

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-III

International Studies in Health Sciences-III

Editörler:

Dr. Enes Karaman • Dr. Gülcan Yazıcı Özgün • Dr. Mehmet Emin Ayağ

MEDICINE



MEDICINE
HEALTH
TREATMENT
DOCTOR
SURVEY
RECIPE

MEDICINE

MEDICINE
HEALTH
TREATMENT
DOCTOR
SURVEY
RECIPE



ÖZGÜR
YAYINLARI

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar - III

Editörler

Dr. Enes Karaman

Dr. Gülcan Yazıcı Özgün

Dr. Mehmet Emin Ayağ



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🖱 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar - III

International Studies in Health Sciences - III

Dr. Enes Karaman

Dr. Gülcan Yazıcı Özgün

Dr. Mehmet Emin Ayağ

Language: English - Turkish

Publication Date: 2023

Interior desing by Yeter Yeşilyurt

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-640-8

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub129>

OPEN ACCESS



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Karaman, E., (ed), Yazıcı Özgün, G., (ed), & Ayağ M. E., (ed) (2023). *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar - III*. Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub129> .

License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

Önsöz

Günümüzde sağlık alanında gelinen noktada çok fazla bilgi hızlıca ortaya çıkmakta, değişmekte ve bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca bu güncel bilgilere de hızlı ulaşılması birçok kişi için oldukça önemlidir. Bu bağlamda güncel bilgileri takip etmek gerekmektedir. Kitapta bahsedilen bilgiler, güncel konular olmakla birlikte okuyucuların anlamasını kolaylaştırmak için her biri uygun görsellerle desteklenmiştir. Ayrıca bölümler öğrenme hedefine uygun olarak mümkün olduğunca kısa tutulmuştur. Hazırlanan bu kitabımızın kolay kavranabilir olması sebebiyle tıp, diş hekimliği, biyoloji öğrencilerine destek olmasının yanı sıra sağlık alanıyla ilgili kişilere de katkı sunacağına inancıyla kitabın hazırlanmasında emeği geçen bölüm yazarlarına teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Enes Karaman

Dr. Gülcan Yazıcı Özgün

Dr. Mehmet Emin Ayağ

Preface

Today, at the point reached in the field of health, a lot of information is rapidly emerging, changing and needs to be known. In addition, it is very important for many people to access this up-to-date information quickly. In this context, it is necessary to follow up-to-date information. Although the information mentioned in the book are current issues, each of them is supported with appropriate visuals to make it easier for the readers to understand. In addition, the chapters have been kept as short as possible in accordance with the learning objective. I would like to thank and present my respects to the authors of the chapters who contributed to the preparation of this book, believing that it will contribute to the students of medicine, dentistry and biology, as well as to those related to the field of health, since this book is easy to understand.

Dr. Enes Karaman

Dr. Gülcan Yazıcı Özgün

Dr. Mehmet Emin Ayağ

İçindekiler

Önsöz	iii
Preface	iv
Bölüm 1	
<hr/>	
Dış Gebelik	1
<i>Ömer Faruk Geçkil</i>	
Bölüm 2	
<hr/>	
Crataegus Türlerinin Antihiperlipidemik ve Kardiyoprotektif Etkileri	19
<i>Sema Şahin</i>	
<i>Mine Gülaboğlu</i>	
<i>Lale Duyşak</i>	
Bölüm 3	
<hr/>	
Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Kullanılan Güncel Lazer Tedavileri	31
<i>Salih Bürlukkara</i>	
<i>Muhammed Cemre Cevrin</i>	
Bölüm 4	
<hr/>	
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	39
<i>Abdullahi Aksakal</i>	
Bölüm 5	
<hr/>	
Review: Seizure and Epilepsy in Patients with Renal Diseases	73
<i>Yavuz Yücel</i>	
<i>Bakar Ali Adam</i>	

Bölüm 6

Palm Yağı ve Sağlık	81
<i>Mehmet Murat Ceylan</i>	

Bölüm 7

Antimikrobiyal Peptidler Özellikleri ve Kullanım Alanları	93
<i>Zafer Ömer Özdemir</i>	

Bölüm 8

PD-1/PD-L1 Yolağı ve Tümör İmmünolojisindeki Rolü	103
<i>Mehmet Ali Karaselek</i>	

Bölüm 9

Menstrüel Döngünün Yiyecek Seçimleri Üzerindeki Etkisi	117
<i>Fatma Özsel Özcan Araç</i>	

Bölüm 10

Malnütrisyon ve Halk Sağlığı Açısından Önemi	129
<i>Edip Urhan</i>	
<i>H. Yeşim Can</i>	

Bölüm 11

Dental İmplant Üstü Ölçü Sistemleri ve Teknikleri	139
<i>Münir Demirel</i>	

Dış Gebelik

Ömer Faruk Geçkil¹

Özet

Tuba Uterinin ampuller bölgesinde gerçekleşen fertilizasyon sonrasında oluşan blastokistin endometrium dışında başka bir dokuya tutunarak gelişmesi sonucu devam eden gebeliklere dış gebelik denilmektedir. Tüm ilk üç ay gebelikleri içinde %1-2 oranında dış gebelik ile karşılaşılmaktadır. Oran tüm gebelikler içinde küçük bir rakam olarak karşımıza çıkmasına rağmen gebelik ile ilişkili anne ölümleri sebepleri arasında önemli bir hastalıktır. Ancak β Hcg ölçümleri ve transvaginal ultrasonografi kullanımı ile erken tanı olasılığı artmaktadır. Erken tanı ile maternal sağ kalım ve maternal üreme organlarının kaybının azaltılması mümkün hale gelmiştir.

1. Giriş

Blastokistin uterin kavitenin endometriumu dışında herhangi bir başka anatomik alana implante olarak gelişimine devam etmesi dış gebelik olarak adlandırılmaktadır. Rahim dışında en sık görülen yer %95 oran ile fallopian tüplerdir(1). Dış gebeliğin gelişen teknoloji ve sağlık hizmetine ulaşmada rahatlatma ile birlikte daha erken dönemlerde tanı koyma ve tedaviye başlama şansı artmıştır. Erken teşhis ve tedaviye başlayabilmek seneler içinde tedavi yaklaşımında dramatik değişiklikleri beraberinde getirmiştir. Ancak unutmamak gerekir ki dış gebelik kaynaklı kanama günümüzde halen ilk üç ay gebelik ile ilişkili anne ölümleri içinde en sık sebeptir. Tüm gebelik ilişkili anne ölümlerinin yaklaşık %4 ünden dış gebelikler sorumludur(2).

Dış gebeliğin sıklığı hakkında seneler içinde farklı yayınlarda farklı sonuçlar belirtilmekle birlikte Stulberg ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında topladığı verilere göre dış gebelik sıklığı %1.4 olarak bildirilmiştir (3). Bilimsel yayınlar daha önceki yayınlarda daha az sıklıkla karşılaşılmaması ve yakın tarihe geldikçe dış gebeliğin sıklığında artış olduğu göstermektedir. Bu artışı açıklamaya yardımcı çok sayıda faktör vardır: Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla karşılaşma oranının yükselmesi, ilerleyen görüntüleme yöntemleri ile daha fazla tanı koyulabilmesi, tubal faktör infertilitesi ve artan yardımcı üreme teknikleri, ileri yaş gebeliklerinde artış olması, rahim içi araç kulla-

1 Uz. Dr.

nımının yaygınlaşması(1). Eski yayınlara göre gebelik ile ilişkili anne ölüm hızları ise yeni yayınlarda daha az rapor edilmektedir. 1980-1984 arası dönem verileri ile 2003-2007 arası dönem verilerinin karşılaştırıldığı Creanga ve arkadaşlarının çalışmasında dış gebeliğe bağlı anne ölüm oranları %56 azalma göstermiştir (4).

2. Risk Faktörleri

Dış gebeliğin en sık sebepleri iltihap, cerrahi, doğumsal anomaliler, tümörler gibi normal tubal anatomide değişikliğe sebep olan faktörlerdir(2).

- Geçirilmiş Dış Gebelik: Daha önce dış gebelik geçirme öyküsü bulunan kadınlarda, rahim içi normal gebelik geçirmiş olan kadınlara göre 3-8 kat daha sıklık ile dış gebelik görülmektedir (5). Altta yatan tubal hastalık ve önceki dış gebeliğin tedavisinde seçilen yöntemle göre tekrarlama sıklığı değişiklik göstermektedir(2).
- Pelvik inflamatuvar hastalık ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Gonore, Klamidya gibi özellikle tekrarlayan pelvik enfeksiyonların yarattığı tubal patoloji dış gebelik oluşması için en büyük etkenlerden biridir. Pelvik enfeksiyonlar tubal fonksiyonları değiştirebilir, tubal tıkanıklığa ve pelvik yapışıklıklara sebep olabilirler (2). Shaw ve arkadaşları klamidyal enfeksiyon geçirme öyküsü bulunan hastalarda üretimi artan PROKR2 proteininin oluşan blastokistin tuba içine implante olmasını sağladığını savunan bir çalışma yayınlamışlardır (6). Pelvik inflamatuvar hastalık geçiren kadınlarda 3 kat daha fazla dış gebelik oranı bildirilmiştir (5). Pelvik tüberküloz öyküsü dış gebelik ile çok fazla ilişkilendirilememiştir. Pelvik tüberkülozun yarattığı tubal hasar, kendiliğinden gebe kalabilme oranını düşürmekte ve hatta yardımcı üreme tekniklerinde dahi başarıyı düşürmektedir (2).
- İnfertilite: İnfertil kadınlarda dış gebelik görülme ihtimali infertil olmayan kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır(2).
- In-Vitro-Fertilizasyon gebelikler: IVF gebeliklerde tubal dış gebelik ve, heterotopik gebelik görülme sıklığı artmıştır (2). 2411 tane dış gebelik vakasının değerlendirildiği çok-merkezli bir vaka kontrol çalışmasında IVF gebeliklerin 9.3 kat daha fazla dış gebelik ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (5). Beşinci gün embriyolarının ve Üçüncü gün embriyolarının transferlerinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde beşinci gün embriyosunun transferinin ciddi anlamda dış gebelik olasılığının azalttığı rapor edilmiştir (7). 103.070 IVF gebeliğin incelendiği bir başka çalışmada ise dış gebelik oranı %1.38 olarak sap-

tanmıştır (8). Dondurulmuş embriyo ve taze embriyo transferlerini karşılaştıran bir çalışmada ise dondurulmuş embriyo transferinin taze embriyo transferine oranla %65 daha az dış gebelik ile sonuçlandığı bildirilmiştir (9).

- **Tubal Cerrahi:** Daha önce tuba hasarı veya sterilizasyon amaçlı tuba cerrahisi geçirmiş kadınlarda rekonstrüksiyon ameliyatları cerrahinin tipi, cerrahin deneyimine göre değişmekle birlikte tubanın tekrar işlev görmesi ve kondisyonu farklılıklar gösterir. Bu hasta grubunda gebelikler farklılıklara göre %3-30 oranında dış gebelikle sonuçlanmaktadır (2).
- **Korunma Yöntemleri:** Rahim içi araç ve hormonal korunma yöntemi kullanan kadınlarda, korunma yöntemi kullanmayan kadınlara göre dış gebelik oranı daha az olmakla birlikte gebelik oluşması durumunda dış gebelik olarak görülme ihtimali korunma yöntemi kullanmayan kadınlara göre daha yüksektir (2). Rahim içi araç kullanan kadınlarda, korunma başarısızlığı durumunda ortaya çıkan gebelikleri değerlendiren çalışmalarda levonorgestrel ihtiva eden RİA kullanan kadınlarda her 2 gebelikten birisi; bakırlı RİA kullanan kadınlarda her 16 gebelikten birisi dış gebelik olarak bildirilmiştir (10). Östrojen/Progesteron kombine içeren doğum kontrol yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda gebe kalabilen kadınlarda da dış gebelik olasılığı 2-5 kat artmıştır (10). Depo progesteron enjeksiyonları veya Progesteron İmplantları ile doğum kontrol yöntemi uygulayan kadınlarda dış gebelik sıklıklarında artış belirtilmemektedir (2).
- **Sigara Kullanımı:** Gebe kalma döneminde sigara kullanımı dış gebelik oranını 2-4 kat artırmakta iken, Sigara kullanım öyküsünün bulunması dış gebelik oranını 2-3 kat artırmaktadır (2).
- **DES Maruziyeti:** In Utero Dietilstilbestrol maruziyeti olan kadınların anormal tubal morfoloji ve fimbrial aktivite bozukluğuna bağlı olarak 4 kat artmış dış gebelik oranları vardır (2).
- **Vajinal duş:** Düzenli olarak vajinal duş yapan kadınlarda dış gebelik oranları 3 kat artmıştır (2).

3. Yerleşim Yerleri

Dış gebelikler en sık %95 oran ile fallopian tüplere implante olurlar. Bouyer ve arkadaşlarının 1800 tane cerrahi olarak tedavi edilen dış gebelik vakasını incelediği çalışmalarında %70 ampullar bölgede, %12 isthmik bölgede,

%11 fimbrial bölgede, %3.2 ovaryan bölgede, %2.4 kornual bölgede, %1.3 abdominal bölgede yerleşim raporlanmıştır (11).

- **Tubal Gebelik:** tubal gebelik oluşumunun patogenezinde bir çok sebep üzerinde durulsa da iki ayrı ana başlık içinde değerlendirilir; döllenmiş oositin tubayı geçerek uterin kaviteye ulaşmasını engelleyen veya geciktiren sebepler, döllenmiş oositin erken implante olmasına sebep olabilecek kalıtsal faktörler (2).

Kronik Salpenjit: Tubal gebeliklerin materyallerinin patolojik incelemelerinin %90'ında karşılaşılan sebeptir. Dış gebelik içeren tubalarda dış gebelik içermeyenlere göre 6 kat daha sık karşılaşılar (12).

Isthmik Nodüler Salpenjit: Her iki tubada isthmik bölgelerde nodüllerin görülmesi ile karakterizedir. Tubal mukozanın myosalpinksin içerisine ilerlemesi ile kas tabakada oluşan hipertrofinin sebep olduğu nodüleritelerdir. Tubal dış gebeliklerin %10'undan sorumludurlar.

Hücre dışı faktörler: Lektin, integrinler, prostoglanin, sitokinler, büyüme faktörleri gibi hücre dışı sıvının bileşenleri döllenmiş oositin erken implante olmasına sebep olabilirler (13).

- **Kornual gebelik:** Seyrek karşılaşılan bu dış gebelik tipi, tüm dış gebeliklerin %2-3 üni oluşturmaktadır. Fallopian tüpün rahimin kas tabakası içerisinde kalan proksimal kesiminde oluşan bu gebelikler yanlış tanı alma riskleri gebeliğin bir kısmının endometrium ile ilişkisi olması sebebi ile yüksektir. Yerleşim yerinin alışlagelmişin dışında olması ve myometriumun 5mm den ince olması tanı koymak için yönlendiricidir (2). Tanı koymak güç olmasına rağmen kornual dış gebeliğin rüptür riski erken gebelik haftalarında karşılaşılabilmektedir (14). Unikornuat uterusun rudimenter boynuzunda gelişen gebeliklerde kornual gebelik terminolojisi içerisinde değerlendirilir ve rüptür riski yüksektir (2).
- **Heterotopik Gebelik:** Rahim içinde bir gebelik ve dış gebeliğin bir arada bulunması durumudur. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artması ve dizigotik ikizlerin artmasına bağlı olarak görülme sıklığı artmaktadır (2).
- **Servikal Gebelik:** Trofoblastların endoservikal kanalda servikal dokulara implante olması ile oluşan nadir görülen dış gebeliktir.

