerin yaşlılık döneminde aktif iş yaşantısında olduğu süreçte sahip olduğu statüsel değeri önemli ölçüde kaybetmesi toplumsal yaşama uyum sağlanmasında bir takım sorunların yaşanmasına sebep olmaktadır (Danış, 2004). Buna ek olarak yaşlılık dönemi içinde sevilen bireylerin vefat etmesi, farklı yerlerde hayatlarını idame ettirmeleri gibi durumlar (Kılavuz, 2005) kendilerini yalnız hisseden bireylerde sosyal izolasyonu ortaya çıkarabilmektedir.

iv) Yalnızlık: Daha önceki yaşam döneminde üretici durumda iken yaşlılıkla beraber tüketici konuma dönen, daha önceki rollerini günlük yaşamda uygulama imkanı bulamayan bireylerde yalnızlık duygusu ve depresyon ortaya çıkabilmektedir. Yaşlılık dönemi toplumsal hayatta yaşanan birçok değişiklik ve yaşanan kayıpların artış göstermesi sebebiyle yalnızlık duygusunun oluşmasına uygun zemin sunmaktadır. Sosyal yaşamdaki ilişkilerde yetersizlik ve yoksunluktan beslenen, bireyleri hoşnut etme-

yen psikolojik bir durum şeklinde nitelenen yalnızlık beraberinde ruhsal sorunların oluşmasına yol açmaktadır (Öz, 2004; akt. Doğan & Başer, 2019).

v)Ruhsal Sorunlar: Bireylerin günlük yaşantısında ruhsal sorunların ortaya çıkmasına yol açabilecek birçok riskten söz edilebilir. Yaşlı bireyler için günlük hayatta hayatın olağan akışı içinde yaşanan risklerin yanı sıra yaşlılığın getirdiği birtakım ek sorunlar stres durumunu arttırdığı düşünülmektedir. Yaşlı bireylerin hareket etme yetilerinde azalma, kronik hastalıklar, güçsüz kalma ve diğer sağlık problemleri yaşlı bireyler için endişe oluşturmaktadır. Yaşlı bireylerde uzun süreli tedaviyi gerekli kılacak bu sorunlar beraberinde psikolojik bozukluklara neden olabilir. Bazen fiziksel hastalıkların ruhsal hastalıkları tetiklemesi de söz konusu olabilmektedir. Örneğin Kalp hastalığı bulunan yaşlı bireylerin kaygı düzeyleri diğer sağlıklı yaşlılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Dünya Sağlık Örgütü-WHO, 2017). Buna ek olarak yaşlı bireylerin kullandığı ilaçlar depresyon ve duygu durum bozukluğu sebebiyle intihar riskini arttırabilmektedir. Örneğin ankihipertansif ilaçlar içinde beta brokerler depresyona sebebiyet verebilmektedir. Antiparkinson, antikanser vb ilaçlar ise ciddi manada duygu durum bozukluğuna yol açmakta bu da intihar riskini arttırmaktadır (Blumenthal, 1988; akt., Duru & Özdemir, 2009). Türkiye’de yapılan bir araştırma ileri yaşa sahip bireylerde anksiyete bozukluğunun en sık tespit edilen ruhsal olduğunu ortaya koymuştur (Kalenderoğlu vd., 2007). Yaşlı bireylerde sosyalizasyon ve duygu paylaşımının azalma gösterdiği bu süreç beraberinde depresyon ve öz kıyım (intihar) kavramlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Thomas vd., 1992). Yaşlı bireylerin muhtemelen karşılaşılabilecekleri ruhsal sorunlardan biri olan intihar (öz kıyım) olgusu aşağıda etraflıca ele alınacaktır.

3. YAŞLILIK DÖNEMİNDE İNTİHAR

İntihar; bir bireyin öz benliğine karşı sergilediği saldırganlık ve yok etme davranışının akabinde bilinçli olarak yaşamına son vermesi durumudur (Duru & Özdemir, 2009). İntihar kelimesi Arapça kökenli bir kelimedir ve kelime anlamı olarak boğazın alt kısmında yer alan çukur, gırtlaklı bıçakla kesme manasına

gelen “nahr” kökünden türetilmiştir Soysal & Çakalır, 1999; Kökçuoğlu, 2015). Ortaçağda ise latinceye kendi kendine manasına gelen “sui” ve öldürmek manasında kullanılan “caedere” yan yana gelerek “suicidium” kelimesi oluşturulmuş, daha sonra bu kelime İngilizce ve Fransızca da “suicide” olarak yer almıştır (Sümer, 2015; Oxford dictionary, 2023). İntihar terimi; bireyde intihar etme fikri ile başlayan ve daha sonra da ölümle nihayetlenen bir süreci nitelemekte ve intihar fikri, intihar girişimi ile tamamlanmış intiharı içermektedir (Odağ, 1985; Sırma, 1997). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) intiharları gerçek intiharlar ve intihar girişimleri olmak üzere iki gruba ayırmaktadır (Duru & Özdemir, 2009). Dünyada her yıl 700.000’in üzerinde birey intihar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (WHO, 2023). Dünyada her 3 saniyede bir intihar girişiminin olduğu bildirilmekte bu durum her yıl 10 – 20 milyon arasında bireyin intihar girişimi davranışı sergilediği sonucunu ortaya koymaktadır (İlgen-Özcan, 2016). Toplumda kaba intihar hızı yüz bin nüfus başına düşen intihar sayısını belirtmek için kullanılmaktadır (WHO, 2023). Gerek intiharlar gerekse intihar girişimlerinin aileler ve toplumlar üzerinde son derece olumsuz etkileri bulunmaktadır (WHO, 2023).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), intihara sebebiyet verebilecek unsurları; genetik ve biyolojik farklılıklar, bir ruhsal hastalığa sahip olma, daha önce intihar girişiminde bulunmuş olma, geleceğe ilişkin umutsuzluk, iş yaşamında yaşanan ekonomik krizler (kayıplar), madde kullanma öyküsü ve kronik hastalığa (ör.kanser) sahip olma şeklinde belirtmiştir. Bunun yanı sıra kişiler arası yaşanan ilişki problemleri, ayrılık durumları, sosyal izolasyon, ayrımcılığa uğrama, travma, zayıf kişilik, göçe etmeden kaynaklı stresin yine intihar riskini arttıracak ifade edilmiştir (WHO, 2014; akt. Özkan, 2022).

Dünya genelinde ölümle son bulan vakalar incelendiğinde erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş itibariyle artış yaşandığı, en yoğun artışın ise yaşlılık döneminde gerçekleştiği tespit edilmiştir (Özgüven, Soykan & Haran, 2003). Gerçekleştirilen araştırmalar bu yaşanan artışın 65 yaşının ardından ivme kazandığını ve 75 yaşından sonrada en yüksek seviyeye eriştiğini ortaya koymaktadır (Yeates & Thomson). Yaşlılık döneminde intihar eyleminin daha iyi planlandığı ve ölümle sonuçlanmayı garanti edecek metotların kullanıldığı bilinmektedir. Yaşlılık döneminde intihar eyleminin genelde yalnızlık hissi, fiziksel bir rahatsızlığın bulunması, umutsuzluk ve pişmanlık vb unsurlardan beslendiği öne sürülmektedir (Odağ, 2002). Bireylerin intihar etme sıklıkları yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Yaşlılarda ölümle sonuçlanan (tamamlanmış) intiharlar daha

sık görülürken genç bireylerde intihar girişimleri daha sık olarak yaşanmaktadır (Szanto, Prigerson & Reynolds, 2001).

4. İNTİHARDA KURAMSAL YAKLAŞIMLAR

İntihar davranışına ilişkin birbirinden farklı kuramsal açıklamalar söz konusudur. Öne çıkan bazı kuramsal yaklaşımlar şu şekildedir.

i)Psikodinamik Kuram:

Freud (1936) bireylerin intiharını bireysel bir durum olarak görmektedir. Freud'a göre bireylerde yaşam ve ölüm içgüdüleri vardır ve bu içgüdüler çatışma halinde olabilmektedir. Bireylerde yaşam içgüdüleri yerine ölüm içgüdülerinin ağırlık kazanması sebebiyle bireylerin intihar davranışı sergilediği belirtilmektedir (Turgut, 2021). Psikoanalitik kuram, öfke ve kızgınlık duygularının bireyin kendi içine yönelmesinin intihara zemin hazırladığını öne sürmektedir (Eskin, 2003). Freudçu psikanalistler intihar davranışının bireyi kendine zarar verme davranışına sürükleyen insanın doğal yapısına özgü bir durumun ifadesi olduğuna inanmaktadır. Freud ölüm dürtüsünün bireyin kendisini sevmeye veya kendini gerçekleştirme isteği kadar derin olduğunu ileri sürmüştür. Freud'a göre bireyler kendilerini çok baskıladıklarında mutluluğu yakalayamazlar veya acılarını ifade edemezler, daha sonraki süreçte bu bireyler içgüdüsel isteklerini intiharın yıkıcı gücü ile tatmin yoluna gitmektedirler (Li, 2020).

Freud intihara ilişkin olarak Matem ve Melakoli adlı makalesinde deperesif durumun etkenlerini ortaya koyarak intiharı psikoanalitik bakımdan izah etmeye gayret etmiştir. Freud, bireyde bulunan sadist düşüncenin depresif hallerde bireyin benliğine yöneldiğini ve üst ben tarafından bırakılan ego durumunun bireyi ölüme doğru yönlendirdiğini varsaymaktadır (Kaya, 1999). Freud intihar olayını bir bakıma ego'nun süper ego denetimini ortadan kaldırması, ego'nun süper ego'dan intikamı şeklinde nitelendirir (Bulut vd., 2012). Menninger (1938), Freud'un ölüm dürtüsü teorisi ilişkin intiharı önleme üzerine bir çalışma yürütmüştür. Menninger, inti-

harın önüne geçilmesinin en iyi metodunun daha çok sevmek olduğunu savunmaktadır. Birey kendisini ve başkalarını sevmeyi öğrenirse sevgi olgusunun gücünü tecrübe edebilir ve hayata ilişkin daha fazla alan elde etme fırsatı yakalar. Böylelikle artık intihar yoluyla yaşamın anlamsızlığını ortaya koymaya neden kalmamaktadır (Turgut, 2021).

ii)Sosyolojik Kuram: Durkheim intiharı sosyal bir gerçek şeklinde nitelendirmektedir. İntihar olgusunun hızı ve kullanılan farklı yöntemler de toplumun etkisinin olduğunu ileri sürmektedir. Sosyal özellikler yanı sıra dini inanç, kültür olgularının yine intihar davranışı üzerinde etkisi olduğunu ifade etmektedir (Turgut, 2021). İntiharı sosyolojik açıdan inceleyen Durkheim, 1897 yılında Le Suicide adlı eserini yayınlamıştır (Durkheim, 1987). İntihar davranışının birey ile içinde bulunduğu toplum arasındaki ilişki sorunlarının bir sonucu olduğunu ifade etmektedir (Odağ, 1990). Durkheim birbirine bağlı bireylerin olduğu topluluklarda intihar oranının diğer topluluklara nazaran daha az olduğunu ve her toplumda özgül bir intihar oranının bulunduğunu ileri sürmüştür (Odağ, 1990).

Emilie Durkheim intiharı; bencil intihar, elcil intihar ve kuralsızlık intiharı olmak üzere üç kategoride değerlendirmiştir. Bencil (egoistik) intihar; modern hayatının içinde bireyde oluşan yalnızlık olgusu ile beraber bireycilik adı altında bireyin kendisini bir bütünlük içinde hissetmesine imkan sunacak kurumlarla bağlarının zayıflaması sonucunda artış gösterdiğini savunur. Elcil intihar hadisesine ilişkin olarak bu durumun daha ziyade ilkel toplumda görülen, bireyin toplumun baskısı sonucu kendi ihtiyaçlarından feragat etmek durumunda bırakıldığı, toplumsal beklentileri karşılamak zorunluluğu taşıdığı bir intihar türü olarak belirtilmiştir (Durkheim, 1987). Durkheim’ın ardından birçok bilim adama intihar olgusu üzerinde çalışma yürütmüş, göç, işsizlik, hastalık, kayıp sonrası bireyler için hayatın anlamının kaybolması, sosyal çevre ile ilişkilerde kopukluk, yaşamını yalnız sürdürme vb durumlarla intihar arasındaki bağlantıyı analiz etmeye çalışmışlardır (Soysal & Çakalır, 1999).

iii)Sosyal Öğrenme Kuramı:

Sosyal Öğrenme Kuramının öncülerinden Bandura’ya (1977) göre; çocuk bir davranışı çevreyi gözlemlemek yoluyla öğrenir. Gözlemlene bu davranışlar daha sonra taklit yoluyla denenebilirler (McLeod, 2016). Sosyal öğrenme teorisine ilişkin olarak Lester (1987) intihar davranışının stres

durumuna karşı birey tarafından öğrenilen bir yanıt olduğunu ifade etmektedir. Lester'e göre; birey intihar davranışını çocukluk döneminden itibaren öğrenebilir ancak intihar davranışının meydana gelebilmesi için bireyi derinden etkileyen, stresli hadiselerin yaşanması gerekmektedir (Lester, 1987; akt., Turgut, 2021).

Sosyal öğrenme kuramı bireylerde davranışın öğrenme yoluyla şekillendiğini öne sürer (Eskin, 2003). Bireyin kendine ilişkin zarar verici davranışın genetik yapısından kaynaklandığına dair herhangi bir verinin bulunmadığını savunur. Burada davranışın bir motivasyon sonucu öğrenildiği ifade edilmektedir (Bulut vd., 2012). Kendisini öldürmeyi tasarlayan ya da planlayan bireyler bu davranış şeklini başkalarından öğrenmekte ve akabinde bu davranışı uygulamaktadır. Bu bakış açısına göre intihara ilişkin tutumlar ve bireyin kendini öldürmek amacıyla başvuracağı araçlar bireylerin bu olumsuz davranışa yönelik yönelip yönelmemesi konusunda belirleyici olacaktır. Sosyal öğrenme kuramına göre intiharın amacı; bireyin çevresinde bulunan bireylere yönelik kalıcı bir etki bırakmak ve bir mesaj yollamaktır (Bulut vd., 2012). Bandura'dan sonra Öğrenme Kuramı; Skinner (1953) ve Friedrick ile Resnick (1971) tarafından geliştirilmiştir. Bu çerçevede intihar davranışı çatışmanın öğrenilmiş bir işleme tarzı veya öğrenilmiş bir çaresizlik hali olarak değerlendirilmektedir (Odağ, 2002).

iv) Umutsuzluk Kuramı: Bu kuram umutsuzluk durumunun önemli bir bilişsel kırılma özelliği taşıdığını ve bu durumun intihar davranışı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (Abramson vd., 2000). Bu kuramın öne sürdüğü bakış açısına ilişkin gerçekleştirilen bazı çalışmalara bakıldığından (Kuo, Gallo ve Eaton, 2004) umutsuzluk durumunun intihar düşüncelerini çağrıştırdığını ve 13 yıllık bir takip aralığı içinde intihar eylemini gerçekleştirdiklerini belirtmişlerdir. Bu araştırmalardan yola çıkılarak bireylerde umutsuzluk halinin analiz edilmesinin yüksek intihar riski taşıyan bireylerin ortaya çıkarılmasında son derece yararlı olabileceğini ileri sürmektedir. Forman ve ark'nın (2004) yaptığı kesitsel bir araştırmada bireylerde artan umutsuzluk durumunun birden fazla intihar girişiminde bulunulmasına neden olduğu ortaya konmuştur (Beck vd., 1990).

Umutsuzluk kuramı çıkış noktasını depresyon ve intihar arasında yer alan ilişki üzerinden temin etmektedir. Umut duygusu bir bireyi yaşama bağlayan en önemli bağıdır. Beck (1976) bilişsel depresyon kuramında; dep-

resyon içinde bulunan birey kendisini, dünyayı ve gerçeği negatif bir bakış açısıyla görmektedir. İntihar etmeye ilişkin eğilim taşıyan biri çözümsüz olduğunu düşündüğü soruna ilişkin çözüm yolunu intihar olarak değerlendirmektedir (Eskin, 2003).

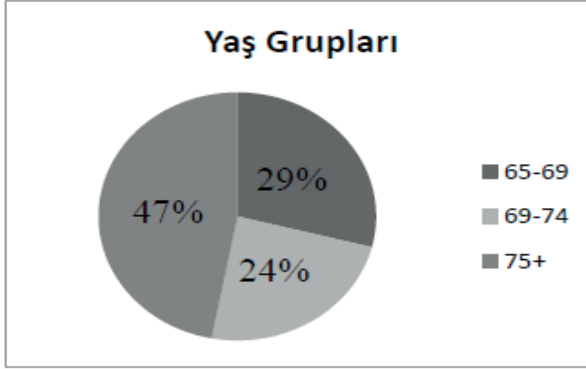
v)Biyolojik Kuram:İntihar davranışına ilişkin gerçekleştirilen genetik çalışmalar; ailesinde daha önce intihar eden birinin bulunduğu ortamlarda bireylerin intihar etme riskinin toplum ortalamasının üstünde olduğu belirtilmiştir (Mirkovic vd., 2016). Bunun yanı sıra ikiz bireylerde yapılan çalışmalarda benzer bulgular görülmekte, tek yumurta ikizlerinde intihar davranışı sergileme riski 11 kat daha yüksek bulunurken, çift yumurta ikizlerinde bu risk 2 kat daha yüksek bulunmuştur (Özalp, 2009). Yapılan araştırmalar birçok genin etkileşimi ve çevresel faktörün intihar davranışının nesiller boyunca karmaşık bir kalıtım üzerinden nesilden nesile geçtiğini ortaya koymaktadır (Özalp, 2009). Biyolojik yaklaşımın intihara ilişkin bakış açısı genetik yapının yanı sıra vücutta bulunan bir takım biyokimyasal düzensizlikleri içermektedir. Bu yaklaşım intihar davranışın birey merkezli olduğunu savunmaktadır (Eskin, 2003).

İntihar davranışının biyolojik açıdan yapılan değerlendirmelerde hormonlar ve nörotransmitter dengesizlik durumlarına bakılmaktadır. Örneğin, serotonin hormonunun azalmasının intihar davranışını tetiklediği bilinmektedir (Davis & Brock, 2002). Düşük serotonin düzeyi depresyon, saldırganlık, intihar riski ve dürtüsellik davranışı ile bağlantılı görülmüştür (Eskin, 2003). Depresif özellik taşıyan hastalara yönelik yapılan araştırmalara depresyon durumunu serotonin hormonunda oluşan bozulmalarla ifade etmektedir. Asverg’in (1989) bu konuya ilişkin çalışması dikkate değerdir. Asberg yaptığı çalışmada depresyon tanısı alan bireylerin sertoinin düzeyinin depresyon tanısı almayanlara kıyasla %25.0 oranında daha az olduğunu tespit etmiştir (Or, 2003). Biyolojik açıdan yapılan incelemeler intihar davranışının psikopatolojilerden ve psikolojik stresörlerden ayrı olarak kuşaktan kuşağa geçtiğini savunmaktadır (Özalp, 2009; Beden, 2013).

5. TÜRKİYE’DE YAŞLI İNTİHARLARI

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) verilerine göre yaşlı bireyler arasında gerçekleşen intiharların %47’si 75 yaş ve üstü yaşlı bireylere aittir. İkinci düzeyde en çok intihar davranışı sergileyen yaş grubu ise %29’luk oranla 65-69 yaş arasındaki yaşlı grubu olmuştur. Üçüncü sırada ise %24’lük bir oranla 70-74 yaş arasındaki bireyler yer almıştır (Baskak & Aslantürk, 2022). Aşağıdaki tablodan da görüleceği üzere en fazla intiharın 75 yaş ve üstü yaşlı bireylerde görülmüş olması ülkemizde bu yaş grubunun intihar riski bakımından çok daha yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Grafik 1. Yaşlı İntiharlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



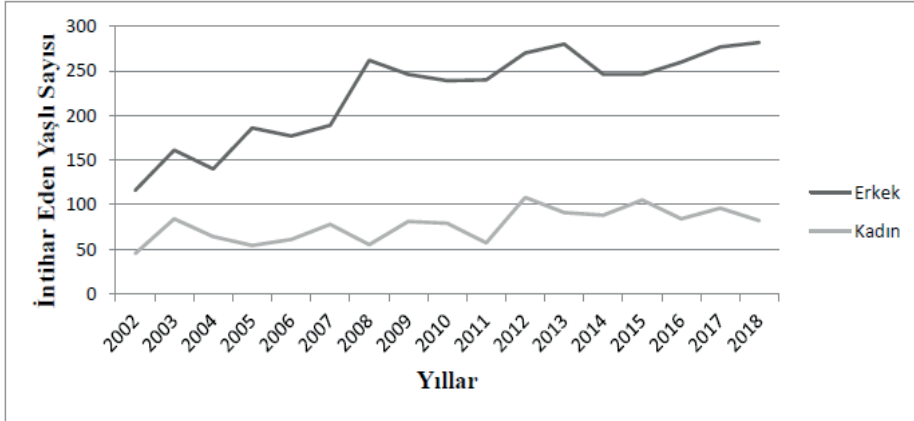
Kaynak: (TÜİK, 2021)

Duru (2009)’nun Devlet İstatistik Enstitüsü verileri üzerinden yaptığı bir çalışmada yaşlı bireyler arasında en yoğun intihar oranı yine 75 yaş üstü yaşlılar olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir (Baskak & Aslantürk, 2022).

Türkiye’de yaşlı intiharlarının cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında aşağıdaki tablo’da da görüleceği üzere 65 yaş üstü tamamlanmış (ölümle sonuçlanmış) intiharların erkek yaşlılarda kadın yaşlılara nazaran daha yüksek oranda olduğu görülmektedir (Baskak & Aslantürk, 2022).

2. Yaşlı İntiharlarının Cinsiyete Göre İncelenmesi

Grafik 2. Cinsiyetlere Göre Yaşlı İntihar Sayıları



Kaynak: (TÜİK, 2021)

Sanayileşmiş toplumlarda çoğunlukla yaşlı erkek intiharlarının yaşlı kadın intiharlarından oran bakımından daha yüksek olduğu (2-4 kat) görülmektedir. Tamamlanmış intihar vakalarında ise bu oranın 8-12 kat daha yüksektir. Örneğin Amerika’da 65 yaşından büyük erkeklerde intihar oranı yüzde 84, aynı yaş grubunda bulunan yaşlı kadınlarda ise yüzde 7 olarak tespit edilmiştir (Szanto vd., 2001). Yaşlı erkeklerdeki intihar oranının kadın yaşlılara nazaran daha yüksek olması emeklilik ile birlikte yaşanan statü ve gelir kaybı, fiziksel açıdan yaşadıkları gerilemenin daha belirgin olması ve kronik hastalıklara yatkınlıkla ifade edilebilir (Karbeyaz vd., 2017).

Buna ek olarak yaşlı erkeklerin sosyal çevrelerinden herhangi sıkıntılı bir durumda yardım istemeyi bir zayıflık şeklinde değerlendirmelerinin kriz durumlarında destek alma şansını azalttığı düşünülmektedir (Szanto vd., 2001). Kadın yaşlıların ise buldukları çevreye daha hızlı uyum sağlamaları, sosyal bağlarının daha uzun ve daha güçlü olması ve kendi bakımlarını yapabilmeleri intihar riskini düşüren unsurlardır (Crestani vd., 2019). Bu durum Türkiye açısından irdelendiğinde yaşlı kadınların yaşlı erkeklere nazaran çocukları tarafından evlerinde daha sıklıkla bakılması ve yakın sosyal çevrelerinden daha yoğun şekilde destek alabilmesi ile açıklanabileceğine inanılmaktadır.

Türkiye’de yaşlı intiharları bölgeler bakımından analiz edildiğinde en çok intiharın Marmara Bölgesinde en az düzeyde intiharın ise Güneydoğu Anadolu Bölgesinde olduğu tespit edilmiştir (Baskak & Aslantürk, 2022). Bölgeler arasındaki bu farklılıklar Türkiye’de yaşlı haritasının çıkarılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (Güler, 2017). Bu sonuçların ortaya çıkmasında bölgelerin sahip olduğu yaşlı nüfus sayılarının yanı sıra bölgelerde yaşlı bireylere atfedilen değer, yaşlı bireylerin ne oranda çocukları ile beraber kaldıkları ve/veya sağlıklı bir iletişim içinde olduklarının önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Yaşlı bireylerin kullandıkları intihar yöntemi açısından yapılan incelemede Türkiye’de gerçekleştirilen bir çalışma (Karbeyaz vd., 2017) en yoğun olarak Ası yönteminin kullanıldığını ortaya koymuştur. Yaşlı erkeklerin %60’ı, yaşlı kadınların ise %63’ünün intihar yöntemi olarak Ası yöntemine başvurduğu tespit edilmiştir. Ası yönteminin kullanılmasında ölümle sonuçlanma olasılığının yüksek olması ve erişilebilirliğinin kolay olmasının tercih edilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yaşlı bireylerin fiziksel engelleri (ör. Yürüme güçlüğü vb) nedeniyle intihar eylemini yaşamlarını sürdürdükleri ev ortamında gerçekleştirdikleri görülmüştür (Karbeyaz vd., 2017)

Türkiye’de yaşlı intiharı nedenleri irdelendiğinde ise en çok öne çıkan nedenin hastalık, en az ekili olan nedenin ise ticari başarısızlık olduğu görülmüştür. Cinsiyet açısından bakıldığında da hem yaşlı erkeklerin hem de yaşlı kadınların hastalık sebebiyle yaşamlarına son verdikleri sonucu ortaya çıkmıştır. Yaşlı bireylerin intihar davranış sergilemelerinde kronik hastalıklar, depresyon, kalp hastalıkları, kanser vb hastalıkların yer aldığı sonucuna varılmıştır (Duru, 2009). Fiziksel rahatsızlıklara ruhsal hastalıkların eşlik etmesinin yaşlı bireylerde intihar oranını arttırdığı görülmektedir (Kızıl vd., 2007). Bu durum literatür bilgisiyle uyumlu görülmektedir.

6. GERONTOLOJİK SOSYAL HİZMET ve KRİZE MÜDAHALE

Sosyal hizmet her şeyden önce insan hakları ve sosyal adalet ilkelerini temel alan bir dayanışma ve yardım etme mesleğidir (Duyan, 2014). Sosyal hizmet; bireylerin problem yaşadıkları alanlara müdahale ederek toplumdaki refah düzeyini yükseltmek amacıyla faaliyetler gerçekleştirir. Sosyal hizmet mesleğinin uygulayıcısı durumunda olan sosyal hizmet uzmanları değişen ve karmaşıkla-

şan toplumsal yaşam içinde birçok farklı bireyle mesleki çalışma yürütmenin yanı sıra geniş bir faaliyet sahası içinde çalışmaktadır (Duyan, 2003). Sosyal hizmet mesleğinin diğer disiplinlerinde sorumluluk taşıdığı alanlarda hareket şeklinin üç aşamadan oluşan bir süreçten oluştuğu ileri sürülmektedir (Koşar, 1992). Bu alanlarda görev yapan sosyal hizmet uzmanı her şeyden önce sosyal hizmet uygulamasında bulunan temel öğeler, değer, amaç, bilgi, yaptırım ve yöntem hususlarında gerekli donanıma sahip olmalıdır. Buna ek olarak görev yaptığı alanın özelliklerini bilmeli ve sonuçta birinci çerçeve ve ikinci çerçeveyi birleştirip çalıştığı alandaki sosyal hizmet uygulamasını pratiğe geçirmelidir (Alptekin & Duyan, 2012). Sosyal hizmet uzmanları bireyi bir bütün olarak değerlendirir ve yaşlı bireylerin ihtiyaç duyması muhtemel tüm gereksinimleri tespit etme ve temini konusunda koordinasyonu gerçekleştirme görevi ile diğer meslek dallarından ayrılmaktadır (Sulfikar & Popli, 2017).

Yaşlı bireylere ilişkin olarak gerçekleştirilen sosyal hizmet uygulamaları “gerontolojik sosyal hizmet” olarak nitelendirilmektedir. Yaşlı bireylerin ihtiyaç duydukları fiziksel ve ruhsal desteğin karşılanmasında “aile” biriminin tek başına bu sorumluluğun üstesinden gelememesi sosyal hizmetin gerontoloji alanına yönelik ihtiyacı arttırmış ve bu çerçevede uygulamalardaki esasların belirli standartlara kavuşturulması ön plana çıkmıştır (Tufan, 2003).

Geriatrik alanda görev yapan sosyal hizmet uzmanının üstlendiği roller şu şekilde ifade edilebilir (Önal Dölek, 2013).

- a) *İnceleme*: Yaşlı bireyi bir bütün dahilinde ele alarak avantajlı ve dezavantajlı olduğu durumları tespit eder, yaşlının ihtiyaçlarının giderilmesine yönelik farklı meslek grupları ile konsültasyon gerçekleştirir.
- b) *Vaka yönetimi*: Yaşlı bireyin gereksinimleri doğrultusunda ihtiyaç duyulan kaynağa ulaşmasına arabuluculuk yapar
- c) *Bireysel çalışma*: Yaşlı bireyin yaşantısında herhangi bir engelin vuku bulması, yaşadığı ortamda değişiklik yaşaması ya da yas sürecinin yaşanmasına sebebiyet verecek bir durumun oluşması halinde uyum sağlamasına destek sağlanır
- d) *Grup çalışması*: Yaşlı bireylerin yakınlarının ve bakımını üstlenen bireylerin sorunların üstesinden gelmesine imkan sunacak mezzo düzeyde mesleki çalışmalar gerçekleştirir

e) *Liyazon*: Yaşlı bireyin yakınları ve toplumla olan bağının güçlendirilmesini temin eder

Yaşlı bireylerin intiharı konusunda mesleki çalışma yürütecek sosyal hizmet uzmanlarının krize müdahale yeteneğine sahip olması gerektiği düşünülmektedir. Çünkü intihar davranışının bir özelliği yineleyici olmasıdır (Beck vd, 1999). Bu durum intihar teşebbüsü bulunan yaşlı bireylere vaktinde müdahale edilmesi ve içinde buldukları kriz sürecinin mesleki bilgi beceri ve tecrübeyle yönetilmesini gerektirecektir.

Krize müdahale modeli; sosyal hizmet alanında akut psikolojik bir kriz durumunda olan müracaatçının kaygılarını ortadan kaldırmak ve özel ihtiyaçlarını tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır. Beklenmedik bir anda yaşanan birtakım kişisel kayıplar ya da trajik hadiseler sonucunda bireylerin ve ailelerin işlevselliği bundan negatif şekilde etkilendiğinde krize müdahale modeli kullanışlı hale gelmektedir (Alptekin & Duyan, 2012). Buradan krize müdahalenin sadece kriz durumunda olan sadece yaşlı bireye değil aynı zamanda içinde bulunduğu, birlikte yaşadığı sosyal çevreye de yönelik olarak yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Günlük yaşamda ihtiyaçlarını tek başına giderme imkanı bulamayan yaşlı bireylerin haklarının güvence altında tutulması ve kendilerine sorunlarının çözümüne yönelik alternatifler sunulmalıdır (Kaygusuz & Kalkan, 2008).

Yaşlı bireylerin intiharlarının daha çok tamamlanmış (ölümle sonuçlanmış) intiharlar olması olası “intiharların önlenmesi” konusunu çok daha önemli hale getirmektedir. Önleme; sosyal, ekonomik, psiko-sosyal ve diğer unsurların insani problemlerin yaşanmasının önüne geçilmesini amaçlayan çabalardır (Sheafor & Horejsi, 2014). Bu çerçevede üç düzeyde faaliyetten söz etmek mümkündür.

Düzyey-1: Birincil önleme en temel manada henüz problem ortaya çıkmadan sorunun önüne geçilmesini amaçlayan çalışmalardır (Sheafor & Horejsi, 2014).

Genel açıdan birincil düzeyde intiharı önlemeye yönelik çalışmalar şu şekilde özetlenebilir:

- i) Çevresel risk unsurlarının bertaraf edilmesi ya da etkilerinin azaltılması
- ii) İntihar davranışına yönelik olarak bilinç ve duyarlılığın sağlanması
- iii) Gönüllü çalışmaların organizasyonunun yapılması
- iv) Ulusal intiharı önleme programının hazırlanması ve pratiğe dönüştürülmesine yardımcı olunması

v)İntihar davranışına ilişkin olarak gerekli araştırmanın yapılması (Alptekin & Duyan, 2012).

Düzey-2: İkincil önleme: Ortaya çıkan sorunları henüz ilk safhada tespit etme ve değişme imkanı varsa hemen müdahale etmeyi içine alan eylemlerdir (Sheafor & Horejsi, 2014).

İntihara ilişkin olarak ikincil düzeyde yapılabilecek çalışmalar şu şekildedir:

i)Risk taşıyan gruplara erişilmesi

ii)İntihar etme riski taşıyan bireylerin durumunun değerlendirilmesi

iii)Kaynaklara erişim hususunda gerekli yardımın sağlanması (Alptekin & Duyan, 2012).

Düzey-3: Üçüncül Önleme; Mevcut önemli problemleri tanımlama, daha kötü ve daha fazla zarar verme noktasına gelmesi ve yaygınlaşmasının önüne geçilmesini hedefleyen çalışmalardır (Sheafor & Horejsi, 2014). Sosyal hizmet uzmanlarının üçüncül düzey önleme çalışmaları dahilinde üstlenebilecekleri sorumluluklar aşağıdaki gibidir:

i)Psiko-sosyal tedavinin uygulanmasını temin etme

ii)Meydana gelen intihar davranışının aile ve çevre içindeki etkilerini azaltma

iii)Vaka takibi (İzleme) çalışmalarına eşlik etme (Alptekin & Duyan, 2012).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaşlı bireyler toplum içinde dezavantajlı gruplardan birisini oluşturmaktadır. Son yıllarda tıp alanındaki ilerlemelere bağlı olarak ortalama yaşam süresinin uzaması dünya genelinde yaşlı bireylerin sayısının artmasına ve beraberinde yaşlı bireylerin günlük yaşamda karşılaştıkları sorunların daha geniş çevrelerce duyulmasına imkan sunmuştur.

Yaşlılık dönemi sağlıklı her bir bireyin zorunlu olarak geçireceği bir yaşam dönemidir. Yaşlı bireylerin bu dönem içinde başta kronik hastalıklar, aile içi kayıplar ve ruhsal hastalıklar nedeniyle intihar girişiminde bulunabilmektedir. Yapılan araştırmalar yaşlı bireylerin özellikle tamamlanmış (ölümle sonuçlanan) intiharlar içinde yer aldığını ortaya koymaktadır. Bu durum yaşlı bireylerin içinde buldukları kriz durumunun ciddiyetini gösterir niteliktedir. Sosyal hizmet mesleğinin uygulayıcıları durumunda olan sosyal hizmet uzmanlarının

her sosyal sorunda olduğu gibi yaşlı intiharları konusunda da üstlenebilecekleri önemli roller ve sorumluklar vardır.

İnsan hakları ve sosyal adalet ilkelerini temel alan sosyal hizmet mesleği birtakım riskler, hastalıklar sebebiyle kendisini yaşamdan izole eden ve kendi yaşamını sonlandırma düşüncesi taşıyan yaşlı bireylere ulaşılması ve ihtiyaçlarının tespiti konusunda ivedilikle hareket etmesi gerektiği düşünülmektedir. Krize müdahale yöntemi sosyal hizmet uzmanlarının akut durumlarda başvurduğu yöntemlerden birisidir. Krize müdahale süreci zaman sınırlıdır ve öncelikli olarak amaç müracaatçının en kısa zamanda kriz öncesi duruma getirilmesidir. Sosyal hizmet uzmanlarının çok geniş bir bağlam içinde ele alınması gereken intihar davranışına ilişkin mesleğinin gerektirdiği gerekli bilgi ve beceriye sahip olması sorunun tespiti ve kontrol altına alınması konusunda ciddi önem taşımaktadır.

Yaşlı intiharının çözümüne ilişkin öneriler aşağıda sunulmuştur:

- Türkiye’de yaşlı intiharlarının bölgeden bölgeye farklılıklar göstermesi nedeniyle yaşlı bireylerin sayısının, ihtiyaçlarının belirlenerek intihar bakımından risk haritasının oluşturulması;

- İlçe Sosyal Hizmet Merkezlerine yeterli düzeyde meslek elemanı ve araç takviyesi yapılarak özellikle ilçe bazında yalnız yaşayan, kronik hastalığı bulunan, daha önce intihar girişiminde bulunduğu öğrenilen yaşlı bireylerin düzenli olarak mesleki görüşmeye alınması ve takiplerinin ve tedavilerinin yapılması, problem çözme becerilerinin geliştirilmesi

- Yaşlı bireylerin bakımlarının ve tedavilerinin mümkün olabildiğince kendi sosyal çevreleri içinde yapılmasına özen gösterilmesi, böylelikle yakın aile bireyleri ve arkadaş gruplarıyla olan iletişimlerinin canlı tutulması, olası aile içi çatışmaların süratle çözümüne gidilmesi

- Toplumda yazılı ve görsel medyanın desteği alınarak yaşlı bireylerin intiharına ilişkin duyarlılık artırıcı faaliyetlerin gerçekleştirilmesi

- Yerel yönetimlerin desteği alınarak her ilçede en az bir yaşlı kulübünün oluşturulması ve gerekli ekonomik destek verilerek yaşlı bireylerin düzenli olarak sosyo-kültürel ve eğitsel etkinliklere alınması

- Kurumlar arası işbirliği geliştirilerek intihar riski taşıyan yaşlı bireylere yönelik koruyucu-önleyici, eğitici ve rehabilite edici mesleki çalışmaların multi disiplinler bir bakış açısı içinde yürütülmesi ve yaşlı bireylerin yaşam sevincinin

arttırılması

-Yaşlı bireyler için şiddete maruz kalan kadınlar için hazırlanan KADES uygulamasına benzer daha sade ve kullanımı kolay bir aplikasyon hazırlanması ve yaşlı bireylerin telefonda tek bir tuşa basarak bu uygulama üzerinden kriz anlarında ihtiyaç duyacakları hizmetlere süratle erişimlerinin sağlanmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Alptekin, K., Duyan, V. (2012). İntihar ve İntiharı Önleme. Yeni İnsan Yayınevi.
- Arpacı F, 2005. Farklı boyutlarıyla yaşlılık. Ankara, Türkiye İşçi Emeklileri Derneği Eğitim ve Kültür Yayınları. s.113.
- Baskak, İ., & Aslantürk, H. (2022). Türkiyede 2002 – 2018 Yılları Arasındaki Yaşlı İntiharlarının İncelenmesi. *Sosyal Politika ve Sosyal Hizmet Çalışmaları Dergisi*. 3(1), 114-128.
- Beck, A. T., Brown, G., & Steer, R. A. (1989). Prediction of eventual suicide in psychiatric inpatients by clinical ratings of hopelessness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57(2), 309–310.
- Beck, A.T., Brown, M.S., Berchick, R.J., Stewart, B.L. & Steer, R.A. (1990). Relationship between hopelessness and ultimate suicide: A replication with psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 147 (2), 190-195.
- Beden O. (2013). İntihar girişiminde bulunan olgularda triptofan hidroksilaz gen polimorfizmlerinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İzmir; Ege Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı.
- Bulut E.R, Küçüker H, Bulut S. N. (2012). İntiharın kısa tarihçesinden sebep ve yöntemlerine genel bir bakış. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*. 34: 128-137
- Crestani, C., Vittoria, M., Natalia, C., Maria, L. S. & Rossana, C. (2019). Suicide in the elderly: a 37-years retrospective study. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 90(1), 68.
- Danış Z, 2004. Yaşlıların Evde Bakım Gereksinimleri ve Evde Bakıma İlişkin Düşünceleri, 1. Baskı, Güç-Vak Yayınları, s. 15–31
- Danış, M.Z., Onat, Ü., Danış, Y. (2006). Yaşlılıkta Yoksulluk ve Sosyal Hizmet. Sosyal Hizmet Sempozyumu. Yoksulluk ve Sosyal Hizmetler Bildiri Kitabı.II.Cilt. H.Ü.

- SHYO Yayını.
- Davis, J. M. & Brock, S. E. (2002). *Suicide. In J Sandoval (Ed.), Handbook Of In Crisis Counseling, Intervention, Prevention in the Schools (2nd ed., pp. 273-301)*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Doğan, S., & Başer, M. (2019). Yaşlılarda Yalnızlık: Bir Saha Araştırması. *Journal of Health Sciences and Management*. 1, 1-10.
- Duru, H. G. (2009). Yaşlı İntiharları, Nedenleri ve Önleyici Uygulamalar. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 16(2), 34-41
- Durkheim E, 1987, Le Suicide Etude de Sociologie. İntihar. Cem Yayınevi.
- Duru, G., & Özdemir, L. (2009). Yaşlı İntiharları Nedenleri ve Önleyici Uygulamalar. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*. 34-41.
- Duyan, V. (2003). Sosyal hizmetin işlev ve rolleri. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. 14(2), 1-22.
- Duyan, V. (2014). Sosyal Hizmet: Temelleri, Yaklaşımları, Müdahale Yöntemleri. Sosyal Çalışma Yayınları.
- Emiroğlu V, 1995. Yaşlılık ve yaşlının sosyal uyumu 2. Baskı, Şafak Matbaacılık.
- Er D, 2009. Psikolojik açıdan yaşlılık. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4, s. 132-42.
- Eskin, M. (2003). *İntihar: Açıklama, Değerlendirme, Tedavi, Önleme*. Çizgi Yay.
- Güler, Z. (2017). Yaşlılık ve intihar. *Sosyoloji Konferansları*, (55), 181-193.
- Hablemitoğlu Ş, & Özmete E, (2010). Yaşlı refahı yaşlılar için sosyal hizmet. 1. Basım, Ankara, Kilit Yayınları. s. 15- 87.
- İlgen Özcan, İ. (2016). Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi acil servisine 2010-2015 yılları arasında başvuran intihar girişimi olgularının adli tıp yönünden değerlendirilmesi.
- Kalenderoğlu A, Yumru M, Selek S, Cansel N, Vırıt O, Savaş HA, 2007. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yaşlılık Psikiyatrisi Birimi'ne başvuran hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 8, s.179- 85.
- Karbeyaz, K., Çelikel, A., Emiral, E. ve Emiral, G. Ö. (2017). Elderly suicide in Eskisehir, Turkey. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 52, 12-15.
- Kaya, N., & Örsal, Ö. (2018). Sosyal bir sorun: yaşlı ayrımcılığı. *Social Sciences Studies Journal*, 4(16), 1350-1355.
- Kaygusuz, C., & Kalkan, M. (2008). Psikolojik, sosyal ve bedensel açıdan yaşlılık. *Yaşlılık danışmanlığı içinde (251-295)*. Pegem.

- Kılavuz MA, 2005. Batı kültüründe yaşlanma dönemi yalnızlık duygusunu azaltma ve arkadaş ilişkilerini geliştirme açısından dinî etkinliklerin önemi. *Uludağ Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 14, s.25-9.
- Kızıllı, B. T., Yarpuz, A. Y., Ekinci, S., Sorgun, M. ve Turan, E. D. (2007). Bir geropsikiyatri polikliniğine başvuran depresyonlu yaşlılarda intihar davranışının incelenmesi. *Turkish Journal Of Geriatrics*, 10, 57-60
- Koşar N, 1996. Sosyal hizmetlerde yaşlı refahı alanı. Şafak Matbaası.
- Kökçüoğlu (2015). MA. 2001-2011 yılları arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı tarafından otopsi yapılan intihar vakalarının araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı.
- Kurt G, 2008. Türkiye’de Yaşlılık olgusuna sosyolojik bir bakış: Sivas il örneği. Yayınlanamamış Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyoloji Anabilim Dalı, Sivas.
- Kurt G, Beyaztaş F, Erkol Z, 2010. Yaşlıların sorunları ve yaşam memnuniyeti. *Adli Tıp Dergisi*, 24, s. 32-9
- Li, J. (2020). *A Study on Suicide, Diagnosis and Solutions*. Social Sciences Academic Press.
- McLeod, S. A. (2016). Bandura - social learning theory. *Simply Psychology Ağ Sitesi*. Erişim adresi: <https://www.simplypsychology.org/bandura.html> Erişim tarihi:12.07.2023
- Odağ C. (1985). İntihar (Özkıyım)-tanım, kuram, sağaltım. İzmir: İzmir Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Odağ C. (1990). İntihar (Özkıyım): Tanım-Kuram-Sağaltım. İzmir Psikiyatri Derneği.
- Odağ, C. (2002). *İntihar (Özkıyım): Tanım-Kuram-Sağaltım 2*. Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları
- Or, P. (2003). Possible risk factors for suicide: depression, anxiety, positive and negative affect, academic achievement, problem-solving skills, and family relations, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Oxford Living Dictionaries. Erişim adresi: <https://en.oxforddictionaries.com/definition/suicide>, Erişim Tarihi: 04.08.2023
- Önal Dölek B, 2013. Geriatrik hizmetlerde ekip çalışması ve geriatrik ekipte sosyal çalışmacı. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 24, s. 191-8.
- Öz F, 2002. Yaşamın son evresi: yaşlılık psikososyal açıdan gözden geçirme, *Ankara*

- Üniversitesi Tıp Fakültesi Kriz Dergisi*, 10, s. 17–8.
- Özalp, E. (2009). İntihar Davranışının Genetiği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20(1), 85-93
- Özguven, H. D., Soykan, Ç. & Haran, S. (2003). İntihar Girişimlerinde Sorun Alanları ve Tetikleyiciler. *Kriz Dergisi*, 11(1): 13-24.
- Özkan, E. (2022). İntihar Düşüncesi ve İntihar Girişimi Olan Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hatsalrın Klinik-Sosyo-Demografik Özellikler Bakımından Karşılaştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
- Pekcan H, 2000. Yaşlılık. Antropoloji ve Yaşlılık, Hacettepe Üniversitesi Sosyal Hizmetler Yüksek Okulu, Ankara, s. 51–55.
- Sheafor, B. W. (2014). The professionalization of baccalaureate-level social work. *Advances in Social Work*, 15(1), 196-206.
- Sırma G. (1997). İntihar Girişimi Sonucu Acil Servise Başvuranlar Üzerinde Prospektif Bir İnceleme (Yayınlanmamış Tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü.
- Soyyal Z, Çakalır C. (1999). Adli Tıp Cilt III. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları
- Sulfikar, C., & Popli, U. (2017). Active ageing and its implications for the gerontological social work practice among tribal elderly in India. In *International Conference on Healthy Aging and Mental Health*.
- Szanto, K., Prigerson, H. G. ve Reynolds III, C. F. (2001). Suicide in the elderly. *Clinical Neuroscience Research*, 1(5), 366-376.
- Thomas C, Keman HR, & Kennedy GJ, 1992. Depressive symptoms and mortality in elderly persons. *Journal of Gerontology*, 47, p. 80-7.
- Tufan İ (2003). Yaşlılık ve yaşlanmak: Yaşlanmanın Sosyolojisi. Anahtar Kitaplar Yayınevi
- Turgut, M. N. (2021). *İntihar girişiminde bulunmuş hastalarda sorun çözme terapisinin intihar riskini azaltmada etkililiği* (Master's thesis, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).
- Tümerdem Y, 2006. Gerçek yaş. *Turkish Journal of Geriatrics*, 3, s. 195-196.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2023). İstatistiklerle Yaşlılar – 2022. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C4%B0statistiklerle-Ya%C5%9F1%-C4%B1lar-2022-49667&dil=1> Erişim tarihi: 09.08.2023.
- Uncu, Y., Özçakır, A., Sadıkoğlu, G., Alper, Z., Özdemir, H., Bilgel, N. (2002). “Bursa

Huzurevi Yaşlılarının Sosyo-Demografik Özellikleri ve Sağlık Taraması Sonuçları”,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 28 (3) 65-69.

Yeates, C. ve Thompson, C. (2008). Suicidal behavior in elders. *The Psychiatric clinics of North America*, 31(2), 333.

World Health Organization, 2017. Mental health of older adults. Erişim Tarihi:21.08.2023. Erişim Adresi: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>

World Health Organization (2023). Health Topics: Suicide. Erişim Adresi:https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab_1 Erişim tarihi:08.07.2023

World Health Organization. Global health observatory data. Erişim adresi:http://www.who.int/gho/mental_health/suicide_rates/en/, Erişim Tarihi: 05.07.2023

8. BÖLÜM^s

TDP-43 YAYILIMI VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Dr. İbrahim GECİLİ

Atatürk Üniversitesi

Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

i. gecili@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6771-6669

Dr. Hüseyin BEKMEZ

Atatürk Üniversitesi

Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

drhuseyin25@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9518-0523

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332797>

GİRİŞ

Günümüzde ileri yaşlı bireylerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu artışla birlikte nörodejeneratif hastalıkların prevalasında yükselişler görülmektedir. Demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), nöronlarda oluşan işlev bozukluğundan kaynaklandığı bildirilen Parkinson hastalığı (PH), ilerleyici sinir hücreleri kaybına bağlı olarak oluşan frontotemporal demans (FTD), motor nöron hastalığı olan Amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve özellikle limbik sistem üzerinde etkili olan yaşa bağlı TDP-43 ensefalopatisi (LATE demansı olarak adlandırılır) gibi hastalıklar klinik belirtileri farklılık gösterse de benzer patolojik bulguları paylaşırlar. Patolojik durumdaki dokularda anormal olarak toplanmış proteinlerden meydana gelen inklüzyonların oluşması ve birikim göstermesi, bu nöron dejenerasyonu ile oluşan hastalık durumlarının ayırt edici

özelliklerinden biri olarak kabul edilir (Peng, Trojanowski, & Lee, 2020; Jucker & Walker, 2018). Bu hastalıkların her biri spesifik proteinlerin yanlış katlanması ile ilişkilendirilmiştir. Örnek vermek gerekirse, AH'deki patolojik birikintileri oluşturan ana proteinler amiloid- β ve tau'dur (Hardy & Higgins, 1992), (Iqbal et al., 2005; Tiwari, Atluri, Kaushik, Yndart, & Nair, 2019). α -Sinüklein, PH'deki patolojik birikintilerin ana bileşen proteindir (Stefanis, 2012; Steinacker, Barschke, & Otto, 2019). Ek olarak, TAR DNA-bağlayıcı protein 43 (TDP-43) agregatları ALS, FTD, AD ve LATE gibi birçok hastalıkta sıklıkla gözleendiği bildirilmiştir (Huang et al., 2020; Nelson et al., 2019; Stefanis, 2012). (Pinto et al., 2016)

1. TAR DNA-BAĞLAYICI PROTEİN-43 PATOLOJİSİ

TDP-43'ün çekirdek içerisinde tükenmesi ve bölünme yoluyla sitoplazmada TDP-43'ün toplanması, hiperfosforilasyon, ubikitinasyon sonucunda patolojik durumların oluştuğu bildirilmektedir. Belirtilen durumlardan dolayı, bu çeşit nörodejeneratif hastalıklara "TDP-43 proteinopatisi" denilmektedir. Yapılan araştırmalar TAR DNA-bağlayıcı protein-43'ün nörodejenerasyon olayının gerçekleşmesindeki patofizyolojik mekanizmasının oldukça kompleks olduğunu göstermektedir (Liao, Ma, & Dou, 2022).

2. TDP-43 NÜKLEER BİR PROTEİNDİR

TDP-43 Heterojen nükleer ribonükleoprotein (hnRNP) ailesinin bir üyesidir. TARDBP geni tarafından kodlanmaktadır. TDP-43 hücrelerde esas olarak çekirdekte konumlanmaktadır. mRNA stabilizasyonu, transkripsiyonel düzenleme, alternatif ekleme gibi RNA düzenlemesinde önem arz eden roller üstlenmektedir. Patolojik şartlar altında, TDP-43'ün bölünmesinin yanında, ubikitinasyonu ve hiperfosforilasyonu meydana gelebilmektedir. Posttranslasyonel modifikasyon olaylarının TDP-43'ün sitoplazmik birikimine ve agregasyonuna sebep olduğu bildirilmektedir. Özellikle, TDP-43'ün serin (403/404 ve 409/410'da) (p-TDP-43) fosforilasyonu, TDP-43 proteinopatilerinde

gözlemlenen patolojik inklüzyonlarla sonuçlanabilmektedir.

Yapılan araştırmalarla klinik ispatlar ileri sürülerek yanlış katlanma sonucu oluşan patolojik proteinlerin yayılımıyla ilgili bilgiler verilmiştir. ‘‘Prion benzeri’’ olarak isimlendirilen bu proteinler, yanlış katlanmaya meyilli ve kendi kendine toplanmaya neden olabilecek ortak bir alana sahiptir. Bu özelliklere sahip patolojik proteinlerin, yeni agregatlar meydana getirmek için şablon görevi görmek üzere birçok farklı yol izleyerek yakındaki normal hücrelere yayılabilen özellikte oldukları ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar α -sinüklein amiloid- β , ve tau agregatlarının in vitro, in vivo deneylerde doğal proteinlerin yanlış katlanmasına ve hücreden hücreye bulaşmaya sebep olabileceğini göstermiştir. Tüm araştırmalara rağmen TDP-43 yayılım mekanizması tam anlamıyla ortaya çıkarılamamıştır (Jo et al., 2020).

3. TDP-43’ÜN NÖRODEJENERASYONA KATKISI

TDP-43 ilk zamanlar sadece ALS ve birkaç FTLD olgusuyla ilişkilendirilmiştir. Durumun böyle olmadığı TDP-43 patolojisinin Diffüz Lewy Cisimcikli Hastalık, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi birçok nörodejeneratif kökenli hastalıkta da etkin olduğu görülmüştür. Şaşırtıcı bir şekilde TDP-43 patolojisinin 65 yaş ve üzerindeki sağlıklı bireylerde görülme sıklığı % 30 civarında olduğu izlenmiştir. TDP-43 patolojisinin dokulardaki dağılımı hastalık türüne göre farklılık gösterir. TDP-43 agregasyonu FTLD-TDP ve ALS olgularında, beynin çok geniş alanlarını etkilemekte, sağlıklı yaşlı bireylerde ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda genelde limbik sistemle sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla bu bulgulardan yola çıkarak TDP-43 patolojisinin olup olmamasının daima bir hastalık göstergesi olmadığını söyleyebiliriz. Bununla birlikte anormal TDP-43 dağılımının farklı hastalıklara özgü patolojik bir durum oluşturabileceği işaret edilmektedir (Geser, Martinez-Lage, Kwong, Lee, & Trojanowski, 2009).

Protein agregat miyopatileri literatürde (Miyofibriler miyopatiler ve sporadik inklüzyon cisimciği miyoziti) çeşitli kas ve ektopik proteinlerden meydana gelen anormal protein agregatları ile karakterize edilmiştir. Yapılan araştırmalar, miyotilinopatilerde anormal proteinlerin eksprese edilmesinde nöron kısıtlayıcı susturucu faktör gibi düzensiz transkripsiyon faktörlerinin önemli rolünün olduğunu

ortaya koymuştur. TAR DNA bağlayıcı protein 43 transkripsiyon düzenlemesinde görev alabilmektedir. TDP-43- frontotemporal dejenerasyon (IBMPFD), miyotilinopati, immünoreaktif intrasitoplazmik kapanımlar, desminopati ve sIBM vakalarının hepsinde ve Paget kemik hastalığı ve ile birlikte inklüzyon cisimciği miyoziti olan bir vakada görüldüğü bildirilmiştir. TDP-43- sırasıyla miyotilinopatilerde ve IBMPFD’de miyotilin ve valosin ile birlikte lokalize olmakta, fakat miyotilinopatilerde, desminopatilerde, sIBM’de ve IBMPFD’de yalnızca ara sıra ubikuitin ile aynı yerde bulunmaktadır; bu durum birikmiş TDP-43’ün büyük ölçüde her yerde bulunmadığını göstermektedir (Olive et al., 2009).

4. İNSAN HASTALIKLARI VE TDP-43 İLİŞKİSİ

FTLD ve ALS dokularında TDP-43 varlığı hakkındaki ilk raporlar, birkaç temel özelliği tanımladı ve bunlar, TDP-43’ün hastalığındaki rolüne ilişkin çeşitli hipotezlerin kaynağı oldu. TDP-43, DNA ve RNA bağlayıcı proteindir, RNA metabolizmasının birçok yönüne aracılık etmek için çekirdek ve sitoplazma arasında adeta mekik dokuyan çok işlevli bir özelliğe sahiptir. TDP-43’ün normal hücrelerde çoğunluğu çekirdekte konumlanırken, TDP-43 pozitif kapanımlarda çoğunlukla distrofik nöritlerde veya sitoplazmada görülmüştür. Diğer yandan sitoplazmik TDP-43 kapanımlarına sahip olan nöron hücrelerinde nükleer TDP-43 çoğunlukla azalmış miktarda görüldü veya hiç görülmedi; bu durum da bu hücrelerde konumlanan nükleer TDP-43 fonksiyonlarında bir kayıp olabileceğini akla getirmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre biyokimyasal fraksiyonlama, TDP-43’ün hastalık varlığında fosforile olduğunu ve C-terminal fragmanlarına bölündüğünü göstermiştir. Başka bir araştırma sonucuna göre TDP-43 kapanımlarının ultra yapısının fibril yapı göstermediği ve kongofilik boyalar ile lekelenmediği gösterilmiştir; bu durum TDP-43 kapanımlarının amiloid özellik göstermediğine işaret etmektedir. Bu histopatolojik ve anormal biyokimyasal bulgularına literatürde genel anlamda TDP-43 patolojisi olarak adlandırılmaktadır. TDP-43 anormalliklerinin (Neokortekste) distrofik nöritlerin görünümüne ve bölgesel dağılımına göre, TDP-43 kapanımları içeren FTLD için bir alt sınıflandırma şeması da önerilmektedir (Baloh, 2011). İnsan hastalıklarında TDP-43 patolojisinin mikroskopik özellikleri, konumlandığı yer, sıklık yüzdesi ve hastalık ilişkisi tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo1: İnsan hastalıklarında TDP-43 patolojisi (Baloh, 2011).

Hastalık çeşidi Nörodejeneratif	Mikroskobik özellikleri	Konumu	Sıklık yüzdesi
ALS'li	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Yaygın olarak: Spinal motor nöronlar, bazal gangliyonlar ve limbik yapılar, frontal ve temporal neokorteks.	~% 100 ⁺
FTLD-TDP	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme ⁺⁺⁺	Yaygın olarak: Bazal gangliyonlar Frontal ve temporal neokorteks, limbik yapılar.	% 100 ⁺⁺
AH (Alzheimer hastalığı)	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Limbik baskın: Entorhinal, hipokampus, dentat, amygdala, singulat, insula. Daha az yaygın olarak üst neokortikal katmanlarda.	% 33–57
PH (Parkinson hastalığı)	NCI ve GCI DN, Nükleer temizleme	Limbik baskın	% 19
LCD (Levy cisimcikli demans)	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Limbik baskın	%45
Kortiko-bazal dejenerasyon	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Limbik baskınlıktan yaygına kadar çeşitlilik göstermekte.	% 0–33
İlerleyici supranükleer felç	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Limbik baskın	% 0–26
Demans- parkinsonizm Guam'ın ALS kompleksi	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Yaygın olarak: Limbik yapılar, omurga motor nöronları, frontal ve temporal neokorteks, bazal gangliyonlar.	

Hastalık çeşidi	Mikroskopik özellikleri	Konumu	Sıklık yüzdesi
HH (Huntington Hastalığı)	NCI, DN	Bazal gangliyonlar, alt neokortikal katmanlar.	100 %
Miyodejeneratif			
IBMPFD	CI, nükleer temizleme	Etkilenen kas grupları	100 %
Sporadik IBM	CI, nükleer temizleme	Etkilenen kas grupları	% 78–100
Miyofibriler miyopatiler	CI, nükleer temizleme	Etkilenen kas grupları	100 %
Diğer			
Demans pugilistika/CTE	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Yaygın olarak: Bazal gangliyonlar, frontal ve temporal neokorteks, limbik yapılar.	% 83–100
65 yaş üstü normal bireyler	NCI ve GCI » NII DN, Nükleer temizleme	Limbik baskın	% 29

+ Tüm sporadik ALS vakalarında ve SOD1 olmayan ailesel vakalarda görülmektedir.

++ Tanım gereği. Her yerde bulunan kapanımlara sahip tüm FTLD'ler dahil edilirse, % 80-94 oranında TDP-43 patolojisi görülmektedir.

+++ FTLD-TDP'nin farklı formlarında farklı alt türler mevcut olabilmektedir.

Kısaltmalar:

TDP-43 kapanımlarının konumunun (Sitoplazmik veya nükleer, glial veya nöronal) önemi şu anda belirsizdir.

GCI – glial sitoplazmik kapanımlar;

FTLD – frontotemporal lobar dejenerasyon

IBMPFD – İnküzyon cisimciği miyopatisi, Paget hastalığı ve frontotemporal demans;

- ALS – amyotrofik lateral skleroz;
IBM – inklüzyon cisimciği miyoziti;
NCI – nöronal sitoplazmik kapanımlar.
NII – nöronal intranükleer kapanımlar;
DN – distrofik nörit; CI – sitoplazmik kapanımlar.

SONUÇ

Çalışmamızda TDP-43'ün nöron dejenerasyonu ile ortaya çıkan hastalıklarla olan ilişkisini ve temel özelliklerini ele almaya çalıştık. Diğer yandan bazı çevresel ve/veya genetik faktörlerin etkisiyle başlatılan TDP-43'ün düzensizliğinin mRNA stabilitesi, gen ekspresyonu ve TDP-43 tarafından doğrudan düzenlenen yolların işlevi ve koordinasyonunu kapsayan işlev bozukluklarına yol açabileceğini işaret etmektedir. Çalışmamızda ayrıca TDP-43'ün olası patogenezi, ana fizyolojik işlevleri ve TDP-43'ün nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde rol alabileceği hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

KAYNAKÇA

- Baloh, R. H. (2011). TDP-43: the relationship between protein aggregation and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *FEBS J*, 278(19), 3539-3549. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08256.x
- Geser, F., Martinez-Lage, M., Kwong, L. K., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol*, 256(8), 1205-1214. doi:10.1007/s00415-009-5069-7
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. doi:10.1126/science.1566067
- Huang, W., Zhou, Y., Tu, L., Ba, Z., Huang, J., Huang, N., & Luo, Y. (2020). TDP-43: From Alzheimer's Disease to Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy. *Front Mol Neurosci*, 13, 26. doi:10.3389/fnmol.2020.00026
- Iqbal, K., Alonso Adel, C., Chen, S., Chohan, M. O., El-Akkad, E., Gong, C. X. Grundke-Iqbal, I. (2005). Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim*

- Biophys Acta*, 1739(2-3), 198-210. doi:10.1016/j.bbadis.2004.09.008
- Jo, M., Lee, S., Jeon, Y. M., Kim, S., Kwon, Y., & Kim, H. J. (2020). The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. *Exp Mol Med*, 52(10), 1652-1662. doi:10.1038/s12276-020-00513-7
- Jucker, M., & Walker, L. C. (2018). Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*, 21(10), 1341-1349. doi:10.1038/s41593-018-0238-6
- Liao, Y. Z., Ma, J., & Dou, J. Z. (2022). The Role of TDP-43 in Neurodegenerative Disease. *Mol Neurobiol*, 59(7), 4223-4241. doi:10.1007/s12035-022-02847-x
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503-1527. doi:10.1093/brain/awz099
- Olive, M., Janue, A., Moreno, D., Gamez, J., Torrejon-Escribano, B., & Ferrer, I. (2009). TAR DNA-Binding protein 43 accumulation in protein aggregate myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68(3), 262-273. doi:10.1097/NEN.0b013e3181996d8f
- Peng, C., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2020). Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 16(4), 199-212. doi:10.1038/s41582-020-0333-7
- Stefanis, L. (2012). Alpha-synuclein in parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(2), a009399. doi:10.1101/cshperspect.a009399
- Steinacker, P., Barschke, P., & Otto, M. (2019). Biomarkers for diseases with TDP-43 pathology. *Mol Cell Neurosci*, 97, 43-59. doi:10.1016/j.mcn.20S18.10.003
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*, 14, 5541-5554. doi:10.2147/IJN.S200490

9. BÖLÜM

AKUT PERİODONTAL HASTALIKLAR

Uzm. Dt. Mehmet Meriç ERSÖZ

Kütahya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi

mehmericersoz@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332834>

GİRİŞ

Akut periodontal hastalıklar, periodonsiyum ve çevre yapılarında görülebilen, lokalize veya generalize olabilen, hızlı başlayan, ağrı, şişlik gibi klinik tabloların görülebildiği hastalıklardır. Periodontal destek dokularında kayıplara ve etkilenen dişin prognozunda olumsuz değişikliklere neden olabilirler. (American Academy of Periodontology [APA], 2000). Bu hastalıklar özellikle acil diş hekimliği hizmeti verilen klinik ve hastanelerde sıklıkla karşılaşılabilecek hastalıklardandır. Bu çalışmada bazı akut periodontal hastalıkların klinik bulguları ile söz konusu hastalıklara acil yaklaşımlar incelenecektir.

Akut periodontal hastalıklar şu durumları içermektedir (APA, 2000):

1. Gingival apse
2. Periodontal apse
3. Nekrotizan periodontal hastalıklar
4. Primer herpetik gingivostomatit
5. Perikoronar apse (Perikoronit)
6. Kombine periodontal-endodontik lezyonlar (apseler)

1. GİNGİVAL APSE

Marjinal diş eti ve ya interdental papilla çevresinde izlenen, lokalize hızlı büyüyen bir lezyondur (Ravi ve ark., 2013). Etiyolojisinde travma, çiğneme benzeri nedenler yer alır (Bayırlı, 1976). Acil tedavisi apsenin insizyonu, drenajı ve yıkanması ile yapılır (Wadia ve Ide, 2017).

2. PERİODONTAL APSE

Periodontal cebe yakın dokularda izlenen, periodontal ligamentte ve alveolar kemikte rezorpsiyona sebebiyet veren lokalize pürülan lezyonlardır (APA, 2000). Literatürde periodontal apseler en yaygın üçüncü acil enfeksiyon olarak bildirilmiştir (Herrera ve ark., 2000). Etiyolojilerine göre bakıldığında (Herrera ve ark., 2015);

Periodontitisle İlişkili Apse: Derin periodontal ceplerde, biyofilm tabakası içerisindeki bakteri kaynaklı apseler,

Periodontitisle İlişkili Olmayan Apse: Yabancı cisim batması benzeri dış kaynaklı apseler şeklinde sınıflandırılabilirler.

Periodontal cep drenajının engellenmesi (Öztürk Özener ve ark., 2016), diabetes mellitus (Alagl, 2017), diş yüzey temizliği (Kaldahl ve ark., 1996), periodontal cerrahi tedavi (Garrett ve ark., 1997), antibiyotik kullanımı (Helovuo ve ark., 1993), oral hijyen araçlarının kullanımı (Gillette ve Van House, 1980), tırnak yeme alışkanlığı olan bireylerde tırnak parçacıkları (Sousa ve ark., 2010), kök morfolojisini farklılaştıran anatomik faktörler (Haney ve ark., 1992) ile ilişkili olarak periodontal apse oluşabildiği literatürde gösterilmiştir.

Klinik olarak bakıldığında dişin lateralinde oval şişlik izlenmesi periodontal apsenin en yaygın görülen belirtisidir. Fistül ve ya cep yolu ile süpürasyon izlenebilir. Süpürasyon spontan ve ya dişin dış yüzeyine palpasyon uygulanarak görülebilir. Hastada ağrı, hassasiyet, ilgili dişte perküsyonda cevap izlenebilir. Bazı hastalarda klinik tabloya ateş, halsizlik gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Radyografik incelemede interdental kemik normal izlenebileceği gibi, perio-

dontal aralıkta genişleme ve ya kökte büyük ve belirgin kemik kaybı gibi farklı görünümlemler izlenebilir (Herrera ve ark., 2015).

Periodontal apselerin acil tedavisinde eğer diş ağızda kalacaksa periodontal cepten veya insizyonla drenaj yapılması ve periodontal cebin debride edilmesi gereklidir. Oklüzyonun düzenlenmesi de rahatlama sağlamaya yardımcı olabilir. Sistemik antibiyotikler, sadece sistemik tutulum veya enfeksiyon yayıldığına dair belirtiler (ateş, lenfadenopati gibi bulgular) varsa gereklidir. Şayet diş için umutsuz bir prognoz öngörülüyorsa dişin çekimi bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (Wadia ve Ide, 2017).

3. NEKROTİZAN PERİODONTAL HASTALIKLAR

Nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG), konak yanıtında bozulma ile beraber görülen dişetlerinin mikrobiyal bir hastalığıdır. NUG hastalarında tekrarlayan remisyon ve alevlenme izlenebilir. Hastalık tek bir dişte veya bir diş grubunda izlenebileceği gibi generalize olarak da görülebilir. Kemikte bir kayıp oluştuğu görülürse hastalık nekrotizan ülseratif periodontitis (NUP) adını alır (Klokkevold ve Carranza, 2015).

NUG, bazen bir hastalık veya akut solunum yolu enfeksiyonu sonrası aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. Yaşam tarzında değişiklikler, yeterli dinlenme yapılmadan uzun süreli çalışma, beslenme yetersizlikleri, tütün ürünlerinin kullanımı, psikolojik stres hasta öyküsünde sıklıkla görülen durumlardandır (Klokkevold ve Carranza, 2015). Literatürde bağışıklık sistemini etkileyen hastalıklarda (HIV enfekte kişiler, lösemi gibi lökosit hastalıkları olan bireyler vb.) yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (Kato ve Imamura, 2017; Khoury ve ark., 2003).

Klinik tabloda interdental papillalarda zımba deliği şeklinde, sonradan marginal diş etine ve nadir olarak yapışık diş etine uzanabilen krater benzeri lezyonlar izlenir (Reddy, 2008). Bu kraterlerin yüzeyinde gri, psödomembranöz bir tabaka görülür. Bazen lezyonların yüzeyinde bulunan psödomembran sıyrılarak altında kırmızı, parlak ve hemorajik alan ortaya çıkar. Lezyonların kanamaya yatkınlıkları vardır. Ağızda “metalik” kötü bir tat alınabilir ve salivasyon artışı görülebilir. Lezyonlar dokunmaya son derece duyarlıdır. Hastalar genellikle baharatlı veya sıcak yiyeceklerin tüketiminden sonra ve çiğneme ile artan bir

ağrıdan şikayetçidir (Klokkevoold ve Carranza, 2015).

Hastalarda sistemik semptomlar nadir olarak görülebilir. Hafif ve orta dereceli olgularda lokal lenfadenopati; ağır olgularda yüksek ateş, nabız hızında artış, lökositoz, iştahsızlık, genel halsizlik gibi belirtiler görülebilir. Çocuklarda oluşan sistemik belirtiler daha şiddetli olarak izlenir. Uykusuzluk, kabızlık, gastrointestinal problemler, baş ağrısı gibi semptomlar duruma eşlik edebilir (Klokkevoold ve Carranza, 2015).