- Ovaryan Gebelik: Tüm dış gebeliklerin %0.5-3 ünü oluşturan 1/7000 sıklıkla karşılaşılan nadir bir dış gebeliktir. Pelvik inflamatuvar hastalık ve Rahim içi korunma araçlarının kullanımı ovaryan dış gebelik ihtimalini arttırmazlar (15).
- Abdominal Gebelik: 1/5000 sıklıkla görülen blastokistin peritoneal yüzeye implante olduğu veya döllenmiş oositin tubadan batına göçü ile oluşan dış gebeliklerdir (16).
- Histerotomi Skar Gebelik: Daha önce sezaryen ile doğum yapmış kadınlarda görülen dış gebeliklerin %6 sında skar dış gebelik görülmektedir. Geçirilmiş sezaryen sayısının artması ile risk artışı beklenmez. Gebelik uterin kavitenin dışında skar hattında yerleşmiş, myometrium ve bağ dokusu ile çevrelenmiştir (17).
- Intramural Gebelik: Gestasyonel dokuların myometriumun içinde olduğu dış gebeliktir. Daha önce geçirilmiş myomektomi vb myometriumun hasarlandığı durumlar risk faktörüdür (18). Aynı zamanda adenomyozis durumunda da görülebildiği belirtilmiştir (19). Intramural gebelikler sezaryen skar dış gebeliklerinden ve servikal gebeliklerden ayrımı yapılmalıdır.

4. Klinik Bulgular:

En sık karşılaşılan klinik tablo ilk üç-ayda vajinal kanama ve karın ağrısıdır. Klinisyenin vajinal kanama ve karın ağrısı şikayetleri ile başvuran hastada dış gebelik açısından dikkat edilmesi gereken hususlar (20) ;

- Gebe ancak rahim içinde görüntülenememiş
- Gebe ve IVF ile gebelik
- Gebelik durumu belli olmayan ancak 4 haftadan uzun süredir menstrüel kanaması olmamasını takip eden vajinal kanama
- Başka bir tanı ile açıklanamayan akut batın tablosu ve/veya hemodinamik kararsızlık durumu

Klinik bulgular genellikle son adet tarihinden 6-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak fallop tüpleri dışında yerleşimlerde bu bulgular daha geç ortaya çıkabilmektedir. Progesteron, Östradiol ve HCG hormonlarının rahim içi gebeliklere göre daha düşük miktarlarda olması sebebi ile Rahim içi gebeliklerin erken döneminde ortaya çıkan memelerde hassasiyet, sık idrara çıkma, bulantı gibi şikayetler dış gebeliklerde daha az karşılaşılmaktadır(21).

Dış gebeliklerde klinik bulguları inceleyen çalışmalarda; Casanova ve arkadaşları tarafından acil servise vajinal kanama ve/veya karın ağrısı şikayeti

ile başvuran 2026 tane birinci üç-ay gebenin %18inde (376) dış gebelik tanısı konmuştur (22).

- **Vajinal Kanama:** Dış gebelik için patognomik bir vajinal kanama paterni bulunmamaktadır, kanamanın rengi koyu kahveden açık kırmızıya kadar farklılık gösterebilir. Kanama genellikle aralıklı olmakla birlikte tek sefer de olabilir, devamlı kanama şeklinde de kendini gösterebilir (23).
- **Karın Ağrısı:** Ağrının zamanı, karakteri, ciddiyeti farklılıklar göstermektedir. Dış gebelik için tanı koydurucu bir ağrı paterni bulunmamaktadır. Ağrı genellikle pelvik bölgede olmakla birlikte genellikle tek taraflıdır. Son adet tarihine göre 5-7 haftalık gebeliğe ulaştığında tuba uterinada oluşan yeterli gerginlik sebebi ile ağrı hissedilmeye başlamaktadır. Tübal yırtılma olması durumunda ortaya çıkacak batın içi kanama tablosuna bağlı olarak Peritonit bulguları ile karşılaşılabılır. Kanamanın üst abdomene ulaşması ile orta ve üst abdomende ağrı şeklinde kendini gösterebilir. Kanama diyaframa ulaşması durumunda omuzlarda ağrı şeklinde klinik bulgu verebilir. Kanamanın Douglas boşluğuna dolması ile defekasyonda zorlanma yaşanabilir (23).

5. Tanı

Gebe bir kadında yapılan transvaginal ultrasonda rahim içerisinde gebelik kesesi görünmemesi halinde aşağıdaki şartlardan birisinin olması ile Dış gebelikten şüphe edilmelidir:

- Over dışında adneksiel alanda kompleks görünümlü kitlenin veya boş gestasyonel kesenin veya batın içerisine kanamanın görülmesi
- Serum β HCG değerlerinin yükselmesinde anormallik olması
- Karın Ağrısı ve/veya vajinal kanamanın olması

Aşağıdaki şartlardan birisinin olması ile Dış gebelik tanısı kesinleştirilir.

- Ultrasound ile rahim dışarısında yolc sac ve/veya embriyo içeren gestasyonel kesenin görülmesi
- Serum β HCG değerinin yüksek olması ile birlikte uterin aspirasyonda konsepsiyonel materyal bulunmaması
- Cerrahi sırasında görülerek şüphe edilen dış gebelik materyalinin histopatolojik olarak gebelik materyali tanısı alması

6. Ayırıcı Tanı

Gebeliğin ilk dönemlerinde vajinal kanama ve/veya karın ağrısı ile klinik bulgu veren diğer durumlar;

- Fizyolojik (İmplantasyon kanaması vs)
- Spontan Düşük
- Servikal, Vajinal, veya Uterin patoloji (servikal polip vs)
- Subkoryonik hematoma
- Gestasyonel trofoblastik hastalıklar

Kanama vajinal veya servikal olduğu ayırt edilmiş olsa dahi ilk üç-ay gebeliklerinde kanama ile başvuran tüm hastalar mutlaka transvajinal ultrasound ile değerlendirilmelidir. Alt kadranda ağrı şikayeti ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda: üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistem taşları, divertiküller, appendisit, ovaryan neoplazmlar, ovaryan kist rüptürü, ovaryan torsiyon durumları da düşünülmelidir.

7. Hasta Değerlendirme

-Hemodinaminin istikrarlı olmaması: Dış gebeliği olan hastalarda gebeliğin yerleşiminin fallopian tüpte olması durumunda rüptür riski ve buna bağlı batın içi kanama riski yüksektir. Genç hastalarda kompansatuar mekanizmalara bağlı olarak yaşamsal bulgularda bozulma kanamanın erken evrelerinde karşılaşılamayabilir(24). Ani başlangıçlı şiddetli ve devamlı bir karın ağrısı; kan kaybına bağlı hipotansiyon, taşikardi, halsizlik şikâyetlerinin varlığı rüptür durumu açısından şüphe uyandırmalıdır. Rüptür şüphesi bulunması halinde hastanın resüstasyon yapılabilecek ve acil cerrahi girişim yapılabilecek sağlık kuruluşuna acilen sevk edilmesi gereklidir.

Batın içi kanama durumun şüphesi halinde yapılacak olan abdominal ultrasound ile kolayca kanama saptanacaktır. Üreme çağında bir kadın hastada abdominal travma öyküsü bulunmadan saptanan batın içi kanamada dış gebelik tanısı her zaman düşünülmelidir. Hemodinaminin istikrarlı olmadığı ve abdominal ultrasound ile batın içinde serbest sıvı görülmediği hallerde hemodinamiyi bozabilecek başka sebeplere yönelmek gerekmektedir. Hemodinaminin istikrarlı olmaması ve batın içi kanamanın ultrasound ile saptanması halinde acil olarak cerrahi girişim planlanmalıdır (23).

-Hemodinaminin istikrarlı olması: Hemodinaminin istikrarlı olması bizlere hastayı detaylı olarak değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Spekulum muayenesi ile vajinal kanamanın rahim içerisinden geldiği doğrulanmalıdır. Bimanuel muayene yapılırken adneksiyel alanlara hassas davranılmalıdır. Servikal

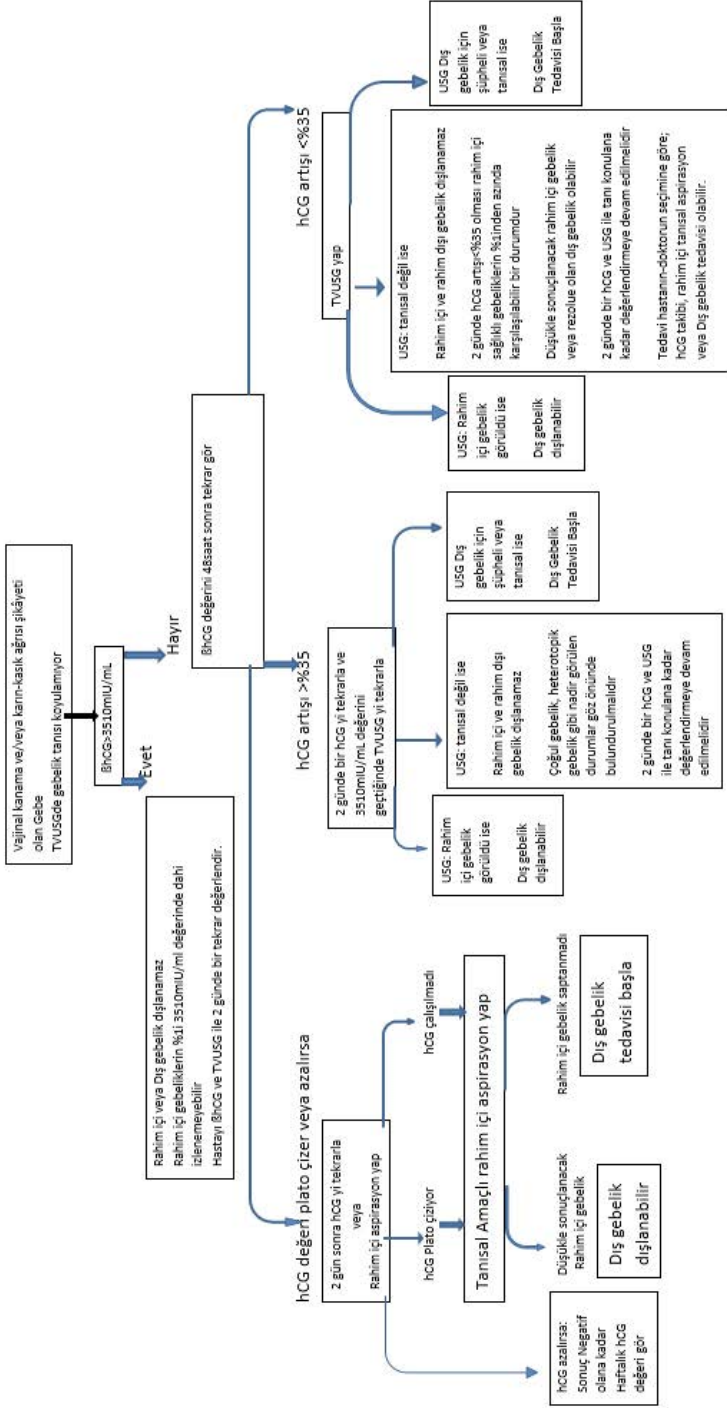
hareketler ve adneksiye alanlarda hassasiyet ile sıkça karşılaşılmaktadır(23). Transvajinal ultrasound ile hasta değerlendirilmede rahim içi gebeliğin görülmesi dış gebeliği dışlamaya yetmemektedir; klinisyenler seyrekte olsa kornual gebelikleri ve heterotopik gebelikleri rahim içi gebelik olarak değerlendirebilmektedirler. Transvajinal ultrasound ile rahim dışında sadece gebelik kesesinin görülmesi tanı koymak için yeterli değildir, gebelik kesesinde yol sac ve/veya embriyonun görünmesi dış gebelik tanısı için gereklidir.

Transvajinal ultrasound ile gebelik kesesinin görülemediği erken gebelik durumlarında hCG değerlerinin takibi tanı açısından önemlidir. Rahim içi gebeliklerde hCG 1500IU/ml değerinde %80i, 2000IU/ml değerinde %90i, 3510 IU/ml değerinde %99u transvajinal usg ile izlenmektedir. Transabdominal USG de hCG değeri yaklaşık 6500 IU/ml değerinde iken gebelik kesesi izlenmektedir(25).

Serum progesteron ölçümleri rahim içi sağlıklı gebeliklere göre dış gebelik ve rahim içi düşükle sonuçlanacak gebeliklerde daha düşük değerlerdedir. Ancak rutin progesteron ölçümlerinin hCG ölçümleri ve TVUSG ile değerlendirmeye ek olarak tanıya katkısı bulunmamaktadır (23).

Tanısal rahim içi aspirasyon yapılması ile koryonik villus saptanması halinde dış gebelik dışlanarak rahim içi düşükle sonuçlanacak bir gebeliğin tanısı konulmuş ve dış gebelik tedavilerine gerek kalmadığı anlaşılmış olunabilir. Rahim içi gebeliklerde hCG değerlerinde aspirasyon sonrasında günlük %15ten fazla düşüş beklenmektedir(26). hCG değerlerinin USG ile gebelik kesesinin görülemeyeceği değerlerde bulunduğu ve hCG değerlerinin anlamlı artış göstermediği vakalarda rahim içi aspirasyon yapılması ile hastaların yaklaşık %30unda dış gebelik tedavisi uygulamaya gerek kalmadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda dış gebelik değil sağlıklı olmayan rahim içi gebelik sebebi ile hCG artışlarında anlamlı bir yükseliş izlenmemiştir (27,28). Aspirasyon ile hastanın metotrexat ve/veya cerrahi tedaviden kurtulabilmesi şansı mevcutken girişimsel bir işlem olması beraberinde rahim içi yapışıklıklar, enfeksiyon gibi komplikasyonları da getirmektedir. Ancak yan etkilerinin ihmal edilebilir olması ve girişimsel bir işlem olmaması açısından tek doz metotrexat tedavisi verilerek hastanın hCG takibinin yapılması rahim içi aspirasyona göre ön plana çıkmaktadır (23). Tekrarlayan hCG ölçümleri 48-72 saat aralıklarla artış miktarına bakılarak gebeliğin normal veya anormal olduğu hakkında karar verilebilir. Normal rahim içi erken gebeliklerde 2 gün aralıkta hCG değeri en az %35 artış gösterir. 48 saat aralıklarla tekrarlayan 3 ölçümde hCG değerleri %35ten az miktarda artış göstermesi dış gebelik veya düşükle sonuçlanacak rahim içi gebelik lehine bulgudur. hCG değerlerinin plato çizmesi hali tubal abort, spontan rezolue olan dış gebelik, komplet veya inkomplet düşük gibi durumlar lehine bir bulgudur(23).