Hastalığın akut fazının tedavisindeki temel amaç doku yıkımını durdurmak ve hastanın beslenme, ağız hijyen uygulamaları gibi aktivitelerinde sorun çıkarıcı ağrı ve rahatsızlık hissinin kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla yüzeysel debridman yapılmalı ve nekrotik lezyonlar için kimyasal lokalize oksijen salgılayıcı ajanlar kullanılmalıdır (Malek ve ark., 2017). Baharat, çay, sigara, alkol gibi ürünlerin lezyonlar iyileşene kadar tüketilmemesi önerilmelidir. Hastaya bol su tüketmesi ve istirahat etmesi tavsiye edilmelidir. Ağızın iki saatte bir seyreltilmiş %3'lük hidrojen peroksit ile çalkalanması önerilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar bir analjeziğin reçete edilmesi uygundur. Lenfadenopati, ateş, halsizlik gibi sistemik semptomlarda tabloya eşlik ediyorsa penisilin veya metronidazol gibi antibiyotikler reçete edilebilir (Keçeli, 2018).

4. PRİMER HERPETİK GİNGİVOSTOMATİTİS

Primer herpetik gingivostomatit Herpes Simpleks Virüs Tip 1'in sebebiyet verdiği ve genellikle on yaş altında izlenen bir hastalıktır (Yıldırım ve ark., 2011). Oral mukozada en sık görülen viral enfeksiyondur (Wadia ve Ide, 2017)

Klinik tabloda diş etinde ve komşu oral mukozada parlak ve eritamatöz bir görüntü izlenir. Ödem ve diş etinde kanama görülür. Diş etinde ve oral mukozada gri veziküller izlenir, bu veziküller yirmi dört saat içinde rüptüre olarak ağrılı küçük ülserler haline gelirler. Başlangıç aşamasında yumuşak damak, farinks, sublingual mukozada, dil gibi bölgelerde de lezyonlar görülebilirler (Klokkevoold ve Carranza, 2015).

Primer herpetik gingivostomatit genellikle 7 ila 10 gün devam eder ve kendiliğinden iyileşir (Wadia ve Ide, 2017). Tedavisinde asiklovir kullanılabilir (Amir ve ark., 1997). Bununla birlikte teşhis hastalık başlangıcından sonra üçüncü

günde konulduysa asiklovir tedavisinin faydasının sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu süreden sonrasında asiklovir reçete etmek yerine palyatif tedaviler uygulanır (Keçeli, 2018).

5. PERİKORONAL APSE (PERİKORONİTİS)

Perikoronit terimi, sürmesi tamamlanmamış bir dişin kronuyla ilişkili diş etinin iltihaplanması olarak tanımlanır. Akut, subakut, kronik formlarda görülebilir (Klokkevold ve Carranza, 2015). En yaygın olarak üçüncü molar diş ile ilişkili izlenir (Dhonge ve ark., 2015).

Kısmi olarak sürmüş veya gömülü mandibular üçüncü molar perikoronitin en yaygın izlenen bölgesidir. Dişin kronuyla üstündeki operkulum arasındaki boşluk, yiyecek artıklarının birikmesi ve bakteri büyümesi için uygun bir bölgedir. Hastalığın şiddeti travma nedeniyle veya doku altına sıkışmış bir yabancı cisim ile artabilir (Klokkevold ve Carranza, 2015).

Hastalığın klinik tablosunda dokunmada ağrılı, kırmızı, şişmiş lezyonlar görülür. Süpürasyon izlenebilir. Trismus, şişlik ve kulak bölgesine doğru yayılan ağrı sıklıkla görülen semptomlardır. Hastada ayrıca lenfadenopati, ateş, halsizlik gibi sistemik semptomlar da izlenebilir (Wadia ve Ide, 2017).

Acil tedavi yaklaşımında operkulum debrisleri uzaklaştırmak amacıyla irrigasyon yapılmalıdır. Bazı durumlarda operkulum eksizyonu ve oklüzyonun ayarlanması gerekli olabilir. Sistemik belirtiler izleniyorsa antibiyotikler kullanılabilir (Wadia ve Ide, 2017).

6. KOMBİNE PERİODONTAL-ENDODONTİK LEZYONLAR (APSELER)

Kombine periodontal endodontik lezyonlar, periodontal ve / veya pulpal dokulardan kaynaklanan lokalize, sınırlı lezyonlardır. Bu lezyonlar periodontal ve ya pulpal başlangıçlı olabilir. Ayrıca kırık bir dişin sekeli olarak ortaya çıkabilirler (APA, 2000).

Hastalığın klinik özelliklerine bakıldığında diş eti veya mukoza pürüzsüz, parlak, şiş olarak görülebilir. Temas ile ağrı izlenebilir. Diş, perküsyona karşı

duyarlı olabilir, dişte mobilite görebilir. Periodontal ataçmanda ve periradiküller dokularda hızlı kayıplar oluşabilir. Yüzde şişlik ve / veya selülit görülebilir (APA, 2000).

Söz konusu lezyonların acil tedavisi drenaj yapılmasını içerir. Drenaj periodontal cebin debride edilmesiyle ya da pulpa ekstirpasyonu ile yapılabilir. Bunun yanında oklüzyonun düzenlenmesi, enfeksiyonun yayılım belirtileri varsa antimikrobiyal ajanların kullanılması gibi adımlar göz önünde bulundurulmalıdır (Wadia ve Ide, 2017).

SONUÇ

Akut periodontal durumlar diş hekimleri için klinik pratikte sıklıkla görülebilecek hastalık gruplarından. Hastalar doğası itibariyle genellikle ağrı ve rahatsızlık hissi duyulan bu durumlardan kurtulmak için hemen hekime başvurma eğilimindedir. Bu sebeple acil diş tedavisi hizmeti veren hekimlerin bu hastalıkların klinik görünümünü ve bu hastalıklara olan acil yaklaşımları iyi bilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Alagl, A. S. (2017). Periodontal abscess as a possible oral clinical sign in the diagnosis of undiagnosed diabetes mellitus of elderly in a dental clinic set up—A 7-year cross-sectional study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 8(3).
- Amir, J., Harel, L., Smetana, Z. ve Varsano, I. (1997). Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: A randomised double blind placebo controlled study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 314(7097), 1800-1803.
- Bayırlı, G. (1976). Periodontal ve Gingival Abse. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 10(1), 35-43.
- Dhonge, R. P., Zade, R. M., Gopinath, V. ve Amirisetty, R. (2015). An Insight into Pericoronitis. *Int J Dent Med Res | MAR-APR Dr. Roshan P. Dhonge*, 1(10), 172-175.
- Garrett, S., Polson, A. M., Stoller, N. H., Drisko, C. L., Caton, J. G., Harrold, C. Q., Bogle, G., Greenwell, H., Lowenguth, R. A., Duke, S. P. ve DeRouen, T. A. (1997).

- Comparison of a Bioabsorbable GTR Barrier to a Non-Absorbable Barrier in Treating Human Class II Furcation Defects. A Multi-Center Parallel Design Randomized Single-Blind Trial. *Journal of Periodontology*, 68(7), 667-675.
- Gillette, W. B. ve Van House, R. L. (1980). Ill effects of improper oral hygiene procedure. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 101(3), 476-480.
- Haney, J. M., Leknes, K. N., Lie, T., Selvig, K. A. ve Wikesjö, U. M. E. (1992). Cemental Tear Related to Rapid Periodontal Breakdown: A Case Report. *Journal of Periodontology*, 63(3), 220-224.
- Helovuuo, H., Hakkarainen, K. ve Paunio, K. (1993). Changes in the prevalence of subgingival enteric rods, staphylococci and yeasts after treatment with penicillin and erythromycin. *Oral Microbiology and Immunology*, 8(2), 75-79.
- Herrera, D., Roldán, S. ve Sanz, M. (2000). The periodontal abscess: A review. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(6), 377-386.
- Herrera, D., van Winkelhoff, A. J. ve Sanz, M. (2015). Abscesses in the Periodontium. J. Lindhe ve N. P. Lang (Ed.), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* içinde (1st bs., ss. 463-471). Chichester West Sussex: Wiley Blackwell.
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P. ve Dyer, J. K. (1996). Long-Term Evaluation of Periodontal Therapy: I. Response to 4 Therapeutic Modalities. *Journal of Periodontology*, 67(2), 93-102.
- Kato, H. ve Imamura, A. (2017). Unexpected Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis in a Well-controlled HIV-infected Case. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 56(16), 2223-2227.
- Keçeli, H. G. (2018). Akut Gingival İnfeksiyonların Tedavileri. G. Çağlayan (Ed.), *Periodontoloji ve İmplantoloji* içinde (ss. 605-610). İstanbul: Quintessence Yayıncılık.
- Khoury, H., Poh, C. F., Williams, M., Lavoie, J. C. ve Nevill, T. J. (2003). Acute myelogenous leukemia complicated by acute necrotizing ulcerative gingivitis due to *Aspergillus terreus*. *Leukemia & lymphoma*, 44(4), 709-713.
- Klokkevold, P. R. ve Carranza, F. A. (2015). Acute Gingival Infections. M. G. Newman, H. Takei, P. R. Klokkevold ve F. A. Carranza (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology* içinde (12th ed.). St.Louis: Elsevier Saunders.
- López, R. ve Baelum, V. (2004). Necrotizing ulcerative gingival lesions and clinical attachment loss. *European journal of oral sciences*, 112(1), 105-107.
- Malek, R., Gharibi, A., Khlil, N. ve Kissa, J. (2017). Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *Contemporary clinical dentistry*, 8(3), 496-500.

- Öztürk Özener, H., Yıldırım, H. S. ve Kuru, L. (2016). Combined periodontal therapy of periodontal abscess: A case report. *Yeditepe J Dent*, 12(1), 79-83.
- Parameter on acute periodontal diseases. American Academy of Periodontology. (2000). *Journal of periodontology*, 71(5 Suppl), 863-866.
- Ravi, K. R., Alla, K. R., Shamma, M. ve Devarhubli, A. (2013). Abscesses Of The Periodontium: Review With Case Series. *Indian Journal of Dental Sciences*, 5(5), 111-105.
- Reddy, S. (2008). Acute Gingival Infections. S. Reddy (Ed.), *Essentials of Clinical Periodontology and Periodontics* içinde (2nd bs., ss. 167-176). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Sousa, D., Pinto, D., Araujo, R., Rego, R. O. ve Moreira-Neto, J. (2010). Gingival abscess due to an unusual nail-biting habit: A case report. *The journal of contemporary dental practice*, 11(2), 85-91.
- Wadia, R. ve Ide, M. (2017). Periodontal Emergencies in General Practice. *Primary dental journal*, 6(2), 46-51.
- Yıldırım, D., Haştar, E., Yılmaz, H. H. ve Aydın, Ü. (2011). Primer Herpetik Gingivostomatit. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 5(2), 903-907

Uzm. Dt. Mehmet Meriç ERSÖZ

Yazar 1991 Eskişehir doğumludur. 2009 Eskişehir Fatih Fen Lisesi, 2014 Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi mezunudur. 2021 yılında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji bölümünde uzmanlığını tamamlamıştır. Halen Kütahya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi bünyesinde Periodontoloji Uzmanı olarak görev yapmaktadır.

10. BÖLÜM

KEMİK GREFTLEME PROSEDÜRLERİNDE KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Arş. Gör. Muhammed Emin KALENDER
*Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD*
eminnkalender03@gmail.com
ORCID NO: 0009-0004-6651-8053

Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ
*Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD*
fatma_ucan413@hotmail.com
ORCID NO: 0000-0001-8126-585X

Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT
*Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD*
osmanbabayigit95@gmail.com
ORCID NO: 0000-0001-9842-6306

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TAŞTAN EROĞLU
*Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD*
dt.zeyneptastan@gmail.com
ORCID NO: 0000-0002-0003-2120

Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÖZKAN ŞEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi,

Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

dilekozkan19@hotmail.com

ORCID NO: 0000-0002-0531-1217

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332840>

GİRİŞ

Diş kayıpları sonrası implant yerleşimi için yetersiz alveolar kret görülmektedir. Bu sorunu çözmek için farklı kemik rejenerasyon teknikleri kullanılmıştır (Donos, Mardas, Chadha, 2008). Kemik defektine bağlı olarak bu rejeneratif müdahalelerin ana hedefi lateral, vertikal ya da kombine kemik ogmentasyonu- dur (Kuchler ve ark. 2008; Merli ve ark. 2016).

En uygun rejeneratif tedaviyi seçerken rezidüel alveolar kretin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Çenelerdeki herhangi bir rejeneratif müdahale hücre iletiminin ve farklılaşmasının artırılmasını sağlayan yara stabilitesini korumalı, primer yara iyileşmesini sağlamalı, yara iyileşmesinin temel biyolojik ilkesine dayanmalıdır. Yara iyileşmesini hızlandırmak için PRP,PRF gibi trombosit konsantreleri kullanılmıştır. (Sanz, Vignoletti 2015; Savacı ve ark 2014).

Kullanılan teknikler; yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu için kullanılan bariyer membranları, yetersiz kretlerin tedavisi için otojen blok greftleri, allojenik, ksenojenik, sentetik greftleri, soket koruma tekniğini ve titanyum mes- hi içerir. Bariyer membranlar epitel ve yumuşak bağ dokularının defekt içine doğru büyümesini önler. Greft aynı hastadan alındığında otojen, bir hayvandan alındığında ksenojenik, aynı türden elde edildiğinde allojenik ve laboratuvar- da geliştirilmişse sentetik olabilir (Sanz ve ark. 2008).

Her ogmentasyon prosedürünün farklı klinik uygulamalarda avantaj ve dezavantajları vardır. Yüksek başarı oranı ve komplikasyonların önlenmesi için doğru vaka ve teknik seçimine dikkat etmek gereklidir.

1. KEMİK REJENERASYONUNDA KULLANILAN TEKNİKLER

1.1. Kemik replasman greftleri

Doğal veya sentetik farklı biyomateryaller, kemik replasman greftleri olarak kullanılmıştır. Otojen greftler osteojenik özelliklere sahip tek greftlerdir çünkü kemik greftindeki osteojenik hücreleri kullanma yeteneğine sahiplerdir (Kruyt ve ark., 2004). Osteoindüktivite bir greftin osteoblastların kolonizasyonunu ve farklılaşmasını kolaylaştırarak kemik oluşumunu aktif olarak destekleme yeteneğidir (Urist, 1965). Osteokondüktivite üç boyutlu yapı sayesinde yeni kemik hücrelerinin kolonizasyonunu ve girişini, kapiller iç büyüme yoluyla anjiyogenezi kolaylaştıran bir yapı iskelesi özelliğidir (Burchardt, 1983).

Otojen kemik; osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklerinden dolayı hala kemik replasman grefti olarak altın standart olarak kabul edilmektedir (Sakkas, Wilde, Heufelder, Winter&Schramm, 2017).Yeni kemik oluşumu ve remodelingi destekleme yeteneğine sahip farklı hücre dizileri içerir (Yano ve ark., 2015).

Birkaç farklı tipte otojen kemik grefti tanımlanmıştır (Haugen ve ark., 2019):

1. Greftin yapısı (kortikal, süngerimsi veya kortiko-kansellöz).
2. Embriyonik kökeni (intramembranöz veya endokondral).
3. Verici bölge (ağız içi veya ağız dışı).
4. Greftin şekli (partikül veya blok).
5. Blok tipi (onlay, inley veya veneer).

İki veya daha fazla kemik duvarı içeren defektlerde, ağız içi bölgelerden toplanan partiküllü kemik greftleri genellikle yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ilkelerince bariyer membranlarla kullanılır. Geniş-yassı veya tek duvarlı defektlerde, alanı daha uygun bir şekilde koruyabildikleri için genellikle mono-kortikal blok otojen greftler endikedir (Benic & Hammerle, 2014). Ancak otojen kemik greftlerinin sınırlı miktarda alınabilmesi, ilgili cerrahi tekniklerin hassasiyeti, greft alımıyla ilişkili morbidite ve öngörülemeyen greft rezorpsiyonu

yonu gibi önemli sınırlamaları vardır (Barone ve ark. 2011; ten Bruggenkate ve ark., 1992). Bu allojenik veya ksenojenik bloklar gibi farklı kemik ikamesi biyomateryallerin araştırılmasına yol açmıştır (Schwarz, Mihatovic, Ghanaati & Becker, 2017).

Otojen kemik bloklarının ana endikasyonu, alveolar kret genişliğinin implantın uygun bir pozisyonda yerleştirilmesine izin vermediği durumlarda horizontal kret ogmentasyonudur. Bu tekniğin etkinliği > %90'lık kümülatif başarı oranları ve %87-%97,8'lik ortalama implant sağkalım oranları bildiren birkaç sistematik derlemede değerlendirilmiştir (Donos ve ark. 2008; Al-Nawas & Schiegnitz, 2014; Jensen & Terheyden, 2009). Bu iyi sonuçlara rağmen birçok çalışma greft ekspozürü(en sık), ağrı, kanama, enfeksiyon, temporal parestezi ve hematoma gibi olumsuz sonuçlar da bildirmiştir.

Otojen kemik blokları vertikal kret ogmentasyonu için de aşamalı veya eşzamanlı yaklaşımla kullanılmıştır (Esposito ve ark., 2009). Tekniğin etkinliği %59-%100 kümülatif implant başarı oranları ve %76-%100 implant sağkalım oranları gösteren bazı sistematik derlemelerde değerlendirilmiştir (Elnayef ve ark., 2017). Yine de ağrı, şişme, sinir rahatsızlıkları, greft/membran ekspozürü ve enfeksiyon gibi yüksek sıklıkta bildirilen komplikasyonlar mevcuttur (Bianchi, Felice, Lizio & Marchetti, 2008).

Allojenik blok greftlerin otojen blok greftlere göre avantajı sınırsız hacimde kullanılabilmesi, şekillendirme kolaylığı ve donör saha morbiditesinin olmamasıdır (Tolstunov 2022).

Otojen blok ve allojenik blokların histolojik entegrasyonunu karşılaştıran Spin-Neto ve ark. otojen blok grubunda daha fazla miktarda kemik ve daha az miktarda yumuşak bağ dokusu gözlemlendiğini bildirmiştir. Gruplar arasında kemik-implant temasında veya implant yivleri arasındaki kemik alanında fark gözlenmemiştir (Spin-Neto ve ark., 2014).

1.2. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu için bariyer membranlar

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunun biyolojik mantığı, bariyer membranların üstteki bağ dokulardan kemik defektine hızla büyüyen epitel hücreleri ve fibroblastların büyümesini mekanik olarak engellemek için kullanılmasına dayanır. Böylece sadece kemikten kaynaklanan osteojenik potansiyele sahip hücrelerin defekti doldurmasına izin verilir (Dahlin, Linde, Gottlow & Nyman, 1988). Bariyer membran bunun yanında kan pıhtısının stabilizasyonunu ve os-

teojenik hücreler tarafından sekonder kolonizasyonunu sağlayarak kemik oluşumuna yol açan bir boşluk oluşturur (Linde ve ark., 1993). Membranlar için kullanılan malzemeler aşağıdaki belirli fizikokimyasal özellikleri içermelidir:

- Biyouyumluluk
- Yapısal bütünlük
- Konak dokuya entegrasyon
- Defekt örtme
- Boşluk oluşturma
- Klinik yönetilebilirlik (Rakhmatia ve ark., 2013; Spin-neto ve ark., 2014)

Alveolar kretin rejenerasyonunda membran materyallerinin çoğu üstteki yumuşak dokulardan gelen basınca dayanamaz ve defektin içine çöker, bu nedenle membranın altındaki boşluğu korumak için iskele olarak kullanılan bir kemik replasman grefti gerekir. Bu amaçla, partiküllü otojen kemik veya kemik ikameleri sıklıkla greft malzemeleri olarak kullanılır (Park ve ark. 2008). Bunlar ideal olarak yeterli mekanik özelliklere ve yavaş rezorpsiyon oranlarına sahip olmalıdır (Buser ve ark., 1999; Benic ve ark., 2017).

Çeşitli sistematik derlemeler dehisens ve fenestrasyon tipi defektlerin tedavisi için genelde implant yerleşimi ile eş zamanlı olarak uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yaklaşımının etkinliğini değerlendirmiştir. Bu prosedürler rejenere olmayan kemiğe yerleştirilen implantlarla karşılaştırıldığında 4,28 (3,69-4,88) mm'lik ağırlıklı ortalama defekt yüksekliğinde azalma, yüksek implant sağ kalımı ve yüksek başarı yüzdesi (%80-%100) göstermiştir (Chiapasco & Zanibon, 2009).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, implant yerleştirmeden önce aşamalı şekilde ve horizontal kret ogmentasyonu hedefleyerek kullanıldığında, prosedürün başarı oranları ve implantın sağ kalımı da çoğu çalışmada yüksektir (> %90) (Aghaloo & Moy PK 2007).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile onlay kemik grefti karşılaştırıldığında, kemik kazanımı ve implant sağ kalımı açısından herhangi bir fark bildirilmemiştir (Esposito ve ark., 2008; Chiapasco ve ark., 2006). Otojen kemik greftleriyle (%100) güçlendirilmiş bölgelere yerleştirilen implantların, kollajen membranla (%93,5) güçlendirilmiş bölgelere kıyasla bir yıllık sağkalım oranının biraz daha yüksek olduğunu bildiren yalnızca bir çalışma vardır (Meijndert

ve ark., 2007).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu implant yerleşimi ile eş zamanlı olarak veya öncesinde vertikal kret ogmentasyonu için kullanıldığında; vertikal kemik kazanımı (2-8 mm), implant sağkalımı (%92,1- %100) ve yüksek başarı oranları (%76,3-%97,5) olduğu gösterilmiştir (Urban ve ark., 2019).

Bariyer membranlar kullanılarak kemik rejenerasyonu klinik uygulamada genellikle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine rağmen, öngörülebilirliğini artırmak için çözülmesi gereken bazı problemler vardır. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile en sık karşılaşılan komplikasyonlar bariyer membranın kısmen veya tamamen çökmesiyle sonuçlanan eksik kemik rejenerasyonu ve membranın lokal enfeksiyonla sonuçlanan yumuşak doku dehisensi nedeniyle ekspozürüdür (Hammerle & Karring, 1998).

2.TEDAVİLERLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

2.1. Kemik blokları kullanımıyla ilişkili komplikasyonlar

Blok greftler kullanılarak yapılan lateral ve vertikal kemik ogmentasyon prosedürleriyle ilgili komplikasyonlar yumuşak doku dehisensleri, enfeksiyonlar, kemik kırıkları, yumuşak dokular tarafından greftin kapsülasyonu ve nöral hasar yer alır. (Ortiz-Vigon ve ark., 2018; Simion ve ark 1998). Bu komplikasyonların insidansı ile ilişkili risk faktörleri arasında yaş (> 40 yaş), sigara kullanımı, periodontitis öyküsü ve birden fazla implant gerektiren kemik defektleri yer alır (Stavola & Tunkel, 2014). Alt çenede komplikasyon insidansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Bahat & Fontanesi, 2001). Bu, daha düşük vasküler kaynağa ve daha zor flep manipülasyonuna bağlanabilir. Posterior mandibulada blok allogreftler için önemli ölçüde daha yüksek greft başarısızlığı görülmüştür (Keith ve ark., 2006)

En yaygın komplikasyon, greftin ekspozürüne ve ardından kemik grefti ve membranın kontamine olmasına yol açan yumuşak doku dehisensinin meydana gelmesidir. Bu da genellikle rejeneratif sonuçların bozulmasına ve sıklıkla greftin kaybına neden olur (Pistilli ve ark., 2014; Jensen ve ark. 2016). Bu yumuşak doku dehisensine genellikle ödem veya ekimozla birlikte rastlanır (Resim 1).



Şekil 1. Maksiller sol bölgede kemik rejenerasyonu prosedüründen 7 gün sonra postoperatif durum.

Ekspozür insidansı bariyer membran kullanılıp kullanılmadığına ve rejeneratif prosedürün amacının horizontal veya vertikal ogmentasyon olmasına bağlı olarak %0 ile %70 arasında değişir (von Arx, Hafliger & Chappuis, 2005). Postoperatif greft enfeksiyonları, ameliyat esnasında kontaminasyona bağlı veya yumuşak doku dehisensiyle ağız ortamına maruz kalma sonucu sekonder kontaminasyonla ortaya çıkabilir. Bir yayın, ameliyata göre dehisensin zamanlamasına bağlı olarak yumuşak doku dehisensi için bir sınıflandırma önermiştir (Tablo 1). (Ortiz-Vigon ve ark., 2018). Bu komplikasyonların yönetimi öncelikle yumuşak doku eksikliğinin tipine, ekspoz olan kemik greftinin miktarına ve eşlik eden bir akut enfeksiyonun olup olmadığına bağlıdır.

Tablo 1: Ameliyat sonrası yumuşak doku dehisensinin zamanlamasına bağlı sınıflandırma

Sınıf 0	Dehisens yok
Sınıf 1	Ogmentasyondan 4 haftalık iyileşmeye kadar
Sınıf 2	4. haftadan 26. haftaya (implant yerleştirilmesine) kadar
Sınıf 3	İmplant yerleşiminden implant abutment bağlantısına kadar
Sınıf 4	İmplant abutment bağlantısından implant yüklemesine kadar

Aynı yayın greftin ekspozür miktarına ve eşlik eden bir enfeksiyonun varlığına dayalı olarak bir komplikasyon sınıflandırması önermiştir (Tablo 2). Bu komplikasyonların sınıflandırması ve yönetimi için öneriler aşağıda verilmiştir.

Tablo 2. Kemik bloklarıyla iyileşme komplikasyonlarının sınıflandırılması

Sınıf 0	Nörolojik bozuklukla birlikte yeterli yumuşak doku iyileşmesi.
Sınıf 1	Küçük çapta greft ekspozürü (≤ 5 mm) enfeksiyon belirtileri yok.(– süpürasyon)
Sınıf 2	Geniş çapta greft ekspozürü (> 5 mm) enfeksiyon belirtileri yok.(– süpürasyon)
Sınıf 3	Enfeksiyon belirtileri var greft ekspozürü yok. (apse +/- süpürasyon)
Sınıf 4	Küçük çapta greft ekspozürü (≤ 5 mm) ile enfeksiyon belirtileri var. (+ süpürasyon)
Sınıf 5	Büyük çapta greft ekspozürü (> 5 mm) ile enfeksiyon belirtileri var. (+ süpürasyon)

2.1.1. Sınıf 0 Komplikasyonlar

Bu klinik durumda, enfeksiyon belirtileri olmadan yumuşak dokularda yeterli iyileşme vardır, ancak mandibulada (alveolar, mental, insizal veya lingual sinirler) veya maksillada (infraorbital sinir) nöral komplikasyonlar mevcuttur. Bu nöral bozukluklar serbest insizyonlar sırasında bir bistüriyle, kemik grefti toplarken veya implant yerleşimi sırasında travmayla doğrudan sinir hasarının bir sonucudur ve geçici yada kalıcı nörolojik semptomlara neden olabilir (von Arx, Hafliger & Chappuis, 2005; Clavero & Lundgren, 2003).

Oral cerrahi sırasında sinir yaralanmalarını analiz eden bir sistematik derleme hastaların %13'ünün kısa süreli (<10 gün), %3'ününse uzun süreli (>1 yıl) duyu değişikliği yaşadığını ve ameliyatların %80 ninde 6 ay içinde yüksek bir iyileşme oranı olduğunu gösterdi (Lin, Wu, Huang & Lai, 2016). Alt çene ucu sinir hasarı açısından riskli bir bölgedir. Bu bölgeden kemik grefti alındığında

alt kesici dişte parestezi insidansı ameliyat olan tüm hastaların %29'unu oluştururken %51'inde ciltte kalıcı hassasiyet azalması yaşanmıştır. Mandibulanın yükselen ramusu kemik toplanması için daha düşük morbidite ve komplikasyonlarla ilişkilendirilen bir alandır (Nkenke ve ark., 2002) ancak bu alan kemik miktarı ve kemik bloklarının alınmasındaki teknik zorluklar açısından sınırlamalara sahiptir (Cremonini ve ark., 2010; Nkenke ve ark., 2007).

Blok kemik greftleri ile komplikasyonların en uygun yönetimi, üç boyutlu görüntüleme teknikleri kullanılarak anatomik yapıların titiz bir preoperatif değerlendirilmesi ve cerrahi sırasında güvenlik sınırlarının güvence altına alınması yoluyla bunların önlenmesidir. Minör nöral komplikasyonlar, gelişimlerini izlemek için düzenli takiple yakından izlenmelidir (Shavit & Juodzbaly, 2014).

Duyusal bir rahatsızlık meydana geldiğinde, etkilenen bölgelerin keskin bir alet kullanılarak işaretlenmesi sinir hasarındaki ilerlemeyi değerlendirmede yardımcı olur (Hartmann ve ark., 2017). Bu komplikasyonlar için yönetim seçenekleri; mandibular sinir kanalına yakınlık durumunda implantın çıkarılmasını, iltihabı azaltmaya yardımcı olmak için kortikosteroid ilaçlarının uygulanmasını ve daha hızlı sinir rejenerasyonunu desteklemek için B vitamini reçetelenmesini içerir (Juodzbaly ve ark., 2013).

2.1.2 Sınıf 1 Komplikasyonlar

Bu tür bir komplikasyon, enfeksiyon belirtileri olmayan (belirgin bir enflamasyon veya süpürasyon yoktur) küçük çapta greft ekspozürünü (çapı ≤ 5 mm) tanımlar. Nedeni genellikle iyileşmenin erken evrelerinde (ameliyattan postoperatif 1 aya kadar) flep dehisensi veya iyileşmenin geç dönemlerinde (1 aydan sonra ve implant yerleştirilmesinden önce) kemik grefti üzerindeki yumuşak dokunun açılmasıdır.

Literatürde, bu tür küçük perforasyonların insidansı şu şekildedir; (Spin-Neto ve ark., 2014)

- Ksenojenik kemik blokları kullanan lateral kemik ogmentasyonu prosedürlerinde %21,4
- Deproteinize edilmiş sığır kemik minerali ve doğal kollajen membran ile birleştirilmiş otojen kemik blokları kullanılarak %37,5
- Deproteinize edilmiş sığır kemik minerali ve doğal kollajen membran ile kaplanmış allojenik kemik blokları ile %33,3

- Yalnızca allojenik kemik blokları ile %25

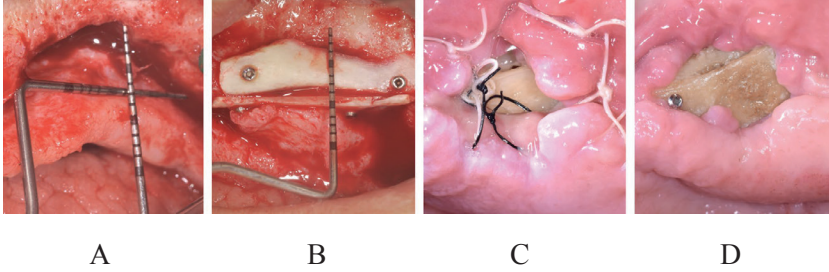
Bu komplikasyon bol irrigasyon altında cerrahi bir frez ile greftin açıkta kalan kısmının çıkarılması ve lokal antiseptiklerin (ağız gargaraları veya jelleri) uygulanmasıyla tedavi edilir böylece yumuşak dokularda 2-4 haftalık dönemde sekonder yara iyileşmesine izin verilir. Olası greft hacmi kaybına rağmen, prosedürün başarısı normalde tehlikeye girmez.



Şekil 2. Sınıf 1 komplikasyon. Blok greftin insizyon hattına yakın minimum ekspozürü (< 5 mm)

2.1.3 Sınıf 2 komplikasyonlar

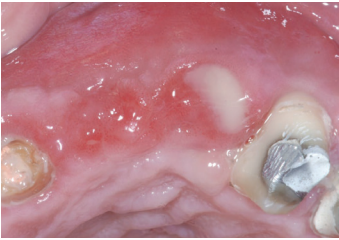
Bu tür bir komplikasyon, greftin büyük bir kısmı ekspoze olduğunda (> 5 mm çapında), ancak yine de belirgin enfeksiyon belirtileri (belirgin iltihaplanma veya süpürasyon yok) olmadan ve çevredeki sağlıklı yumuşak dokularda ortaya çıkar. Bu komplikasyona genellikle postoperatif iyileşme sırasında gerilimsiz flep kapanmaması veya geniş ogmentasyon alanlarında iyileşme sırasında kemik greftini örten yumuşak dokulara gelen aşırı basınç neden olur (Şekil 3A-D). Bu durumların önerilen yönetimi açıkta kalan greft alanını bir frez kullanarak azaltmaktır. Sekonder yumuşak doku iyileşmesinin olası olmadığı geniş alanlarda primer amaç yaranın kapanmasını sağlamak olduğu için otojen bir yumuşak doku grefti gerekli olabilir (Penarrocha-Diago ve ark., 2013). Greftin yumuşak doku ile örtülemeyeceği bir durumda rejeneratif prosedürün etkili bir şekilde başarısız olmasına neden olabileceği için çıkarılması düşünülmelidir.



Şekil 3. A. Maksillada 7 mm vertikal kemik defekti. B. Kemik ogmentasyonu ramustan otolog kemik kullanılarak gerçekleştirildi. C. Ameliyattan 10 gün sonra sınıf 2 tip bir komplikasyonla karşılaşıldı. Eşzamanlı enfeksiyon olmaksızın büyük ekspozür (> 5 mm). D. Sütür alındıktan sonra klinik görünüm.

2.1.4. Sınıf 3 komplikasyonlar

Bu tür bir komplikasyon önemli bir enfeksiyon olduğunda ancak greft ekspozürü belirtileri olmadığında ortaya çıkar (Şekil 4). Nedeni ogmentasyon prosedürü sırasında bakteri kolonizasyonu, ameliyat sonrası insizyon hatları veya komşu dişler yoluyla enfeksiyonla ilgilidir. Çoğu çalışmada insidansı düşük (<%10) olarak bildirilmektedir (Cordaro, Amade & Cordaro, 2002; Chaushu ve ark., 2010). Bu komplikasyonların yönetiminde lokal antiseptiklerin uygulanmasıyla birlikte yüksek doz sistemik antibiyotikler önerilmiştir. Bazı durumlarda enfeksiyonun boşaltılması ve apsenin çözülmesi için cerrahi bir yaklaşım gerekir. Enfeksiyon devam ederse, rejeneratif prosedürün başarısız olmasıyla birlikte greftin çıkarılması düşünülmelidir. (Pistilli ve ark., 2014).



Şekil 4. Sınıf 3 tip komplikasyon. Ameliyattan iki ay sonra greft ekspozür belirtileri olmadan süpürasyon varlığı.

2.1.4. Sınıf 4 komplikasyonlar

Bu komplikasyon genellikle ağrı, şişlik, kızarıklık, ateş ve süpürasyon eşlik eden açık enfeksiyon belirtileri ile birlikte küçük çapta greft ekspozürü (≤ 5 mm çapında) olduğunda ortaya çıkar (Sakkas ve ark., 2017; Ortiz-Vigon ve ark., 2018; Pistilli ve ark., 2014; Deluiz ve ark., 2017). Nedeni erken iyileşme sırasında flebin sekonder enfeksiyonu veya yumuşak doku fistülü oluşturan sekonder enfeksiyondur. Bir vaka serisi bu enfeksiyonları düşük bir insidans oranında bildirmiştir (% 4,4) (Ortiz-Vigon ve ark., 2018). Bu komplikasyon ekspozite olan greftin yeniden şekillendirilmesi, yardımcı sistemik antibiyotikler ve lokal anti-septikler uygulanarak yumuşak dokuların 2-4 hafta içinde sekonder iyileşmesine izin verilerek yönetilebilir (Ortiz-Vigon ve ark., 2018; Cordaro ve ark., 2011). Enfeksiyon devam ederse greftin bir kısmı gerekirse tamamı çıkarılmalıdır.

2.1.5. Sınıf 5 komplikasyonlar

Bu tür bir komplikasyon enfeksiyon belirtileriyle birlikte büyük çapta greft ekspozürü (> 5 mm çap) olduğunda ortaya çıkar (Şekil 5). En az görülen komplikasyondur (%1-%10) ve literatürde çok az sayıda vaka bulunmaktadır (Sakkas ve ark., 2017; Pistilli ve ark., 2014; Proussaefs ve ark., 2005). Bu komplikasyon greftin mikro hareketleriyle veya kusurlu vaskülarizasyona sahip otojen olmayan blok greftlerin kullanımıyla ilişkilidir (Pistilli ve ark., 2014; Chiapasco ve ark., 2015; Ortiz-Vigon ve ark., 2017). Bu komplikasyon ortaya çıktığında greft tamamen çıkarılmalı, topikal antiseptiklerle birlikte yüksek doz sistemik antibiyotikler reçete edilmeli ve herhangi bir kemik ogmentasyonu girişiminden önce yumuşak dokuların en az 8-12 hafta iyileşmesine izin verilmelidir.



Şekil 5. Sınıf 5 tip komplikasyon. Ameliyat sonrası enfeksiyon belirtileriyle birlikte büyük çapta greft ekspozürü (> 5 mm.)

2.1.6. Kemik bloklarının kullanımıyla ilişkili komplikasyonların önlenmesi

İmplant yerleşimiyle eşzamanlı veya aşamalı olarak horizontal ve vertikal kemik ogmentasyon prosedürlerini kullanırken komplikasyonların önlenmesi cerrahi deneyime ve titiz bir cerrahi yaklaşımın uygulanmasına dayanır (Benic ve ark., 2014; Sanz ve ark., 2015; Aloy-Prosper ve ark., 2015; Sanz-Sanchez ve ark., 2015).

Rejeneratif prosedürü planlarken uygun üç boyutlu planlama, önemli anatomik yapılarla çalışılmasına izin vermeli ve cerrahi prosedür tasarımına rehberlik etmelidir (Şekil 6A-D). Verici bölgenin defekti onarmak için yeterli kemik sağlayıp sağlamayacağını belirlemek için mevcut kemik hacmini uygun şekilde değerlendirmek önemlidir. Cerrah kırık riskini azaltmak için bazal kemiğin yerinin farkında olmalıdır.

Cerrahi işlem sırasında otojen kemik bloğu alınırken alveolar sinire veya dişlerin apikalindeki sinir liflerine zarar vermemek için özel önlemler alınmalıdır (Jensen ve ark., 2016; Cremonini ve ark., 2010; Cordaro ve ark., 2011; Zeltner ve ark., 2016). Bir çalışmada, mandibular kemik bloğu elde etmek için bilgisayar destekli cerrahinin kullanılması tavsiye edildi, böylece nöronal komplikasyon riski azalmıştır (De Stavola ve ark., 2017). Greft kortikal kemiğe yerleştirilmeden önce, alıcı bölgede vasküler ve hücre beslenmeyi iyileştirmek için perforasyonlar önerilir (Faria ve ark., 2008; Nishimura ve ark., 2004). Kemik dekortikasyonu sıklıkla ogmentasyon prosedürünün bir parçası olarak yapılır ancak soket koruması yapılırken sıklıkla yapılmaz (Buser ve ark., 1993).

2.2 Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile ilişkili komplikasyonlar

Bu müdahalelerle ilişkili komplikasyonlar genellikle bariyer membranın ekspozürüyle ilişkilidir ve rejeneratif prosedürün sonucunu bozabilir çünkü ekspozite membran ağız ortamından gelen bakterilerle hızla kontamine olur (Garcia ve ark., 2018; Simion ve ark., 1997). Rezorbe olmayan membranlar kullanıldığında erken bakteriyel kontaminasyon cerrahi sonrası enfeksiyonlarla sonuçlanır ve genellikle bariyer membranın erken çıkarılmasını gerektirir. Rezorbe olabilen membranlardaysa genellikle sekonder epitelizasyon ve sorunsuz iyileşme olasılığı ile birlikte hızlı bir rezorpsiyon izlenir (Tal ve ark., 2008). Bir sistematik derleme membran ekspozürü gibi komplikasyonların yönlendirilmiş

kemik rejenerasyon prosedürlerinin sonucu üzerindeki etkisini değerlendirdi (Sanz- Sanchez ve ark., 2015). Eşzamanlı yaklaşımda meta-analiz membran ekspozite olmadığına önemli ölçüde daha yüksek bir defekt azalması (ağırlıklı ortalama fark = 1,01 mm) bildirdi. Aşamalı yaklaşımdaysa ekspozite olmayan vakalarda önemli ölçüde daha yüksek kemik genişliği kazanımı (ağırlıklı ortalama fark = 3,10 mm) bildirildi.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunu takiben yumuşak doku komplikasyonları oranının %0 ile %45 arasında değiştiği bildirilmiştir (Lim ve ark., 2018). Ağırlıklı komplikasyon oranı %16,8'di ve şunları içeriyordu:

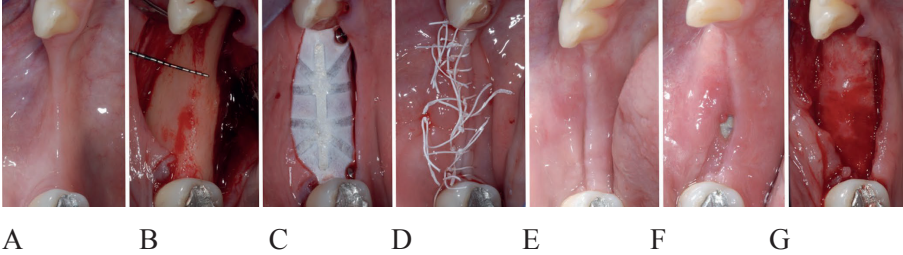
- Membran ekspozürü.
- Yumuşak doku dehisensi (ayrışması).
- Akut enfeksiyonlar veya apseler.

Komplikasyon oranları rejeneratif materyalin, özellikle bariyer membranların seçimi ile ilişkilidir. Ortalama ekspozür oranları rezorbe olabilen çapraz bağlı olmayan kollajen membranlar için (%16,83), çapraz bağlı membranlar için (%22,64), sentetik membranlar için (%39,43) ve rezorbe olmayan e-PTFE membranlar için (%29,3) olarak bildirilmiştir.

2.1.1 Bariyer materyalinin ekspozite olması

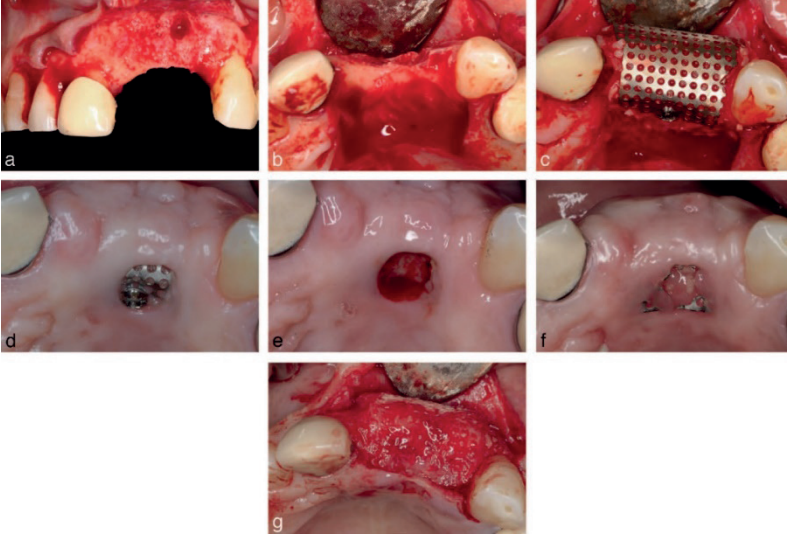
E-PTFE membranların kullanımıyla ilişkili yumuşak doku komplikasyonlarının insidans oranı yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyon e-PTFE membranın kontaminasyonuna ve membranın üstündeki ve altındaki dokuların sık sık enfeksiyonuna yol açar (Simion ve ark., 1997; Tempro ve ark., 1993). Daha sonra membranın erken çıkarılmasını gerektirerek bozulmuş kemik rejenerasyonuna neden olur (Chiapasco ve ark., 2006; Buser ve ark., 1993; Gottfredsen ve ark., 1993; Moses ve ark., 2005). Membran ekspozürü küçükse (≤ 3 mm) hastanın haftalık izlenmesi, klorheksidin gibi antiseptiklerin topikal uygulanması ve membranın açıkta kalan kısmının çıkarılması; membranın tamamen çıkarılması gerekmeden yara iyileşmesine izin verebilir. Membranın çıkarılması gerekirse kemik rejenerasyonu için uygun bariyer fonksiyonunu desteklemek için genellikle en az 4-6 hafta yerinde bekletmek gereklidir (Lekholm ve ark., 1993). Bununla birlikte membranın ekspozürü ve ardından gelen enfeksiyon

sıklıkla membranın erken çıkarılmasına yol açacaktır (Şekil 7A-G) (Verardi, Simion; 2007).



Şekil 7. Rezorbe olmayan e-PTFE membranı ile gerçekleştirilen bir yönlendirilmiş kemik ogmentasyon prosedürünün tedavi sekansı. A, Ameliyat öncesi görüntü. B, Horizontal defekt boyutları. C, Membran fiksasyonu. D, Rezorbe olmayan e-PTFE sütürlerle dikiş işlemi. E, 4 haftalık izlemde primer kapanma var. F, 10 haftalık takipte geç ekspozür oldu. Antiseptiklerin topikal uygulaması reçete edildi ve haftalık olarak izlendi. G, Müdahaleden 3 ay sonra membran çıkartıldı.

Komplikasyon insidansını azaltmak için, daha küçük gözenek boyutuna sahip olduklarından (0.2-0.3'e karşı 0.5-30 μm) ve bu nedenle bakteri penetrasyonuna karşı daha fazla direnç sağladıklarından d- PTFE membran önerilmiştir (Hockers ve ark., 1999). Farklı bir alternatif özellikle vertikal kemik ogmentasyonu gerektiren vakalarda (Rocuzzo ve ark., 2007; Cucchi ve ark., 2017) postoperatif enfeksiyon ve ekspozür insidansının düşük olduğu durumlarda titanyum meshlerin kullanılmasıdır (Torres ve ark., 2010). Bununla birlikte titanyum meshlerin kullanımı %50 (Proussaefs ve ark., 2006; von Arx ve ark., 1996) ile %5 (Von Arx ve ark., 1999 ; Pieri ve ark., 2008) arasında değişen çeşitli komplikasyon oranlarıyla ilişkilendirilmiştir ve bir kez ekspozite olduğunda takip eden kemik rejenerasyonu büyük ölçüde tehlikeye girer (Şekil 8A,B)(Torres ve ark., 2010; von Arx ve ark., 1999).



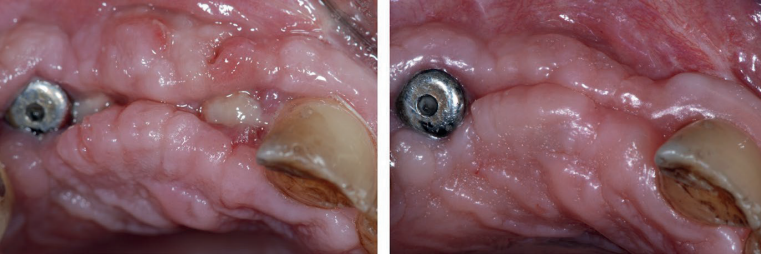
Şekil 8. A, Defektin ameliyat sırasındaki facial görünümü. B, Tam kalınlık flep kaldırılmasını takiben kusurlu alveoler kretin oklüzal görünümü. C, Fiksasyonu takiben titanyum meshin oklüzal görünümü. D, Palatal TiMe ekspozürünün oklüzal görünümü. E, Ekspozite olan TiMe'in kısmen çıkarılması sırasındaki oklüzal görünüm. F, Açıkta kalan TiMe'in kısmen çıkarılmasından sonra iyileşmeyi gösteren oklüzal görünüm. G, İmplant yerleştirme sırasında rejenere alveoler kretin oklüzal görünümü.

Başka bir çalışma titanyum meshin tekniğe çok duyarlı olduğunu ve ekspozür oranlarının %20 ile %40 arasında olduğunu rapor etmiştir. Titanyum meshin gözenekliliği nedeniyle revaskülarizasyon oranı, geleneksel tekniklere kıyasla (kollajen membran gibi) muhtemelen daha hızlıdır. Mesh ekspozürü genellikle sonuçlar üzerinde önemli bir etki yaratmadan yönetilebilir. Örneğin küçük bir açıklık genellikle meshin açıkta kalan kısmının çıkarılması ve %0,12 klorheksidinin lokal olarak uygulanmasıyla yönetilebilir. Belirgin bir enfeksiyon olmadığı sürece mesh çıkarılması başlangıçta planlanan zamana kadar ertelenebilir (Sela ve ark., 2007).

Bu komplikasyonların üstesinden gelmek için rezorbe olabilen membranlar kullanılmaya başlandı (Hurzeler ve ark., 1998). Klinik deneyler, rezorbe olmayan ile rezorbe olabilen bariyer membranları karşılaştırmış ve ekspozür oranlarını sırasıyla %24,4 ve %16,3 olarak bildirmiştir. Hastaların takibi sonrası

dehizens lezyonları e-PTFE grubunun tümünde kalırken kollajen grubunda sadece %9'u kaldı (Hurzelcer ve ark., 1998).

Kollajen membranların hızlı bozunması genellikle enzimatik bozunmanın ve ağız florasının aktivitesinin bir sonucu olarak ağız boşluğuna maruz kaldıklarında meydana gelir (Tal ve ark., 2008; Tal ve ark., 2008; Sela ve ark., 2007). Bu gerçekten de membranların en önemli avantajlarından biridir çünkü emildikten sonra ağız mukozasında spontan bir iyileşme meydana gelir (Şekil 9A,B)(Ziztmann ve ark., 1997; Friedmann ve ark., 2001).Kollajenin çapraz bağlanması, uzun süreli bir bariyer işlevi etkisine katkıda bulunur (Brunel ve ark., 1996; Zahedi ve ark., 1998). İki klinik çalışma, deneysel bir çapraz bağlı kollajen membran kullanıldığında yumuşak doku komplikasyonları ve ameliyat sonrası enfeksiyon oranlarında artış olduğunu bildirmiştir (Annen ve ark., 2011; Becker ve ark., 2009). Tersine, Friedmann ve arkadaşları çapraz bağlı kollajen membran kullanarak, dehizens defektlerinin varlığında bile çapraz bağlı olmayan kollajen membranlara kıyasla daha iyi rejeneratif sonuçlar bildirdiler (Friedmann ve ark., 2011).



A

B

Şekil 9. A, 3 haftalık takip aşamasında rezorbe olabilen bir kollajen membranın ekspozürü. B, 3 aylık takip aşamasında, yara alanı enfeksiyon belirtisi olmadan kapalı.

Doğal olarak üretilen membranlarla ilişkili ekspozür insidans oranları bilimsel literatürde önemli ölçüde farklılık gösterse de çoğu çalışmada bu olay, klorheksidin gibi antiseptiklerin kullanımı dışında ileri tedavi ile ilişkilendirilmemiştir (Naenni ve ark., 2017; Becker ve ark., 2009).

Esas olarak alifatik polyesterlere dayanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda sentetik emilebilir membranların kullanımının deneysel araştırmalarda ve klinik çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmıştır (Lundgren ve ark., 1994;

Mayfield ve ark., 1997). Bununla birlikte bu membranlar ekspozite olduğunda tamamen bozunmaları 4 haftayı bulabilir. Bu lokal enfeksiyon insidansını artırır ve membranın ekspozite kısmının çıkarılması gerekliliğini artırır (Simion ve ark., 1997; Jung ve ark., 2009; Schneider ve ark., 2014).

Başka bir çalışmada YDR prosedürlerinden sonra membran ekspozürünün kemik ogmentasyonun sonucu üzerinde önemli derecede zararlı etkisi vardır. Dişsiz kretler için, membran ekspozürü olmayan bölgelerde, ekspozite olan bölgelere göre %74 daha fazla yatay kemik kazanımı elde edilmiştir. Peri-implant dehisens defektleri için, membran ekspozürü olmayan bölgelerde açıkta kalan bölgelere göre %27 daha fazla defekt azalması olmuştur (Roccuzzo ve ark. 2004).

2.1.2. Partiküllü kemik greftlerinin ekspozürü

Partiküllü kemik greftleri ağız ortamına maruz kalabilir ve ağız bakterileri tarafından kontamine olabilir (Yaman ve ark., 2007; Lambrecht ve ark., 2006). Bu özellikle soket korunması amaçlanıp soket açıklığının yeterince kapatılmadığı durumlarda gözlenmiştir. Greft partiküllerinin ekspozite olması genellikle yüzeysel yumuşak doku kapsülasyonuna ve bakteriyel kontaminasyona yol açar (Mardas ve ark., 2010; Eskow ve ark., 2014). Partiküllü kemik greftinin ekspozite olmasının horizontal kemik ogmentasyonu prosedürleri üzerindeki etkisine dair sınırlı kanıt vardır. Bununla birlikte membranın erken ekspozite olduğu durumlarda, greftin de sonunda ağız boşluğuna maruz kalabileceği ve bu nedenle greftin en yüzeysel kısımlarının yumuşak dokuya gömülmesi olasıdır. Bu kapsüllenmiş greft parçacıkları kürele uzaklaştırılabilir ve iyileşmeyi hızlandırmak için bölgeye antibakteriyel gargaralar veya jeller uygulanabilir.

2.1.3 Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda postoperatif enfeksiyonlar

Membran veya greft ekspozürü dışında yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürlerinden sonra bildirilen postoperatif enfeksiyon oranları %2 ile %11 arasında değişmektedir (Jensen ve ark., 2016). Cerrahi müdahale daha agresif ve zahmetli hale geldikçe (örn. vertikal kemik ogmentasyonu prosedürlerinde) bu oran artar (Merli ve ark., 2007). Benzer şekilde seçilen biyomateryal postoperatif enfeksiyonların görülme sıklığını da etkileyebilir. (Rezorbe olmayan membranlarda insidans daha yüksektir.)(Buser ve ark., 1990). Postoperatif enfeksiyonların yönetimi sıklıkla bölgenin yeniden açılmasını, bol irrigasyon

altında bariyer membranın ve biyomateryalin alınmasını, sistemik antibiyotiklerin reçetelenmesini ve muhtemelen rejeneratif prosedürün tekrarlanmasını gerektirir (Urban ve ark., 2013).

2.1.4. Duyusal rahatsızlık

Duyusal rahatsızlıklar (anestezi, parestezi veya disestezi) yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürleriyle ilişkilendirilmiştir. Çoğunlukla implantlar yerleştirildiğinde rejeneratif prosedürle bağlantılı olarak veya flebin pasifliğini sağlamak için periosteal gevşetici insizyonlar yapıldığında tedavi bölgelerine yakın duysal sinirlerin hasar görmesi ile ilişkilidir. Spesifik olarak yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile ilişkili insidans nadirdir ve sıklıkla ameliyattan 3-4 ay sonra kendiliğinden düzelen minimal duysal rahatsızlık ile ilişkilidir (Parodi ve ark., 1998). Yönetimi daha önce kemik bloklarının kullanımıyla ilişkili olarak açıklanana benzerdir.

2.1.4. Ek ogmentasyon prosedürleri için gereklilik

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunu takiben ek kemik ogmentasyonu prosedürlerine duyulan ihtiyaç küçük bir komplikasyon olarak kabul edilebilir çünkü bu ogmentasyon işleminin implant yerleşimi için yeterli kemik hacmi sağlamadığı anlamına gelir. Yakın tarihli bir sistematik incelemeye dahil edilen 40 çalışmanın yedisinde yeniden greftleme prosedürleri için bir gereklilik gözlemlendi ve bu tedavi edilen bölgelerin %0 ile %23,5'i arasında değişiyordu (Sanz-Sanchez ve ark., 2018). Aşamalı yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürlerinde yeniden greftleme ihtiyacının büyük ölçüde defektin boyutuna, anatomisine ve planlanan implant çapına bağlı olduğu kabul edilmelidir. Eşzamanlı yaklaşımlar yönlendirilmiş kemik rejenerasyon prosedürlerinin sonucu hakkında daha objektif bir görüş sunabilir çünkü amaç açıkta kalan implant yüzeyini tamamen kaplamaktır.

2.1.5. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürleriyle ilişkili komplikasyonların önlenmesi

Sistemik hastalıklar (özellikle diyabet ve osteoporoz) hastaların yara iyileşmesini etkileyebilir (Bornstein ve ark., 2009; Donos ve ark., 2015). Diyabetli hastalarda kontrolsüz glisemi kemik rejenerasyonunun erken aşamalarını etki-

ler. Bu hastalarda intramembranöz ve endokondral ossifikasyon potansiyelinde bozulma görülmüştür (Retzepe ve ark. 2010). Bu bulgulara rağmen diyabetli hastalarda uygulanan rejeneratif prosedürler klinik olarak olumlu sonuçlar göstermiştir (Balshi ve ark., 1999; Tawil ve ark., 2008).

Sigara içmek de kemik iyileşmesi ve osseointegrasyon üzerinde zararlı bir etki göstermiştir (Hollinger ve ark., 1999; Javed ve ark., 2018). Bir çalışmada yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile kemik içi defektlerin tedavisinden sonra kemik seviyesindeki değişiklik ölçüldüğünde sigara içenlerde önemli ölçüde daha az kemik kazanımı ($P = 0.03$) görülmüştür. Hastalara, sigara içme alışkanlıklarının periodontal tedaviden sonra daha zayıf kemik rejenerasyonuna neden olabileceği söylenmelidir (Patel ve ark., 2012). Sigaranın olumsuz etkisi sadece kemiği değil, yumuşak dokuların iyileşmesini de etkileyebilir (Lindfors, Tervonen, Sandor & Ylikontiola, 2010). Deneysel araştırmalar sigarayı bırakmanın kemik iyileşmesindeki olumsuz etkileri kısmen geri döndürebileceğini de kanıtlamıştır (Cesar-Neto ve ark., 2006).

Postoperatif komplikasyon riskini azaltmak için rejeneratif biyomateryallerin dikkatli bir şekilde stabilize edilmesi, yeterli flep yönetimi ve hassas sütürlemeyle yumuşak dokuların kapatılması gerekir (Donos ve ark., 2015; Retzepe ve ark., 2018). Kemik rejenerasyonu prosedürlerini takiben komplikasyonları azaltmada sistemik antibiyotiklerin yararına ilişkin sınırlı bilgi olmasına rağmen kullanılan biyomateryallerin kontaminasyon olasılığı nedeniyle postoperatif antibiyotikler genellikle ampirik olarak reçete edilir. Geçici protezle ilgili olarak sabit geçici restorasyonların, hareketli protezlere kıyasla daha üstün rejeneratif sonuçlar sağladığı gösterilmiştir çünkü hareketli protezler tedavi edilen bölgeye baskı yapabilir ve rejeneratif sonuçları engelleyebilir (Zitzmann, Scharrer & Marinello, 1999).

Tünel tekniği gibi minimal invaziv yaklaşımlarla spesifik cerrahi tekniklerin kullanılmasının flep dehisensi riskini azalttığı savunulmuştur ancak şu anda klinik kanıtlar sınırlıdır (Hasson, 2007; De Stavola ve ark., 2013). Benzer şekilde başta trombosit agregatları olmak üzere biyolojiklerin kullanımı, yumuşak doku iyileşmesini desteklemek ve membran ekspozürü insidansını en aza indirmek için savunulmuştur (Torres, Tamimi & Alkhraisat, 2010) ancak bu prosedürlerin önemi hala bir tartışma konusudur.

SONUÇ

Kemik ogmentasyon prosedürlerinin kullanılan malzeme veya müdahale tipinden bağımsız olarak, kemik kazanımı ve implantın sağkalımını değerlendirirken oldukça öngörülebilir müdahaleler olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte farklı derecelerde komplikasyonlara tabi, tekniğe duyarlı prosedürlerdir ve vertikal bileşenli olanlar gibi ileri defektlerde daha sık ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Komplikasyonlar prosedürün başarısını tehlikeye atabileceği ve hatta hastanın yaşam kalitesini etkileyebileceği için kemik defektlerini tedavi ederken bunların önlenmesi ana hedeflerden biri olmalıdır. Bu nedenle, klinisyenlerin mümkün olan her durumda daha düşük komplikasyon derecesine sahip prosedürleri seçmeleri ve daha minimal invaziv cerrahi müdahaleler kullanmaları daha uygundur. Daha zorlu vakaları tedavi etmek ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların ortaya çıkması durumunda nasıl tedavi edileceğini anlamak için gerekli beceri ve deneyimi kazanmak da önemlidir.

KAYNAKÇA

- Aghaloo TL, Moy PK (2007). Which hard tissue augmentation techniques vare the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 22(Suppl):49-70.
- Al-Nawas B, Schiegnitz E (2014). Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone a systematic review and meta- analysis. *Eur J Oral Implantol*. 7(Suppl 2):S219-234.
- Aloy-Prosper A, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M, Penarrocha- Diago M (2015). The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 20(2):e251-258.
- Altuntaş Z, Gündeşlioğlu AÖ, İnce B, Dadacı M, Savacı N (2014). Trombositten Zengin Plazma, Trombositten Fakir Plazma, Trombositten Zengin Fibrin Kavramları, Yara İyileşmesindeki Biyolojik Rollerini ve Plastik Cerrahide Kullanım Alanları. *Türk Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 22 (2):49-53
- Annen BM, Ramel CF, Hammerle CH, Jung RE (2011). Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of peri-implant dehiscence defects: a

- randomised controlled double-blinded clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 4(2):87-100.
- Bahat O, Fontanesi FV (2001). Complications of grafting in the atrophic edentulous or partially edentulous jaw. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 21(5):487-495.
- Balshi TJ, Wolfinger GJ (1999). Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent.* 8(4):355-359.
- Barone A, Ricci M, Mangano F, Covani U (2011). Morbidity associated with iliac crest harvesting in the treatment of maxillary and mandibular atrophies: a 10-year analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 69(9):2298-2304.
- Becker J, Al-Nawas B, Klein MO, Schliephake H, Terheyden H, Schwarz F (2009). Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. *Clin Oral Implants Res.* 20(7):742-749.
- Benic GI, Hammerle CH (2014). Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000* 66(1):13-40.
- Benic GI, Thoma DS, Jung RE, et al (2017). Guided bone regeneration with particulate vs. block xenogenic bone substitutes: a pilot cone beam computed tomographic investigation. *Clin Oral Implants Res.* 28(11):e262-e270.
- Bianchi A, Felice P, Lizio G, Marchetti C (2008). Alveolar distraction osteogenesis versus inlay bone grafting in posterior mandibular atrophy: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 105(3):282-292.
- Bornstein MM, Bosshardt D, Buser D (2007). Effect of two different bioabsorbable collagen membranes on guided bone regeneration: a comparative histomorphometric study in the dog mandible. *J Periodontol.* 78(10):1943-1953.
- Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A. (2009). Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 24(Suppl):12-27.
- Brunel G, Piantoni P, Elharar F, Benque E, Marin P, Zahedi S (1996). Regeneration of rat calvarial defects using a bioabsorbable membrane technique: influence of collagen cross-linking. *J Periodontol.* 67(12):1342-1348.
- Burchardt H (1983). The biology of bone graft repair. *Clin Orthop Relat Res.* 174:28-42.
- Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S (1990). Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 1(1):22-32.
- Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt HP, Berthold H (1993). Localized ridge augmentation

- using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 13: 29– 45.
- Buser D, Dula K, Hess D, Hirt HP, Belser UC (1999). Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. *Periodontol* 2000 19:151-163.
- Buser D, Halbritter S, Hart C, et al (2009). Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: 12-month results of a prospective study with 20 consecutive patients. *J Periodontol*. 80(1):152-162.
- Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr (2006). The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontal Res*. 41(2):118-123.
- Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FH Jr (2005). Bone filling around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *J Periodontol*. 76(9):1476-1481.
- Chaushu G, Mardinger O, Peleg M, Ghelfan O, Nissan J (2010). Analysis of complications following augmentation with cancellous block allografts. *J Periodontol*. 2010;81(12):1759-1764.
- Chiapasco M, Colletti G, Coggiola A, Di Martino G, Anello T, Romeo E (2015). Clinical outcome of the use of fresh frozen allogeneic bone grafts for the reconstruction of severely resorbed alveolar ridges: preliminary results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 30(2):450-460.
- Chiapasco M, Zaniboni M (2009). Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 20(Suppl 4):113-123.
- Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M (2006). Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 17(Suppl 2):136-159.
- Clavero J, Lundgren S. (2003). Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5(3):154-160.
- Cordaro L, Amade DS, Cordaro M (2002). Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 13(1):103-111.
- Cordaro L, Torsello F, Miuccio MT, di Torresanto VM, Eliopoulos D. (2011). Mandibu-

- lar bone harvesting for alveolar reconstruction and implant placement: subjective and objective cross-sectional evaluation of donor and recipient site up to 4 years. *Clin Oral Implants Res.* 22(11):1320-1326.
- Cordaro L, Torsello F, Morcavallo S, di Torresanto VM (2011). Effect of bovine bone and collagen membranes on healing of mandibular bone blocks: a prospective randomized controlled study. *Clin Oral Implants Res.* 22(10):1145-1150.
- Cremonini CC, Dumas M, Pannuti C, Lima LA, Cavalcanti MG (2010). Assessment of the availability of bone volume for grafting in the donor retromolar region using computed tomography: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 25(2):374-378.
- Cucchi A, Vignudelli E, Napolitano A, Marchetti C, Corinaldesi G. (2017). Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 19(5):821-832.
- Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S (1988). Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 81(5):672-676.
- De Stavola L, Fincato A, Bressan E, Gobbato L (2017). Results of computer-guided bone block harvesting from the mandible: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 37(1):e111-e119.
- De Stavola L, Tunkel J (2013). Results of vertical bone augmentation with autogenous bone block grafts and the tunnel technique: a clinical prospective study of 10 consecutively treated patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 33(5):651-659.
- De Stavola L, Tunkel J (2014). The role played by a suspended external-internal suture in reducing marginal flap tension after bone reconstruction: a clinical prospective cohort study in the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 29(4):921-926.
- Deluiz D, Santos Oliveira L, Ramoa Pires F, et al (2017). Incorporation and remodeling of bone block allografts in the maxillary reconstruction: a randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 19(1):180-194.
- Dias RR, Sehn FP, de Santana ST, Silva ER, Chaushu G, Xavier SP (2016). Cortico-cancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clin Oral Implants Res.* 27(1):39-46.
- Donos N, Dereka X, Mardas N (2015). Experimental models for guided bone regeneration in healthy and medically compromised conditions. *Periodontol* 2000. 2015;68(1):99-121.
- Donos N, Kostopoulos L, Karring T (2002). Alveolar ridge augmentation using a resor-

- bable copolymer membrane and autogenous bone grafts. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 13(2):203-213.
- Donos N, Mardas N, Chadha V (2008). Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). *J Clin Periodontol.* 35(8 Suppl):173-202.
- Elnayef B, Monje A, Gargallo-Albiol J, Galindo-Moreno P, Wang HL, Hernandez-Alfaro F (2017). Vertical ridge augmentation in the atrophic mandible: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 32(2):291-312.
- Eskow AJ, Mealey BL (2014). Evaluation of healing following tooth extraction with ridge preservation using cortical versus cancellous freeze-dried bone allograft. *J Periodontol.* 85(4):514-524.
- Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P (2009). Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD003607.
- Esposito M, Grusovin MG, Kwan S, Worthington HV, Coulthard P (2008). Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD003607.
- Faria PE, Okamoto R, Bonilha-Neto RM, Xavier SP, Santos AC, Salata LA (2008). Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay iliac grafts remodeling. *Clin Oral Implants Res.* 19(4):393-401.
- Friedmann A, Gissel K, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T (2011). Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *J Clin Periodontol.* 2011;38(7):677-685.
- Friedmann A, Strietzel FP, Maretzki B, Pitaru S, Bernimoulin JP (2001). Observations on a new collagen barrier membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings. *J Periodontol.* 72(11):1616-1623.
- Garcia J, Dodge A, Luepke P, Wang HL, Kapila Y, Lin GH (2018). Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 29(3):328-338.
- Gotfredsen K, Nimb L, Buser D, Hjorting-Hansen E (1993). Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.* 51(8):879-884; discussion 885-876.
- Hammerle CH, Karring (1998). T. Guided bone regeneration at oral implant sites. Pe-

- riodontol 2000. 17:151-175.
- Hammerle CH, Olah AJ, Schmid J, et al (1997). The biological effect of natural bone mineral on bone neoformation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res.* 8(3):198-207.
- Hartmann A, Welte-Jzyk C, Seiler M, Daublander M (2017). Neurophysiological changes associated with implant placement. *Clin Oral Implants Res.* 28(5):576-581.
- Hasson O (2007). Augmentation of deficient lateral alveolar ridge using the subperiosteal tunneling dissection approach. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 103(3):e14-19.
- Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G (2019). Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol.* 46(Suppl 21):92-102.
- Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hammerle CH. (1999). The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res.* 10(6):487-498.
- Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D (1999). Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res.* 45(4):294-301.
- Hurzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, et al (1998). Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 27(4):315-320.
- Javed F, Kellesarian SV, Abduljabbar T, et al (2018). Influence of involuntary cigarette smoke inhalation on osseointegration: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 47(6):764-772.
- Jensen AT, Jensen SS, Worsaae N. (2016). Complications related to bone augmentation procedures of localized defects in the alveolar ridge. A retrospective clinical study. *Oral Maxillofac Surg.* 20(2):115-122.
- Jensen SS, Terheyden H (2009). Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 24(Suppl):218-236.
- Jung RE, Hälgl GA, Thoma DS, Hämmerle CH (2009). A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 20(2):162-168.
- Juodzbaly G, Wang HL, Sabalys G, Sidlauskas A, Galindo-Moreno P (2013). Inferi-

- or alveolar nerve injury associated with implant surgery. *Clin Oral Implants Res.* 24(2):183-190.
- Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration animal and human studies. *Periodontol* 2000. 1:26-35.
- Keestra JA, Barry O, Jong L, Wahl G (2016). Long-term effects of vertical bone augmentation: a systematic review. *J Appl Oral Sci.* 24(1):3-17.
- Keith JD Jr., Petrungaro P, Leonetti JA, et al (2006). Clinical and histologic evaluation of a mineralized block allograft: Results from the developmental period (2001-2004). *Int J Periodontics Restorative Dent.* 26(4):321-327.
- Kruyt MC, Dhert WJ, Oner C, van Blitterswijk CA, Verbout AJ, de Bruijn JD (2004). Osteogenicity of autologous bone transplants in the goat. *Transplantation.* 77(4):504-509.
- Kuchler U, von Arx T (2008). Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 29(Suppl):14-24.
- L. Tolstunov (2022). Allogenic Block Graft as an Alternative to Autogenous Block Graft for Augmentation of Horizontal Alveola Bone Defects in Implant Dentistry . In *Essential Techniques of Alveolar Bone Augmentation in Implant Dentistry.*
- Lambrecht JT, Glaser B, Meyer J (2006). Bacterial contamination of filtered intraoral bone chips. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 35(11):996-1000.
- Lekholm U, Becker W, Dahlin C, Becker B, Donath K, Morrison E (1993). The role of early versus late removal of GTAM membranes on bone formation at oral implants placed into immediate extraction sockets. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 4(3):121-129.
- Lim G, Lin GH, Monje A, Chan HL, Wang HL (2018). Wound healing complications following guided bone regeneration for ridge augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 33(1):41-50.
- Lin CS, Wu SY, Huang HY, Lai YL (2016). Systematic review and meta-analysis on incidence of altered sensation of mandibular implant surgery. *PLoS One.* 11(4):e0154082.
- Linde A, Thoren C, Dahlin C, Sandberg E (1993). Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 51(8):892-897.