Hemodinamisi istikrarlı hastada Dış gebeliğin Yönetimi



8. Tedavi Seçenekleri ve Tedavi Seçimi

Dış gebeliğin tedavisinde 3 ayrı yönetim seçeneği mevcuttur; Cerrahi, Metotreksat tedavisi, Aktif gözlem ile yönetim. Erken tanı alan hastalarda metotreksat tedavisi başarılı olabilirken, geç kalınmış hastalarda cerrahi tedavi seçeneği gerekmektedir. Hastanın istemi ve klinisyenin önerüsü ile metotreksat tedavisi yerine cerrahi tedavide tercih edilebilir.

-Hemodinaminin istikrarlı olması,

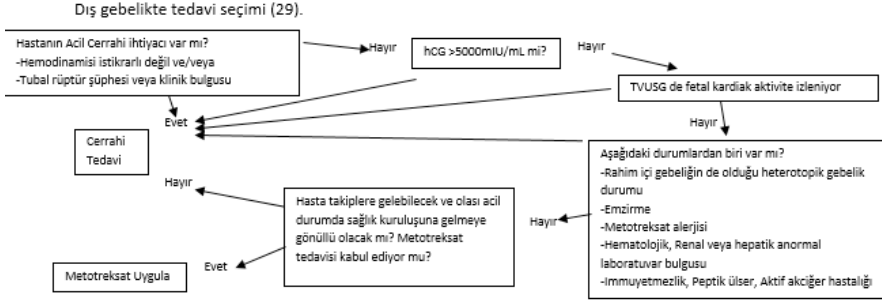
- hCG ≤ 5000 mIU/mL
- TVUSG de fetal kardiak aktivite görülmemesi, dış gebelik şüpheli odağın 3-4 cm den küçük olması
- Hastanın tedavi sonrası takipler ve acil durumlar için hastaneye gelebilmeye gönüllü ve elverişli olması durumlarında metotreksat tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir (29).

Metotreksat tedavisi aşağıdaki durumlarda kullanılamaz(29).

- Hemodinaminin istikrarlı olmadığı durumlarda
- Heterotopik gebelikler gibi rahim içi gebeliğin bulunduğu durumlarda
- Dış gebelik materyalinin kanadığını düşündüren bulguların varlığında
- Bağışıklık sisteminin baskılanmış olması, aktif akciğer hastalığı, peptik ülser olması
- Metotreksata karşı alerji bulunması
- Emzirmenin devam edeceği hallerde
- Hematolojik, Renal, Hepatik labaratuvar sonuçlarında anormal bulguların bulunması halinde (Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tek doz metotreksat tedavisi kemik iliği baskılayabilir, Akut respiratuvar distress sendromuna sebep olabilir, bağırsak iskemisine sebep olabilir ve hatta ölüme bile götürebilir. Diyaliz yapılması bir hastada normal böbrek fonksiyonlarının yerine getirmez(30).) Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında azalma metotreksatın metabolizmasında yavaşlama ile sonuçlanacaktır; pansitopeni, cilt ve mukozalarda hasarlar ile karşımıza çıkacaktır.

Hemodinamisi istikrarlı olan kadınlarda cerrahi tedavi sadece USG ile açıkça gösterilebilen tubal gebeliklerde gerçekleştirilmelidir (29). Metotrexat tedavisi yapılmaya uygun olsa dahi

- Daha kısa süreli tedavi isteyen,
- Daha az takibe gelmek isteyen,
- Cerrahi risklere girmeye ve iyileşme sürecine razı olan,
- Sterilizasyon için de operasyon isteyen,
- Hidrosalpinksisi olup daha sonra IVF gebelik planlayan, hastalarda cerrahi tedavi seçilebilir (29).



8.1. Metotreksat Tedavisi

Metotreksat bir folik asit antagonisti olup romatoid artrit, neoplaziler ve ciddi psöriazis tedavilerinde kullanılmaktadır. DNA sentezini bozarak hücre çoğalmasına engel olmaktadır. Damar içine uygulanan dozun %90 ı 24 saat içerisinde böbreklerden değişmeden atılmaktadır. Tekrarlayan metotreksat dozları uygulanan hastalarda metabolik toksisitesine engel olmak amacı ile indirgenmiş folik asit (N5-formil-tetrahidrofolat, leucovorin) verilmelidir.

Metotreksat damar içerisine, kas içerisine veya ağızdan kullanılabilirdiği gibi, transvaginal ultrason eşliğinde dış gebelik materyali içerisine de uygulanabilir.

Tek doz, çift doz ve çoklu doz metotreksat tedavileri uygulanmaktadır. Çoklu doz uygulanan metotreksat tedavisinde yan etkilerin fazla olması hastane yatış süresinin hasta maliyetinin yüksek olması sebebi ile öncelik verilen yöntem değildir (43). Tek doz uygulama için hCG<3000 ve/veya dış gebelik materyalinin 2 cm ve altında ölçülmesi gerekli olup hCG değerinin yüksek olduğu durumlarda çift doz önerilmektedir (43).

Tek doz metotreksat tedavisi için 50 mg/m² dozdan kas içerisine uygulanan ilacın uygulama öncesinde, 4.gününde ve 7.gününde hCG ölçümleri yapılmalıdır. 4. ve 7. Günler arasında %15ten az düşüş görülmesi halinde ikinci defa aynı doz metotreksat tedavisi önerilmektedir(43). 1.gün bakılan hCG değerine göre 4.gün değerinde artış olması tedavi başarısızlığı ölçütü

değildir. İkinci doz metotreksat uygulama öncesinde tekrar renal ve hepatic değerler açısından labaratuvar testi görmeye gerek yoktur (43).

4.ve 7.günler arasında düşüş %15 ten fazla ise hCG değeri normale dönene kadar haftalık hCG ölçümü önerilmektedir. Takiplerde 3 hafta üst üste aynı değerlerde ölçüm saptanması halinde ikinci doz metotreksat tedavisi önerilmektedir. hCG değerlerinde tekrar yükselme ile karşılaşırsa yeni bir rahim içi gebelik ihtimali mutlaka dışlanmalıdır (43).

Ardışık doz uygulamada 1.3.5.7. günlerde 1mg/kg dozdan kas içerisine metotreksat uygulanır ve 2.4.6.8.günlerde 0.1mg/kg dozdan leucovorin uygulanır. 1.3.5.7. günlerde görülen hCG değerleri % 15ten fazla düşüş göstermelidir. %15ten az düşüş olması halinde bir defa daha 1mg/kg metotreksat tedavisi uygulanmalı, ertesi gün 0.1mg/kg dozdan leucovorin uygulanmalıdır.

hCG düzeyi (IU/L)	Başarılı tedavi olan kadın sayısı(%)	Tedavisi başarısız olan kadın sayısı (%)
<1000	133 (%99)	2 (%1)
1.000-1.999	51 (%94)	3 (%6)
2.000-4.999	106 (%96)	4 (%4)
5.000-9.999	42 (%86)	7 (%14)
10.000-150.000	18 (%82)	4 (18)

Kaynak: Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A systematic review. Fertil Steril 2007; 87:481.

Metotreksat tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler şunlardır;

- Serum hCG düzeyi: hCG düzeyinin yükselmesi metotreksat tedavisinin başarısını etkileyen en önemli faktördür. hCG>5000mIU/mL olan gebelerde ardışık doz Metotreksat tedavisi önerilmektedir(31).
- Fetal kardiak aktivite: Fetal kardiak aktivitenin vaginal usg de görülmesi medikal tedaviye kontrendikasyon oluşturmaktadır. Barnhart ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde kardiak aktivitenin varlığı tedavide başarısızlığın ciddi bir ölçütü olarak bulunmuştur(32).
- Dış gebelik materyalinin büyüklüğü: Dış gebeliğin >3.5 cm olması medikal tedaviden dışlanma kriteri olarak gösterilmesine rağmen bu kısıtlamayı gösteren çalışmalar az sayıda hastalar ile gösterilmiş-

tir(33). Metotreksat tedavisi verilen hastaların değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak dış gebeliğin boyutları 3-4 cm den daha küçük olarak ölçülmüştür(34). Dış gebelik materyalinin 3.5cm ve daha küçüğü olduğu hastalar ile 3.5-4 cm arasında olduğu hastaları karşılaştıran çalışmada metotreksat tedavisinin başarı oranları %93 ve %90 olarak raporlanmıştır (34). Ayrıca bu çalışmalarda gerçek gebelik materyalinin mi yoksa gebelik materyalini çevreleyen hematoma'nın da bu ölçümlere dâhil edilip edilmediği ile ilgili farklılıklar vardır (34). Bunlara ek olarak dış gebeliğin boyutlarının serum hCG düzeyleri ile korelasyonu gösterilememiştir(35).

- Peritoneal serbest sıvı: Batında serbest sıvı görülmesi batın içinde kan bulunması olarak yorumlanabilir, ancak tubal rüptür anlamına gelmez. Tubal abort durumunda da batın içerisinde kan bulunabilir. Vermesh ve arkadaşları tarafından dış gebeliği olan 252 hasta ile yapılan çalışmada %70-83 ünde Kuldosentez ile batın içi kanamanın tanısı konulmuş olup bu hastaların sadece%50-62 sinde tubal rüptür saptanmıştır (36). Parakolik alanlar ve Üst abdomende görülen serbest sıvı durumunda cerrahi tedavi önerilirken, sadece Douglas boşluğunda görülen serbest sıvı içi cerrahi tedavi kararı vermek tartışmalıdır (37.38).

8.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi seçildiğinde iki seçenek vardır; Salpenjektomi ve Salpingoostomi. Salpingoostomi, fallopian tüpün insize edilerek içerisinde gebelik materyalinin çıkarılması olarak tanımlanmıştır. Salpenjektomi fallopian tüpün bir kısmının veya tamamının çıkarılması olarak tanımlanmıştır. Salpingoostomi yapıldığında trofoblastik dokunun salpenks içerisinde kalma ihtimali ile dış gebeliği devamlılığı söz konusu olabilir. Her iki cerrahi yöntemde de daha sonraki fertilité oranları benzer olduğu bilinmektedir (29). Mol ve arkadaşları tarafından 2014 te yayınlanan bir çalışmada IVF dışı gebe kalabilmiş 446 tubal gebelik hastasına yapılan cerrahi yöntem karşılaştırması yapılmıştır. Diğer tubalarında herhangi bir yapısal bulgu saptanmayan hastaların randomizasyonu sonrasında salpingoostomi ve salpenjektomi gruplarında cerrahi sonrasında korunmasız 36 aylık takiplerinde gebelik oranları %61 ve %56 olarak benzer saptanmıştır. Salpingoostomi grubunda persistan trofoblast ile karşılaşma %7 ye %1 olarak daha sık görülmüştür (39).

Tubal rüptür, kanamanın kontrol edilemediği durumlar veya gebelik materyalinin salpingoostomi ile çıkarılmayacağı kadar büyük olduğu durumlarda salpenjektomi standart tedavidir. Salpenjektomi veya Salpingoostomi se-

çimi birçok faktöre bağlıdır. Salpenjektomi sonrasında persistan trofoblastik aktivite olasılığı salpingoostomiye göre çok çok az olması sebebi ile cerrahi sonrası takiplerin daha az olabilmesi ve metotreksat tedavisi gerektirmemesi ile fark oluşturmaktadır (40).

Laparoskopi / Laparotomi: Dış gebelik için standart yaklaşım laparoskopik cerrahi olması ile birlikte kornual gebelik gibi myometriumun kesilmesi gereken dış gebelik vakalarında laparotomi tercih edilmektedir (40). Laparoskopik cerrahinin daha kısa hastanede yatış süresi, daha hızlı iyileşme, daha kısa cerrahi süresi, daha az kan kaybı ve daha az yara yeri enfeksiyonu gibi avantajları olması laparotomiye göre tercih edilebilir seçenek olmasını sağlıyor.

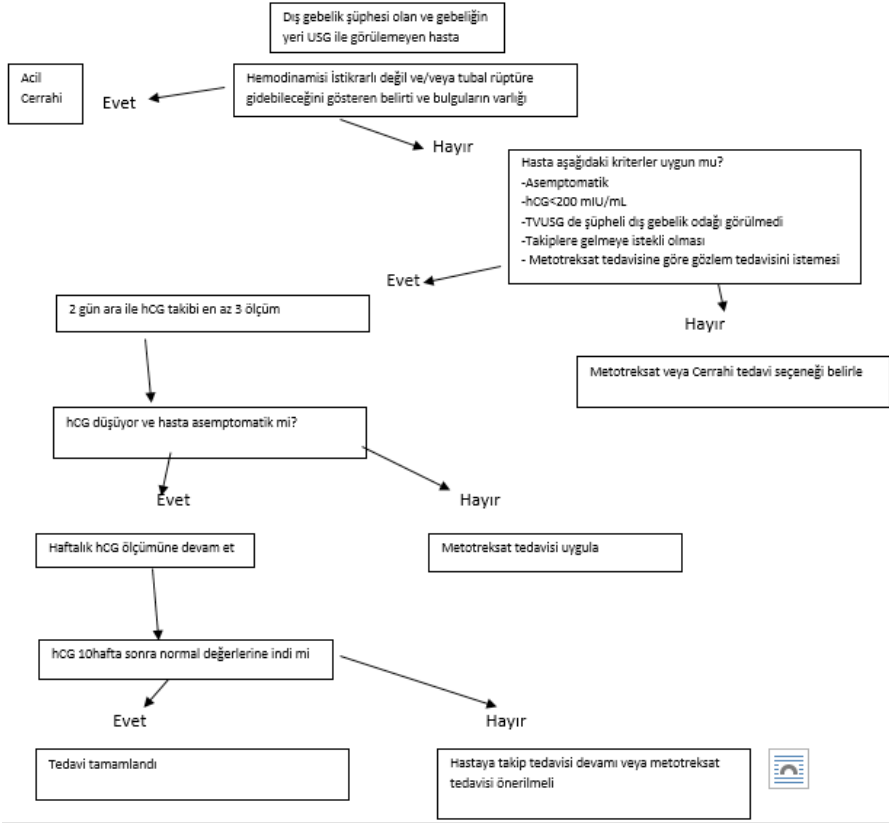
Salpingoostomi yapılan hastalarda hCG normal değerlerine ulaşana kadar haftalık olarak hCG takibi yapılması önerilmektedir (40). Post operatif 1.gününde hCG değerinin %50den fazla düşmüş olması beklenmektedir. hCG değerinin %76 ve üzerinde düşüşünün olduğu durumlarda persistan trofoblastik aktivite gösterilmemiştir(41). Cerrah tarafından gebelik materyalinin tam olarak çıkarılmadığını düşünüldüğünde tek doz profilaktik metotreksat tedavisi verilmelidir (42). Salpenjektomi yapılan ve salpenjektomi materyalinin patoloji değerlendirilmesinde gebelik saptanan hastalarda tek bir post operatif hCG ölçümü ile düşüşün görülmesi yeterlidir (40).