- Lindfors LT, Tervonen EA, Sandor GK, Ylikontiola LP (2010). Guided bone regeneration using a titanium-reinforced ePTFE membrane and particulate autogenous bone: the effect of smoking and membrane exposure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 109(6):825-830.
- Lundgren D, Sennerby L, Falk H, Friberg B, Nyman S (1994). The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res.*5(3):177-184.
- MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N (2017). Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 28(8):982-1004.
- Mardas N, Chadha V, Donos N (2010). Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 21(7):688-698.
- Mayfield L, Nobreus N, Attstrom R, Linde A (1997). Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane. *Clin Oral Implants Res.* 8(1):10-17.
- Meijndert L, Meijer HJ, Stellingsma K, Stegenga B, Raghoobar GM (2007). Evaluation of aesthetics of implant-supported single-tooth replacements using different bone augmentation procedures: a prospective randomized clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 18(6):715-9.
- Merli M, Merli I, Raffaelli E, Pagliaro U, Natri L, Nieri M (2016). Bone augmentation at implant dehiscences and fenestrations. A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Oral Implantol.* 9(1):11- 32.
- Merli M, Migani M, Bernardelli F, Esposito M (2006). Vertical bone augmentation with dental implant placement: efficacy and complications associated with 2 different techniques. A retrospective cohort study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 21(4):600-606.
- Merli M, Migani M, Esposito M (2007). Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts: resorbable barriers supported by osteosynthesis plates versus titanium-reinforced barriers. A preliminary report of a blinded, randomized controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 22(3):373-382.
- Milinkovic I, Cordaro L (2014). Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 43(5):606-625.

- Misch CM (1997). Comparison of intraoral donor sites for onlay graft- ing prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 12(6):767- 776.
- Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE (2005). Healing of dehiscence- type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 16(2):210-219.
- Motamedian SR, Tabatabaei FS, Akhlaghi F, Torshabi M, Gholamin P, Khojasteh A (2017). Response of dental pulp stem cells to synthetic, allograft, and xenograft bone scaffolds. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 37(1):49-59.
- Naenni N, Schneider D, Jung RE, Husler J, Hammerle CHF, Thoma DS (2017). Randomized clinical study assessing two membranes for guided bone regeneration of peri-implant bone defects: clinical and histological outcomes at 6 months. *Clin Oral Implants Res*. 28(10):1309-1317.
- Nishimura I, Shimizu Y, Ooya K (2004). Effects of cortical bone perforation on experimental guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 15(3):293-300.
- Nkenke E, Eitner S, Radespiel-Troger M, Vairaktaris E, Neukam FW, Fenner M (2007). Patient-centred outcomes comparing transmucosal implant placement with an open approach in the maxilla: a prospective, non-randomized pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 18(2):197-203.
- Nkenke E, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW (2002). Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 13(5):514-521.
- Omar O, Elgali I, Dahlin C, Thomsen P (2019). Barrier membranes: More than the barrier effect? *J Clin Periodontol*. 46(Suppl 21):103-123.
- Ortiz-Vigon A, Martinez-Villa S, Suarez I, Vignoletti F, Sanz M (2017). Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagen containing xenogenic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. *Int J Implant Dent*. 3(1):24.
- Ortiz-Vigon A, Suarez I, Martinez-Villa S, Sanz-Martin I, Bollain J, Sanz M (2018). Safety and performance of a novel collagenated xenogenic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 29(1):36-45.
- Park SH, Lee KW, Oh TJ, Misch CE, Shotwell J, Wang HL (2008). Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 19(1):32-41.
- Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F (1998). Implant placement in large eden-

- tulous ridges expanded by GBR using a bioresorbable collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1998;18(3):266-275.
- Patel, R.A., Wilson, R.F. and Palmer, R.M. (2012), The Effect of Smoking on Periodontal Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology.* 83:143-155.
- Penarrocha-Diago M, Aloy-Prosper A, Penarrocha-Oltra D, Guirado JL, Penarrocha-Diago M (2013). Localized lateral alveolar ridge augmentation with block bone grafts: simultaneous versus delayed implant placement: a clinical and radiographic retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 28(3):846-853.
- Pieri F, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Marchetti C (2008). Alveolar ridge augmentation with titanium mesh and a combination of autogenous bone and anorganic bovine bone: a 2-year prospective study. *J Periodontol.* 79(11):2093-2103.
- Pistilli R, Felice P, Piatelli M, Nisii A, Barausse C, Esposito M (2014). Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 7(2):153-171.
- Plonka AB, Sheridan RA, Wang HL (2017). Flap designs for flap advancement during ring implant therapy: a systematic review. *Implant Dent.* 26(1):145-152.
- Proussaefs P, Lozada J (2005). The use of intraorally harvested autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation: a human study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 25(4):351-363.
- Proussaefs P, Lozada J (2006). Use of titanium mesh for staged localized alveolar ridge augmentation: clinical and histologic- histomorphometric evaluation. *J Oral Implantol.* 32(5):237-247.
- Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K (2013). Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res.* 57(1):3- 14.
- Retzepi M, Calciolari E, Wall I, Lewis MP, Donos N (2018). The effect of experimental diabetes and glycaemic control on guided bone regeneration: histology and gene expression analyses. *Clin Oral Implants Res.* 29(2):139-154.
- Retzepi M, Donos N (2010). The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin Oral Implants Res.* 21(7):673-681.
- Rocchietta I, Fontana F, Simion M (2008). Clinical outcomes of vertical bone augmen-

- tation to enable dental implant placement: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 35(8 Suppl):203-215.
- Roccuzzo M, Ramieri G, Bunino M, Berrone S (2007). Autogenous bone graft alone or associated with titanium mesh for vertical alveolar ridge augmentation: a controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 18(3):286-294.
- Roccuzzo, M., Ramieri, G., Spada, M.C., Bianchi, S.D. and Berrone, S. (2004), Vertical alveolar ridge augmentation by means of a titanium mesh and autogenous bone grafts. *Clinical Oral Implants Research.* 15: 73-81.
- Sakkas A, Schramm A, Winter K, Wilde F (2018). Risk factors for postoperative complications after procedures for autologous bone augmentation from different donor sites. *J Craniomaxillofac Surg.* 46(2):312-322.
- Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A (2017). Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent.* 3(1):23.
- Sanz M, Dahlin C, Apatzidou D, et al (2019). Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the craniomaxillofacial region: Consensus report of group 2 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol.* 46(Suppl 21):82-91.
- Sanz M, Lindhe J, Alcaraz J, Sanz-Sanchez I, Cecchinato D (2008). The effect of placing a bone replacement graft in the gap at immediately placed implants: a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 28(8):902-910.
- Sanz M, Vignoletti F (2015). Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dent Mater.* 31(6):640-647.
- Sanz-Sanchez I, Carrillo de Albornoz A, Figuero E, et al (2018). Effects of lateral bone augmentation procedures on peri-implant health or disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018 (Suppl 15):18-31.
- Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Sanz-Martin I, Figuero E, Sanz M (2015). Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 94(9 Suppl):128S-142S.
- Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Sanz-Martin I, Figuero E, Sanz M (2015). Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: a systematic review and meta-analysis. *J Dental Res.* 94(9 Suppl):128S-142S.
- Schneider D, Weber FE, Grunder U, Andreoni C, Burkhardt R, Jung RE (2014). A randomized controlled clinical multicenter trial comparing the

- clinical and histological performance of a new, modified polylactidecoglycolide acid membrane to an expanded polytetrafluorethylene membrane in guided bone regeneration procedures. *Clin Oral Implants Res.* 25(2):150-158.
- Schwarz F, Mihatovic I, Ghanaati S, Becker J (2017). Performance and safety of collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A monocenter, prospective single-arm clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 28(8):954-960.
- Sela McAllister BS, Haghghat K (2007). Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* 78:377-396.3
- Sela MN, Babitski E, Steinberg D, Kohavi D, Rosen G. (2009). Degradation of collagen-guided tissue regeneration membranes by proteolytic enzymes of *Porphyromonas gingivalis* and its inhibition by antibacterial agents. *Clin Oral Implants Res.* 20(5):496-502.
- Shavit I, Juodzbaly G (2014). Inferior alveolar nerve injuries following implant placement - importance of early diagnosis and treatment: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res.* 5(4):e2.
- Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D (1994). A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 14(2):166-180.
- Simion M, Jovanovic SA, Trisi P, Scarano A, Piattelli A (1998). Vertical ridge augmentation around dental implants using a membrane technique and autogenous bone or allografts in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 18(1):8-23.
- Simion M, Maglione M, Iamoni F, Scarano A, Piattelli A, Salvato A (1997). Bacterial penetration through Resolut resorbable membrane in vitro. An histological and scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res.* 8(1):23-31.
- Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A (1995). Bacterial penetration in vitro through GTAM membrane with and without topical chlorhexidine application. A light and scanning electron microscopic study. *J Clin Periodontol.* 22(4):321-331.
- Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Faeda RS, Pereira LA, Marcantonio E Jr (2014). Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 25(2):226-233.
- Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Faeda RS, Pereira LA, Marcantonio E Jr (2014). Graft incorporation and implant osseointegration following the use of au-

- tologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 25:226-33.
- Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O (2008). Cross-linked and non-cross-linked collagen barrier membranes disintegrate following surgical exposure to the oral environment: a histological study in the cat. *Clin Oral Implants Res.* 19(8):760-766.
- Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O (2008). Long-term biodegradation of cross-linked and non-cross-linked collagen barriers in human guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 9(3):295-302.
- Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G (2008). Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 23(4):744- 752.
- Tempo PJ, Nalbandian J (1993). Colonization of retrieved polytetrafluoroethylene membranes: morphological and microbiological observations. *J Periodontol.* 64(3):162-168.
- ten Bruggenkate CM, Kraaijenhagen HA, van der Kwast WA, Krekeler G, Oosterbeek HS (1992). Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of I.T.I. endosseous implants. A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 21(2):81-84.
- Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, et al (2010). Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol.* 37(10):943-951.
- Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sanchez I. (2019). Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 46(Suppl 21):319-339.
- Urban IA, Nagursky H, Lozada JL, Nagy K (2013). Horizontal ridge augmentation with a collagen membrane and a combination of particulated autogenous bone and anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 25 patients. *Int J Periodontics Restorative Dentistry.* 33(3):299-307.
- Urist MR (1965). Bone: formation by autoinduction. *Science.* 150(3698):893-899.
- Verardi S, Simion M (2007). Management of the exposure of e-PTFE membranes in guided bone regeneration. *Pract Proced Aesthet Dent.* 19(2):111-117.
- von Arx T, Hafliger J, Chappuis V (2005). Neurosensory disturbances following bone harvesting in the symphysis: a prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res.*

16(4):432-439.

- von Arx T, Hardt N, Wallkamm B (1996). The TIME technique: a new method for localized alveolar ridge augmentation prior to placement of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 11(3):387-394.
- von Arx T, Kurt B (1999). Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res*. 10(1):24-33.
- Yaman F, Unlu G, Atilgan S, Celik Y, Ozekinci T, Yaldiz M (2007). Microbiologic and histologic assessment of intentional bacterial contamination of bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg*. 65(8):1490-1494.
- Yano K, Yasuda H, Takaoka K, et al (2015). Fate, origin and roles of cells within free bone grafts. *J Orthop Sci*. 20(2):390-396.
- Zahedi S, Legrand R, Brunel G, et al (1998). Evaluation of a diphenylphosphorylazide-crosslinked collagen membrane for guided bone regeneration in mandibular defects in rats. *J Periodontol*. 69(11):1238-1246.
- Zeltner M, Fluckiger LB, Hammerle CH, Husler J, Benic GI (2016). Volumetric analysis of chin and mandibular retromolar region as donor sites for cortico-cancellous bone blocks. *Clin Oral Implants Res*. 27(8):999-1004.
- Zitzmann NU, Naef R, Scharer P (1997). Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 12(6):844-852.
- Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP (1999). Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol*. 26(10):673-682.

11. BÖLÜM

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ PNOMONİ BULGULARININ İNCELENMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Oya GÜVEN

Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Servis
ersinoya@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-6389-4561

Hakan SELÇUK

Acil Tıp Uzmanı, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis
hakan.selcuk.hs@gmail.com

ORCID ID:0000-0002-4744-0519

Selim TETİK

Acil Tıp Uzmanı, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis
drselimtetik@gmail.com,

ORCID ID: 0000-0002-2003-5011

Merve DEMİRELLER

Acil Tıp Uzmanı, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis
mervedemireller86@gmail.com,

ORCID ID:0000-0002-5580-6015

Bedriye Feyza KURT

Acil Tıp Uzmanı, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis
feyza.karaca@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0001-8379-7681

Dr. Fatih Furkan KÖSE

Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ffurkank@gmail.com

ORCID ID: 0009-0006-0590-9717

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332852>

ÖZET

Giriş: COVID-19 hastalığı tanısında RT-PCR testi altın standart olsa da akciğer görüntüleme bulguları; viral pnömoninin erken tanısında, hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde, hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve terapötik etkinliğin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Hastanın başlangıç klinik bulguları, ek hastalıkları gibi etmenler prognozu etkiler. Özellikle yaşlı hastalarda akciğer tutulumu ile COVID-19 şiddeti arasında önemli bir bağlantı vardır. Çalışmamızda; COVID-19 pnömonisi olan hastaların tomografi görüntüleri ile prognoz arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeye çalıştık.

Materyal ve Method: Çalışmamıza pandemi döneminde (Mart-Aralık 2020) toraks tomografisi çekilen ve COVID-19 tanısı alıp yatarak tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, pnömoni şiddeti, verilen tedaviler ve prognozu incelenmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya, kriterlere uyan 540 hasta dahil edildi. Hastaların %56,9'u erkek cinsiyette idi, %43,7'sinin orta şiddette pnömonisi ve %67,8'inin ek hastalığı vardı. Tüm hastalarda hafif şiddetten ağır şiddete kadar değişen oranlarda pnömoni vardı ancak %24,6 oranında PCR negatif hasta olduğu görüldü. Ex olanların hastanede daha uzun süre (13,5±12) yatarak tedavi gördüğü ve çoğunun yoğun bakımda (%50,8) ex olduğu gözlemlendi. Ex olan grupta oksijen ihtiyacının diğer gruba göre daha fazla olduğu, entübasyon ihtiyacı ve pnömoni şiddet skorunun yüksek olmasının prognozu diğer faktörlerden bağımsız olarak etkilediği tespit edilmiştir.

Sonuç: PCR sonucu negatif olsa da COVID-19 hastalığı tanısı toraks tomografisi ile konulabilir ve pnömoni şiddeti arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pnömoni, Toraks tomografi, Prognoz

GİRİŞ

2019 Aralık ayından itibaren tüm dünyada pandemiye yol açan Şiddetli Akut Solunum Sendromu virüsü COVID-19 (SARS-CoV-2), Türkiye’de ilk kez 2020 Mart ayında tespit edilmiştir. Dünya’da 670 milyondan, Türkiye’de ise 17 milyondan fazla kişi enfekte olmuştur. Her ne kadar SARS virüs (Severe Acute Respiratory Syndrome) ve MERS virüs (Middle East Respiratory Syndrome) ile akrabalığı olduğu belirlense de (1) yaptığı etkiler ve geniş bir alana yayılmış olması sebebiyle hem sağlıkçılar hem de hastalar için bilinmezliklerle dolu bir tecrübe süreci olmuştur. Korunma yöntemleri, ne tip etkiler yapacağı zamanla keşfedilmiştir. Dolayısıyla rehberler sürekli yenilenmiştir.

COVID-19 hastalığı sırasında en sık üst solunum ve alt solunum yolları enfeksiyonu bulguları tespit edilmiştir. Dolayısıyla klinisyenin odaklandığı hastalık grubu ve istediği tetkikler bu hastalıklara yönelik olmuştur. COVID-19’un damar içi pıhtılaşma yapacağı, immün sistemi aşırı uyaracağı zamanla anlaşılmış ve tedavilere antikoagülan ve steroid de eklenmiştir.

COVID-19 için teşhis, reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR/PCR) veya gen sıralaması yoluyla doğrulanmalıdır ancak bu test özellikle hastalığın erken dönemlerinde, %37 ile %71 arasında değişen düşük bir sensitiviteye sahiptir (2). Acil durumlarda (entübe hastanın covid yoğun bakıma yatıp yatmayacağı durumlar gibi) PCR’in düşük duyarlılığı ve birkaç saat içinde sonucun çıkması sebebiyle, COVID-19’lu birçok hastanın tanınamayacağı ve zamanında uygun tedaviyi alamayabileceği riski oluşmaktadır. Bu tür hastalar, virüsün oldukça bulaşıcı olması göz önüne alındığında, daha büyük bir popülasyonu enfekte etme riski oluşturur. Pnömoni teşhisi için rutin bir görüntüleme aracı olan toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istemek ve yorumlamak nispeten daha kolaydır ve hızlı teşhis sağlayabilir.

Radyologların toraks BT bulgularına göre COVID-19 pnömonisini ayırt etmede sensitivitesi %70-93, spesifitesi %93-100 olarak bildirilmiştir (3). Bazı çalışmalarda, mevcut PCR testinin sınırlı duyarlılığa sahip olduğu, ancak toraks BT’nin, başlangıçta negatif PCR sonuçları olan hastalarda, COVID-19 ile uyumlu pulmoner anormallikleri ortaya çıkarabileceği belirtilmiştir (4, 5).

COVID-19 pnömonisinin tipik BT bulguları; bilateral buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar ve bunların kombinasyonlarıdır. Ağırıklı olarak periferde gözlemlenir. Hava bronkogramları, vasküler genişleme, halo işareti rapor edilmiştir. Kaviteasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon, lenfadenopati nadiren görülür. Kaldırım taşı (crazy-paving) bulgusu hastalığın 5-9. Günlerinde belirginleşebilir. Bulgular değişiklik gösterir ve genellikle hastalığın seyri sırasında ilerler. Erken evrede tek taraflı veya iki taraflı küçük çevresel buzlu cam opasiteleri baskın bulgulardır. Yaklaşık 2 hafta sonra, opasiteler kademeli olarak çözülmeye başlar ve artık subplevral çizgiler, fibröz şeritler ve yine buzlu cam opasiteleri görülebilir (6). Benzer bulgular akciğerin diğer enfeksiyöz ve malign hastalıkları seyri sırasında da görülebileceği için, hastanın hikayesinde ateş, öksürük, COVID-19'lu kişilerle temas öyküsü mutlaka sorgulanmalı, varsa eski BT'leri ile karşılaştırılmalı, COVID-19 ekarte edilemiyorsa Covid gibi kabul edilip, tedavi başlanmalıdır.

Viral pnömoninin başlangıç aşamasında, tomografi görüntüleri başka klinik bulgularla karışabilmektedir. Mesela buzlu cam görüntüsü kalp yetmezliği bulgusu olabilir ancak pandemi döneminde viral pnömoni ihtimalini gözden kaçırmamak ve bulaş riskini atlamamak adına, ekartasyon için her iki kliniğe uygun tedavi başlanmalıdır.

1. MATERYAL VE METOD

1.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza; 01 Mart- 31 Aralık 2020 zaman aralığında (ülkemizde ilk covid vakası mart ayı içinde tespit edildiği için bu zaman aralığı seçildi) acil servisteki COVID polikliniğine ayaktan ya da ambulansla gelen, PCR testi alınmış, toraks tomografisinde viral pnömoni saptanmış ve yatarak tedavi almış olan hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, pnömoni şiddeti, hangi serviste tedavi gördüğü (pandemi servis, pandemi yoğun bakım ya da servisten yoğun bakıma transfer), oksijen ihtiyacı [yeşil maske, nazal kanül, non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV), high-flow terapi, entübasyon gibi], steroid tedavisi, antikoagülan tedavi, kan transfüzyon tedavisi ihtiyacı olup olmadığı, tekrar başvuru yapıp yapmadığı, kaç gün içinde iyileştiği, hayatta kalma ya da exitus olma durumları retrospektif olarak incelendi.

1.2. Etik Onay

Çalışmamız için Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nden ve Sağlık Bakanlığı COVID-19 çalışma platformundan onay alınmıştır (PR273R02-2-23.02.21/2020-12-07T13_36_09).

1.3. Toraks Tomografi Bulguları

Tüm tomografi görüntüleri en az 5 yıllık deneyime sahip 4 kişilik bir ekip-ten oluşan radyologlar tarafından incelendi. Çekimler 32-slice Multidetector CT (Siemens) ile yapıldı.

BT şiddeti Chung ve ark. ortaya koyduğu derecelendirme sistemine göre değerlendirildi. Lobun tutulumuna göre;

Tutulum yok %0 (puan: 0)

%1-25: minimal (puan: 1)

%26-50: hafif (puan: 2)

%51-75: orta (puan: 3)

%76-100: şiddetli (puan: 4) olarak sınıflandırıldı (7).

Çekilen toraks BT'sinde pnömoni bulgusu olmayan (skor 0), bakteriyel ya da COVID dışı viral pnömoni bulgusu saptanan, ayaktan tedavi alan, 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

1.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

2. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 540 yatan hasta dahil edilmiştir. Bunların 233'ü (%43,1) kadın, 307'si (%56,9) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $59,6 \pm 16,6$ idi, büyük bir kısmının ek hastalığı vardı (%67,8). Bu hastalar içinde en fazla oranda hipertansiyon (%48) tanılı hastaların olduğu görüldü. En fazla oranda pandemi serviste (%93,3) takip yapıldığı ancak bu hastalardan %12,8'inin yoğun bakıma transfer edildiği saptandı. Ortalama yatış süresi $7,5 \pm 6$ gün idi. Minimal şiddette pnömonisi (skor 1) olan hiçbir hasta yoktu ve tüm hastalar içinde orta şiddette (skor 3) pnömonisi olan hastaların oranı (%43,7) daha fazlaydı. 133 hastanın (%24,6) PCR negatif olduğu ve tomografi ile tanı konulduğu saptandı. 29 hastaya (%5,4) ikinci başvurusunda yatış yapılmıştı (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm hastaların bulguları

		Min-Mak		Med-yan	Ort. \pm SS/n-%	
Yaş		18.0	- 93.0	62.0	59.6	\pm 16.6
Cinsiyet	Kadın				233	43.1%
	Erkek				307	56.9%
Yatış Süresi (Gün)		1.0	- 75.0	6.0	7.5	\pm 6.0
İlk tedavi verilen bölüm	Servis				504	93.3%
	Yoğun Bakım				36	6.7%
Servisten yoğun bakıma geçiş	Yok				471	87.2%
	Var				69	12.8%
BT şiddet skoru	2				232	43.0%
	3				236	43.7%
	4				72	13.3%

Ek hastalık	(-)	174	32.2%
	(+)	366	67.8%
*Hangi kronik hastalık var?			
HT		259	48.0%
DM		210	38.9%
Malignite		21	3.9%
SVO		8	1.5%
KOAH		36	6,6%
Astım		27	5%
Diğer		149	27,6%
PCR sonucu	(-)	133	24.6%
	(+)	407	75.4%
Tekrar başvuru	Yok	511	94.6%
	Var	29	5.4%

*: Hastaların birden fazla ek hastalığı vardır.

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabet, SVO: İnme, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Diğer: Hipo-hipertiroidi, Kronik böbrek hastalığı, Glokom, Prostatizm, Osteoporoz, Epilepsi gibi

Hastalar, prognozuna göre ex olan ve olmayan olarak ikiye ayrıldığında ise; ex olanların yaşı ve erkek cinsiyette olanların oranı hayatta kalan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ex olan grupta hastaların yatış süresi diğer gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ex olan grupta yoğun bakıma yatış oranı ve servisten yoğun bakıma geçiş oranı hayatta kalan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ex olan gruptaki hastalarda, pnömoni şiddeti (skor 4) ve ek hastalık oranı diğer gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ayrıca ex olan grupta; NIMV, High-Flow, İnotrop tedavisi alma oranı diğer gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti ve ex olan gruptaki hastalarda, entübasyon uygulanma oranı diğer gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. Ex olan ve hayatta kalan hastaların kıyaslanması

	Hayatta Kalanlar Mean±SD n-%	Median	Ex olanlar Mean±SD n-%	Median	p
Yaş	57.8±16.4	60.0	73.9±9.9	75.0	0.000^m
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	214-44.7%		19-31.1%		0.045 x²
<i>Erkek</i>	265-55.3%		42-68.9%		
Takip süresi (gün)	6.7±4.1	5.0	13.5±12.0	11.0	0.000^m
İlk tedavi verilen birim					
<i>Servis</i>	466-97.3%		38-62.3%		
<i>Yoğun bakım</i>	13-2.7%		23-37.7%		0.000 x²
Servisten yoğun bakıma transfer?					
<i>Hayır</i>	441-92.1%		30-49.2%		
<i>Evet</i>	38-7.9%		31-50.8%		0.000 x²
Pnömoni şiddeti					
<i>2</i>	228-47.6%		4-6.6%		
<i>3</i>	208-43.4%		28-45.9%		0.000 x²
<i>4</i>	43-9.0%		29-47.5%		
Ek hastalık var mı?					
<i>Hayır</i>	167-34.9%		7-11.5%		0.000 x²
<i>Evet</i>	312-65.1%		54-88.5%		
*Hangi hastalık?					
<i>HT</i>	222-46.3%		37-60.7%		<0.05 x²
<i>DM</i>	183-38.2%		27-44.3%		>0.05
<i>Malignite</i>	15-3.1%		6-9.8%		<0.05
<i>SVO</i>	6-1.3%		2-3.3%		>0.05
<i>KOAH</i>	28-5.8%		8-13.1%		<0.002

<i>Astım</i>	25-5.2%		2-3.2%	>0.05
<i>Diğer</i>	124-25.9%		25-40.9%	<0.05
PCR				
(-)	129-26.9%		4-6.6%	0.001 x ²
(+)	350-73.1%		57-93.4%	
Oksijen tedavisi				
<i>Nasal kanül</i>	354-73.9%		7-11.5%	0.000 x ²
<i>Venturi maske</i>	125-26.1%		54-88.5%	
NIMV				
<i>Hayır</i>	469-97.9%		30-49.2%	0.000 x ²
<i>Evet</i>	10-2.1%		31-50.8%	
High-Flow oksijen				
<i>Hayır</i>	471-98.3%		40-65.6%	0.000 x ²
<i>Evet</i>	8-1.7%		21-34.4%	
Inotrop ihtiyacı				
<i>Hayır</i>	475-99.2%		11-18.0%	0.000 x ²
<i>Evet</i>	4-0.8%		50-82.0%	
Steroid tedavisi				
<i>Hayır</i>	227-47.4%		5-8.2%	0.000 x ²
<i>Evet</i>	252-52.6%		56-91.8%	
Kan transfüzyonu				
<i>Hayır</i>	475-99.2%		58-95.1%	0.035 x ²
<i>Evet</i>	4-0.8%		3-4.9%	
Entübe edildi mi?				
<i>Hayır</i>	478-99.8%		4-6.6%	0.000 x ²
<i>Evet</i>	1-0.2%		57-93.4%	
Tekrar başvuru				
<i>Hayır</i>	454-94.8%		57-93.4%	0.662 x ²
<i>Evet</i>	25-5.2%		4-6.6%	

BT: Toraks tomografisi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabet, SVO: İnme, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Diğer: Hipo-hipertiroidi, Kronik böbrek hastalığı, Glokom, Prostatizm, Osteoporoz, Epilepsi gibi, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilatör

Tek değişkenli modelde, ex olan ve olmayan hastaların ayırımında; yaş, cinsiyet, yatış süresi, ilk tedavi verilen yer, servisten yoğun bakıma geçiş, BT'de pnömoni şiddeti, ek hastalık, PCR sonucu, NIMV tedavisi, entübasyon, high-flow, inotrop tedavi, steroid tedavi, kan transfüzyon ihtiyacı olmasının anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. Çok değişkenli modelde ise; ex olan ve olmayan hastaları ayırmada BT'de pnömoni şiddeti ve entübasyon oranının anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 3).

Tablo 3. Prognozu etkileyen faktörlerin regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	1.094	1.065 - 1.123	0.000			
Cinsiyet	1.785	1.008 - 3.160	0.047			
Yatış Süresi	1.152	1.103 - 1.202	0.000			
İlk tedavi verilen bölüm	21.7	10.2 - 46.2	0.000			
Servisten YB transfer	12.0	6.6 - 21.9	0.000			
BT şiddet skoru	5.72	3.64 - 8.99	0.000	9.87	2.01 - 48.51	0.005
Ek hastalık	4.13	1.84 - 9.28	0.001			

PCR	5.25	1.87	-	14.77	0.002				
NIMV tedavisi	48.46	21.72	-	108.15	0.000				
Entübasyon	>100	748.4	-	> 100	0.000	> 100	642.6	-	>100 0.000
Hi-gh-Flow terapi	30.9	12.9	-	74.2	0.000				
İnotrop tedavi	539.8	165.7	-	1758.2	0.000				
Steroid tedavisi	10.1	4.0	-	25.6	0.000				
ES tedavisi	6.14	1.34	-	28.13	0.019				
<i>Lojistik Regresyon (Forward LR)</i>									

YB: Yoğun bakım, BT: Toraks tomografisi, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilatör, ES: Eritrosit süspansiyonu

3. TARTIŞMA

Torax BT’de pnömoni bulguları varlığı, COVID-19 tanısı ve hastalık şiddeti kriterlerinin değerlendirilmesi için faydalıdır ancak yaş, ek hastalık varlığı, pnömoni şiddeti, tedavi sırasında yüksek akımlı oksijen kullanım ihtiyacı gibi durumlar prognozu etkilemektedir.

Ragap ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; akciğer loblarından tutulum sayısına göre pnömoni şiddeti belirlenmiş ve 1 lob tutulumu hafif, 5 lob tutulumu ağır pnömoni olarak değerlendirilmiştir. Ağır pnömonisi olan hastaların çoğu erkek cinsiyette ve yaş ortalaması diğer gruba göre daha yüksek saptanmış (8). Bu çalışmada, benzer şekilde, erkek hastaların ve ağır pnömonisi olan hastaların oranı diğer hastalara göre daha fazlaydı ve yaş ortalaması daha yüksek

saptandı. Sadece yatan hastaların incelendiği bu çalışma, yaşlı popülasyonun tedavisinin daha çok hastanede yapıldığını ve gençlere göre hastalığı daha ağır geçirdiklerini göstermektedir.

Wong ve arkadaşları SARS'daki opasitelerin esas olarak bilateral ve periferik olarak dağıldığını, MERS'deki opasitelerin ise ağırlıklı olarak baziler, peribronkovasküler veya subplevral olarak tanımlandığını göstermiştir (9, 10). Bu bulgular, aynı RNA virüs ailesinden olan COVID-19 pnömonisi akciğer görüntüleme bulgularında da saptanmaktadır.

Mogami ve arkadaşlarının 105 hastayı incelediği bir çalışmada; Torax BT'deki pnömoni şiddeti ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Tutulan parankim boyutu arttıkça mekanik ventilasyon ihtiyacının arttığı tespit edilmiş. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların %75'inin ek hastalığı mevcutmuş (11). Bu çalışmada da ek hastalığı olan hastaların, pnömoni şiddetinin ve oksijen ihtiyacının fazla olduğu saptanmıştır. Bu grupta; NIMV, High-flow hatta entübasyon oranının yüksek olması bu durumu açıklar. Ayrıca bu çalışmada; yüksek oranda PCR sonucu negatif çıkan hastaların (%24,6) olduğu görülmektedir. Tüm hastaların BT'sinde değişen oranda viral pnömoni saptanmış olması, PCR sonucu beklenmeden COVID-19 tanısının konulabileceğini göstermektedir. Bu durumda bulaşıcılığı yüksek olan virüsle enfekte kişiyi izole etmek için tomografi tetkiki ile daha hızlı karar verilir denilebilir.

Yapılan çalışmalarda, COVID-19 virüsünün ACE-2 reseptör yoluyla hücre içine girdiği tespit edilmiştir. Solunum yolunda da bulunan bu reseptörden dolayı akciğerler, virüsten en fazla etkilenen organ olmuştur. Akciğerdeki hasar ile gelişen hipoksi sonrası HIF-1alfa (Hipoksi ile indüklenen Faktör) hücre içine girer. Bu durumda ACE-2 ekspresyonu artabilir ve daha fazla virüsün istilası söz konusu olabilir. Böylece doku hasarının şiddetlendiği, immün sistem hücrelerinin aktifleştiği düşünülmektedir (12). ACE-2'nin aşırı ekspresyonu sonucunda endotelit ve mikrotrombüs gelişir (13, 14). Böylece ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) ve DIC (Dissemine Intravascular Coagulopathy) gibi multipl organ yetmezliği bulguları görülebilir. Bu sonuçlar, bu çalışmada pnömoni şiddet skoru yüksek olan hastaların oksijen ihtiyacının fazla olmasını, steroid tedavisi oranının yüksek olmasını (sitokin fırtınasının fazla olduğunu göstermektedir) ve sonunda prognozun kötü seyretmesini açıklar.

Günaydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; COVID-19 ile takip edilen hastaların, kan transfüzyon ihtiyacının %1,6 oranında olduğunu saptamış-

lar. Yatan hastalara yapılan kan transfüzyonunun pandemi öncesi döneme göre azaldığını gözlemlenmişler (15). Bu çalışmada benzer şekilde ES transfüzyon ihtiyacı düşük oranda saptanmıştır ancak mortal seyreden hasta grubunda bu oran yüksektir. Prognozu önceden belirleyen değerlerden biri de hızlı değişen kanama tetkikleri olabilir ancak COVID-19 hastalığı sürecinde kan ihtiyacının az olduğu ve kan kaynaklarının kullanımının duruma göre planlanması düşünülebilir.

Yapılan bir çalışmada; ilk başvurusunda düşük oksijen seviyesi saptanan hastaların prognozunun kötü seyrettiği saptanmış (16). Bu çalışmada; hastaların ilk başvurusundaki solunum sayısı, oksijen seviyesi ya da kan tetkiklerinde hipoksiye işaret eden sonuçlar incelenmemiştir ancak prognozu kötü seyreden hastalar incelendiğinde, yüksek akımlı oksijen ya da entübasyon ihtiyacının bu hasta grubunda yüksek oranda saptandığı dolayısıyla literatür ile uyumlu bir sonuç elde edildiği görülmüştür.

4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın retrospektif olması başlıca kısıtlılık oluşturmaktadır. Obezite, klostrfobi gibi nedenlerle tomografi çekilememiş olan hastalar, pnömoni şiddet skoru yüksek bile olsa tespit edilememiştir. Prognozu önceden tespit edebileceğimiz kan tetkikleri çalışmaya dahil edilmediği için korelasyon yapılamamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmadan çıkan sonuca göre; CT, pandemide COVID-19 teşhisinde ve tedavi protokolünde temel bir rol oynamaktadır. CT, klinisyene yol göstermek için iyi bir ipucu olsa da prognozu belirlemek multifaktöriyel sebeplere bağlıdır.

KAYNAKÇA

1. Afshar ZM, Ebrahimpour S, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VKR, Hasanpour AH, Babazadeh A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), MERS and SARS: Similarity and difference. *Journal of Acute Disease*, 2020; 9(5), 194.
2. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020 Feb 19:200432.
3. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020.
4. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 2020 Feb 12:200330.
5. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020 Feb 12:200343
6. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpınar M. G, Ariyurek, O. M. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights into imaging*, 2020; 11(1), 1-15.
7. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Shan, H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*. 2020; 295 (1), 202–207.
8. Ragab E, Mahrous AH, El Sheikh GM. COVID-19 infection: epidemiological, clinical, and radiological expression among adult population. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2020; 51(1), 1-10.
9. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003;228(2):395–400.
10. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203(4):782–787.,
11. Mogami R, Lopes AJ, Araújo Filho RC, Almeida FCSD, Messeder AMDC, Koifman ACB, Monteiro A. Chest computed tomography in COVID-19 pneumonia: a retrospective study of 155 patients at a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Radiologia Brasileira*, 2021; 54(1), 1-8.
12. Rahman, A., Tabassum, T., Araf, Y., Al Nahid, A., Ullah, M. A., & Hosen, M. J.