Dış gebeliğin tekrarlama olasılıklarının karşılaştırılmasında cerrahi teknikte salpingoostomi ve salpenjektomi arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, bir defa dış gebelik geçiren hastanın sonraki gebeliklerinde dış gebelik tekrarlama olasılığı %15 iken iki defa dış gebelik öyküsü olan hastalarda sonraki gebeliklerde dış gebelik tekrarlama olasılığı %30lara çıkmaktadır(40).

8.3. Aktif Gözlem ile Takip

Dış gebeliğin yerinin belirlenemediği ve tubal rüptür riskinin düşük olduğu küçük bir hasta grubunda hastalar gözlem altında tutulabilir.

- Transvajinal USG ile rhaim dışında gebelik kesesinin veya gebelik materyali içeren hematoma görülmediği
- hCG düzeyinin 200mIU/mL altında olduğu ve azalma eğiliminde olduğu
- Takiplere gelmeye veya olası acil durumlarda hastaneye ulaşımının mümkün olduğu hasta grubunda gözlem ile takip yapılabilir(29).



KAYNAKLAR

1. Williams Jinekoloji 3. Baskı, 2020, Nobel Tıp Kitabevi
2. Tulandi T, Schreiber CA, Chakrabarti A: Ectopic pregnancy: epidemiology, risk factors and anatomic sites, UpToDate, 2020
3. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, et al: Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril* 102(6):1671, 2014
4. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al: Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 117(4):837, 2011
5. Li C, Zhao WH, Zhu Q, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:187
6. Shaw JL, Wills GS, Lee KE, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tubePROKR2 via TLR2 and NF κ B activation resulting in a microenvironment predisposed toectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011; 178:253.
7. Zhang B, Cui L, Tang R, et al. Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 EmbryoTransfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0169837.
8. Londra L, Moreau C, Strobino D, et al. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization:differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril* 2015; 104:110.
9. Zhang YL, Sun J, Su YC, et al. Ectopic pregnancy in frozen-thawed embryo transfer: aretrospective analysis of 4,034 cycles and related factors. *Syst Biol Reprod Med* 2013;59:34.
10. Li C, Zhao WH, Meng CX, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: AMulti-Center Case-Control Study. *PLoS One* 2014; 9:e115031
11. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
12. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *Eur JObstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57:91.
13. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:779.
14. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
15. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopicpregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 105:42.

16. Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, et al. Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol* 1988; 71:549.
17. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1373.
18. Kirk E, McDonald K, Rees J, Govind A. Intramural ectopic pregnancy: a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168:129.
19. Memtsa M, Jamil A, Sebire N, et al. Diagnosis and management of intramural ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:359.
20. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68:571.
21. Zou S, Li X, Feng Y, et al. Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J Transl Med* 2013; 11:44.
22. Casanova BC, Sammel MD, Chittams J, et al. Prediction of outcome in women with symptomatic first-trimester pregnancy: focus on intrauterine rather than ectopic gestation. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:195.
23. Tulandi T, Levine D, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, 2020
24. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg* 2006; 192:727.
25. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:65.
26. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
27. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:505.
28. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005; 83:376.
29. Tulandi T, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Choosing treatment. UpToDate, 2020
30. Kelly H, Harvey D, Moll S. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:439.
31. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481

32. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multi-dose” regimens. *ObstetGynecol* 2003; 101:778.
33. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974.
34. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354.
35. Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod* 2002; 17:2585.
36. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:411.
37. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:590.
38. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:638.
39. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1483.
40. Tulandi T, Falcone T, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Surgical treatment. *UpToDate*, 2020
41. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68:430.
42. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril* 2001; 76:1191.
43. Tulandi T, Levine D, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Methotrexate therapy. *UpToDate*, 2020

Crataegus Türlerinin Antihiperlipidemik ve Kardiyoprotektif Etkileri

Sema Şahin¹

Mine Gülaboğlu²

Lale Duysak³

Özet

Epidemiyolojik araştırmalara göre, kardiyovasküler hastalık (KVH), küresel olarak bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Yaşam standartları ve tıbbi ilerlemelerle birlikte bu hastalıktaki iyileşmelere rağmen, yüksek KVH insidansı önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Rosaceae familyasının ve Crataegus cinsinin bir üyesi olan alıç türünün meyveleri, flavonoid, C vitamini, glikozit, antosiyanin, saponin, tanen ve antioksidanlar ve fenolik bileşikler dâhil olmak üzere yüksek seviyelerde çok sayıda değerli ikincil metabolit içerir. Alıçtan izole edilen moleküller, güçlü antioksidan, radikal süpürücü aktiviteye sahip biyoaktif bileşiklerdir ve oksidatif strese bağlı patolojilere karşı koymaya yardımcı olur. Alıç, doğada bulunan kalp ve damar sistemi için önemli bitkiler arasında bulunmaktadır. Bu bitkinin faydaları arasında kas tonusunu iyileştirmek, periferik kan damarlarını, koroner damarları genişletmek ve kalbe giden kan akışını iyileştirmek bulunmaktadır. Bu nedenle, kalp hastalığının tedavisinde önemli bir yeri olduğu kabul edilir. Bu çalışma Crataegus türlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisine ilişkin araştırmalara kapsamlı bir genel bakış sunmayı amaçlamaktadır. Bu bölüm, algılanan aktif bileşenlerin tanımlanması ve etki mekanizmaları ile ilgili son araştırmalara ilişkin bilgileri içermektedir. Ayrıca alıç meyvesini kullanan klinik çalışmaları içeren mevcut araştırmalar da gözden geçirilmiştir.

- 1 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, eczsesmahinn@gmail.com, Orcid: 0009-0000-1911-4129
- 2 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, minegulaboglu@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0002-3248-1502
- 3 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, lgozcu@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7872-3880

1. *Crataegus* sp. (Alıç)

Alıç, Rosaceae familyasının ve *Crataegus* cinsinin bir üyesidir. [1] Alıcın (*Crataegus*) meyveleri, yaprakları, tohumları, hatta kökleri ve dalları kişisel ve sosyal ihtiyaçları karşılamak için antik çağlardan beri kullanılmıştır. [2-4] *Crataegus* cinsi, Kuzey Avrupa, Asya, Afrika ve Kuzey Amerika'da yaygın olarak bulunur. [5] Alıç, genellikle dikenleri olan, çoğunlukla 5-15 m'ye kadar büyüyen, yarı yaprak dökken çalı veya küçük ağaçtır. [6, 7] *Crataegus* L. cinsi şu anda kullanılan tür kavramına ve birçok olası takson hibrit kökeninin eklenmesine bağlı olarak 150 ila 1200 tür içerdiği kabul edilmektedir. [5] Türkiye ve dünya genelinde yaygın olarak *C. monogyna*, *C. orientalis*, *C. curvisepala*, *C. pentagyna*, *C. oxycantha*, *C. azaralus* ve *C. prunitifolia* önemli türleri bulunmaktadır. [8]

Alıç meyveleri, flavonoid, C vitamini, glikozit, antosiyanin, saponin, tannen, antioksidanlar [9, 10] ve fenolik bileşikler dâhil olmak üzere çok sayıda değerli ikincil metabolitleri içerirler. [11-13] Bu bitki aynı zamanda, prosiyanidinler, epikateşin, hiperosit, izoquersitrin, klorojenik asit gibi çeşitli polifenoller, ursolik asit ve oleanolik asit gibi çeşitli triterpenik asitler ve diğer önemli organik moleküller dahil olmak üzere büyük bir biyoaktif molekül kaynağını bünyesinde barındırır. [14, 15] Alıç yaprakları, çiçekleri ve meyveleri şeker ve şeker alkollerini, fenolik asitler, terpenler, uçucu yağlar, fenilpropanoidler, esas olarak hidroksisüsinamik asitler, lignanlar ve flavonoidler içerirler. *Crataegus* cinsinin meyvelerinde glikoz, sükröz, fruktoz ve ksiloz varlığı bilinen şekerlerdir. Alıçta en bol bulunan şeker ise fruktozdur. [16] Ayrıca alıç bitkilerinin meyvelerinde yaygın olarak sitrik asit bulunur, bunu malik asit ve kinik asit takip eder. Ayrıca *Crataegus* türlerinde klorojenik asit, ferulik asit, kumarik asit ve sinapik asit gibi hidroksisüsinamik asitler de bulunmaktadır. Bu hidroksisüsinamik asitlerin bazılarının antioksidanlar gibi davrandığı tespit edilmiştir. [17, 18]

Crataegus cinsinin bazı türleri süs bitkisi olarak kullanılırken bazı kısımları yenilebilir meyvelerdir ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve anksiyete bozukluklarına karşı etkileri rapor edilmiştir. [19] *Crataegus* türlerinde bulunan flavonoidler antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahiptir ve antikor üretimini uyarır. Bu yüzden alıç ideal bir antioksidan kaynağıdır. [20, 21]

Alıçtan izole edilen moleküller, güçlü antioksidan, radikal süpürücü aktiviteye sahip biyoaktif bileşiklerdir ve oksidatif strese bağlı gelişen patojenlere karşı koymaya yardımcı olur. *C. monogyna*'nın çeşitli farmakolojik etkileri ve özellikleri arasında hipotansif, [22] hipolipidemik, antioksidan [23-29] anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu, [30] kalp koruyucu [31,

32] anti-anksiyete ve anti-depresyon,[33] olumsuz kronotropik ve kardiyotonik etkiler, [34] miyokard enfarktüsüne karşı koruma,[35] serbest radikal-leri temizleme, anti-inflamatuar, gastroprotektif ve antimikrobiyal aktivite-ler, [36] tromboksan A2 inhibisyonu ve immünolojik aktiviteleri bulunmak-tadır. [37, 38] Aynı zamanda çeşitli sitotoksik, [39] gastroprotektif [36] ve antimikrobiyal özellikleri de [7] mevcuttur.

Bu bitki özü kas tonusunu iyileştirir, periferik kan damarlarını ve koroner damarları genişletir ve kalbe giden kan akışını iyileştirir; bu nedenle, kalp hastalığının tedavisinde mükemmel bir yardımcı olarak kabul edilir ve kalp yetmezliğinin başlangıç aşamasındaki semptomlar sırasında etkilidir. Yapılan klinik çalışmalar, alıç ekstraktının, sınıf II konjestif kalp yetmezliği olan has-talarda artan egzersiz toleransı üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir.[32, 40, 41]

Bu çalışmalardan yola çıkarak biz de bu incelemeyle, Crataegus türlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisine ilişkin araştırmalara kapsamlı bir genel bakış sunmayı amaçladık.

2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Epidemiyolojik araştırmalara göre, kardiyovasküler hastalık (KVH), kü-resel olarak bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Yaşam standartları ve tıbbi düzeylerde-ki ilerlemeyi takiben KVH sonuçlarındaki iyileşmeye rağmen, yüksek KVH insidansı önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.[42] 2000 yı-lında Avrupa'da tüm erkek ölümlerin % 43'ü ve kadın ölümlerinin %55'i KVH'lardan kaynaklanmaktadır.[43]

Kronik hastalıklardan biri olan KVH kalbi ve kan damarlarını etkileyen hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Koroner kalp hastalığı, serebrovaskü-ler hastalık, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve romatizma KVH kapsamındadır. Cinsiyet, yaş ve genetik, kardiyovasküler hastalıklar için değişmez risk faktörleridir ancak kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde ve ilerlemesinde hiperlipidemi, obezite, diyabetes mellitus, sedanter yaşam, mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi, pıhtılaşma eğilimi ve oral kontraseptif kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörleri daha önemli bir rol oynar. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kronik durumlar, güncel KVH epidemisine katkıda bulunan başlıca değiştirilebilir risk faktörleridir.[44-46]

3. *Crataegus* Türleriyle Yapılan Çalışmalar

Farklı *Crataegus* türlerinin antiaritmik etkileri 1974 yılında Thompson ve arkadaşları tarafından tavşanlarda [47] ve Ammon ve Handel tarafından kedilerde [48] yapılan çalışmalar dâhil olmak üzere birçok türde gösterilmiştir. Thompson ve ark.[47] ayrıca *Crataegus monogyna*'nın kabuğundan ve yapraklarından elde edilen etanol ve kloroform özlerinin, aconitine bağlı aritmileri tersine çevirdiğini gözlemlemiştir.

Iwamoto ve arkadaşları,[49] iskemik kalp hastalığı olan hastalarda *Crataegus monogyna* ve *C. oxyacantha* ekstrelerinin kullanılmasının kalp fonksiyonunda genel bir iyileşme sağladığını bildirmiştir. Bu, Ammon ve Handel'in [48] *Crataegus*'un intravenöz alkol ekstraktı verilen köpek ve kedilerin kalp kasına kan akışının artmasıyla birlikte kan basıncında ve kalp atış hızında bir azalma yaşadıklarını gösteren bulgusu ile aynı fikirdedir.

Prosiyanidinler, saponinler ve flavonoidler, *Crataegus* preparatlarının biyolojik etkilerinden sorumlu aktif bileşenler olarak kabul edilmiştir. [48] 1979'da yapılan bir çalışmada farklı alıç türlerinden elde edilen saponin ve flavonoid fraksiyonlarının sadece koroner genişleme etkisine sahip olmadığı, aynı zamanda kan basıncını düşürdüğü ve antiaritmik bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.[50] Ayrıca, flavonoidlerin saponinlerden daha fazla hipotansif fakat daha az antiaritmik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. [48]

Littleton ve ark., alıç yapraklarının ve çiçeklerinin, bitki bazlı diyet hiperkolesterolemisini test etmek için bir model olarak kullanılan Zebra balığı larvalarında kalp debisini ve damar içi kolesterol seviyelerini etkilediğini tespit etmiştir.[51]

Caco-2 hücrelerini kullanan bağırsak modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, alıç meyvesi ile tedavinin bağırsak açıl CoA-kolesterol açıltransferaz (ACAT) aktivitesine bağlı serum kolesterolünü azaltabileceğini göstermiştir. [52] Alıçla beslenen hayvanlar üzerinde yürütülen diğer çalışmalar, VLDL + LDL plazma konsantrasyonlarında önemli düşüşler göstermiştir. [53]

Crataegus tentürünün sıçanlarda serum lipid seviyesinin yükselmesini başarılı bir şekilde önlediği, karaciğer ve aortadaki lipid birikiminde önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.[28]

Yapılan in vivo çalışmada, sıçanlarda alıç özlerinin kan hücrelerine karşı bakır toksisitesini azalttığı ve LDL seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. [54]

Hiperkolesterolemik diyetle beslenen sıçanlarda yapılan bir çalışmada 4 haftalık %80 etanolik alıç ekstrakt tedavisinin, sıçanlarda plazma toplam kolesterolü ve LDL-kolesterolü düşürme açısından önemli hipokolesterolemik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. [55]

Alp ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada *Crataegus oxyacantha* alkollü ekstresinin, Wistar sıçanlarında digoksin tarafından indüklenen antiaritmik bir etki ürettiği gözlenmiştir. [56] Başka bir çalışmada *Crataegus oxyacantha* meyvelerinin alkollü ekstraktının izoproterenol kaynaklı miyokard enfarktüsü (MI) üzerindeki anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkilerini bir sıçan modeli üzerinde değerlendirilmiştir. Çalışma, *Crataegus oxyacantha*'nın sıçanlarda izoproterenol kaynaklı iltihaplanma ve apoptoz ile ilişkili MI'ye karşı koruyucu etkisini doğrulamaktadır. [57]