- (2021). Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Molecular biology reports*, 48(4), 3863-3869.
13. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
14. Spiezia, L., Boscolo, A., Poletto, F., Cerruti, L., Tiberio, I., Campello, E., ... & Simioni, P. (2020). COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thrombosis and haemostasis*, 120(06), 998-1000.
15. GÜNAYDIN, B., KAPTAN, A. İ., GÖRAL, Ş., Zühre, K. A. Y. A., DİKMEN, A. U., Dizbay, M., & TUNÇCAN, Ö. G. (2022). EVALUATION OF BLOOD TRANSFUSION NEED IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 13(4), 508-512.
16. Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., ... & Bonovas, S. (2020). Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1548.

12. BÖLÜM

SİRKADİYEN RİTİM VE BAĞIRSAK MİKROBİYOMU

Recai ACİ

*Department of Biochemistry,
Samsun Training & Research Hospital, Samsun.*

ORCID ID: 0000-0002-3332-6619.

recaiaci35@gmail.com/recai.aci@saglik.gov.tr

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8332856>

GİRİŞ

Sirkadiyen ritimler, canlı organizmaların 24 saatlik döngülerle düzenlenen davranışlarını, organlarını ve hücrelerini etkileyen kalıplardır. Bu ritimler, biyolojik işlevleri düzenli ve öngörülebilir çevresel modellerle uyumlu hale getirerek işlevselliği ve sağlığı optimize eder. Bu ritimlerin bozulması, metabolik sendrom, kanser veya kardiyovasküler hastalıklar gibi zararlı etkilere yol açabilir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyomu da içsel sirkadiyen saatlere ek olarak konak organizma aracılığıyla sirkadiyen ritimler tarafından düzenlendiği anlaşılmaktadır. Mikrobiyota ritimleri, diyet ve beslenme zamanı tarafından düzenlenen mikrobiyal topluluk yapısını ve metabolik aktiviteyi değiştirebilir ve bu da konakçının bağışıklık sistemi ve metabolik fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyebilir. Bu bölümde, yeni ortaya çıkan literatür göz önünde bulundurularak bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritimlerinin önemi vurgulanacak ve konakçıdaki sirkadiyen ritimlerin nasıl oluştuğu ve devam ettiği, bu ritimlerin nasıl bozulabileceği ve sirkadiyen ritim bozukluklarının sonuçları ele alınacaktır.

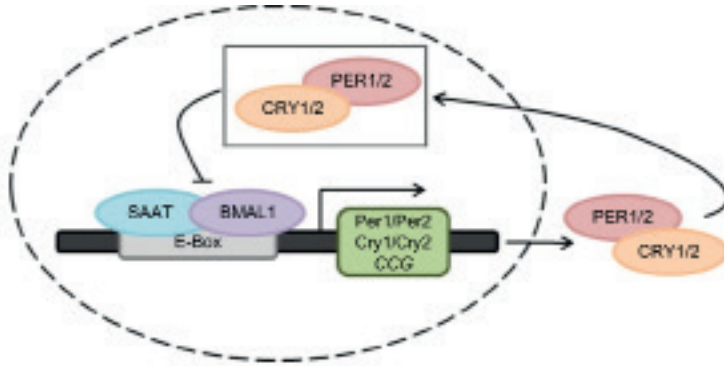
1. SAĞLIKTA SİRKADİYEN RİTİMLER

1.1. Sirkadiyen Ritimler Nedir?

Sirkadiyen ritimler, bakteriler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar da dahil olmak üzere çoğu organizma tarafından sergilenen yaklaşık 24 saatlik ritmik kalıplardır (Hastings et al., 2003). Sirkadiyen saat, 24 saatlik güne dayalı olarak hücrelerin, organların, sistemlerin ve davranışların işlevini düzenler ve optimize eder (Mohawk et al., 2012). Aktivite-dinlenme döngüleri ve 24 saatlik günümüzün özellikleri olan ziyafet-açlık döngüleri, gastrointestinal fonksiyon, metabolik süreçler ve hücrel transkripsiyon ve translasyon gibi çok çeşitli süreçlerde fizyolojik ve hücrel adaptasyonları yönlendirir (Reddy & O’Neill, 2010). Bununla birlikte, çevredeki değişikliklere yanıt verme ve uyum sağlama yeteneği hayatta kalmak için hayati önem taşır; bu nedenle, sirkadiyen ritimler tarafından kontrol edilen fizyolojik modeller de dış ipuçlarından etkilenebilir.(Aci et al., 2023)

Sirkadiyen ritimler endojendir, yani dış ipuçlarından bağımsız olarak gözlemlenirler ve bu ritmiklik moleküler sirkadiyen saatin işlevine dayanır (Reppert & Weaver, 2002) . Moleküler saat, tamamlanması yaklaşık 24 saat süren transkripsiyonel-translasyonel otheregülatör bir geri bildirim döngüsüdür ve moleküler saatin özellikleri çeşitli organizmalar arasında farklılık gösterse de, hepsi 24 saatlik endojen bir model sergiler. Memeli çekirdek sirkadiyen saati, transkripsiyon faktörleri “Clock” (sirkadiyen lokomotor çıkış döngüleri kaputu) ve “Bmal1” (beyin ve kas aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator protein 1)’den oluşur ve bunlar E-box promotörüne bağlanarak transkripsiyonu ve ardından saat kontrollü genlerin translokasyonunu başlatır (Bunger et al., 2000; Mohawk et al., 2012; Schibler, 2005) (Şekil 1). Saat kontrollü iki gen periyot (*Per*) ve kriptokromdur (*Cry*) ve *PER* ve *CRY* proteinlerinin birikimi ve dimerizasyonu, daha fazla *CLOCK* ve *BMAL1* aracılı transkripsiyonun inhibe edildiği geri besleme inhibisyonu ile sonuçlanır (Horst et al., 1999). *PER* ve *CRY*’nin parçalanması geri besleme inhibisyonunu serbest bırakır ve döngü yeniden başlar. Bu çekirdek saate ek olarak, nükleer reseptörler retinoik asitle ilişkili yetim reseptör alfa (*Rora*), ters eritroblastoz virüsü alfa (*Rev-erba*) ve sirtuin 1 (*Sirt1*) dahil olmak üzere saatin “ince ayarına” neden olan posttranskripsiyonel

ve posttranslasyonel modifikasyonları içeren başka düzenleme mekanizmaları da vardır (Bass & Takahashi, 2010; Grimaldi et al., 2009).



Şekil 1. Moleküler sirkadiyen saat. Memeli çekirdek sirkadiyen saati, transkripsiyon faktörleri “CLOCK” (sirkadiyen lokomotor çıkış döngüleri kaput) ve “BMAL1” (beyin ve kas aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator-protein 1)’den oluşur ve bunlar E-box promotörüne bağlanarak transkripsiyonu ve ardından saat kontrollü genlerin (CCG) translokasyonunu başlatır. Saat kontrollü iki gen period (*Per1/Per2*) ve kriptokromdur (*Cry1/Cry2*) ve PER ve CRY proteinlerinin birikimi ve dimerizasyonu geri besleme inhibisyonu ile sonuçlanır ve böylece daha fazla CLOCSK ve BMAL1 aracılı transkripsiyon inhibe edilir. PER ve CRY’nin bozulması geri besleme inhibisyonunu serbest bırakır ve döngü yeniden başlar.

Mikroorganizmalar konak organizmanın erişilebilir her yüzeyinde kolonize olur. Dolayısıyla, mikroorganizmalar cildimizde, burun kanallarımızda ve gastrointestinal sistemimizde bulunur. Sirkadiyen ritimlerin alemler arasındaki önemi ve yaygınlığı göz önüne alındığında, bazı bakterilerin de sirkadiyen ritimler sergilemesi şaşırtıcı değildir. Bakteriyel saat öncelikle, sadece üç protein KaiA, KaiB ve KaiC’den oluşan bir moleküler saat içeren Cyanobacteria’da (fotosentetik mikroorganizmaların bakteriyel bir filumu) incelenmiştir. Bu proteinler memelilerdekine benzer bir transkripsiyonel geri bildirim döngüsünde işlev görür (Cohen & Golden, 2015). Ayrıca, insan bağırsağında bulunan bir bakteri türü olan *Enterobacter aerogenes*’in yakın zamanda sirkadiyen hormon melatonine duyarlı olduğu ve endojen bir günlük ritim sergilediği gösterilmiştir

(Paulose et al., 2016).

Sirkadiyen ritimler, organizmayı zeitgebers (zaman vericiler) olarak bilinen harici ipuçlarıyla senkronize etmek için çevredeki ipuçları tarafından yönlendirilebilir veya ayarlanabilir. Işık-karanlık döngüleri, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) bulunan ana sirkadiyen pacemaker'a gözden gelen girdiler yoluyla memeli merkezi saatini güçlü bir şekilde düzenler. Sirkadiyen ritimlerin çevreye uyum sağlama yeteneği birkaç nedenden dolayı önemlidir.

Merkezi sirkadiyen ritimler, aydınlık karanlık döngüleri tarafından düzenlenir. Vardiyalı çalışma, değişen çalışma programları, sosyal jet lag ve gece ışığı tarafından bozulur. Bağırsak sirkadiyen ritimleri ise, yemek yeme zamanı tarafından düzenlenir, düzensiz yemek yeme programları, gece geç saatlerde yemek yeme gibi aktiviteler sebebiyle de bozulur.

İnsan sirkadiyen ritimleri günde ortalama 24,2 saattir; ancak insanlar arasında farklılıklar gözlemlenmektedir ve bu da farklı kronotipleri açıklamaktadır: gece kuşları ve sabah kuşları (Ehret, 1974). Sirkadiyen ritimlerin çevresel ipuçlarıyla ayarlanma kabiliyeti olmadan, ritimler kademeli olarak çevreden senkronize olmaz ve bunun sonucunda sirkadiyen ritimlerin biyolojik işlevleri optimize etme kabiliyeti kaybolur.

1.2.Merkezi Ve Çevresel Sirkadiyen Saatler

Sirkadiyen ritimler ve moleküler sirkadiyen saat neredeyse her memeli hücresinde bulunur ve farklı moleküler saatler farklı çevresel ipuçları tarafından düzenlenir (Yoo et al., 2004)Aydınlık- karanlık döngüleri SCN'de bulunan memeli merkezi sirkadiyen saatinin önemli düzenleyicileridir. SCN'nin iki temel işlevi vardır: optik sinirden gelen girdileri entegre etmek ve sempatik ve parasempatik sinyaller aracılığıyla periferdeki sirkadiyen ritimleri senkronize etmek (Welsh et al., 2010; West & Bechtold, 2015). Bir süre için, SCN'nin ablasyonunun periferdeki sirkadiyen ritimleri ortadan kaldıracığına inanılmıştır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, SCN'nin tahrip edilmesi ya da etkisiz hale getirilmesinin periferde sirkadiyen ritimlerin gözlenmesini engellemediğini, aksine SCN'den girdi olmadan ritimlerin kademeli olarak birbirinden senkronize olmadığını göstermiştir (Guo et al., 2006; Yoo et al., 2004) Bu gözlem, sirkadiyen ritimlerin endojen olduğu, ancak çevreden gelen ipuçlarının ritimleri dış ortamla senkronize etmeye yardımcı olduğu fikriyle tutarlıdır. Işık merkezi sirkadiyen saatin düzenleyicisi olsa da, diğer dış ipuçlarının periferik dokulardaki moleküler sa-

atleri düzenleyebileceğini not etmek önemlidir. Örneğin, yemek tüketim zamanı (besin mevcudiyetinin zamanlaması) bağırsak ve karaciğerdeki sirkadiyen saatleri güçlü bir şekilde düzenler ve bu saatler diyet bileşiminden de etkilenir (örneğin, yüksek yağlı veya yüksek şekerli diyetler) (Mattson et al., 2014; Mendoza, 2007) Egzersiz ayrıca kas ve akciğer dokusundaki sirkadiyen ritimleri de düzenleyebilir (Youngstedt et al., 2016). Dolayısıyla, düzenli ve öngörülebilir yeme veya egzersiz düzenleri, bir organizmanın bu faaliyetlerin neden olduğu streslere (örn. oksidatif stres) en iyi şekilde uyum sağlamasına ve yanıt vermesine olanak tanıyacaktır.

2. HASTALIKTA SİRKADİYEN RİTİMLER

2.1. Sirkadiyem Ritimleri Bozan Faktörler Nelerdir?

İnsanlarda sirkadiyen ritimlerin bozulması, vardiyalı çalışma ve zaman dilimleri arasında seyahat en belirgin nedenlerden bazıları olmak üzere çok sayıda yaşam tarzı faktörünün bir sonucu olabilir. Bununla birlikte, diğer faktörler de sirkadiyen homeostazın bozulmasına katkıda bulunur. Bunlar: geceleri ışığa maruz kalma (örn. ışık yayan elektronik cihazların kullanımı), gözden doğrudan SCN'ye girdiler yoluyla ritmikliği değiştirebilir (Burgess & Molina, 2014; Fonken et al., 2010, 2013) (2) dinlenme dönemine yakın veya dinlenme sırasında yemek yeme zamanı (örn, 2 saat içinde) merkezi sirkadiyen ritimleri bağırsak ve karaciğerdeki ritimlerden etkili bir şekilde ayırabilir (Asher & Sassone-Corsi, 2015; Mattson et al., 2014) (3) sosyal jet lag, günlük programların çalışılmayan günlerde çalışılan günlere kıyasla değiştiği ve merkezi ve periferik sirkadiyen ritmiklik (Roenneberg et al., 2012; Wittmann et al., 2006); ve (4) diyet bileşimi. Örneğin, alkol tüketimi merkezi sirkadiyen ritimleri bozar (Forsyth et al., 2015; Swanson et al., 2015) ve yağ oranı yüksek diyetler bağırsaktaki sirkadiyen ritimleri bozabilir (Leone et al., 2015; Zarrinpar et al., 2014).

2.2 Sirkadiyen Ritmin Sonuçları Bozulması

Bir dizi çalışma vardiyalı çalışanlarda kanser (meme ve prostat), kardiyovasküler hastalıklar, obezite, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların daha yüksek oranlarda görüldüğünü ortaya koymuştur (Bechtold et al., 2010; Go-

lombek et al., 2013; Zelinski et al., 2014) Geç kronotipe sahip bireyler (gece kuşu), erken kronotipe sahip bireylere kıyasla kötü sağlık sonuçları geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır; bunun nedeni muhtemelen bu bireylerin dinlenme dönemine yakın yemek yeme eğiliminde olmaları ve böylece karaciğer/bağırsaktaki ritimleri merkezi kalp piliinden ayırmalarıdır (Foster et al., 2013; Golombek et al., 2013; Roenneberg et al., 2012; Zelinski et al., 2014) Peki bu zararlı sonuçlar neden ortaya çıkmaktadır?

Sirkadiyen ritmin bozulmasıyla ilişkili hastalıklar arasındaki ortak özelliklerden biri, enflamatuar süreçler tarafından tetikleniyor veya destekleniyor gibi görünmeleridir. “Steril enflamasyonun” bir kaynağı, bağırsak kanalındaki bakteriler, mantarlar ve virüslerle sürekli temas halinde olan bağırsaktır (Clemente et al., 2012). Bağırsak ve içeriği arasında yakın bir ilişki vardır (Bernardo et al., 2012; Wells et al., 2011) either commensal or pathogenic; at this site, a balance between immunity and immune tolerance is required. Intestinal dendritic cells (DCs ve bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına yol açan bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler de dahil olmak üzere konakçıda önemli proinflamatuar değişikliklere neden olabilecek çeşitli faktörler vardır (Caricilli et al., 2014; Malago, 2015). Çalışmalar, hem çevresel sirkadiyen ritim bozulmasının (aydınlık-karanlık döngüsünde haftada bir kez değişiklik) hem de moleküler saatin genetik pertürbasyonunun (çekirdek moleküler saatte mutasyon, Clock Δ 19 faresi) özellikle yüksek yağlı diyet (HFD) veya alkol tüketimi gibi bir diyet stresi ile eşleştirildiğinde bağırsak mikrobiyota disbiyozuna neden olduğunu göstermiştir (Voigt et al., 2014, 2016) Çalışmalar ayrıca sirkadiyen bağırsak bariyeri fonksiyonu sergileyen farelerde bağırsak bariyeri fonksiyonunun bozulduğunu göstermiştir.

Ritim bozulması (hem çevresel hem de genetik manipülasyon) (Summa et al., 2013). Bağırsak bariyerinin bütünlüğü, bağırsağın proinflamatuar içeriğini bağırsak mukozasından ve sistemik dolaşımdan ayırma için kritik öneme sahiptir (Farhadi et al., 2003). Bağırsak disbiyozu ve bağırsak hiperpermeabilitesinin bağırsak mukozasında proinflamatuar sonuçları olabilir, ancak ek olarak bu faktörler bağışıklık fonksiyonunu değiştirebilir. Normal şartlar altında, bağışıklık sistemi sirkadiyen ritmiklik tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve sirkadiyen ritimlerin bozulması yıkıcı sonuçlar doğurabilir (Cermakian et al., 2014; Curtis et al., 2014; Logan & Sarkar, 2012). Aydınlık-karanlık döngülerindeki değişimler nedeniyle sirkadiyen ritmin bozulması bağırsak Th17 hü-

relerinin artmasına neden olur (Yu et al., 2013) Sirkadiyen ritmin bozulması aynı zamanda daha yüksek enfeksiyon oranlarıyla da ilişkilidir (Everson, 1993; Mohren et al., 2002) ve *Salmonella* enfeksiyonlarına yanıtta net bir günün saati etkisi mevcuttur (Bellet et al., 2013) Son olarak, sirkadiyen homeostazisi bozulmuş farelerde lipopolisakkarit (gram-negatif bakterilerin dış zarında bulunan bir bileşen) maruziyetine karşı abartılı proinflamatuvar tepkiler ve daha fazla ölüm oranı görülmektedir (Castanon-Cervantes et al., 2010). Bu veriler, bağırsakta proinflamatuvar bakteri bolluğunun artmasının, bağırsak bariyeri işlev bozukluğu ile birleştiğinde inflamasyon aracılı hastalıkları teşvik edebileceğini düşündürmektedir.

3. SİRKADİYEN RİTİMLER VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Bağırsak mikrobiyomunun diyet alımına göre değiştiği iyi bilinmektedir ve benzer şekilde, yaşamın farklı aşamalarının (doğumdan yaşlılığa) bakteri popülasyonlarındaki değişimlerle ilişkili olduğu açıktır (Bischoff, 2016; Clemente et al., 2012; Yatsunenko et al., 2012). Yakın zamana kadar bilinmeyen şey, bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen kompozisyon veya işlev (metabolizma) özellikleri gösterip göstermediğiydi. Siyanobakterilerde (ışığa duyarlı bakteriler) metabolizmada sirkadiyen dalgalanmalar gözlemlenmiş olsa da (Cohen & Golden, 2015; Kondo et al., 1997), ışığa duyarlı olmayan (veya güneş ışığına maruz kalmayan) mikropların da genetik olarak kodlanmış endojen bir sirkadiyen ritme sahip olup olmadığı net değildi. Çalışmalar, konakçıdaki sirkadiyen ritmikliğinin bozulmasının bağırsaktaki bakteri popülasyonlarını etkileyebileceğini göstermiştir (Voigt et al., 2014, 2016); ancak bağırsak mikrobiyotasının da sirkadiyen dalgalanmalara sahip olduğu netleşmektedir. Thaiss ve arkadaşları daha sonra bağırsak bakterilerinin % 20'sine kadarının göreceli bollukta günlük dalgalanmalar sergilediğini gözlemlemişlerdir.

Diğer gruplar da bakteri bolluğunda sirkadiyen salınımlar gözlemlemiştir (Liang et al., 2015; Zarrinpar et al., 2014) İlginç bir şekilde, bir çalışma dişi farelerdeki bakteriyel ritimlerin erkek farelerde gözlemlenenlerden daha sağlam olduğunu göstermiştir (Liang et al., 2015) Mikrobiyotadaki bu ritmik değişiklikler konakçı tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir. Besin mevcudiyetindeki değişiklikler yoluyla yemek yeme zamanı, çeşitli mikrobiyal işlevleri

yeniden düzenler (örneğin, besin mevcudiyeti dönemlerinde enerji hasadı, hücre büyümesi ve DNA onarımı baskınken, açlık dönemlerinde detoksifikasyon baskındır) ve genel topluluk popülasyonları (baskın bakterilerdeki değişimler) da yemek yeme zamanı tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir (Thaiss et al., 2014) Diğer çalışmalar da bağırsak bakteri popülasyonlarında metabolizmanın net sirkadiyen modellerine dair kanıtlar göstermiştir (Liang et al., 2015; Thaiss et al., 2014) Dolayısıyla, aydınlık/karanlık döngüleri memelilerde merkezi sirkadiyen saat için biyolojik ritim iken, yemek yeme zamanı memelilerde bağırsak sirkadiyen ritimleri için zeitgeber olduğu gibi bağırsak bakterilerinde de sirkadiyen ritimler için biyolojik ritim olarak ifade edilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, çevresel faktörler sirkadiyen ritimleri etkileyebilir ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritmikliği üzerinde bir (HFD) etkisi incelenmiştir (Leone et al., 2015). Bakteriyel bolluktaki sirkadiyen salınımlar, HFD ile beslenen farelerde azalmıştır. Etkilenen bakteriler arasında Lachnospiraceae ailesinin üyeleri (kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bir bakteri) yer almıştır. Buna karşılık, H₂S üreten bakteriler (sülfat indirgeyen bakteriler) gibi daha önce ritmi olmayan bakteriler, konak fareler HFD ile beslendiğinde bir ritim göstermiştir. Bununla birlikte, bağırsak bakterilerindeki sirkadiyen ritimler, HFD sadece karanlıkta beslendiğinde (zaman kısıtlı beslenme) kısmen geri kazanılabilir. Bu sonuçlara dayanarak beklenebileceği gibi, HFD, chow ile beslenen farelerde gözlenen güçlü metabolik ritimleri köreltmektedir. SCFA'lar, Lachnospiraceae ailesinin bir dizi üyesi de dahil olmak üzere belirli mikrobiyal taksonlar tarafından fermantasyonun metabolik bir yan ürünüdür ve SCFA üretimindeki sirkadiyen salınımlar, HFD tüketimi gibi belirli koşullar altında kaybolur (Leone et al., 2015; Thaiss et al., 2014) SCFA üreten bakterilerdeki ve SCFA üretimindeki değişiklikler birkaç nedenden dolayı önemli olabilir: (1) SCFA (özellikle bütirat) bağırsak bariyer fonksiyonu üzerinde faydalı etkilere sahiptir, (2) SCFA (özellikle bütirat) bir histon deasetilaz mekanizması yoluyla antiinflamatuardır ve (3) SCFA'lar bağırsak bakterilerinin konakçı ile iletişim kurduğu bir geri bildirim mekanizması olabilir (SCFA'lar beyin ve karaciğerdeki sirkadiyen metabolik saati düzenleyebilir).

Sirkadiyen ritimlerin çevresel pertürbasyonlarına (örn. aydınlık- karanlık döngüleri, HFD tüketimi) ek olarak, çekirdek sirkadiyen saatin genetik mutasyonları da bağırsak disbiyozuna ve/veya bağırsak bakterilerinin sirkadiyen

ritminin bozulmasına neden olabilir. Şimdiye kadar incelenen sirkadiyen gen mutasyonları arasında Clock (Voigt et al., 2016) Per1/2 (Thaiss et al., 2014) ve Bmal1 (Liang et al., 2015) bulunmaktadır. Clock^{Δ19} mutasyonu, alkol tüketimi ile daha da kötüleşen bir etki olan önemli disbiyoz (proinflamatuvar bakterilerde artış) ile ilişkilidir (Voigt et al., 2016) Per1/2 KO fareleri bağırsak kanalında disbiyoz ve sirkadiyen ritmiklik eksikliği sergiler (Thaiss et al., 2014) Bmal1 KO farelerinde de benzer sonuçlar bulunmuştur (Liang et al., 2015) Bu etkilerin, dişi farelerde daha fazla mikrobiyota ritmikliğinin yanı sıra BMAL1 KO'ya farklı tepkiler göstermesiyle cinsiyete özgü görünmesi ilginçtir (Liang et al., 2015) Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar konak genomunun mikrobiyotanın sirkadiyen düzenini düzenlemedeki rolünü desteklemektedir; bu rol kısmen yeme düzenindeki sirkadiyen ritme bağlı farklılıklardan veya konak bağışıklık fonksiyonundaki sirkadiyen kaynaklı değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir.

3.1. Bakteriyel Sirkadiyen Ritimler Konakçının Metabolizmasını Nasıl Etkiler?

Konak sirkadiyen ritmikliği bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve aktivitesini değiştirebilir ve tersine, bağırsak mikrobiyotası da konağı etkilemektedir. Çeşitli çalışmalar, bağırsak disbiyozu ve mikrobiyota ritimlerinin bozulması ile konak metabolik sendromu ve obezite arasında açık bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Thaiss ve arkadaşları tarafından yapılan ilgi çekici bir çalışma, jet-lag olan insanlardan alınan bağırsak mikrobiyotasının (sirkadiyen bozuk) mikropsuz farelere aktarıldığında, bunun obezite ve glukoz intoleransı ile sonuçlandığını göstermiştir; bu etki, mikrobiyota jet-lag olmayan insanlardan aktarıldığında gözlenmemiştir (Thaiss et al., 2014) HFD tüketimi bağırsak bakteriyel ritimlerini köreltir ve obezite ve metabolik sendrom belirtileriyle sonuçlanır; ancak HFD'nin zaman kısıtlı beslenmesi farelerde glukoz toleransını geri kazandırır ve obeziteyi önler (Leone et al., 2015). Bu etkiler, HFD ile beslenen farelerde zaman kısıtlı beslenmenin neden olduğu bağırsak mikrobiyota ritimlerinin kısmi restorasyonuna, obezogenik bakterilerde azalmaya ve sağlıklı metabolizmayı destekleyen bakteriyel taksonlarda artışa (örneğin, *Oscillibacter* ve *Ruminococcus* cinsinden organizmalar) veya SCFA üreten bakterilerin bolluğundaki veya işlevindeki değişikliklere bağlanabilir (Zarrinpar et al., 2014). Leone ve arkadaşları, belirli bağırsak bakteri popülasyonları tarafından üretilen bütiratın karaciğer için güçlü bir sinyal olduğunu ve karaciğer sirkadiyen saatini

düzenlediğini öne sürmüştür; ancak SCFA üretiminin değiştiği koşullar altında bu sinyal artık mevcut değildir ve bu durum konakçıda metabolik sendroma neden olabilir. Çalışmalardan elde edilen veriler, HFD ile beslenen jet-lag farelerin disbiyoz ve artan bağırsak sızıntısı ve endotoksemi sergilediğini göstermektedir (Summa et al., 2013). Bu tür artmış bağırsak geçirgenliği ve endotoksemi, normal bağırsak geçirgenliği geri kazandırıldığında ortadan kalkan artmış sistemik inflamasyon ve metabolik sendrom ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (Cani et al., 2008). Dolayısıyla, mikrobiyota sirkadiyen bozulmasından kaynaklanan artan bağırsak sızıntısı, önemli bir patojenik faktör ve tedavi hedefi olabilir.

SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotası araştırmalarındaki önemli ilerlemeye rağmen, mikrobiyotaya hala yerleşik ilkeler ve gerçeklerden daha fazla gizemle karakterize ediliyor gibi görünmektedir. Ortaya çıkan fikir birliği, konakla ilişkili mikrobiyotanın konakla karmaşık bir iletişim içinde olduğu dinamik bir sistemdir. Konakçı tarafından düzenlenen koşullar arasında endojen sirküler kontrol altında olanlar, diyet, beslenme zamanı ve diğer faktörlerin tümü değişmiş bir mikrobiyal topluluk yapısına ve değişmiş mikrobiyal aktiviteye yol açabilir. Buna karşılık, kısmen SCFA'ların üretimi yoluyla mikrobiyal metabolik aktivite, memeli bağırsıklık ve metabolik fonksiyonunun kilit bir düzenleyicisi olarak hizmet edebilir.

KAYNAKÇA

- Aci, R., Ciftci, G., Yigit, S., Sezer, O., & Keskin, A. (2023). Clock 3111 T/C and Period3 VNTR gene polymorphisms and proteins, and melatonin levels in women with infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1–8.
- Asher, G., & Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015>
- Bass, J., & Takahashi, J. S. (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science (New York, N.Y.)*, 330(6009), 1349–1354. <https://doi.org/10.1126/science.1195027>

- Bechtold, D. A., Gibbs, J. E., & Loudon, A. S. I. (2010). Circadian dysfunction in disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, *31*(5), 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.01.002>
- Bellet, M. M., Deriu, E., Liu, J. Z., Grimaldi, B., Blaschitz, C., Zeller, M., Edwards, R. A., Sahar, S., Dandekar, S., Baldi, P., George, M. D., Raffatellu, M., & Sassone-Corsi, P. (2013). Circadian clock regulates the host response to Salmonella. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(24), 9897–9902. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120636110>
- Bernardo, D., Sánchez, B., Al-Hassi, H. O., Mann, E. R., Urdaci, M. C., Knight, S. C., & Margolles, A. (2012). Microbiota/Host Crosstalk Biomarkers: Regulatory Response of Human Intestinal Dendritic Cells Exposed to Lactobacillus Extracellular Encrypted Peptide. *PLOS ONE*, *7*(5), e36262.
- Bischoff, S. C. (2016). Microbiota and aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *19*(1), 26–30. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000242>
- Bunger, M. K., Wilsbacher, L. D., Moran, S. M., Clendenin, C., Radcliffe, L. A., Hogenesch, J. B., Simon, M. C., Takahashi, J. S., & Bradfield, C. A. (2000). Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, *103*(7), 1009–1017. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00205-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00205-1)
- Burgess, H. J., & Molina, T. A. (2014). Home lighting before usual bedtime impacts circadian timing: a field study. *Photochemistry and Photobiology*, *90*(3), 723–726. <https://doi.org/10.1111/php.12241>
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, *57*(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- Caricilli, A. M., Castoldi, A., & Câmara, N. O. S. (2014). Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, *5*(1), 18.
- Castanon-Cervantes, O., Wu, M., Ehlen, J. C., Paul, K., Gamble, K. L., Johnson, R. L., Besing, R. C., Menaker, M., Gewirtz, A. T., & Davidson, A. J. (2010). Dysregulation of Inflammatory Responses by Chronic Circadian Disruption. *The Journal of Immunology*, *185*(10), 5796–5805. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001026>
- Cermakian, N., Westfall, S., & Kiessling, S. (2014). Circadian Clocks and Inflammation: Reciprocal Regulation and Shared Mediators. *Archivum Immunologiae et The-*

- rapiae Experimentalis*, 62(4), 303–318. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0286-x>
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, 148(6), 1258–1270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>
- Cohen, S. E., & Golden, S. E. (2015). Circadian Rhythms in Cyanobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 79(4), 373–385. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00036-15>
- Curtis, A. M., Bellet, M. M., Sassone-Corsi, P., & O’Neill, L. A. J. (2014). Circadian Clock Proteins and Immunity. *Immunity*, 40(2), 178–186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.002>
- Ehret, C. F. (1974). The sense of time: evidence for its molecular basis in the eukaryotic gene-action system. *Advances in Biological and Medical Physics*, 15(0), 47–77. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-005215-8.50009-7>
- Everson, C. A. (1993). Sustained sleep deprivation impairs host defense. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 265(5 34-5), R1148–R1154. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.5.r1148>
- Farhadi, A., Banan, A., Fields, J., & Keshavarzian, A. (2003). Intestinal barrier: An interface between health and disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18(5), 479–497. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x>
- Fonken, L. K., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. (2013). Mice exposed to dim light at night exaggerate inflammatory responses to lipopolysaccharide. *Brain, Behavior, and Immunity*, 34, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.011>
- Fonken, L. K., Workman, J. L., Walton, J. C., Weil, Z. M., Morris, J. S., Haim, A., & Nelson, R. J. (2010). Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(43), 18664–18669. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008734107>
- Forsyth, C. B., Voigt, R. M., Burgess, H. J., Swanson, G. R., & Keshavarzian, A. (2015). Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 49(4), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.07.021>
- Foster, R. G., Peirson, S. N., Wulff, K., Winnebeck, E., Vetter, C., & Roenneberg, T. (2013). Chapter Eleven - Sleep and Circadian Rhythm Disruption in Social Jetlag and Mental Illness. In M. U. B. T.-P. in M. B. and T. S. Gillette (Ed.), *Chronobiology: Biological Timing in Health and Disease* (Vol. 119, pp. 325–346). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396971-2.00011-7>

- Golombek, D. A., Casiraghi, L. P., Agostino, P. V., Paladino, N., Duhart, J. M., Plano, S. A., & Chiesa, J. J. (2013). The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *Journal of Physiology, Paris*, 107(4), 310–322. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.007>
- Grimaldi, B., Nakahata, Y., Kaluzova, M., Masubuchi, S., & Sassone-Corsi, P. (2009). Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(1), 81–86. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.035>
- Guo, H., Brewer, J. M., Lehman, M. N., & Bittman, E. L. (2006). Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: effects of transplanting the pacemaker. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(24), 6406–6412. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4676-05.2006>
- Hastings, M. H., Reddy, A. B., & Maywood, E. S. (2003). A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 649–661. <https://doi.org/10.1038/nrn1177>
- Horst, G. T. J. van der, Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., Wit, J. de, Verkerk, A., Eker, A. P. M., Leenen, D. van, Buijs, R., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J., & Yasui, A. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, 398(6728), 627–630. <https://doi.org/10.1038/19323>
- Kondo, T., Mori, T., Lebedeva, N. V, Aoki, S., Ishiura, M., & Golden, S. S. (1997). Circadian rhythms in rapidly dividing cyanobacteria. *Science*, 275(5297), 224–227. <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.224>
- Leone, V., Gibbons, S. M., Martinez, K., Hutchison, A. L., Huang, E. Y., Cham, C. M., Pierre, J. F., Heneghan, A. F., Nadimpalli, A., Hubert, N., Zale, E., Wang, Y., Huang, Y., Theriault, B., Dinner, A. R., Musch, M. W., Kudsk, K. A., Prendergast, B. J., Gilbert, J. A., & Chang, E. B. (2015). Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 681–689. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.006>
- Liang, X., Bushman, F. D., & FitzGerald, G. A. (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(33), 10479–10484. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>

- Logan, R. W., & Sarkar, D. K. (2012). Circadian nature of immune function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 349(1), 82–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.039>
- Malago, J. J. (2015). Contribution of microbiota to the intestinal physicochemical barrier. *Beneficial Microbes*, 6(3), 295–311. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0041>
- Mattson, M. P., Allison, D. B., Fontana, L., Harvie, M., Longo, V. D., Malaisse, W. J., Mosley, M., Notterpek, L., Ravussin, E., Scheer, F. A. J. L., Seyfried, T. N., Varady, K. A., & Panda, S. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(47), 16647–16653. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413965111>
- Mendoza, J. (2007). Circadian clocks: setting time by food. *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 127–137. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01510.x>
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 445–462. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Mohren, D. C. L., Jansen, N. W. H., Kant, I., Galama, J. M. D., Van Den Brandt, P. A., & Swaen, G. M. H. (2002). Prevalence of common infections among employees in different work schedules. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 44(11), 1003–1011. <https://doi.org/10.1097/00043764-200211000-00005>
- Paulose, J. K., Wright, J. M., Patel, A. G., & Cassone, V. M. (2016). Human Gut Bacteria Are Sensitive to Melatonin and Express Endogenous Circadian Rhythmicity. *PLoS One*, 11(1), e0146643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146643>
- Reddy, A. B., & O'Neill, J. S. (2010). Healthy clocks, healthy body, healthy mind. *Trends in Cell Biology*, 20(1), 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.10.005>
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935–941. <https://doi.org/10.1038/nature00965>
- Roenneberg, T., Allebrandt, K. V., Merrow, M., & Vetter, C. (2012). Social jetlag and obesity. *Current Biology: CB*, 22(10), 939–943. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.03.038>
- Schibler, U. (2005). The daily rhythms of genes, cells and organs. Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO Reports*, 6 Spec No(Suppl 1), S9-13. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400424>
- Summa, K. C., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Shaikh, M., Cavanaugh, K., Tang, Y., Vitaterna, M. H., Song, S., Turek, F. W., & Keshavarzian, A. (2013). Disruption of the

- Circadian Clock in Mice Increases Intestinal Permeability and Promotes Alcohol-Induced Hepatic Pathology and Inflammation. *PLOS ONE*, 8(6), e67102.
- Swanson, G. R., Gorenz, A., Shaikh, M., Desai, V., Forsyth, C., Fogg, L., Burgess, H. J., & Keshavarzian, A. (2015). Decreased melatonin secretion is associated with increased intestinal permeability and marker of endotoxemia in alcoholics. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(12), G1004-11. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00002.2015>
- Thaiss, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C., Abramson, L., Katz, M. N., Korem, T., Zmora, N., Kuperman, Y., Biton, I., Gilad, S., Harmelin, A., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E. (2014). Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*, 159(3), 514–529. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048>
- Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Green, S. J., Mutlu, E., Engen, P., Vitaterna, M. H., Turek, F. W., & Keshavarzian, A. (2014). Circadian Disorganization Alters Intestinal Microbiota. *PLOS ONE*, 9(5), e97500.
- Voigt, R. M., Summa, K. C., Forsyth, C. B., Green, S. J., Engen, P., Naqib, A., Vitaterna, M. H., Turek, F. W., & Keshavarzian, A. (2016). The Circadian Clock Mutation Promotes Intestinal Dysbiosis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40(2), 335–347. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/acer.12943>
- Wells, J. M., Rossi, O., Meijerink, M., & van Baarlen, P. (2011). Epithelial crosstalk at the microbiota–mucosal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4607–4614. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000092107>
- Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72, 551–577. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135919>
- West, A. C., & Bechtold, D. A. (2015). The cost of circadian desynchrony: Evidence, insights and open questions. *BioEssays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 37(7), 777–788. <https://doi.org/10.1002/bies.201400173>
- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, 23(1–2), 497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>
- Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lau-

- ber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>
- Yoo, S.-H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., Siepk, S. M., Hong, H.-K., Oh, W. J., Yoo, O. J., Menaker, M., & Takahashi, J. S. (2004). PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(15), 5339–5346. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308709101>
- Youngstedt, S. D., Kline, C. E., Elliott, J. A., Zielinski, M. R., Devlin, T. M., & Moore, T. A. (2016). Circadian Phase-Shifting Effects of Bright Light, Exercise, and Bright Light + Exercise. *Journal of Circadian Rhythms*, 14, 2. <https://doi.org/10.5334/jcr.137>
- Yu, X., Rollins, D., Ruhn, K. A., Stubblefield, J. J., Green, C. B., Kashiwada, M., Rothman, P. B., Takahashi, J. S., & Hooper, L. V. (2013). TH17 Cell Differentiation Is Regulated by the Circadian Clock. *Science*, 342(6159), 727–730. <https://doi.org/10.1126/science.1243884>
- Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooseph, S., & Panda, S. (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metabolism*, 20(6), 1006–1017. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.008>
- Zelinski, E. L., Deibel, S. H., & McDonald, R. J. (2014). The trouble with circadian clock dysfunction: multiple deleterious effects on the brain and body. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 40, 80–101. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2014.01.007>

13. BÖLÜM

TIBBİ LABORATUVARLARDA MEYDANA GELEN PRE -ANALİTİK HATALAR

Recai ACİ

Department of Biochemistry, Samsun Training & Research Hospital, Samsun.

recaiaci35@gmail.com/recai.aci@saglik.gov.tr

ORCID ID: 0000-0002-3332-6619.