Konjestif kalp yetmezliği olan 2681 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 620 gün boyunca alıç ekstresi (900 mg/gün) uygulanması, sol ventrikül fonksiyonu düşük olan hastalarda ani kardiyak ölüm olasılık oranını azaltmıştır. [58] Klinik bir çalışmada New York Kalp Derneği sınıf II-III kronik kalp yetmezliği olan $>$ veya $=$ 18 yaşındaki 120 ambulatuvar hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiş ve tüm hastalara tolere edildiği şekilde konvansiyonel tıbbi tedavi verilmiştir. 6 ay boyunca günde iki kez 450 mg alıç veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışma sonunda alıcın kalp yetmezliği olan hastalara standart medikal tedavi ile birlikte verildiğinde semptomatik veya fonksiyonel fayda sağladığı bildirilmiştir. [59]

Başka bir klinik çalışmada, günde 1200 mg alıç ekstresi tüketimini takiben 16 hafta boyunca tip 2 diyabetli hastalarda diyastolik kan basıncında daha büyük bir düşüş gözlemlenmiştir. [60] 10 hafta boyunca alıç ekstresi (500-600 mg/gün) alan hafif hipertansif hastalarda hem diyastolik hem de sistolik kan basıncında düşüş gözlemlendiği tespit edilmiştir. [61]

Liu ve arkadaşlarının karotid arter ateroskleroza olan 64 hastanın 6 aylık klinik gözlemi, 5.0 mg/kg³lık bir dozda alıç ekstresi alımının serum lipid seviyesini azalttığını ve plak stabilitesini desteklediğini göstermiştir. [62]

Flavonoidler içeren *C. pinnatifida* özleri, farklı deney hayvanlarında hipolipidemik aktivite göstermiştir. *C. pinnatifida*'nın yapraklarından elde edilen flavonoid ekstraktları, sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda toplam kolesterol ve trigliserit gibi serum lipitlerinin seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır. [53, 63, 64] *C. pinnatifida*'nın yapraklarından elde edilen özler kullanılarak farelerde VLDL ve LDL gibi toplam trigliseritler, kolesterol ve lipoproteinler dâhil olmak üzere serum lipid düzeylerinde düşüşe sebep olduğu gözlenmiştir. [65].

Yapılan başka çalışmalarda, *C. pinnatifida*'dan fraksiyone edilen pektin oligosakkaritlerinin ve pektin hidrolizatlarının, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde veya hamsterlarda dengesiz kolesterol metabolizmasını ve serum lipid seviyesindeki aşırı artışı önleyebildiğini göstermiştir. [66-68]

KAYNAKLAR

1. Gundogdu, M., et al., *Organic acids, sugars, vitamin C content and some pomological characteristics of eleven hawthorn species (Crataegus spp.) from Turkey*. Biological Research, 2014. **47**(1): p. 1-5.
2. Vijayan, K., S. Chakraborti, and P. Ghosh, *NaCl induced morpho-biochemical and anatomical changes in mulberry (Morus spp.)*. Plant Growth Regulation, 2008. **56**: p. 61-69.
3. Rigelsky, J.M. and B.V. Sweet, *Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses*. Am J Health Syst Pharm, 2002. **59**(5): p. 417-22.
4. Deshmukh, B.S. and V. Shinde, *Fruits in the wilderness: A potential of local food resource*. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2010. **1**.
5. Christensen, K.I., *Revision of Crataegus sect. Crataegus and Nothosect. Crataeguineae (Rosaceae-Maloideae) in the old world*. Systematic botany monographs, 1992: p. 1-199.
6. Phipps, J.B., R. O'Kennon, and R.W. Lance, *Hawthorns and medlars*. 2003: Timber Press.
7. Benabderrahmane, W., et al., *Polyphenolic content and bioactivities of Crataegus oxyacantha L. (Rosaceae)*. Natural product research, 2021. **35**(4): p. 627-632.
8. Ozturk, M., E. Altunda, and S. Gucl, *Medicinal and Aromatic Plants (Turkey)*. Ethnopharmacol. Encycl. Life Support Syst., 2012. **6**: p. 181-206.
9. Rodrigues, S., et al., *Crataegus monogyna buds and fruits phenolic extracts: Growth inhibitory activity on human tumor cell lines and chemical characterization by HPLC-DAD-ESI/MS*. Food Research International, 2012. **49**(1): p. 516-523.
10. Ljubuncic, P., et al., *Antioxidant activity of Crataegus aronia aqueous extract used in traditional Arab medicine in Israel*. Journal of ethnopharmacology, 2005. **101**(1-3): p. 153-161.
11. Chang, Q., et al., *Hawthorn*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2002. **42**(6): p. 605-612.
12. Barros, L., A.M. Carvalho, and I.C. Ferreira, *Comparing the composition and bioactivity of Crataegus monogyna flowers and fruits used in folk medicine*. Phytochemical analysis, 2011. **22**(2): p. 181-188.
13. Karar, M.E. and N. Kuhnert, *UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS characterization of phenolics from Crataegus monogyna and Crataegus laevigata (Hawthorn) leaves, fruits and their herbal derived drops (Crataegutt Tropfen)*. J. Chem. Biol. Ther, 2015. **1**(102): p. 2572-0406.1000102.
14. Yang, B. and P. Liu, *Composition and health effects of phenolic compounds in hawthorn (Crataegus spp.) of different origins*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2012. **92**(8): p. 1578-1590.

15. Cui, T., et al., *Quantification of the polyphenols and triterpene acids in Chinese hawthorn fruit by high-performance liquid chromatography*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006. **54**(13): p. 4574-4581.
16. Edwards, J.E., et al., *A review of the chemistry of the genus Crataegus*. Phytochemistry, 2012. **79**: p. 5-26.
17. Yeh, C.-T. and G.-C. Yen, *Effects of phenolic acids on human phenolsulfotransferases in relation to their antioxidant activity*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003. **51**(5): p. 1474-1479.
18. Issaadi, O., et al., *Phenolic composition and antioxidant capacity of hawthorn (Crataegus oxyacantha L.) flowers and fruits grown in Algeria*. Journal of Complementary and Integrative Medicine, 2020. **17**(4).
19. Kumar, D., et al., *The genus Crataegus: chemical and pharmacological perspectives*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2012. **22**: p. 1187-1200.
20. Venskutonis, P.R., *Phytochemical composition and bioactivities of hawthorn (Crataegus spp.): Review of recent research advances*. Journal of food bioactives, 2018. **4**: p. 69-87.
21. Kumar, S. and A.K. Pandey, *Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview*. The scientific world journal, 2013. **2013**.
22. Chopdat, F.I., *The Efficacy of Crataegus Oxyacantha on Refractory Hypertension in Males*. 2009: University of Johannesburg (South Africa).
23. Bajorun, T., et al., *Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations*. Arzneimittel-forschung, 1996. **46**(11): p. 1086-1089.
24. Liperoti, R., et al., *Herbal medications in cardiovascular medicine*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **69**(9): p. 1188-1199.
25. Sokół-Łętowska, A., J. Oszmiański, and A. Wojdyło, *Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap*. Food chemistry, 2007. **103**(3): p. 853-859.
26. Li, F., Q. Yuan, and F. Rashid, *Isolation, purification and immunobiological activity of a new water-soluble bee pollen polysaccharide from Crataegus pinnatifida Bge.* Carbohydrate polymers, 2009. **78**(1): p. 80-88.
27. Kanyonga, M., et al., *Effects of methanolic extract of Crataegus oxyacantha on blood homeostasis in rat*. J. Chem. Pharm. Res, 2011. **3**(3): p. 713-717.
28. Akila, M. and H. Devaraj, *Synergistic effect of tincture of Crataegus and Mangifera indica L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status in atherogenic rats*. Vascular pharmacology, 2008. **49**(4-6): p. 173-177.
29. Shanthi, S., et al., *Hypolipidemic activity of tincture of Crataegus in rats*. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics, 1994. **31**(2): p. 143-146.

30. Lacaille-Dubois, M., U. Franck, and H. Wagner, *Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants*. *Phytomedicine*, 2001. **8**(1): p. 47-52.
31. Zick, S.M., B. Gillespie, and K.D. Aaronson, *The effect of Crataegus oxyacantha special extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure*. *European journal of heart failure*, 2008. **10**(6): p. 587-593.
32. Degenring, F, et al., *A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II*. *Phytomedicine*, 2003. **10**(5): p. 363-369.
33. Hanus, M., J. Lafon, and M. Mathieu, *Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (Crataegus oxyacantha and Eschscholtzia californica) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders*. *Current medical research and opinion*, 2004. **20**(1): p. 63-71.
34. Jayalakshmi, R., C. Thirupurasundari, and S.N. Devaraj, *Pretreatment with alcoholic extract of shape Crataegus oxyacantha (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats*. *Molecular and cellular biochemistry*, 2006. **292**: p. 59-67.
35. Long, S., et al., *Effect of hawthorn (Crataegus oxyacantha) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay*. *Phytomedicine*, 2006. **13**(9-10): p. 643-650.
36. Tadić, V.M., et al., *Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2008. **56**(17): p. 7700-7709.
37. Jayachandran, K.S., et al., *Crataegus oxyacantha extract attenuates apoptotic incidence in myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating Akt and HIF-1 signaling pathways*. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2010. **56**(5): p. 526-531.
38. Hamza, A.A., et al., *Hawthorn herbal preparation from Crataegus oxyacantha attenuates in vivo carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis via modulating oxidative stress and inflammation*. *Antioxidants*, 2020. **9**(12): p. 1173.
39. de Quadros, A.P.O., et al., *Fruit extract of the medicinal plant Crataegus oxyacantha exerts genotoxic and mutagenic effects in cultured cells*. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2017. **80**(3): p. 161-170.
40. Martinelli, F, et al., *Botanical, Phytochemical, Anti-Microbial and Pharmaceutical Characteristics of Hawthorn (Crataegus monogyna Jacq.), Rosaceae*. *Molecules*, 2021. **26**(23): p. 7266.
41. Cuevas-Durán, R.E., et al., *Extracts of Crataegus oxyacantha and Rosmarinus officinalis attenuate ischemic myocardial damage by decreasing oxidative stress*

- and regulating the production of cardiac vasoactive agents.* International journal of molecular sciences, 2017. **18**(11): p. 2412.
42. Dagenais, G.R., et al., *Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study.* The Lancet, 2020. **395**(10226): p. 785-794.
 43. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
 44. Roth, G.A., et al., *Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study.* Journal of the American College of Cardiology, 2020. **76**(25): p. 2982-3021.
 45. Mosenzon, O., et al., *CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries.* Cardiovascular Diabetology, 2021. **20**(1): p. 1-13.
 46. Mondal, S. and D. Panda, *Nutrigenomics: An Interface of Gene-Diet-Disease Interaction.* 2020.
 47. Thompson, E.B., et al., *Preliminary study of potential antiarrhythmic effects of Crataegus monogyna.* J Pharm Sci, 1974. **63**(12): p. 1936-7.
 48. Ammon, H.P. and M. Handel, [*Crataegus, toxicology and pharmacology. Part III: Pharmacodynamics and pharmacokinetics.*]. Planta Med, 1981. **43**(4): p. 313-22.
 49. Iwamoto, M., T. Sato, and T. Ishizaki, [*The clinical effect of Crataegutt in heart disease of ischemic or hypertensive origin. A multicenter double-blind study*]. Planta Med, 1981. **42**(1): p. 1-16.
 50. Petkov, V., *Plants and hypotensive, antiatheromatous and coronarodilatating action.* Am J Chin Med, 1979. **7**(3): p. 197-236.
 51. Littleton, R.M., M. Miller, and J.R. Hove, *Whole plant based treatment of hypercholesterolemia with Crataegus laevigata in a zebrafish model.* BMC complementary and alternative medicine, 2012. **12**(1): p. 1-9.
 52. Lin, Y., M.A. Vermeer, and E.A. Trautwein, *Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters.* Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011. **2011**.
 53. Zhang, Z., et al., *Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet.* The Journal of nutrition, 2002. **132**(1): p. 5-10.
 54. Remita, F., et al., *The protective effect of Crataegus monogyna Jacq. aqueous extract (fruits and leaves) on blood cells and lipid profile of rats after copper induced-toxicity.* Int. J. Minor Fruits Med. Arom. Plants, 2021. **7**: p. 19-25.
 55. Kwok, C.-Y., et al., *Cholesterol lowering and vascular protective effects of ethanolic extract of dried fruit of Crataegus pinnatifida, hawthorn (Shan Zha),*

- in diet-induced hypercholesterolaemic rat model.* Journal of Functional Foods, 2013. **5**(3): p. 1326-1335.
56. Alp, H., et al., *Protective effects of Hawthorn (Crataegus oxyacantha) extract against digoxin-induced arrhythmias in rats.* Anatolian Journal of Cardiology, 2016. **15**(12): p. 970.
 57. Vijayan, N.A., M. Thiruchenduran, and S.N. Devaraj, *Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of Crataegus oxyacantha on isoproterenol-induced myocardial damage.* Molecular and cellular biochemistry, 2012. **367**: p. 1-8.
 58. Holubarsch, C.J., et al., *The efficacy and safety of Crataegus extract WS® 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial.* European Journal of Heart Failure, 2008. **10**(12): p. 1255-1263.
 59. Zick, S.M., et al., *Hawthorn extract randomized blinded chronic heart failure (HERB CHF) trial.* European Journal of Heart Failure, 2009. **11**(10): p. 990-999.
 60. Walker, A.F., et al., *Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial.* British Journal of General Practice, 2006. **56**(527): p. 437-443.
 61. Walker, A.F., et al., *Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension.* Phytotherapy Research, 2002. **16**(1): p. 48-54.
 62. Liu, L.-T., et al., *Clinical study on treatment of carotid atherosclerosis with extraction of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix and Crataegi Fructus: a randomized controlled trial.* Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhong-yao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica, 2014. **39**(6): p. 1115-1119.
 63. Luo, Y., et al., *Dietary intervention with AHP, a functional formula diet, improves both serum and hepatic lipids profile in dyslipidemia mice.* Journal of food science, 2009. **74**(6): p. H189-H195.
 64. Zhang, J., et al., *Effects of an aqueous extract of Crataegus pinnatifida Bge. var. major NE Br. fruit on experimental atherosclerosis in rats.* Journal of ethnopharmacology, 2013. **148**(2): p. 563-569.
 65. Dong, P., et al., *Hawthorn (Crataegus pinnatifida Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice.* Journal of Ethnopharmacology, 2017. **198**: p. 479-488.
 66. Li, T., et al., *Effects of haw pectin oligosaccharide on lipid metabolism and oxidative stress in experimental hyperlipidemia mice induced by high-fat diet.* Food Chemistry, 2010. **121**(4): p. 1010-1013.
 67. Li, T., et al., *Antioxidant activity of penta-oligogalacturonide, isolated from haw pectin, suppresses triglyceride synthesis in mice fed with a high-fat diet.* Food Chemistry, 2014. **145**: p. 335-341.