Murat ARI

Aydın Adnan Menderes University,

Söke Vocational School of Health Services

muratari60@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1504-7050

DOI: [https://doi.org/ 10.5281/zenodo.8332864](https://doi.org/10.5281/zenodo.8332864)

GİRİŞ

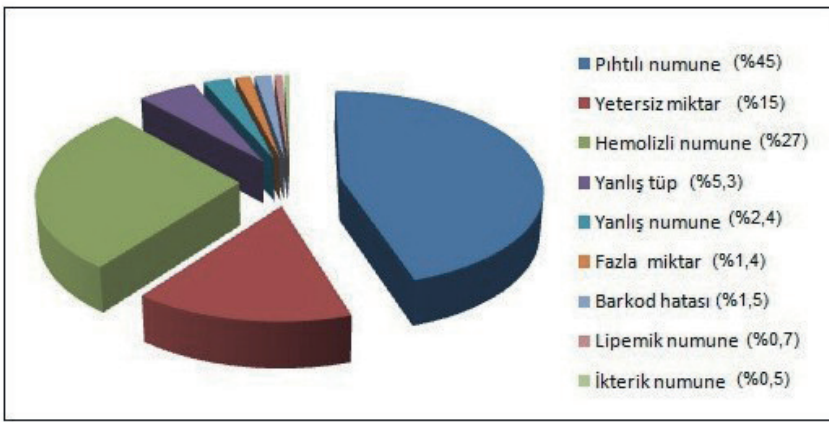
Birçok kanıt, laboratuvar tıbbındaki hataların büyük çoğunluğunun toplam test sürecinin analitik olmayan aşamalarında, özellikle de preanalitik aşamada meydana geldiğini doğrulamaktadır. En önemlisi, test için uygun olmayan numunelerin toplanması (uygun olmayan hacim veya kalite nedeniyle) tüm laboratuvar hatalarının açık ara en sık görülen kaynağıdır. Bu nedenle kan numunesi kalitesini iyileştirmek ve uygun olmayan numunelerin ölçülmesiyle potansiyel olarak üretilen verileri yönetmek için acil stratejilere ihtiyaç vardır. Bilimsel literatüre kapsamlı bir bakış, bizi hemolizli numunelerin klinik laboratuvarlarda numune uygunsuzluğunun en sık nedeni olduğu (%40-70) ve bunu yetersiz veya uygunsuz numune hacmi (%10-20), yanlış kapta toplanan biyolojik numuneler (%5-15) ve aşırı pıhtılaşmanın (%5-10) izlediği sonucuna götürmektedir. Numune kalitesinin bozulmasının daha az sıklıkta görülen nedenleri arasında infüzyon sıvıları (örn. çoğunlukla salin veya glikoz solüsyonları) ile kontaminasyon, kan

tüpü katkı maddelerinin çapraz kontaminasyonu, uygun olmayan numune saklama koşulları veya tekrarlanan dondurma-çözme döngüleri yer almaktadır. Bu nedenle, bu makalede en sık görülen uygunsuz kan numunesi türlerine ilişkin mevcut kanıtların özetlenmesi ve bu preanalitik uygunsuzlukların nasıl önleneceği veya yönetileceğine ilişkin geçici önerilerin sunulması amaçlanmaktadır.

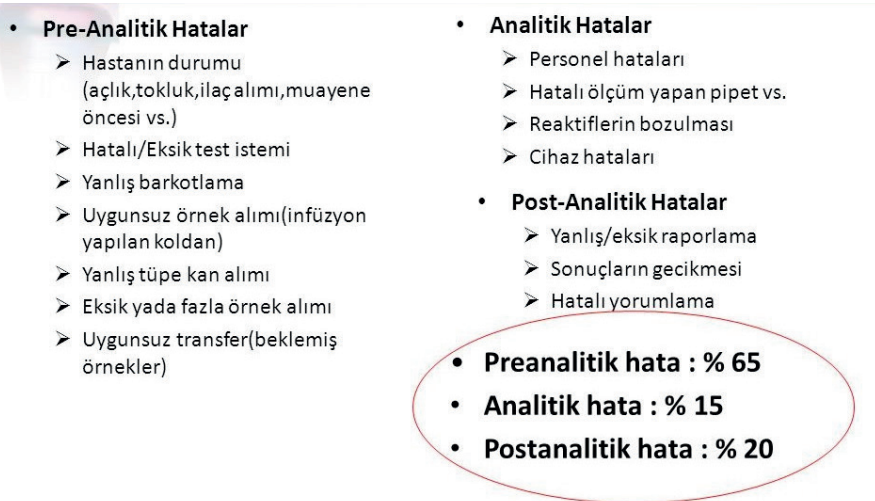
1.BİYOKİMYA LABORATUVARINDA ANALİTİK HATALAR VE NUMUNE TÜRÜNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Toplam test süreci geleneksel olarak in vitro tanı testlerinin sonuçlarını üretmeyi amaçlayan karmaşık ve çok yönlü bir girişim olarak tanımlanır ve bu nedenle tanı testlerinin sipariş edilmesinden analitik ölçümlerden elde edilen verilerin raporlanmasına kadar çok çeşitli faaliyetleri içerir (Plebani and Lippi, 2011). Daha geniş bir perspektiften bakıldığında, toplam test süreci, doktorun beyninden hastanın semptomlarına en uygun test reçetesi ile başlayan, hastanın test için hazırlanması, biyolojik numunelerin toplanması, taşınması, nakliyesi, depolanması ve hazırlanması (yani analitik öncesi aşama olarak adlandırılır), numune analizi (yani analitik aşama olarak adlandırılır), test doğrulama, yorumlama ve raporlamanın yanı sıra test sonuçlarının yönlendirdiği klinik kararlar (yani analitik sonrası aşama olarak adlandırılır) ile devam eden bir “döngü” olarak görülebilir. Diğer birçok insan faaliyetinde olduğu gibi, toplam test süreci de hatalara karşı savunmasızdır. Geçtiğimiz on yıllar boyunca elde edilen güvenilir bilimsel kanıtlar, laboratuvar tıbbındaki genel hata sıklığının yaklaşık %0,3 olduğunu, dolayısıyla ekografi (yani %0,8), radyoloji (yani %4,0) ve patoloji (yani %5,0) gibi diğer tıbbi tanı disiplinlerinden çok daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. (Lippi and Plebani, 2018) Bu rakamlar bizi laboratuvar tıbbının diğer tanı disiplinlerine göre çok daha güvenli olduğu sonucuna götürse de, daha da güvenli bir hale gelmesi için sürekli iyileştirme yapılması gerekecektir. Güvenilir istatistikler, laboratuvar tıbbındaki hataların büyük çoğunluğunun toplam test sürecinin analitik olmayan aşamalarında, özellikle de preanalitik aşamada meydana geldiğini tartışmasız bir şekilde kanıtlamaktadır. Genel olarak, preanalitik hataların sıklığı tüm laboratuvar hatalarının %60 ila 70’ini oluşturmaktadır, dolayısıyla analitik (yani tüm hataların %15’i) ve postanalitik aşamalarda (yani tüm hataların %20’si) meydana gelen hatalardan

sırasıyla yaklaşık dört kat ve üç kat daha yüksektir. (Lippi, Mattiuzzi and Bovo, 2018). Daha önce tanımlandığı gibi, preanalitik aşama, çoğunlukla laboratuvar ortamının dışında gerçekleştirilen ve hala manuel olarak yoğun bir dizi faaliyeti kapsamaktadır. Bu kanıtlar bizi preanalitik hataların laboratuvar uzmanlarının sorumluluğu ve kontrolü dışında olduğu sonucuna götürse de, klinik laboratuvar hataların sistematik olarak izlenmesi, preanalitik faz kalite göstergelerinin geliştirilmesi ve sağlık personelinin preanalitik fazdaki en iyi uygulama(lar) konusunda eğitilmesi yoluyla preanalitik fazın kırılganlığının azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır (ERDEM, KESKİN and Recai, 2022)



Şekil 1. Laboratuvar hatalarının türleri ve sıklığı



Şekil 2. Laboratuvarda analitik hatalar ve sınıflandırılması

2. NUMUNE ÖRNEK TİPİNE GÖRE DEĞERLENDİRME

Güvenilir kanıtlar, preanalitik hataların büyük çoğunluğunun biyolojik numunelerin toplanması ve yönetimi için kullanılan uygunsuz prosedürlere atfedilebileceğini göstermektedir. Genel olarak, test için uygun olmayan numunelerin toplanması (uygun olmayan numune hacmi veya kalitesi nedeniyle) tüm laboratuvar hatalarının açık ara en sık görülen kaynağıdır (yani yaklaşık %80-90) (Hammerling, 2012). Daha spesifik olarak, bilimsel literatürün kapsamlı bir incelemesi, hemolizli numunelerin klinik laboratuvarlarda numune uygunsuzluğunun en sık nedeni olduğu (%40-70), bunu yetersiz veya uygunsuz numune hacmi (%10-20), yanlış kapta toplanan biyolojik numuneler (%5-15) ve aşırı pıhtılaşmanın (%5-10) izlediği sonucuna varılmıştır. Bozulmuş numune kalitesinin daha az sıklıkta görülme nedenleri (yani toplamda yaklaşık %3) arasında infüzyon sıvıları (çoğunlukla salin veya glikoz solüsyonları) ile kontaminasyon, kan tüpü katkı maddelerinin çapraz kontaminasyonu, uygun olmayan numune saklama koşulları veya tekrarlanan dondurma-çözme döngüleri yer almaktadır. (Keskin and Acı, 2022)

3. HEMOLİZLİ NUMUNE

Hemoliz, geleneksel olarak kan hücrelerinde genel bir hasar süreci olarak tanımlanır ve genellikle serum veya plazmada artan hücresiz hemoglobin konsantrasyonlarının varlığıyla yansıtılır (ERDEM, KESKİN and Recai, no date). Hemoliz, in vitro ortamda kırmızı kan hücrelerinin (RBC'ler) parçalanmasına yol açan biyolojik koşullara (yani intravasküler hemoliz) veya numune toplama ve işleme sırasında ortaya çıkan biyolojik olmayan nedenlere (yani sahte hemoliz) atfedilebilir. Bunların en sık görülenleri travmatik ven ponksiyonları, uygun olmayan cihazlarla numune toplama (örn. kalıcı kateterler veya çok küçük iğneler), uygun olmayan numune yönetimi (örn. alındıktan sonra kan numunelerinin kuvvetli bir şekilde karıştırılması veya çalkalanması), uygun olmayan saklama koşulları (numunenin dondurulması, uygun olmayan koşullar altında

uzun mesafeli taşıma), santrifüjlemeden sonra numunenin tekrar döndürülmesi ve benzeri durumlar, sahte hemolizin tek başına toplam test süreci boyunca karşılaşılan tüm potansiyel sorunların %40'ını temsil etmesinin yanı sıra (Şekil 1), serum veya plazmada artmış hücresiz hemoglobin konsantrasyonlarının bulunması, tanı testlerini potansiyel olarak güvenilmez hale getirecek bir dizi biyolojik veya analitik soruna neden olur. Kısaca, “normal” hücresiz hemoglobin konsantrasyonu genellikle serumda sırasıyla 0,22 ila 0,25 g/L ve plazmada 0,10 ila 0,13 g/L arasındadır [18]. Hücresiz hemoglobin değerleri 0,3 g/L bundan böyle az miktarda intravasküler veya sahte hemolizi yansıtacak olsa da, çoğu tahlil için klinik veya analitik olarak anlamlı hemoliz eşiği genellikle (fikir birliği ile) 0,5 g/L olarak belirlenmiştir (Lippi *et al.*, 2018). Tanısal numunelerde bu değer aşıldığında, bir dizi biyolojik veya analitik sorun tanısal testi tehlikeye atabilir. En sık rastlanan parazit kaynakları (i) hücre bileşenlerinin numuneye salınması ve bunun sonucunda kanda hücrelerdekinden daha az bulunan bazı analitlerin sahte bir şekilde artmasına yol açması (örn. potasyum, laktat dehidrojenaz), (ii) bazı analitik tekniklerle parazit yapan hücre içi bileşiklerin salınması yoluyla kimyasal parazit (örn. kreatin kinaz değerlendirmesi ile adenilat siklaz), (iii) özellikle 415, 540 ve 570 nm dalga boylarında spektrofotometrik girişim; (iv) daha sonra biyolojik yolları aktive veya inhibe edebilen biyolojik olarak aktif maddeler (örneğin, birincil ve ikincil hemostazı engelleyen fosfolipidler ve diğer protrombotik bileşikler), (v) kanda hücre içine göre daha bol bulunan bazı analitlerin seyreltilmesi (Simundic, Nikolac and Guder, 2018). Bu çok sayıda ve çok yönlü etkileşim mekanizmaları, hemolizli numunelerin önlenmesi ve yönetimi için acilen güvenilir stratejiler gerektirmektedir. Yakın zamanda, Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (EFLM) Preanalitik Faz Çalışma Grubu (WG-PRE), hemolizli numunelerde üretilen test sonuçlarının yönetimi için pratik fikir birliği önerileri yayınlamıştır. Bu tavsiyeler temel olarak hemolizli numunelerin tanımlanması ve hemoliz derecesinin hemoliz indeksi (H-indeksi) ile derecelendirilmesi için standartlaştırılmış bir yaklaşımın kullanılmasını ve test sonuçlarının ele alınmasına yönelik pratik bir stratejiyi içermektedir; bu strateji, yanlışlık referans değişim değerinden (RCV) düşük olduğunda test sonuçlarının eşlik eden bir yorumla birlikte yayınlanmasını veya önceden belirlenebilir yanlışlığın RCV'yi aşacağı durumlarda hemolizli numunelerde üretilen tüm verilerin bastırılmasını kapsamaktadır (Lippi *et al.*, 2018) (von Meyer *et al.*, 2018). Son olarak, hemoliz açısından hassas testlerin test sonuçlarını ayarlamayı amaçlayan formüllerin kullanılması, bu denklemler te-

melde hatalı ve yüksek oranda cihaza ve yonteme bağlı olduğundan şu anda önerilmemektedir. Daha önce tartışıldığı gibi, H-indeksinin kullanımı hemolizli numunelerin uygun yonetimi için bir dayanak noktasıdır. Bu ölçüm, hala yeterince yaygınlaşmamış olmasına rağmen , serum veya plazmanın belirli dalga boylarında hızlı, neredeyse ucuz ve güvenilir bir fotometrik değerlendirmesine dayanmaktadır ve (belirli denklemler aracılığıyla) hücresiz hemoglobinin potansiyel konsantrasyonunu tahmin etmeyi amaçlamaktadır(Nikolac Gabaj *et al.*, 2018). H-indeksinin yaygın kullanımı, test sonuçlarının yonetilmesi için standartlaştırılmış stratejilerin benimsenmesiyle birlikte, bundan böyle tüm test süreci boyunca daha yüksek bir kalite, güvenlik ve tekrarlanabilirlik derecesine ulaşılmasını sağlayacaktır.

4. YETERSİZ VEYA UYGUN OLMAYAN NUMUNE TÜRÜ

Laboratuvar testlerine bağlı kan kaybının (yani iyatrojenik kan kaybının) hasta sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturma ihtimali düşük olsa da, sık kan alımı yapılan deneklerde kan hacminin korunması, özellikle anemik denekler ve yenidoğanlar için klinik uygulamada sıkça endişe duyulan bir konudur (McPherson, 2001). Ayrıca, venöz erişimi zayıf veya küçük damarları olan hastalarda kan alınması, toplama tüpüne yetersiz hacimde kan alınmasına da yol açabilir (Nikolac *et al.*, 2013). Test için yetersiz kan hacmi sorunu tipik olarak iki kategoriye ayrılabilir; burada eksik kan miktarı mutlak veya göreceli olabilir. Boş kan tüplerinin alınması gibi paradigmatik bir örneği de kapsayan ilk durumda, mevcut numune miktarı yetersiz olduğu için laboratuvar talep edilen testlerin hiçbirini veya tamamını gerçekteştiremez. Modern laboratuvar enstrümantasyonu çok az miktarda kan, serum veya plazma kullansa da (yani test başına tipik olarak 2 ila 20 L arasında), numunelerin otomatik olarak işlenmesi için minimum hacim gereklidir.(Keskin *et al.*, 2021) Anlaşılacağı üzere, laboratuvar personeli az miktarda kan aldığında, klinisyenlerle iletişime geçmek ve mevcut hacimde yapılması gereken en önemli testlerin hangileri olduğunu sormak ve/veya başka bir numune istemek dışında yapılabilecek pek bir şey yoktur (Wisser *et al.*, 2003). Kan tüpünün kısmen eksik doldurulduğu ancak toplam kan miktarının istenen tüm tanısal testleri yapmak için hala yeterli olduğu tüm durumları kapsayan ikinci durumda, sorun genellikle daha karmaşık ve klinik olarak

zorlayıcıdır. Serum kan tüplerinde veya lityum-heparin, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ve prokoagülan bileşikler (örn. trombin) gibi katkı maddeleri içeren tüplerde %75'e varan eksik dolunun çok nadiren olabileceği sonucuna varmak makul görünse de trombin), çok nadiren klinik olarak anlamlı bir yanlılık oluşturabilir ve sadece çok sınırlı sayıda analit için antikoagülan konsantrasyonu (yani 0.105-0.109 mol/L tamponlanmış sodyum sitrat) ve kan hacminin katı gereklilikleri karşılaması gerektiğinden, koagülasyon testi için minimum numune hacmi açıkça tanımlanmıştır (Adcock, Kressin and Marlar, 1998). Bu nedenle, son deneysel çalışmalar, kan tüpleri nominal hacimlerinin %90'ından daha az miktarda alındığında hemostaz testlerinin test sonuçlarında klinik olarak önemli bir yanlılığın gözlemlenebileceğini göstermiştir. Eksik doldurulmuş kan tüplerini (yani %10 eksik doldurulmuş) reddetme gerekliliği bazı hemostaz testleri (yani aktive parsiyel tromboplastin zamanı [APTT] ve pıhtılaşma faktörleri testi) için daha katı iken, protrombin zamanı (PT) ve fibrinojen (Clauss) testi genel olarak %30 eksik doldurmaya kadar daha az yanlı görünmektedir. Kan tüpünün az doldurulmasının pıhtılaşma testleri üzerindeki etkisi temel olarak, boşaltılmış toplama tüplerinde kan ve sodyum sitrat arasında sabit bir oran (yani 1:9) belirlenmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, tüpte önceden tanımlanmış nihai sodyum sitrat konsantrasyonunun venöz kanda bulunan mevcut tüm iyonize kalsiyum miktarını (Ca^{2+}) tutması ve böylece hemostaz testi amacıyla fizyolojik Ca^{2+} konsantrasyonunun geri kazanılması gerekene kadar kanı geçici olarak inkoagüle edilebilir hale getirmesi beklenir (yani plazma "yeniden kalsifikasyonu" olarak bilinen bir süreç) (Lippi *et al.*, 2017). Sitrat ve Ca^{2+} arasında bir dengesizlik meydana geldiğinde, ki bu çoğunlukla kan tüplerinin yetersiz doldurulmasından kaynaklanır, bu son durum plazmanın yeniden kireçlenmesi üzerine Ca^{2+} 'nin sitrat aracılı aşırı sekestrasyonuna yol açacak, böylece hemostaz testinin test sonuçları bozulabilecektir (yani aşırı derecede uzayabilecektir). Bu nedenle, laboratuvar talep edilen hemostaz testlerinin türlerini kolayca belirleyemediğinde, nominal hacimlerinin %90'ından daha az doldurulmuş koagülasyon kan tüpleri reddedilmeli ve aksi takdirde test sonuçları desteklenmelidir.

5. YANLIŞ NUMUNE TÜPÜ

Laboratuvar testleri, farklı test türlerine göre genellikle farklı olan belirli biyolojik matrislerin analizini kapsar. Örneğin, hematolojik testler geri döndürülemez şekilde antikoagüle edilmiş numuneler gerektirir

EDTA ile hemostaz testlerinin sodyum sitrat ile geri dönüşümlü olarak antikoagüle edilmiş numunelerde yapılması gerekirken, klinik kimya ve immüno-kimya sadece serumda veya lityum-heparin ile antikoagüle edilmiş numunelerde yapılabilir. Farklı biyolojik matris türlerinin ve ilgili laboratuvar testlerinin bir özeti aşağıda tablo 1’de gösterilmiştir [38]. (Simundic *et al.*, 2015)

Kan alma tüpleri farklı olsa da farklı üreticiler arasında bir test için uygun numune, geleneksel olarak kan tüpleri için farklı renklerin benimsenmesiyle kolaylaştırılır. Görsel olarak tanınmasını kolaylaştırmayı amaçlayan kapaklar flebotomistler tarafından farklı kan tüplerine alınmaktadır (Tablo 1). Dolayısıyla, laboratuvar testlerinin doğru sonuç vermesi için doğru tüpe kan alınması gerekecektir. Anlaşılacağı üzere, EDTA antikoagüle edilmiş numunelerde (kan pıhtılaşması geri döndürülemez şekilde inhibe edilecektir) veya serumda (numune geri döndürülemez şekilde pıhtılaşmıştır) hemostaz testi mümkün olmayacaktır, Serumda hematolojik testler mümkün olmazken (tüm kan hücreleri pıhtı içinde hapsolacaktır) ve lityum-heparin antikoagüle numuneler kesinlikle tavsiye edilmezken (heparin kan yayma boyamasına müdahale eder ve heparin aracılı kan pıhtılaşması inhibisyonu EDTA kullanımı kadar etkili değildir). Kalite testi bundan böyle doğru bir biyolojik numune matrisi almayı gerektireceğinden, yanlış tüplere alınan kan numunelerinin reddedilmesi rutin laboratuvar uygulamalarında nispeten sık görülen bir durumdur (yani tüm uygunsuzlukların ~%8’i) ve bu durum genellikle numunenin reddedilmesine, testlerin baskılanmasına ve kanın yeniden toplanması ihtiyacına yol açar. Genel olarak, açıkça da tartışıldığı gibi takip eden paragrafta, yanlış alınan numuneler kap reddedilmelidir. Bunun tek istisnası serum ve lityum-heparin plazmasının değiştirilmesidir (aşağıdaki koşullarda) tahlillerin her iki biyolojik türde de kullanım için onaylanmış olması matris) ve bazı analitlerin değerlerinin bu iki matrikste biraz farklı olabilir (örneğin potasyum serumda plazmaya göre biraz daha yüksektir)(Asirvatham, Moses and Bjornson, 2013)

Tablo 1. Kan tüpleri, renk kapağı (Uluslararası Standart ISO 6710'a göre), katkı maddesi ve ilgili laboratuvar testleri

Kan alım hacmi	Renk kodu	İçerdiği Antikoagülan	Kullanım alanları
1,8 ml 2,7 ml 4,5 ml	AÇIK MAVİ	Sodyum sitrat	Koagülasyon çalışmaları için
1,6 ml 1,8 ml 2,4 ml 5 ml	SİYAH	Sodyum sitrat	Sedimentasyon çalışmaları için
2 ml 4 ml 6 ml 10 ml	KIRMIZI	Katkısız / düz tüp (antikoagülan madde içermeyen)	Serum çalışmaları için
2,5 ml 3,5 ml 5 ml 8,5 ml	SARI	Jelli tüp	Serum çalışmaları için
3 ml 4 ml 6 ml 8 ml	YEŞİL	Heparin	Plazma çalışmaları için
2 ml 3 ml 4 ml 6 ml	MOR	EDTA	Hematolojik çalışmalar için
4 ml 6 ml	PEMBE	EDTA	Cross Match çalışmaları için
2 ml 4 ml	GRİ	Florür oksalat Florür EDTA	Glukoz çalışmaları için
6 ml	LACİVERT	Katkısız/düz tüp (antikoagülan madde içermeyen)	Eser Elemet çalışmaları için



6. PIHTILAŞMA TESTLERİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kan pıhtılaşması geleneksel olarak birincil ve ikincil hemostazın aktivasyonuna yol açan, kan hücreleri ve pıhtılaşma faktörlerinden oluşan stabil bir kan pıhtısının oluşumuyla sonuçlanan bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, farklı laboratuvar testleri tipik olarak farklı biyolojik matrislerin kullanılmasını gerektirir. Dolayısıyla toplamatüpünde kanın pıhtılaşması serum tüplerinde normal bir süreçtir ve özel pıhtı aktivatörleri kullanılarak dağıtılabilir (Dimeski *et al.*, 2017). Ancak diğer durumlarda, kan alma tüpü içinde kısmi veya tam pıhtılaşma son derece tavsiye edilmez, çünkü küçük pıhtıların varlığı bile laboratuvar testleriyle etkileşime girerek test performansını olanaksız hale getirecek veya sonuçları hatalı kılacaktır. Bu özellikle hematolojik ve pıhtılaşma testleri için önemlidir, çünkü korpüsküler elementler (özellikle trombositler) pıhtı içinde hapsoldüğünde ve pıhtılaşma faktörleri pıhtılaşma süreci sırasında tüketildiğinde kan hücresi sayımları güvenilir olmaz. Analizör arızaları, numunelerin kısmen veya tamamen pıhtılaşmasının diğer olası yan etkileridir, çünkü fibrin iplikleri veya organi-

ze pıhtılar laboratuvar analizörleri tarafından aspire edilebilir, böylece problemler tıkanabilir ve cihaz arızalarına yol açabilir. Bu nedenle, hematolojik veya hemostaz testleri için laboratuvara gönderilen numunelerde fibrin iplikçikleri veya pıhtılar tespit edildiğinde (laboratuvar personeli tarafından görsel olarak veya laboratuvar analizörleri tarafından işaretler oluşturularak), numuneler derhal reddedilmeli veya test sonuçları bastırılmalıdır. Analizör tarafından pıhtı aspirasyonunun önceden engellenemesi koşuluyla, lityum-heparin numunelerinin kısmi pıhtılaşması, fibrinojen ölçümü dışında test sonuçlarını önemli ölçüde bozmadığı için kabul edilebilir. (Bowen and Remaley, 2014)

Tablo 2. Uygun olmayan numunelerin yönetimi için kısa tavsiyeler listesi.

Hemolizli numuneler

- Hemoliz indeksi aracılığıyla numune kalitesinin sistematik olarak izlenmesi (veya hemoliz indeksinin mevcut olmadığı durumlarda görsel inceleme)
- Hemolizin nedenini belirleyin (yani intravasküler ve sahte hemoliz arasında ayırım yapın)
- Sapma referans değişim değerinden (RCV) düşük olduğunda test sonuçlarını eşlik eden bir yorumla birlikte yayınlayın veya sapma RCV'yi aştığında verileri bastırın
- Gerekli laboratuvar testlerini yapmak için hacim yetersiz olduğunda kan örneğinin yeniden alınmasını isteyin
- Nominal hacimlerinin % 90'ından daha az doldurulmuş tüm pıhtılaşma kan tüplerini reddedin ve talep edilen test türleri belirlenemediğinde test sonuçlarını bastırın
- İstisnai durumlarda (örn. acil koşullar), protrombin zamanı ve fibrinojen tahlili, nominal hacimlerinin % 70'ine kadar doldurulmuş kan pıhtılaşma tüplerinde analiz edilebilir
- Yanlış kapta alınan numuneler reddedilmeli ve test bastırılmalıdır
- Serum ve lityum-heparin plazması, tahlillerin her iki biyolojik matrisi üzerinde kullanım için onaylanmış olması ve karar eşiklerinin örtüşmesi koşuluyla birbirinin yerine kullanılabilir
- Fibrin iplikçikleri veya pıhtılar tanımlanabildiğinde hematolojik veya hemostaz testi için gönderilen tüm kan örneklerini reddedin
- Otomatik analizler için kullanmadan önce serum veya plazma örneklerinden fibrin iplikçiklerini veya pıhtıları çıkarın

SONUÇ

Kan numunesi kalitesi, toplam test sürecinin kalitesi için bir dayanak noktası olmaya devam etmektedir, çünkü uygun olmayan numunelerin alınması tanısal gecikme, atlanmış veya yanlış tanımlarla ilişkilendirilebilir ve ayrıca hastane ve laboratuvar bütçeleri üzerinde önemli birekonomik yük oluşturur. Laboratuvar diyagnostiklerinin öngörülebilir evrimine göre, giderek daha büyük tesis ağlarının oluşturulmasına bağlı olarak (yani “hub-and-spoke” paradigması), diyagnostik kan örneklerinin kalitesini izleme çabalarının güçlendirilmesi daha da önemli hale gelecektir. Ayrıca, uygun olmayan numunelerin ve ilgili kalite göstergelerinin yönetilmesi için bir dizi standartlaştırılmış ve evrensel olarak kabul edilmiş politikanın benimsenmesinin, laboratuvar teşhislerinde toplam kaliteyi güçlendirmek için giderek daha zorlayıcı hale geleceğine inanıyoruz (Tablo 2).(Sciacovelli *et al.*, 2017)

KAYNAKÇA

- Adcock, D.M., Kressin, D.C. and Marlar, R.A. (1998) ‘Minimum specimen volume requirements for routine coagulation testing: dependence on citrate concentration’, *American journal of clinical pathology*, 109(5), pp. 595–599.
- Asirvatham, J.R., Moses, V. and Bjornson, L. (2013) ‘Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician’, *North American journal of medical sciences*, 5(4), p. 255.
- Bowen, R.A.R. and Remaley, A.T. (2014) ‘Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays’, *Biochemia medica*, 24(1), pp. 31–44.
- Dimeski, G. *et al.* (2017) ‘Evaluation of the Greiner bio-one serum separator BCA fast clot tube’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(8), pp. 1135–1141.
- ERDEM, M., KESKİN, A. and Recai, A.C.İ. (2022) ‘BİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ BİYOKİMYA LABORATUVARINDA NUMUNE RED ORANLARININ ANALİZİ’, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*,

- 10(1), pp. 326–334.
- Hammerling, J.A. (2012) ‘A review of medical errors in laboratory diagnostics and where we are today’, *Laboratory medicine*, 43(2), pp. 41–44.
- Keskin, A. *et al.* (2021) ‘Evaluation of rejection rates and reasons among specimens taken from different hospital units’, *Medical Laboratory Journal*, 15(6), pp. 38–43.
- Keskin, A. and Aci, R. (2022) ‘Pre-analytical rejection rates of clinical samples based on patients’ health status’, *Baghdad Journal of Biochemistry and Applied Biological Sciences*, 3(01), pp. 29–39.
- Lippi, G. *et al.* (2017) ‘Impact of experimental hypercalcemia on routine haemostasis testing’, *Plos one*, 12(3), p. e0175094.
- Lippi, G. *et al.* (2018) ‘Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(5), pp. 718–727.
- Lippi, G., Mattiuzzi, C. and Bovo, C. (2018) ‘Are we getting better at the preanalytical phase or just better at measuring it’, *J Lab Precis Med*, 3(11).
- Lippi, G. and Plebani, M. (2018) ‘A six-sigma approach for comparing diagnostic errors in healthcare—where does laboratory medicine stand?’, *Annals of translational medicine*, 6(10).
- McPherson, R.A. (2001) ‘Blood sample volumes: emerging trends in clinical practice and laboratory medicine.’, *Clinical Leadership & Management Review: the Journal of CLMA*, 15(1), pp. 3–10.
- von Meyer, A. *et al.* (2018) ‘Call for more transparency in manufacturers declarations on serum indices: On behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)’, *Clinica Chimica Acta*, 484, pp. 328–332.
- Nikolac Gabaj, N. *et al.* (2018) ‘Precision, accuracy, cross reactivity and comparability of serum indices measurement on Abbott Architect c8000, Beckman Coulter AU5800 and Roche Cobas 6000 c501 clinical chemistry analyzers’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(5), pp. 776–788.
- Nikolac, N. *et al.* (2013) ‘Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling’, *Biochimica Medica*, 23(3), pp. 242–254.
- Plebani, M. and Lippi, G. (2011) ‘Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing’, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49(7), pp. 1131–1133.