68. Zhu, R.-G., et al., *Comparative effects of hawthorn (Crataegus pinnatifida Bunge) pectin and pectin hydrolyzates on the cholesterol homeostasis of hamsters fed high-cholesterol diets*. *Chemico-Biological Interactions*, 2015. **238**: p. 42-47.

Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Kullanılan Güncel Lazer Tedavileri

Salih Bürlukkara¹

Muhammed Cemre Cevrin²

Özet

Bening prostat hiperplazisi (BPH), prostatın transizyonel zondaki düz kas ve epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize bir histopatolojik tanıdır. Lazerler BPH' ın tedavisinde temel olarak vaporezasyon (buharlaştırma), rezeksiyon ve enükleasyon olmak üzere üç prensiple kullanılmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği son kılavuzlarda transüretal rezeksiyona (TUR-P) veya açık prostatektomiye alternatif olarak lazer enükleasyon önermektedir. Çeşitli çalışmalar lazer tedavisinin hemoglobin düşüşü, komplikasyonlar, hospitalizasyon ve revizyon oranı, semptomların hafifletmede yaşam kalitesini artırmada transüretal rezeksiyon ve açık prostatektomiye eş değer olduğunu göstermiştir. Alternatif bir yöntem olan lazer yöntemleriyle büyük prostat dokularının bile transüretal yaklaşımla minimal invaziv olarak tedavi edilebildiği, morbiditeyi azalttığı hastane yatış ve kateterizasyon sürelerini kısalttığı, kan kaybının ve kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı belirtilse de uzun dönem vaka takip serilerinin kısıtlı olması nedeni ile TUR-P' nin yerini henüz alamadığını fakat bunun için güçlü bir aday olduğu ön görülebilir.

1. Giriş

Bening prostat hiperplazisi (BPH), prostatın transizyonel zondaki düz kas ve epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize bir histopatolojik tanıdır (1)

İleri yaş erkeklerde alt üriner sistem semptomlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Son yıllarda metabolik hastalık, obezite gibi değiştirilebilir risk fak-

1 Doktor Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, salihburlukkara@karabuk.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2149-0163

2 Araştırma Görevlisi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, mcmrecevrin@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-1414-9055

törlerinin artması insidansında artışa neden olmuştur. Bu durum birçok farklı tedavi tekniklerin gelişimine yol açmıştır fakat BPH'ın cerrahi tedavisinde uzun zamandır hala altın standart olarak transüretral rezeksiyonu (TUR-P) kabul edilmektedir. (2) Buna karşın morbiditeyi azaltma ihtiyacı bir çok farklı lazer çeşitlerinin BPH tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır (3)

2.Benign Prostat Hiperplazisinde Lazer Kullanımı

Lazerler ilk olarak 1980'lerde ürologların ilgisi çekmiştir. Günümüze kadar bu ilgi giderek artmaya devam etmektedir. Günümüze kadar lazerler BPH'ın tedavisinde temel olarak vaporizasyon (buharlaştırma), rezeksiyon ve enükleasyon olmak üzere üç prensiple kullanılmaktadır. (4)

2.1.BPH Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Lazer Türleri

2.1.1.Holmiyum Lazer (Ho:YAG): İlk olarak Nd:YAG Lazer ile birlikte 1994 yılında kullanılmıştır. (5) Holmiyum lazer hem yumuşak dokuda hem de üriner sistem taşlarında kullanılmaktadır. BPH ile mesane taşlarının tedavisinde kullanılabilmesi diğer lazer türlerine göre çok yönlü olduğunun bir göstergesidir. Tulyum lazerden sonra doku penetrasyon derinliği en düşük olan lazerdir. (0,4mm) Darbeli bir şekilde yüksek enerji dalgası üreterek prostat dokusunun vaporizasyonu ile eş zamanlı olarak ısı enerjisinin prostat dokusuna yayılmasıyla koagülasyonu sağlar. Holmiyum lazer için BPH tedavisi ablasyon (HoLAP) ile başlamış sırasıyla, rezeksiyon (HoLRP) ve enükleasyon'a (HoLEP) evrilmiştir. (4) HoLEP 1996'te BPH'ın tedavisinde uygun bir teknik olarak rapor edilmiştir. (6)

2.1.2.Nd:YAG Lazer (Neodimyum: İttriyum-Alüminyum-Garnet): Yaklaşık 10mm penetrasyon derinliğine sahiptir. Prostatın lazer ile ablasyonunda (VLAP) ve İnterstisyel laser koagülasyonu (ILC) için kullanılmıştır. Uzamış kateterizasyon süresi, doku ödemi, uzun vadede tekrar cerrahi ihtiyacı ve yeni lazer teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla BPH tedavisinde günümüzde kullanılmamaktadır. (7)

2.1.3.Potasyum Titanil Fosfat (KTP, Frekansı İkiye Katlanmış Nd:YAG Lazer) (Greenlight Laser): Prostat dokusunun fotoselektif vaporizasyonu (PVP) için kullanılan yaklaşık 1-2mm doku penetrasyonuna sahip lazerdir. KTP sistemleri günümüzde gelişmeye devam etmektedir. İlk olarak 34 Watt olan düşük güçlü sistemler geliştirilmiştir ve Nd:YAG Lazerle birlikte kullanılmıştır. VLAP'ın ardından KTP ile mesane boynu insizyonu yapılmıyordu. 34 Watt ardından 60 Watt KTP lazer geliştirildi ve bu lazerle birlikte BPH cerrahisi ND:YAG lazere bağımlı olmadan yapılmaya başlandı. Bu durum KTP lazerlerin daha fazla geliştirilmesini sağladı ve sırasıyla

60-80-120 Watt KTP lazerler geliştirildi. Doku penetrasyonu VLAP'a göre daha az olduğundan, daha az doku ödemi ve buna bağlı daha az alt üriner sistem semptomalı (AÜSS) meydana gelir ve genellikle uzun süreli kateterizasyon gerekmez. (7) KTP lazeri hemoglobin tarafından güçlü emilmesine karşın suda çok az emilir. Bu durum; prostat dokusunun koagülasyonundan daha çok, etkili bir buharlaşma ve çok iyi bir hemostazla sonuçlanır. (8)

2.1.4.Lityum Triborat (LBO): 120-W lityum triborat (LBO) lazer, büyük prostatı olan hastalarda vaporizasyonun etkinliğini artırmak amacıyla geliştirildi. Hemostazı sağlamakta 80 Watt KTP lazerin gerisinde kalmaktadır. Yakın zamanda verimliliği daha da artırmak için GreenLight XPS, AMS, Minnetonka, MN gibi sıvı soğutmalı lazer sistemleriyle birlikte çalışan bir 180 W LBO lazer geliştirildi. (7)

2.1.5.Diyot Lazerler: Nd:YAG lazerlerle benzer fakat çok daha verimlidir ve çalışması için sadece standart bir duvar prizi gereklidir. LBO lazerlerin hemostaz yönünden eski KTP-80 W lazerle karşı hemostaz açısından etkili olmadığı fark edildiğinde kullanılmıştır. LBO lazere göre daha iyi hemostazı sağlar fakat postop dönemde Frequency ve Urgency semptomlarında ve epididimite artış olması nedeniyle komplikasyon oranı yüksektir. (7)

2.1.6.Thulium:YAG (Per:YAG) Lazer: İlk olarak 2005 yılında ürolojide kullanılmıştır. (9) 0,2mm 'lik penetrasyon derinliğine sahiptir. (4) Holmium lazer gibi darbeli dalga olarak değil de devamlı dalga (CW) olarak iletilen bir lazerdir. Bu sayede holmium lazere göre insizyon çok daha nizamidir. Thulium lazer transüretal Vaporizasyon, mesane boynu insizyonu, vaponükleasyon için kullanılabilir. Hemostaz sağlama yönünden holmium lazere benzerdir ve suda iyi absorbe edildiklerinden su içeren dokuların hızlıca buharlaştırılmasını sağlarlar. Buharlaştırma ve doku ablasyon kapasitesi holmium lazere göre daha iyidir. Günümüzde en sık tercih edilen cerrahi tekniklerden olan ThuLEP ve HoLEP , vaporizasyon teknikleriyle karşılaştırıldığında patoloji için doku örneği alınmasına olanak sağlarlar. (9), (10)

Avrupa Üroloji Derneği son kılavuzlarda TUR-P'ye veya açık prostatektomiye alternatif olarak PVP ve LEP'i önermektedir. HoLEP BPH'ın prostat büyüklüğünden bağımsız cerrahi minimal invaziv olarak kabul edilen cerrahi bir tedavisidir. (11) HoLEP ile TUR-P' yi karşılaştıran iki farklı çalışmada hastaların her iki yöntemde semptomlarının rahatlaması ve hasta sonuçları benzer oranda saptanmıştır. (12)

Çeşitli çalışmalar HoLEP' in hemoglobin düşüşü, komplikasyonlar hospitalizasyon ve revizyon oranı, semptomların hafifletmede yaşam kalitesini artırmada TUR-P ve açık prostatektomiye eş değer olduğunu göstermiştir.

Prostat hacminden bağımsız olması sayesinde büyük prostatların cerrahisinde de kullanılır. TUR-P' ye karşı tek dezavantajı öğrenmenin daha uzun sürmesidir. (13)

Minimal invaziv bir yöntem olan HoLEP morbidite, kısa koterizasyon süresi ve hastanede yatış süresinin kısa olması gibi avantajlara sahiptir. Birleştirilmiş vaka serilerinin sonuçları incelendiğinde yeniden kateterizasyon, üriner sistem enfeksiyonu, üretral darlık/mesane boynu darlığı ve tekrar operasyon gibi komplikasyonlar düşük oranlarda görülmüştür. Vaka serilerinde TUR-P ye kıyasla operasyon süresi daha uzun fakat morbidite daha az oranda belirtilmiş, hemostaz daha iyi sağlanmıştır. Ayrıca HoLEP tekniğinde komplikasyonların görülme sıklığı prostat boyutundan bağımsız olarak belirtilmiştir (8)

PVP endikasyonu TUR-P ile aynıdır. 80 W KTP lazer cihazıyla 80 ml'den büyük prostatlar tedavi edilebiliyorken 120 W yüksek performanslı sistemin gelişmesiyle büyük prostatların cerrahisi daha da kolaylaştı. PVP; morbiditesi olan, antikoagülan kullanan, 80 yaşından büyük olan hastalarda tercih edilebilir. (8) yapılan bir meta analizde TUR-P ye göre anında sonuç vermesi, daha düşük transfüzyon riski, daha kısa kateterizasyon, hastanede kalış süresinin daha kısa olması PVP açısından anlamlı bulunmuştur. Postoperatif iye ve üriner retansiyon oranları TUR-P ye göre anlamlı farklılık göstermemiştir. (14) PVP'nin dezavantajı olarak büyük prostatlarda yeniden tedavi gerekebileceği bir çalışmada belirtilmiştir. (15)

ThuLEP, TUR-P ve açık prostatektomiye karşı HoLEP'in avantajlarına sahiptir. Aynı şekilde prostat boyutundan bağımsızdır. HoLEP' e göre daha kısa öğrenilmesi bir avantajdır. (16) ThuLEP ile TUR-P nin karşılaştırıldığı bir meta analiz çalışmasında operasyon süresi ve çıkarılan doku yüzdesi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. ThuLEP yapılan hastalarda postoperatif hemoglobin düşüşü TUR-P' ye göre daha az görülmüştür. Hastanede kalış süresi ve kateterizasyonun daha kısa olması ThuLEP açısından anlamlı bulunmuştur. Postoperatif yaşam kalitesi, IPSS ve PVR değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir. (17)

ThuLEP ve HoLEP in karşılaştırıldığı bir RKC'da operasyon süresi, kateterizasyon süresi ve hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir fark bulunmamış fakat hemoglobin düşüşü ThuLEP'te daha az olduğu izlenmiştir. Akut üriner retansiyon ve stres üriner inkontinans HoLEP'te daha fazla görülmüştür. Fakat bu sonuçlarının kesinleşmesi için daha fazla çalışmaya ve daha uzun süre takibe ihtiyaç vardır. (16)

Thulium veya Holium kullanılan Lazer ile enükleasyon (LEP), lazer vaporizasyonun (LVP) ve TUR-P nin postopoperatif sonuçlarını karılatıran 74273 hastayı kapsayan bir çalışmada, TUR-P hastalarında daha uzun hospitalizasyon ve transfüzyon gerektiren kanamaların daha yüksek saptandığı görülmüştür. LEP grubunda TUR-P ve LVP ye göre operasyonun daha uzun sürdüğü, LVP grubunda daha yüksek İYE ve sepsis vakaları bildirilmiştir. TUR-P’de ise LEP’ e göre daha kısa ameliyat süresi, daha yüksek İYE oranı ve daha yüksek sepsis oranı izlenmiştir (18)

3.Sonuç

TUR-P ve açık prostatektomiye alternatif olarak güçlü duran lazer yöntemleriyle büyük prostat dokularının bile transüretral yaklaşımla minimal invaziv olarak tedavi edilebildiğı, morbiditeyi azalttığı hastane yatış ve kateeterizasyon sürelerini kısalttığı, kan kaybının ve kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı birçok çalışmada belirtilmiştir. Fakat lazer prostatektomide uzun dönem vaka takip serilerinin kısıtlı olması, TUR-P’ nin yerini henüz alamadığını fakat birçok çalışmada bunun için güçlü bir aday olduğunu göstermiştir.