- Sciacovelli, L. *et al.* (2017) ‘Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group “Laboratory Error and Patient Safety” and EFLM Task and Finish Group “Performance specifications for the extra-analytic’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(10), pp. 1478–1488.
- Simundic, A.-M. *et al.* (2015) ‘Colour coding for blood collection tube closures—a call for harmonisation’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(3), pp. 371–376.
- Simundic, A.M., Nikolac, N. and Guder, W. (2018) ‘Preanalytical variation and pre-examination processes’, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 6th ed. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier*, pp. 81–120.
- Wisser, D. *et al.* (2003) ‘Blood loss from laboratory tests’, *Clinical chemistry*, 49(10), pp. 1651–1655.

14. BÖLÜM

ANESTEZİDE İLAÇ GELİŞTİRME: TARİHSEL VE ÇAĞDAŞ YAKLAŞIMLAR

Dr. Semin TURHAN

*Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği*

smnondr@hotmail.com

ORCID NO: 0000-0002-1014-1179

DOI: [https://doi.org/ 10.5281/zenodo.8332870](https://doi.org/10.5281/zenodo.8332870)

GİRİŞ

Anestezi, tıbbi pratiğin temel bir yönünü oluşturur; genellikle tıbbi işlemler veya cerrahilerin gerçekleştirilmesi amacıyla hastada geçici bir bilinçsizlik ve ağrı hissini kasıtlı olarak ortadan kaldırılması anlamına gelir. Bu derin tıbbi müdahale, karmaşık ve detaylı işlemlerin bireyleri dayanılmaz acı veya sıkıntıya maruz bırakmadan gerçekleştirilmesine imkân vererek cerrahi ve hasta bakım alanını kökten değiştirmiştir.

1. ANESTEZİ NEDİR?

Anestezi, farmakolojik ajanlar, izleme ekipmanları ve tıbbi uzmanlığın titiz bir dengesi içerdiği bir süreçtir. Bu, ağrı kesme, hafıza kaybı, kasların gevşemesi ve otonom tepkilerin kontrolünü içeren çeşitli unsurları kapsar. Bu durumlar sağlanarak, anestezi sadece hastaların konforunu sağlamakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi müdahaleler sırasında kontrol edilen ve sessiz bir ortam sağlayarak sağlık profesyonellerinin çalışmasını da kolaylaştırır.

1.1. Anesteziğin Tarihi ve Evrimi

Anesteziğin tarihsel seyri, hem bilimsel yenilik hem de insan merhametiyle dolu etkileyici bir yolculuktur. Etkili anestezi ajanlarının keşfinden önce, ameliyatlar genellikle hastaların dayanılmaz ağrılarla ve büyük psikolojik travmalarla karşılaştığı koşullarda gerçekleştiriliyordu. Ancak 19. yüzyıl, modern anesteziğin temellerini atan dönüştürme niteliğindeki atılımlara tanıklık etti (Robinson ve Toledo, 2012).

1846 yılı, Dr. William T.G. Morton tarafından bir ameliyat sırasında eterin uygulanmasıyla hastanın bilincini kaybetmesini ve ağrısız bir hale gelmesini sağlayan dönüm noktası bir anı olarak kaydedildi (Whalen ve ark, 2005). Bu kilometre taşı, yaygın olarak kullanılan diğer bir anestezi ajanı olan kloroformun tanıtımını takip etti. Bu keşifler, cerrahi devrimleştirerek cerrahların önceki ağrı ve rahatsızlık nedeniyle imkansız olarak kabul edilen karmaşık operasyonları gerçekleştirmelerine olanak sağladı.

Zaman içinde, çeşitli genel ve lokal anestezi ajanlarının geliştirilmesi, anestezi uygulamasını geliştirdi, hasta güvenliğini artırdı ve tıbbi prosedürlerin kapsamını genişletti. Günümüzde, anestezi uzmanları ve anestezi uzmanları, hastaların ve prosedürlerin özel ihtiyaçlarına uygun olarak tasarlanmış çeşitli gelişmiş ilaçlar ve tekniklerden yararlanmaktadır.

Bu bölümde, anesteziğin zengin tarihini ve evrimini inceleyerek, arkaik yöntemlerden çağdaş tıpta uygulanan sofistike ve hasta odaklı yaklaşımlara dönüşümü keşfedeceğiz. Anestezi ajanlarının ilk basit başlangıçlarından günümüzün son teknoloji formülasyonlarına kadar olan yolculuğu izleyerek, insan acısını hafifleten ve tıp biliminin sınırlarını ilerleten bilimsel ilerlemenin derin bir takdirini elde ediyoruz.

2. GEÇMİŞİN ANESTEZİK AJANLARI

2.1. Eter: İlk Anestezi ajanı

Renksiz ve oldukça uçucu bir sıvı olan eter, anestezi ajanları arasında öncül olarak ayrıcalığa sahiptir. 1846 yılında Dr. William T.G. Morton, cerrahi bir işlem sırasında eteri uygulayarak ağrısız ameliyatların yeni bir dönemini baş-

latmıştır (Whalen ve ark, 2005). Eterin bilinç kaybını ve ağrıya duyarsızlığı indükleyen derin etkisi, tıbbi topluluk içinde hızla tanınmıştır. Ancak eterin yanıcı olması, keskin kokusu ve solunum yollarında tahrişe neden olma potansiyeli, alternatiflerin geliştirilmesinin önünü açan zorluklar olarak ortaya çıkmıştır.

2.2. Kloroform: Ether'in Halefi ve Popülaritesi

Kloroform, 19. yüzyılın ortalarında ether'e önemli bir halef olarak ortaya çıktı. Tatlı bir aromaya sahip olan kloroformun uygulanması, ether'e göre daha hoş olarak kabul ediliyordu, bu da hem hastalar hem de cerrahlar arasında tercih edilen bir seçenek haline gelmesini sağlıyordu. Ancak kloroformun kendine özgü riskleri vardı, bunlar arasında kalp ritim bozuklukları ve karaciğere potansiyel toksisite yer alıyordu. Popülerliğine rağmen, tıbbi topluluk, bu endişeler nedeniyle daha güvenli alternatiflere doğru kaymıştır.

2.3. Diğer Tarihsel Anestezi Ajanları

Anestezi ajanlarının tarih boyunca keşfi, ether ve kloroform ötesine uzandı. "Kahkaha gazı" olarak yaygın olarak bilinen azot oksit gibi maddeler, anestezik özellikleri için deneylerle incelendi. Azot oksidin kullanımı, 18. yüzyılın sonlarına kadar uzanır; önce eğlence amaçlı kullanıldı, ardından tıbbi potansiyeli tanındı. Ayrıca, etil klorür ve siklopropan, yanıcı özelliklerinden dolayı kısa süreliğine solunum yoluyla anestezi amaçlı kullanıldı.

Bu erken dönemde gerçekleşen anestezi indüklemeye girişimleri, tıbbi ilerlemede önemli kilometre taşlarını temsil ederek hastalara rahatlama sağladı ve alanda daha fazla araştırma ve geliştirmeye yol açtı. Geçmişteki ajanlar sınırlamaları ve riskleriyle gelmelerine rağmen, katkıları anestezinin evriminin yönünü şekillendirmede önemli bir rol oynadı.

3. MODERN ANESTHETIC AGENTS

3.1. General Anesthetics

Genel anestezikler, cerrahi müdahaleler sırasında kontrollü bir bilinçsizlik ve ağrı duyusunun kaybını indüklemekte temel bir rol oynar. Bu alt bölüm, hem inhalasyon hem de intravenöz genel anesteziklerin kapsamlı bir genel bakışını

sunar; dozajlarını, avantajlarını, potansiyel dezavantajlarını, ayrıca ilişkili yan etkilerini ve toksik dozlarını belirtir.

3.1.1. Inhalation Anesthetics

3.1.1.1. Isoflurane

İzofluran, hızlı indüksiyon ve iyileşme özellikleriyle geniş çapta tanınan etkili bir inhalasyon anestezi maddesidir, bu da çeşitli cerrahi işlemler için kullanımını çok yönlü hale getirir. Düzgün indüksiyon ve iyileşme süreçleri avantajlıdır; ancak hipotansiyon ve hava yolu tahrişine neden olma potansiyelini yönetmek için dikkatli olunmalıdır (TerRiet ve ark, 2000).

Dozaj: İndüksiyon için %1-2, Bakım için %0.5-1.5

Avantajlar: Düzgün indüksiyon ve iyileşme, çeşitli cerrahiler için uygun

Dezavantajlar: Hipotansiyon olasılığı, hava yolu tahrişi

Yan Etkiler: Bulantı, kusma, solunum depresyonu

Toksik Doz: %2.4'ün üzerindeki dozlar kalp ritim bozukluklarına ve artmış kafa içi basıncına yol açabilir.

3.1.1.2. Sevoflurane

Sevofluran'ın az miktarda keskin kokusu olmaması ve hızlı etkisi, özellikle pediatrik anestezi ve ayaktan cerrahiler için tercih edilen bir seçenek haline getirir. Avantajları arasında hızlı etki sona ermesi, pediatrik uygunluk ve minimal hava yolu tahrişi bulunur. Bununla birlikte, klinisyenlerin metabolizma sırasında böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyen bileşiklerin oluşma potansiyeline dikkat etmeleri gerekmektedir.

Dozaj: İndüksiyon için %2-4, Bakım için %1-3 (TerRiet ve ark, 2000).

Avantajlar: Hızlı etki sona ermesi, pediatrik hastalara uygun, minimal hava yolu tahrişi

Dezavantajlar: Metabolizma böbrek etkileri olan bileşik üretebilir

Yan Etkiler: Bulantı, kusma, karaciğer enzimlerinde geçici artış

Toksik Doz: %8'in üzerindeki dozlar nöbetlere ve hepatotoksisiteye yol açabilir.

3.1.1.3. Desflurane

Desfluran, hızlı indüksiyon ve iyileşme özellikleriyle, ayaktan cerrahilerde kullanım sağlar. Hızlı başlangıcı ve iyileşmesi avantajlıdır; ancak yüksek buhar basıncı özel buharlaştırıcıların kullanımını zorunlu kılar. Hava yolu tahrişi potansiyel bir endişedir.

Dozaj: İndüksiyon için %5-10, Bakım için %3-8

Avantajlar: Hızlı başlangıç ve iyileşme, ayaktan cerrahilere uygun

Dezavantajlar: Hava yolu tahrişi olasılığı

Yan Etkiler: Öksürük, larenjospazm, tükürük artışı

Toksik Doz: %18'in üzerindeki dozlar nöbetlere ve malign hipertermiye neden olabilir (TerRiet ve ark, 2000).

3.1.2. İntravenöz Anestezikler

3.1.2.1. Propofol

Propofol, geniş çapta kullanılan bir intravenöz anestezi olup hızlı etki başlangıcı, düzgün indüksiyon ve hızlı iyileşmeye sahiptir. Antiemetik özellikleri daha da cazibesini artırır; ancak potansiyel hipotansiyon, enjeksiyon ağrısı ve bakteriyel kontaminasyon riski konusunda dikkat gereklidir.

Dozaj: İndüksiyon için 1-2.5 mg/kg, Bakım için 100-200 µg/kg/dak

Avantajlar: Hızlı etki başlangıcı, düzgün indüksiyon ve iyileşme, antiemetik özellikler

Dezavantajlar: Hipotansiyon, enjeksiyon ağrısı, bakteriyel kontaminasyon riski

Yan Etkiler: Enjeksiyon ağrısı, hipotansiyon, geçici apne

Toksik Doz: Ölümcül doz değişir, genellikle 8 mg/kg'ın üzerindedir (Turner ve ark, 2005).

3.1.2.2. Thiopental

Thiopental'in hızlı etki başlangıcı ve indüksiyon uygunluğu popülerliğine katkıda bulunur. Bununla birlikte, potansiyel dezavantajlar solunum depresyonu,

uzun süreli iyileşme ve enjeksiyon ağrısını içerir.

Dozaj: İndüksiyon için 3-5 mg/kg

Avantajlar: Hızlı etki başlangıcı, indüksiyon için uygun, beyin koruması

Dezavantajlar: Solunum depresyonu, uzun süreli iyileşme, enjeksiyon ağrısı

Yan Etkiler: Solunum depresyonu, hipotansiyon, hıçkırık

Toksik Doz: Ölümcül doz değişir, genellikle 20 mg/kg'ın üzerindedir (Turner ve ark, 2005).

3.1.2.3. Etomidat

Etomidat, stabil olmayan hastalarda kullanılabilirliği nedeniyle indüksiyon için seçilir. Hemodinamik stabilitesi avantajlıdır, ancak potansiyel dezavantajlar adrenal baskı, miyoklonus ve geçici enjeksiyon ağrısını içerir.

Dozaj: İndüksiyon için 0.2-0.3 mg/kg

Avantajlar: Hemodinamik olarak stabil, riskli hastalar için uygun

Dezavantajlar: Adrenal baskı, miyoklonus, geçici enjeksiyon ağrısı

Yan Etkiler: Bulantı, kusma, enjeksiyon ağrısı

Toksik Doz: Ölümcül doz değişir, genellikle 20 mg/kg'ın üzerindedir (Turner ve ark, 2005).

3.2. Lokal ve Bölgesel Anestezikler

3.2.1. Yerel Anestezik Ajanlar

3.2.1.1. Lidokain

Lidokain'in hızlı etki başlangıcı ve orta süreli etkisi, çeşitli uygulamalar için çok yönlülük sağlar. Avantajları, bu özellikleri içerir, ancak potansiyel dezavantajlar sistematik toksisite riski ve alerjik reaksiyonları içerir.

Dozaj: Uygulamaya göre değişir

Avantajlar: Hızlı etki başlangıcı, orta süre

Dezavantajlar: Sistematik toksisite riski, alerjik reaksiyonlar

Yan Etkiler: Alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, kulak çınlaması

Toksik Doz: 4.5 mg/kg'ın üzerindeki dozlar nöbetlere ve kardiyovasküler çöküşe neden olabilir (Moller ve Covino,1990).

3.2.1.2. Bupivakain

Bupivakain'in uzatılmış süresi, uzun cerrahi işlemler ve ameliyat sonrası ağrı yönetimi için uygundur. Avantajlar uzun süreli rahatlamayı içerir, ancak riskler kardiyotoksisite ve yavaş etki başlangıcını içerir.

Dozaj: Uygulamaya göre değişir

Avantajlar: Uzun süre, uzun işlemler için uygun

Dezavantajlar: Kardiyotoksisite riski, yavaş etki başlangıcı

Yan Etkiler: Kardiyovasküler toksisite, SSS uyarılması, hipotansiyon

Toksik Doz: 2.5 mg/kg'ın üzerindeki dozlar kalp toksisitesine ve SSS bozukluklarına neden olabilir (Moller ve Covino,1990).

3.2.1.3. Ropivakain

Ropivakain, bupivakain gibi uzun süreli rahatlama ve düşük kardiyotoksisite riski sunar. Bununla birlikte, diğer ajanlara göre etki başlangıcı daha yavaş olabilir (Moller ve Covino,1990).

Dozaj: Uygulamaya göre değişir

Avantajlar: Uzun süre, azalmış kardiyotoksisite riski

Dezavantajlar: Diğer ajanlara göre daha yavaş etki başlangıcı

Yan Etkiler: SSS ve kardiyovasküler toksisite, hipotansiyon

Toksik Doz: 2.5 mg/kg'ın üzerindeki dozlar SSS toksisitesine ve kardiyovasküler etkilere yol açabilir.

3.3. Epidural ve Spinal Anestezik Ajanlar

Epidural ve spinal anestezik ajanlar çeşitli klinik bağlamlar için lokal ağrı kesici sağlar. Ağrı kesici sağlama etkinlikleri avantajlıdır, ancak potansiyel komplikasyonlar hipotansiyon ve toplam spinal blok olasılığı içerir.

Dozaj: Uygulamaya göre değişir

Avantajlar: Etkili ağrı kesici, değişen süreler

Dezavantajlar: Hipotansiyon, toplam spinal blok olasılığı

3.4. Sinir-Kas Blokerleri ve Ters Çevirici Ajanlar

3.4.1. Sinir-Kas Bloker Ajanları

3.4.1.1. Suksinilkolin

Suksinilkolin'in hızlı etki başlangıcı ve kısa süresi, belirli uygulamalar için uygun hale getirir. Avantajları hızlı rahatlamayı içerir, ancak riskler hiperkalemi, fasiyülasyonlar ve belirli durumlarda kontrendikasyonları kapsar (Vinik, 1999).

Dozaj: 0.5-1 mg/kg IV

Avantajlar: Hızlı etki başlangıcı, kısa süre

Dezavantajlar: Hiperkalemi riski, fasiyülasyonlar, bazı durumlarda kontrendikedir

Yan Etkiler: Bradikardi, miyalji, artmış göz içi basıncı

Toksik Doz: 2 mg/kg'ın üzerindeki dozlar kalp ritim bozukluklarına ve artmış kafa içi basıncına neden olabilir.

3.4.1.2. Atrakuryum

Atrakuryum'un orta süresi ve depolarize olmayan özelliği kullanımına katkı sağlar. Orta süre sunmasına rağmen, potansiyel dezavantajlar histamin salınımını ve metabolizmaya bağlı uzun etkileri içerir.

Dozaj: Uygulamaya göre değişir

Avantajlar: Orta süre, depolarize olmayan

Dezavantajlar: Histamin salınımı, metabolizmaya bağlı uzun etki

Yan Etkiler: Hipotansiyon, bronkospazm, döküntü

Toksik Doz: Değişir, genellikle yüksek dozlar uzun süreli sinir-kas blokajına neden olabilir (Vinik, 1999).

3.4.1.3. Rokuronyum

Rokuronyum'un hızlı etki başlangıcı ve kısa süresi belirli ihtiyaçlar için avantajlıdır. Ancak potansiyel bir dezavantaj histamin salınımı riskinde yatmaktadır.

Dozaj: Uygulamaya göre değişir
Avantajlar: Hızlı etki başlangıcı, kısa süre
Dezavantajlar: Histamin salınımı riski
Yan Etkiler: Taşikardi, bronkospazm, döküntü
Toksik Doz: 1.2 mg/kg'ın üzerindeki dozlar uzun süreli felç ve sinir-kas blo-
kajına neden olabilir (Vinik, 1999).

3.4.2. Ters Çevirici Ajanlar

3.4.2.1. Neostigmin

Neostigmin, depolarize olmayan blokajın neden olduğu kas felcini etkin bir şekilde tersine çevirir. Avantajları güvenilir bir tersine çevirme sağlar, ancak potansiyel dezavantajlar bradikardi riski ve antikolinergik eş zamanlı kullanım gerekliliğini içerir.

Dozaj: 0.04-0.07 mg/kg IV
Avantajlar: Depolarize olmayan blokajı tersine çevirir
Dezavantajlar: Bradikardi riski, antikolinergik eş zamanlı kullanım gerekliliği
Yan Etkiler: Bradikardi, aşırı salya akışı, karın krampları
Toksik Doz: Ölümcül doz değişir, genellikle 0.5 mg/kg'ın üzerindedir (Abad-Gurumeta ve ark, 2015).

3.4.2.2. Sugammadex

Sugammadex, hem steroid hem de non-steroid sinir-kas blokerlerinin hızlı ve tam tersine çevirici ajanı olarak hizmet eder. Etkili bir tersine çevirme sunmasına rağmen, maliyeti ve erişilebilirliği göz önünde bulundurulmalıdır (Abad-Gurumeta ve ark, 2015).

Dozaj: Blokaj derinliğine göre değişir
Avantajlar: Steroid ve non-steroid blokerlerin hızlı ve tam tersine çevirilmesi
Dezavantajlar: Maliyet, erişilebilirlik
Yan Etkiler: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, bulantı, kusma
Toksik Doz: Ölümcül doz değişir, genellikle 200 mg/kg'ın üzerindedir.
Modern anestezi ajanlarının benzersiz özelliklerinin, optimal dozajlarının,

avantajlarının ve potansiyel dezavantajlarının kapsamlı bir anlayışına sahip olmak, anestezi yönetiminde bilinçli karar verme, hasta bakımını optimize etme ve cerrahi prosedürler boyunca güvenliği sağlama açısından temel bir gerekliliktir.

4. ANEZTEZİK İLAÇ SEÇİMİ VE YÖNETİMİ

Anestezi, ilaç seçimi ve yönetiminin hastaların sonuçları üzerinde önemli etkisi olan karmaşık bir alandır. Bu bölüm, anestezi ilaç seçiminin, etkileşimlerin, doz ayarlamalarının ve güvenli ve etkili anestezi sunumu sağlamak için izlenmesi gereken takip prosedürlerinin inceliklerine girer.

4.1. Hasta Merkezli İlaç Seçimi

Anestezi ajanlarının seçimi, her hastanın benzersiz özellikleri, tıbbi geçmişi ve cerrahi işlemine göre özelleştirilmelidir. Yaş, temel sağlık koşulları, alerjiler ve ilaç rejimleri gibi faktörler, ajanların seçimini etkiler. Bu hasta merkezli yaklaşım güvenliği en üst düzeye çıkarır ve anestezi etkinliğini optimize eder.

4.2. Anestezi Ajanlarının Etkileşimleri ve Yan Etkileri

Anestezi ajanları birbiriyle ve hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşime girebilir, bu da olumsuz etkilere yol açabilir. Bu alt bölüm, ilaç etkileşimlerinin karmaşık ağına derinlemesine bakar ve detaylı ilaç geçmişi değerlendirmesinin önemini vurgular. Hem yaygın hem de nadir yan etkileri anlamak, anestezi sağlayıcılarını komplikasyonları etkili bir şekilde yönetmeye yetkin kılar.

4.3. Doz Ayarlamaları ve İzleme

Anestezi ajanlarının hassas dozajlaması, istenen anestezi seviyesine ulaşmak ve komplikasyon riskini en aza indirmek için kritiktir. Bu bölüm, doz ayarlamasının sanatına dalar ve hasta değişkenleri olan ağırlık, yaş ve genel sağlık durumu gibi faktörleri göz önünde bulundurur (Senagore ve ark,2017). Sürekli olarak vital işaretlerin, anestezinin derinliğinin ve potansiyel ilaç etkilerinin izlenmesi, gerçek zamanlı ayarlamalara olanak tanır ve hastanın güvenliğini ve konforunu sağlar.

5. BEKLENEN GELECEKTEKİ GELİŞMELER

Anestezi'nin dünyası, farmakoloji ve teknoloji'deki ilerlemelerle birlikte evrim geçirmeye devam ediyor. Bu bölüm, alanda ilerlemenin heyecan verici olasılıklarına inerken, yeni anestezi ajanlarının keşfi ve geliştirilmesi ile teknolojik yeniliklerin anestezi pratiği üzerindeki derin etkilerini ele alır (Deer ve ark, 2017).

5.1. Yeni Anestezi Ajanlarının Keşfi ve Geliştirilmesi

Daha güvenli, etkili ve hasta dostu anestezi ajanları için süregelen arayış, araştırma ve yenilikleri yönlendirir. Bu alt bölüm, anestezi ilaç geliştirmedeki güncel trendleri inceleyerek, yeni moleküllerden mevcut ilaçların anestezi amaçları için yeniden kullanımına kadar uzanır. Bu çabalar'daki zorluklar ve vaatler, anestezi'nin gelecekteki görünümünü şekillendirir.

5.2. Teknolojik İlerlemelerin Anesteziye Etkisi

Teknoloji, gelişmiş izleme sistemlerinden yenilikçi uygulama yöntemlerine kadar anestezi'nin pratiğini dönüştürüyor. Bu bölüm, yapay zeka, robot teknolojisi, sanal gerçeklik ve gelişmiş izleme araçlarının nasıl hasta bakımını artırdığını, ilaç yönetimini optimize ettiğini ve anestezi sunumunda eşsiz hassasiyeti sağladığını inceler.

5.3. Anesteziye Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar

Kişiselleştirilmiş tıp sağlık hizmetini devrimleştirdiği bir dönemde anestezi de istisna değildir. Bu bölüm, genetik profil oluşturma, biyobelirteçler ve hasta verileri analizinin, anestezi rejimlerini bireysel hasta ihtiyaçlarına uyarlamada nasıl katkı sağladığını tartışır. Hassas anestezi, olumsuz etkileri en aza indirir ve sonuçları artırır, hastaya özgü yaklaşımların potansiyelini sergiler (Smulders ve ark, 2022).

Anestezi dünyası ilerledikçe, ilaç seçimi, etkileşimler, dozaj ve beklenen gelecekteki gelişmelerin inceliklerini anlamak çok önemlidir. Bilgilendirilmiş ve uyumlu kalarak, anestezi sağlayıcıları çeşitli cerrahi işlemler geçiren hastalara en yüksek standartta bakım sunabilirler.

6. DENEYSEL ANESTEZİK AJANLARI KEŞFETMEK

Daha güvenli, etkili ve yenilikçi anestezi ajanlarının peşindeki çaba, ilginç bir deneysel araştırma alanına yol açmıştır. Bu bölüm, deneysel anestezi ilaçlarının dünyasına dalarak, bu sınırları belirleyen zorlukları, potansiyel çözümleri ve etik düşünceleri aydınlatır.

6.1. Deneysel Anestezi Ajanları Keşfetmek

Anestezi araştırmasının manzarası sürekli olarak evriliyor, bilim insanları ve klinisyenler anestezi sonuçlarını artırmak için yeni bileşikler ve yaklaşımlar keşfetmeye çalışıyorlar. Deneysel anestezi ajanları, keşif ve klinik uygulama arasında bir köprü oluştururken, anestezi farmakolojisinin geleceğine dair ipuçları sunar.

6.2. Zorluklar ve Fırsatlar

Deneysel anestezi ajanlarının geliştirilmesi zorluklarla doludur. Araştırmacılar, ilaç keşfi, optimizasyon ve güvenlik testi gibi karmaşık yolları aşmak zorundadır. Etkinlik ihtiyacını yan etkileri en aza indirerek dengelemek karmaşık bir bulmaca sunar. İnsan denekler üzerinde deney yapma etik düşünceleri, araştırmacıların hastaların güvenliğini ve refahını önceliklendirmesi gerektiğini vurgular.

Ancak zorluklarla birlikte büyük fırsatlar da gelir. Deneysel ajanlar, belirli yolları hedefleyerek anestezi pratiğini devrim yapabilir, hasta konforunu artırabilir ve yan etkileri azaltabilir. Yeni moleküllerin ve mekanizmaların keşfi, anestezinin sınırlarını yeniden tanımlama ve bakım standardını yükseltme şansı sunar (Singh ve Nath, 2022).

6.3. Mekanizmalar ve Hedeflerdeki İnovasyonlar

Deneysel anestezi ajanları genellikle sinir sistemi içindeki yeni mekanizmalar ve hedeflere odaklanır. GABA reseptör modulatorlarından iyon kanal düzenleyicilere kadar, bu ajanlar anestezi durumu üzerinde daha kesin bir kontrol

sağlamayı amaçlar. Belirli moleküler yolları odaklayarak, araştırmacılar daha iyi öngörülebilir, hızlı etki başlangıçlı ve daha düzgün bir iyileşme süreci olan ajanlar tasarlamayı umarlar.

6.4. Klinik Uygulama Yolculuğu

Laboratuvardan klinik pratiğe olan yolculuk titiz bir şekildedir. Deneysel anestezi ajanlar, güvenlik, etkinlik ve dozaj parametrelerini değerlendirmek için ön klinik çalışmalar ve I-III aşama denemelerine tabi tutulmalıdır. Araştırmacılar, düzenleyiciler ve klinisyenler arasındaki yakın işbirliği, deneysel ajanların klinik kullanım için gereken sıkı standartları karşılayacağından emin olmak için esastır (Bellini ve ark, 2022).

6.5. Etik Düşünceler

Deneysel anestezi ajanların test edilmesi, dikkatli düşünce gerektiren etik soruları gündeme getirir. Yenilikten kaynaklanan potansiyel faydaları insan deneklerin güvenliği ve refahıyla dengelemek önemlidir. Araştırmacılar, bireylerin haklarını korumak için kurulan etik kurallara, şeffaflığa ve bilgilendirilmiş onaya uymalıdır.

6.6. Geleceğin Vaadi

Deneysel anestezi ajanların takibi, tıp ve bilim topluluğunun hasta bakımını ilerletmeye olan kolektif taahhüdünü yansıtır. Yeni moleküller keşfedildikçe, mekanizmalar aydınlatıldıkça ve yollar keşfedildikçe, anestezinin geleceği, daha özelleştirilmiş, etkili ve hastaya dostu yaklaşımlar için umut vaat eder. Deneysel aşama boyunca yapılan yolculuk, dünya genelindeki hastalara en iyi anestezi deneyimini sunmaya olan bağlılığın bir kanıtıdır (Casella ve ark,2022).

SONUÇ

Anestezi alanı geliştikçe, anestezi ilaç gelişmelerinin sonuçları sadece ameliyathane içi uygulamalarla sınırlı kalmaz; aynı zamanda toplumu ve tıp pratiğini şekillendirir. Bu sonuç, bu gelişmelerin daha geniş etkilerini değer-

lendirirken, alandaki sürekli araştırmaların ve yeniliklerin alanı ileriye taşıyan unsurlarını vurgular.

Anestezi İlaç Gelişmelerinin Toplum ve Tıp Pratiği Üzerindeki Etkileri

Anestezi ilaçlarının gelişmeleri, hastaların sonuçlarını iyileştirerek cerrahi işlemleri geliştirmek ve sağlık hizmetlerinin genel kalitesine katkı sağlamak suretiyle toplum üzerinde derin etkilere sahiptir. Daha güvenli ve özelleştirilmiş anestezi rejimleri sağlama yeteneği, hastaların daha az ağrı, daha az komplikasyon ve daha hızlı iyileşme süreleri yaşamalarını sağlar. Ayrıca, ileri teknolojilerin ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların entegrasyonu, sağlık maliyetlerini azaltma ve hasta memnuniyetini artırma potansiyeline sahiptir. Anestezinin modern tıbbın kritik bir bileşeni olarak rolü, daha iyi cerrahi deneyimlere ve geliştirilmiş hasta bakımına katkısıyla vurgulanır.

Tıp pratiğinde, anestezi ilaçlarının gelişmeleri hasta bakımının paradigmasını değiştirdi. Anestezi sağlayıcıları artık cerrahi operasyon sırasında hastanın durumu üzerinde hassas kontrol sağlamak için daha geniş bir araç yelpazesine sahiptir. İlaç etkileşimlerinin, bireysel hasta özelliklerinin ve yenilikçi ilaç uygulama yöntemlerinin anlaşılması, anestezi uygulamasını daha sofistike ve özelleştirilmiş bir seviyeye taşımıştır. Bu ilerleme, tıp topluluğunun hasta güvenliği, konfor ve optimal sonuçları sağlama taahhüdünü yansıtır (Bajwa ve ark, 2023).

Anestezi Alanındaki Devam Eden Araştırmalar ve Yenilikler

Anestezinin geleceği, süregelen araştırmalar ve yenilikçi keşişlerle umut vaat eder. Araştırmacılar ve uygulayıcılar, yan etkileri en aza indirmek, öngörülebilirliği artırmak ve çeşitli hasta popülasyonlarına uyum sağlamak için anestezi ilaçları daha da geliştirmeye adanmışlardır. Yapay zeka ve gelişmiş izleme sistemleri gibi son teknolojilerin kullanılmasıyla anestezi yönetiminin inceliklerini geliştirme ve insan hatasını azaltma beklenmektedir (Bellini ve ark, 2022).

Yenilikler, aynı zamanda ağrı yönetimi tekniklerinde de incelenmektedir; bunlar ameliyathane dışında postoperatif iyileşme sürecini geliştirmeyi amaçlar. Genetik ve bireysel değişkenlik konusundaki anlayış derinleştikçe, anesteziye kişiselleştirilmiş yaklaşımlar muhtemelen daha yaygın hale gelecek, sonuçları ve hasta memnuniyetini optimize edecektir (Mohan ve ark, 2022).

Geleceğe baktığımızda, araştırmacılar, klinisyenler ve endüstri paydaşları-

nın sürekli işbirliği, anestezi alanını yeni yüksekliklere taşıyacaktır. Güvenliğe, hasta odaklı bakıma ve bilimsel keşfe olan taahhüdümüzle, anestezi ilaç gelişmelerinin sağlık ve tıp pratiği üzerinde dönüştürücü bir etkisi olmaya devam edecek, cerrahi işlemlere tabi tutulan hastalar için daha parlak ve konforlu bir geleceği garanti edecektir.

KAYNAKÇA

- Robinson, D. H., & Toledo, A. H. (2012). *Historical development of modern anesthesia. Journal of Investigative Surgery, 25(3), 141-149.*
- Whalen, F. X., Bacon, D. R., & Smith, H. M. (2005). *Inhaled anesthetics: an historical overview. Best practice & research Clinical anaesthesiology, 19(3), 323-330.*
- TerRiet, M. F., DeSouza, G. J. A., Jacobs, J. S., Young, D., Lewis, M. C., Herrington, C., & Gold, M. I. (2000). *Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane?. British journal of anaesthesia, 85(2), 305-307.*
- Turner, B. K., Wakim, J. H., Secret, J., & Zachary, R. (2005). *Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. AANA journal, 73(4), 297.*
- Moller, R., & Covino, B. G. (1990). *Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesthesiology, 72(2), 322-329.*
- Vinik, H. R. (1999). *Intraocular pressure changes during rapid sequence induction and intubation: a comparison of rocuronium, atracurium, and succinylcholine. Journal of clinical anesthesia, 11(2), 95-100.*
- Abad-Gurumeta, A., Ripollés-Melchor, J., Casans-Francés, R., Espinosa, A., Martínez-Hurtado, E., Fernández-Pérez, C., ... & Evidence Anaesthesia Review Group. (2015). *A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. Anaesthesia, 70(12), 1441-1445.*
- Senagore, A. J., Champagne, B. J., Dosokey, E., Brady, J., Steele, S. R., Reynolds, H. L., ... & Delaney, C. P. (2017). *Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: further benefits within an enhanced recovery protocol. The American Journal of Surgery, 213(3), 467-472.*
- Deer, T. R., Pope, J. E., Hayek, S. M., Bux, A., Buchser, E., Eldabe, S., ... & Mekhail, N. (2017). *The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 20(2), 96-132.*

- Smulders, P. S., van Zuylen, M. L., Hermanides, J., Hollmann, M. W., Ten Hoope, W., & Weber, N. C. (2022). *Investigating peripheral regional anesthesia using induced pluripotent stem cell technology: exploring novel terrain. Anesthesia and Analgesia, 135(3), 659.*
- Singh, M., & Nath, G. (2022). *Artificial intelligence and anesthesia: A narrative review. Saudi Journal of Anaesthesia, 16(1), 86.*
- Bellini, V., Carna, E. R., Russo, M., Di Vincenzo, F., Berghenti, M., Baciarello, M., & Bignami, E. (2022). *Artificial intelligence and anesthesia: a narrative review. Annals of Translational Medicine, 10(9).*
- Cascella, M., Perri, F., Ottaiano, A., Cuomo, A., Wirz, S., & Coluccia, S. (2022). *Trends in Research on Artificial Intelligence in Anesthesia: A VOSviewer-Based Bibliometric Analysis. Inteligencia Artificial, 25(70), 126-137.*
- Bajwa, S. J. S., Vinayagam, S., Shinde, S., Dalal, S., Vennel, J., & Nanda, S. (2023). *Recent advancements in total intravenous anaesthesia and anaesthetic pharmacology. Indian Journal of Anaesthesia, 67(1), 56.*
- Mohan, A. A., Krishna, P. H., Anish, N. R., & Rasheed, P. A. (2022). *A review on advances in the developments of electrochemical sensors for the detection of anesthetic drugs. Analytical Methods*