KAYNAKÇA

1. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. American Urological Association 2010
2. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE Jr, Terris MK, Klaassen Z. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2019 Oct;8(5):529-539. doi: 10.21037/tau.2019.10.01. PMID: 31807429; PMCID: PMC6842780
3. Luis Miguel Clemente Ramos. high power 980 nm diode laser preliminary results in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch. Esp. Urol.* 2009;62:125-30
4. Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia 2018
5. Nair SM, Pimentel MA, Gilling PJ. A Review of Laser Treatment for Symptomatic BPH (Benign Prostatic Hyperplasia). *Curr Urol Rep.* 2016 Jun;17(6):45. doi: 10.1007/s11934-016-0603-5. PMID: 27053186
6. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, et al. Benign prostat hiperplazisinin tedavisinde holmiyum lazerin kullanımı. *J Endourol* 1996; 10 :459-61. 10.1089/end.1996.10.459
7. Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition
8. Son H, Song SH, Paick JS. Current laser treatments for benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2010 Nov;51(11):737-44. doi: 10.4111/kju.2010.51.11.737. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21165192; PMCID: PMC2991569
9. Hwancheol Son, Sang Hoon Song, and Jae-Seung Paick. Current Laser Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Urol.* 2010;51:737-44
10. Bozzini, G., Berti, L., Aydoğan, T.B. et al. A prospective multicenter randomized comparison between Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) and Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP). *World J Urol* 39, 2375–2382 (2021)
11. EAU Management of Non-neurogenic Male LUTS Guidelines 2022
12. Qian X, Liu H, Xu D, et al. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and Meta-analysis. *Aging Male* 2017;20:184-91
13. Bozzini G, Berti L, Aydoğan TB, Maltagliati M, Roche JB, Bove P, Besana U, Calori A, Pastore AL, Müller A, Micali S, Sighinolfi MC, Rocco B, Buizza C. A prospective multicenter randomized comparison between Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) and Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP). *World J Urol.* 2021 Jul;39(7):2375-2382. doi: 10.1007/s00345-020-03468-6. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997262

14. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1066-1096. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.017. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24972732
15. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, et al. Prostatic artery embolization versus standard surgical treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2019; 5:1091–1100
16. Bozzini G, Berti L, Aydoğan TB, Maltagliati M, Roche JB, Bove P, Besana U, Calori A, Pastore AL, Müller A, Micali S, Sighinolfi MC, Rocco B, Buizza C. A prospective multicenter randomized comparison between Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) and Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP). *World J Urol*. 2021 Jul;39(7):2375-2382. doi: 10.1007/s00345-020-03468-6. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997262
17. Yan P, Cui Y, Huang Y, Che X, Zhou Z, Feng F. Intraoperative and post-operative outcomes of thulium laser enucleation versus bipolar resection in the transurethral treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2022 Jul;37(5):2517-2525. doi: 10.1007/s10103-022-03519-x. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35147840
18. Ayoub CH, Haber R, Amine R, Mikati D, Mahfoud ZR, El Hajj A. Comparison of Postoperative Outcomes of Trans-urethral Resection of the Prostate, Laser Vaporization, and Laser Enucleation: A Double Propensity Score Matched Analysis. *Urology*. 2023 May 12:S0090-4295(23)00393-X. doi: 10.1016/j.urology.2023.05.004. Epub ahead of print. PMID: 37182649

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Abdulkaki Aksakal¹

Özet

Solunum yolu enfeksiyonları geçmişten günümüze her yaşta kişiyi etkileyen önemli enfeksiyonlardandır. Alt solunum yolu enfeksiyonları ise hava iletim yolu ve akciğerlerde tutulum gösteren viral ve bakteriyel kaynaklı olabilen türlerinden biridir. Geçmişte birçok çeşidi pandemi ve epidemiyeye dönüşmüş ve birçok kişinin ölümüne sebep olmuştur. Enfeksiyonların tedavi edilmesinde sosyoekonomik şartlar, iklim şartları, direnç kazanma oranı ve hızı gibi birçok faktör etkili olmuştur. Tüberküloz alt solunum yolu enfeksiyonlarından en eskilere dayanan türlerinden biridir. Tüberkülozu takip eden diğer bir hastalık ise pnömonidir. Yine özellikle akciğerlerde tutulum gösteren pnömoni hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlardan biridir. Diğer enfeksiyonlar gibi teşhisi zordur ve radyolojik bulguların incelenmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra hastalığın sınıflandırması birçok açıdan yapılabilmektedir. En yaygın sınıflandırma şekli hastalığın bulaş ortamına göre yapılan sınıflandırmadır. Toplumdan, hastaneden veya ventilasyona bağlı bulaş gerçekleşebilirken, bağışıklığı baskılanmış, kanser tedavisi gören, organ nakli gerçekleşmiş veya AIDS hastalığına sahip hastalar gibi kişilerde de sıklıkla görülmektedir. Diğer enfeksiyonlar ise bronşit, bronşiolit ve bu enfeksiyonların akut-kronik formlarıdır. Patojene, hastanın yaşına, yaşadığı ortama göre antibiyotik tedavisi yanı sıra destekleyici tedavi yeterli gelebilmektedir. Bu hastalıkların tedavisi de geniş spektrumlu yerine patojene özel tedaviler ile daha kısa sürede daha verimli sonuçlar alınabilmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları gerek destekleyici tedavi ile gerekse ilaç tedavisi ile önem gösterilmesi gereken ciddi hastalıklardan birisidir.

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Solunum yolu enfeksiyonları, toplumu ve her yaşta kişiyi önemli ölçüde etkileyen ve ölümlere yol açabilen enfeksiyonlardır. Genel anlamda solunum

1 Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. abakiaksakal@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1622-5111

yolu enfeksiyonları alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu olarak incelenebilir (1).

Alt solunum yolu; soluk borusu ve akciğerlerden oluşur ve enfeksiyonun tutulumu buralarda gerçekleşir. Bakteriyel ve viral kökenli olabilmektedir Bronşit, bronşiolit, pnömoni ve tüberküloz gibi enfeksiyonlar görülür (1-4). Alt solunum yolu enfeksiyonlarının dünyadaki gelişimine bakıldığında zaman en eski alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) türü olarak tüberküloza rastlanmaktadır. Verem olarak da bilinen tüberkülozun tarihi çok eskiye dayanmaktadır. Yaklaşık milattan üç bin yıl öncesine gidildiğinde Nil Nehri kıyısında küçük bir kasabada yaşayan genç bir kızın kanlı balgam çıkararak öldüğü görülmüştür. Milattan yedi yüz yıl öncesinde ise Peru'da on yaşındaki bir çocuğun mumyasında *Mycobacterium tuberculosis*'in (*M. tuberculosis*) neden olduğu kamburluk ve psoas apsesi gibi izlere rastlanmıştır. Roma döneminde hekimlik yapmış olan Arateus, hastaların özelliklerini kısık ses, bükük boyun, kamburluk, şişmiş eklemeler, kemik erimesi ve belirgin kilo kaybı, pembeleşmiş yanaklar gibi betimlemeler kullanarak sıralamıştır. O dönemlerde ilaç tedavisi kullanmayan hekimler egzersiz ve düzenli beslenme ile hastalığı düzeltebileceklerine inanıyorlardı (5, 6).

Pnömonokok ise erişkin ve çocuklar için ciddi tehlike teşkil eden diğer bir patojendir. 1800'lerde Sternberg tarafından tanımlanmıştır ve 1882'de bakterinin ölü suşlarının enjekte edilmesiyle hastalığın önlenebileceğini bildirmiştir. Bu konuda ilk düzenli ve planlı çalışma ise 1900'lerde Sir Almroth ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'daki maden çalışanları üzerinde yapılmıştır. 1938'de Reinmann bilinen influenza virüsleri ve bakteriler dışında klinik pnömoni hastaları keşfetmiştir ve atipik pnömoninin temellerini atmıştır. Şu an hala ABD'de yılda 5 milyon kişide görülebilen pnömoninin %20 den fazlasının hastanede tedavi gerektirdiği bildirilmektedir (7, 8).

SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİK YAPISI

Solunum; temel olarak inhalasyon ve ekshalasyondan oluşur. İnhalasyon; atmosferden oksijen almayı ifade ederken ekshalasyon dış ortama CO₂ vermeyi ifade eden iki temel yaşam fonksiyonudur (3).

Solunum sistemini fizyolojik olarak iki kısımda incelenebilir. Birincisi burundan bronşiolere kadar olan solunan gazın iletilmesini sağlayan iletim kısımları, ikincisi ise alveoler kanal ve alveollerden oluşan gaz değişim bölgeleridir. Anatomik olarak ise göğüs kafesi dışında bulunan burun, yutak ve gırtlaktan oluşan üst solunum yolu; trakea, bronş ve bronşiolerden oluşan alt solunum yolu olarak sınıflandırılabilir. İletim yollarında gaz değişimi yapılmadığından bu kısımlar "anatomik ölü boşluk" olarak adlandırılır (9-11).

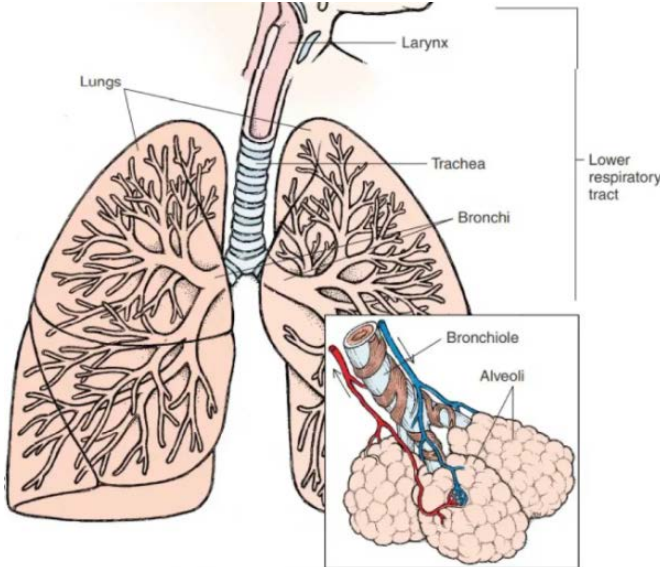
1. Alt Solunum Yolu

Alt solunum yolu; trakea (nefes borusu), bronşlar ve alveolleri taşıyan akciğerlerden oluşan sistemdir. Trakea diğer bir isimle nefes borusu, toraksın içinde gırtlakın alt kısmında kalan bölümü olup alt solunum yolunun başlangıç kısmıdır. 2-5 cm genişliğinde 10 cm uzunluğunda gaz iletiminde görevli boru şeklinde bir yapıdır (Şekil 1). Trakea, alveol içermez bu yüzden gaz değişimine katılmaz (11, 12).

Bronşlar yapı ve fonksiyon açısından trakeaya benzer. Trakeadan sonra akciğer iki loba ayrılır ve dallanıp daralarak alveollere kadar ilerler. Bronşlar bronkospazm ve bronkodilatasyon denen düz kasların daralıp gevşemesini sağlayan düz kasların bulunduğu kısımdır. Bu bölümde kıkırdak bulunmaz (9, 11, 13).

Akciğerler; göğüs boşluğunda sağda ve solda olmak üzere iki adet bulunan organlardır. Altta diyafram, önde sternum adı verilen göğüs kemiği ve sternuma bağlı kaburga kemikleri, arkada ise omurga ile çevrilidir. Plevra adı verilen çift katlı zar ile çevrilidir. Plevra zarları arasında ince bir sıvı tabakası bulunur. Bu sıvı negatif basınca sahiptir ve akciğerlerin büzülmesini engeller. Sağ ve sol akciğerler birbirine fonksiyon olarak benzerdir fakat asimetriktir ve anatomik olarak farklılıkları vardır. Sağ akciğer üç lobdan oluşurken sol akciğer iki lobludur ve bronşların akciğerler içinde dallanmaları farklılık gösterir (11, 13, 14).

Şekil 1: Alt Solunum Yolu Organları (15)



Hilum; akciğerin medial yüzeyinde bulunan çökük bir yüzeydir. Akciğer kökü ya da akciğer göbeği olarak adlandırılan bu yapıda sinirler, lenfler ve bronşiyal damarlar geçer. Ayrıca pulmoner arter ve venlerinde giriş-çıkış noktası yine bu bölgededir (14).

Alveoller ise; akciğerde bulunan bronşların ucunda gaz değişiminde görevli kısımlardır. Alveollerin sürekli açık kalabilmesi için yüzey geriliminin düşük olması gerekir. Yüzeylerinde bulunan sürfaktan denilen madde gerilimi azaltarak alveollerin büzülüp kapanmasına engel olur (3, 11).

Solunan hava ile gelen yabancı ve zararlı maddelerin ayrıştırılmasında akciğerde bulunan makrofajlar görev alır. Ayrıca solunan hava ile alınan oksijenin karbondioksite dönüştürülerek verilmesi vücudun pH dengesinin korunmasında önemli derecede etkilidir (11).

2. Solunum Yolu Fizyolojisi

Solunum sistemi temel olarak atmosferden alınan oksijeni doku metabolizması ile karbondioksite dönüştürerek vücuttan uzaklaştırır. Sağlıklı bir yetişkinde dakikada yaklaşık 4 L hava alveollere gelir ve dışarı gönderilir. Bu olaya ventilasyon denir. Alveol ile alınan oksijenin dokulara dağılmasına ise perfüzyon denir. Her solukta yaklaşık 500 ml hava akciğerlere gider. Bu solunum hacmine tidal volüm denir. Bu havanın yaklaşık 150 ml'si iletim yolunda bulunan anatomik ölü boşluk hacmini oluşturur (13, 16).

Akciğerler tıpkı bir balon gibi negatif ve pozitif basınç etkisiyle şişer. İç kısımda pozitif basınç etkilerken plevral basınç da negatif etki eder. Yani akciğer basıncı alveoler basınç ve plevral basınç ile çalışır (13, 16).

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Alt solunum yolu enfeksiyonları, özellikle erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla rastlanabilen önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardandır. Kronik ve akut olarak değerlendirilebilen ASYE'nin akut formu genellikle hastaneye yatış gerektirmektedir. Çoğu hekim arasında farklılık olmakla birlikte ASYE yerine genel olarak pnömoni ifadesi de kullanılabilir. Akut ASYE; bronşit, bronşiolit ve pnömoniden oluşurken kronik ASYE; tüberküloz, akciğer abseleri ve kistik fibrozda görülen enfeksiyonları kapsar (1, 2, 17-19).

PNÖMONİ

Pnömoni; ateş solunum zorluğu ve parankimal tutulum ile kendini gösteren, bakteri veya virüs kaynaklı olan enfeksiyöz bir hastalıktır. Alveol veya

interstisyumda tutulum gösterebilir. Mikroorganizma dışında non-enfeksiyöz ajanlarla da gerçekleşebilir. Bu türü çok nadir görülür ve tespitinde özel uzmanlık gerektirir. Enfeksiyon ajanlarına bağlı olmayan pnömoniye pnömonitis de denmektedir. Ayrıca radyasyon gibi fiziksel etmenlere, kimyasal maddelere maruz kalmaya, kemoterapötik ilaç kullanımına veya alerjik reaksiyonlara bağlı da oluşabilir (1, 2, 8, 20, 21). Pnömoni sınıflandırması birçok açıdan yapılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Pnömoni Sınıflandırması (8)

Anatomik yerleşim yerine göre	1. Nonsegmental alveoler pnömoni 2. Bronkopnömoni 3. İntersitisyel pnömoni
Etiyolojisine göre	1. İnfeksiyöz (bakteriyel, viral, paraziter, fungal, mikrobakteriyel) 2. Non-infeksiyöz (fiziksel, kimyasal, immünolojik)
Klinik tabloya göre	1. Tipik pnömoni 2. Atipik pnömoni
Ampirik tedavi yaklaşımına göre	1. Toplumda gelişmiş pnömoni 2. Hastanede gelişmiş pnömoniler 3. İmmünitesi baskılanmış hastalarda gelişmiş pnömoniler
Ağırlık durumuna göre	1. Hafif pnömoni 2. Ağır pnömoni
Diğerleri	1. Aspirasyon pnömoni 2. Yaşlılarda gelişen pnömoniler

1. Toplumsal Kökenli Pnömoni

Daha önce hastalığı geçirmemiş ve semptomların başlangıcından 14 gün öncesine kadar yatışı olmamış, etkenin hastane dışından edinildiği düşünülen pnömonidir. Genellikle akut ve gürültülü bir şekilde görülür (1, 8). Amerika toraks cemiyeti toplumsal kökenli pnömoniyi (TKP) dört gruba ayırmıştır (1).

- Grup I: 60 yaş altı, eşlik eden hastalığı yok
- Grup II: 60 yaş üstü, eşlik eden hastalığı var
- Grup III: Hastane yatışı gerekli olan

- Grup IV: Ciddi, yoğun bakım gereksinimi olan.

Toplumsal kökenli pnömonilerde sık rastlanan etkenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: TKP'lerde sık rastlanan etkenler (22)

Bakteri	Virüs	Parazit	Mantar
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i>	Herpes virüs HIV İnfluenza virüs	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>

TKP epidemiyolojisine bakıldığı zaman her yıl tüm Dünya genelinde yaklaşık 150 milyon vaka rapor edilirken bunlardan yaklaşık 13 milyonu hastaneye yatacak şiddette olmaktadır. İki milyondan fazlasının çocuk olduğu görülürken büyük çoğunluğunun beş yaş altı çocuklar olduğu belirtilmiştir. TKP'ler incelenmesine göre tipik ve atipik olarak ikiye ayrılır (1, 2):

1.1. Tipik Pnömoni

Ateş, titreme, göğüs ağrısı ve sarı-yeşil pashı balgam şeklinde klinik semptomların hakim olduğu, laboratuvar bulgularında lökositöz ve konsolidasyon olarak adlandırılan; alveollerde gaz yerine sıvı tutulumu şeklinde ödem gözlenen pnömoni çeşididir. Genellikle *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) veya gram negatif bakteriler sorumludur (1).

1.2. Atipik Pnömoni

Atipik pnömoni tanımı ilk kez 1938 Reimann tarafından birçok hastada aynı klinik özelliklerin belirlenmesi ile yapılmıştır (23, 24). Balgamsız ya da çok az balgam ile birlikte gün gün artan öksürük, ateş, eklem ağrıları atipik pnömoniye tipik pnömoniden ayıran özelliklerdir. Bunlardan farklı olarak laboratuvar bulgularında hafif artmış lökosit sayısı bulunurken konsolidasyon görülmez. Temel olarak *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) sorumludur (1, 2, 4).

1.2.1. *M. pneumoniae* pnömonisi: *M. pneumoniae*, hücre duvarı olmayan yavaş büyüyen bakterilerdir. Hücreye yapışır ve hücre içinde patojen olarak

döngüsünü sürdürür. Her mevsimde ve her yaşta kişiyi etkileyebildiği gibi beş yaş altında en önemli pnömoni etkenidir. Kuluçka süresi 3 hafta kadar olabilirken okul çağı çocuklarda çok bulaşıcı olabilmektedir. Asemptomatik olarak ilerler hafif baş ağrısı ve kuru öksürükle kendini gösterir. Tedavisinde en önemli gruba makrolid grubu antibiyotiklerdir (24, 25).

1.2.2. C. pneumoniae pnömonisi: *C. pneumoniae* zorunlu hücre içi bakterilerdir. Mevsim ve yaş grubu olarak çok seçiciliği bulunmaz. En belirgin özelliği yüksek ateş gözlenmez, balgam varda çıkarılamıyormuş gibi kuru bir öksürüğe sebep olur. Vücutta IgM ve G düzeylerini yükseltir. Bu değerlerin tespiti tanı kriterlerinde kullanılır. Tedavisinde makrolid grubu antibiyotikler öncelikli kullanılmaktadır (24, 25).

Pnömoni, radyolojik olarak bronkopnömoni, intersitisyel pnömoni ve alveoler pnömoni şeklinde görülebilir (Tablo 3). Atipik pnömoni de ise daha yaygın olarak intersitisyel ve bronkopnömoni görülür. Bronkopnömonide bir ya da birkaç bölgenin sıvı tutulumu ile birlikte ödem alanları oluşur. Komşu alveollerinde etkilendiği bronkopnömonide sınırları belirgin değildir. Bazı durumlarda tutulum ilerleyerek tüm lobülü etkileyebilir. Bu tutulum akciğerlerde hacim kaybına neden olabilir (8).

Tablo 3: Pnömonilerde etkene göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular (26).

<i>S. pneumoniae</i>	Lober/segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral effüzyon
<i>H. influenzae</i>	Lober/segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral effüzyon, ampiyem ve pnömoseller
Atipik pnömoniler	Tek taraflı, diffüz intersitisyel veya bronkopnömonik infiltrasyon, hiler LAP, nadiren plevral effüzyon
<i>S. aureus</i>	Plevral effüzyon, ampiyem, pnömotoraks, apsel, pnömoseller
Virüsler	Buzlu cam şeklinde yamalı veya diffüz infiltrasyon, konsolidasyon, sentrlobüler nodüller, kalınlaşmış interlobüler septalar

1.3. Toplum Kökenli Pnömonide Ampirik Tedavi

TKP'nin tespiti klinik ve radyolojik açıdan zor olması sebebi ile ilk tedavi yaklaşımı ampirik olarak yapılmaktadır. Teşhis konulurken ilk olarak hastanın yaşına, eşlik eden hastalığı olup olmamasına, hastalığın başlangıç şiddetine bakılır. Tedavi amacıyla dünyada birçok kılavuz hazırlanmıştır. Bunlardan en önemlileri Confision Urea Respiratory Rate Blood pressure (CURB) ve Pneumonia Severity Index (PSI)'dir. Türk toraks derneği de 2009 yılında bu kılavuzları esas alarak hastalığın seyrini etkileyen faktörleri de belirten bir kılavuz hazırlamıştır (17).

PSI; pnömoni ölçüsünde yaş, komorbidite, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntüler ve oksijenizasyon durumları 10 veya 20 şeklinde puanlanır ve kişinin özelliğine uygun olan durumlar belirlenerek puanları toplanır. Sonuç 50 den küçükse birinci evre, 70 den küçükse ikinci evre, 71 ile 90 arasıdaysa üçüncü evre, 91 ile 130 arasıysa dördüncü evre, 130'dan büyükse beşinci evre kabul edilir (17).

CURB skorlamasında ise 5 kriter bulunur ve ilk dört kriterin baş harflerinden oluşur. Her ölçütün kişideki varlığı bir puan değerindedir (8, 17, 27)

1. Confusion (konfüzyon),
2. Urea (üre>42.8mg/dL),
3. Respiratory rate (solunum sayısı≥30/dakika),
4. Blood pressure (kan basıncı; sistolik<90 mmHg veya diyastolik<60mmHg),
5. Age (Yaş) ≥65

Hastalık patojenleri mevsimsel farklılık gösterir. *Mycoplasma* pnömonisi bahar ve kış aylarına kendini gösterir. Ayrıca 3-4 senede bir epidemik şekilde görülebilir. *Legionella*; daha çok yazın kendini gösterirken, *Chlamydia*; tüm yıl boyunca görülebilir. İnfluenza varlığında *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* kış aylarında sıkça görülür (28).

Pnömoni tedavisinde değiştirici faktörler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Pnömoni tedavisinde değiştirici faktörler (8, 17).

65 yaş ve üzeri olmak
Eşlik eden hastalığın varlığı (Bronşektazi, kistik fibrozis, diyabet, böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, malignite, nörolojik hastalık)
Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile hastaneye yatış
Aspirasyon şüphesi
Splenektomi (Dalağın bir kısmı ya da tamamının çıkarılması)
Alkolizm
Malnütrasyon
Bakımevinde yaşama
3 ay süreyle 10mg/gün den fazla kortikosteroid kullanımı
İmmünsüpresif tedavi
İnfluenza ile gelişen pnömoni

TKP tedavisi; Amerika Toraks Cemiyetinin yaptığı dört grup üzerinden ilerler;

Grup I: 60 yaş altında hastane yatış ölçülerini taşımayan, CURB<2 ve PSI Evre 1-3 arasında skorlaması bulunan hasta gruplarıdır. Mortalite oldukça düşüktür. Hastanın eşlik eden değiştirici faktörü yoksa amoksisiklin veya makrolid grubu antibiyotik başlanabilir. Fakat değiştirici faktörlerden herhangi birine sahipse 2.-3. Kuşak sefalosporin veya amoksisiklin ile birlikte klavulanik asit ve makrolid veya doksisisiklin kullanılabilir (17, 28).

Grup II: 60 yaş üstü komorbidite durumunda hastaneye yatışı gereke-bilen hastalardır. CURB ≥ 2 ve PSI Evre 4 ve 5 durumundadır. 2. kuşak sefalosporin (anti-*pseudomonas* olmayan) veya beta laktamaz inhibitörü aminopenisilin ile birlikte makrolid ya da tek başına florokinolon uygulanabilir (17, 28).

Grup III: 60 yaş üstü eşlik eden hastalığı bulunan, yoğun bakım ihtiya-cı olabilen hasta grubudur. *Pseudomonas* riski olmayan hastalarda Grup II ile aynı tedavi uygulanabilir. Fakat *Pseudomonas* riski var ise beta laktamaz inhibitörleri ile birlikte siprofloksasin veya aminoglikozid ve makrolid kullanılabilir (17, 28).

Grup IV: Yoğun bakım gerektiren ciddi hastalardır ve mortalite %50 ye kadar ulaşmaktadır. Makrolid grubu ile tedaviye başlanır. Eğer *Legionella* ke-

sin tespit edilmişse rifampisin kullanılır. Ayrıca ek olarak antipseudomonal 3.-4. kuşak sefalosporin uygulanır. Verilen ilaçlardan rifampisin harici parenteral olarak uygulanır (17, 28).

2. Hastaneden Edinilmiş Pnömoni (HEP)

Çoğunlukla hastane yatışından 48 saat sonrasında gelişen, yatış sırasında patojenin kuluçka zamanında olmadığı bilinen ve taburcu sonrası 48 saat içinde pnömoni geçiren hasta gruplarıdır. Ölüm oranı %20-60 arasındadır. HEP; hastane kaynaklı enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümlerin en önemli sebebidir. Çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gözlemlenir. HEP'in gelişiminde göz önünde bulundurulması gereken risk faktörleri; ileri yaş, komorbidite, entübasyon, nazogastrik tüp kullanımı, bilinç kaybı, cerrahi işlem sonrası antibiyotik kullanımı, antiasid ve H2 reseptöre inhibitör kullanımındır (1, 8, 29, 30).

HEP patojenleri genellikle hastanın kendi orofarinks florasında bulunan bakterilerden kaynaklı (endojen flora/primer endojen) olabileceği gibi hastanede bulunan dirençli mikroorganizmalar yoluyla da (sekonder endojen) gerçekleşebilir. Ekzojen bulaşlar ise hastane personelinin elleri vasıtasıyla invaziv uygulamalar sırasında gerçekleşir. Yani hastalığın bulaşı üç yolla gerçekleşebilir; hastanın orofarenksinde bulunan mikroorganizmalar yoluyla, inhalasyon yoluyla ya da hematojen yoldan bulaşabilir (30, 31).

Hastanede gelişen pnömoni patojenleri (Tablo 5) genellikle; *Escherichia coli* (*E. coli*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Streptococcus* türleri, *S. aureus*, *Klebsiella* türleri, Gram negatif basiller ve Gram pozitif koklardır (8, 29, 32).

HEP'ler ortaya çıkış süresine göre iki şekilde değerlendirilebilir. Yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde gerçekleşiyorsa Erken tip HEP, yatıştan 5. Gün ve sonrasında gerçekleşen Geç tip HEP çeşididir (31).

Tablo 5: HEP’de görülen gruplar ve etkenler (31)

Grup 1 Erken başlangıçlı; 4.gün≤	Grup 2 Geç başlangıçlı 5.gün≥	Grup 3 Yüksek riskli, dirençli bakteri enfeksiyonu ve yüksek ölüm oranı
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ve <i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı)	<i>Enterobacter</i> spp. <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> ve Grup 1 etkenleri	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>S. aureus</i> (metisiline duyarlı) <i>K. pneumoniae</i> <i>S. maltophilia</i> ve Grup 2 etkenleri

HEP’in hastane bölümlerine göre gerçekleşme oranı farklılık göstermektedir. En fazla yoğun bakım ünitelerinde gözlenirken daha sonra sıklıkla dâhili ve cerrahi birimlerde görülmektedir. Uygulanan girişimlere göre, entübasyon ve ventilatör kullanımından sonra en sık görülürken, nazoenteral tüp ve trakeostomi sonrasında da oluşma oranı çok yüksektir (29, 32, 33).

HEP tanı kriteri (30, 31):

1. 38°C’yi aşan ateş
2. Balgam ve trakeal salgıların kıvamında değişiklik (pürülan sekresyon), nötrofil sayısının artması ya da epitel hücrelerin azalması
3. Lökosit sayısının artması (lökositoz) ya da azalması (lökopeni)
4. Akciğer üzerinde görülen infiltrasyonlar
5. Oksijenizasyonda azalma.

HEP varlığında mortaliteyi arttıran bazı faktörler (8, 32):

1. Uygun antibiyotik kullanmama
2. Önceden bilinçsiz antibiyotik kullanımı
3. Hastanede ve yoğun bakımda kalma süresi
4. Ventilasyon süresinin uzaması
5. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *S. aureus* gibi dirençli bakteriler tarafından enfeksiyon
6. İleri yaş (>65)
7. Solunum yetmezliği

8. APACHE skorunun yüksek olması (yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skorlama sistemi)
9. Santral sinir sistemi, Gastrointestinal sistem, Kardiyovasküler sistem, Kronik pulmoner hastalık, malignite ve Diabetes Mellitus gibi hastalıkların varlığı.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) skorlama sistemi; hastanın hayati parametreleri, laboratuvar bulguları, kronik hastalıklarının varlığı ve bilinç durumları göz önünde bulundurulmuş bir sistemdir. En yüksek değer 71 puandır. Hastanın mortalite riski bu sistem ile önemli derecede tespit edilir (34).

2.1. Hastaneden Edinilmiş Pnömoni Ampirik Tedavi

HEP tedavisi, gerçekleştiği evreye göre yapılır. Erken ya da geç başlayan evrelere göre tedaviye başlanır. Fakat aşağıda belirtilen durumlarda kombine tedaviye gidilir (31):

1. Yüksek riskli, çoklu direnç gösteren patojen varlığında gerçekleşen enfeksiyon:
 - Son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı
 - Uzun süreli ventilasyon
 - İki günden uzun yoğun bakımı
 - Entübasyon
2. Mortaliteyi arttıran faktörler
 - Çoklu tutulum, apse, ampiyem
 - $PaO_2/FiO_2 < 250$
 - Ağır sepsis ya da septik şok (inflamasyonun yaşamı tehdit eden boyuta gelmesi).

Erken evre HEP tedavisinde yukarıda belirtilen faktörlerden birisi yoksa monoterapi uygulanır: Beta-laktam+ betalaktamaz inhibitörü (parenteral) veya 2.-3. kuşak nonpsödomonal sefalosporin ya da yeni kinolon. Yukarıdaki faktörler varsa kombine tedaviye gidilir (8, 31).

Geç evre HEP tedavisinde yukarıda belirtilen faktörlerden biri yoksa monoterapi uygulanır: Beta-laktam+ betalaktamaz inhibitörü (ampisilin/sulbaktam ya da amoksisilin/klavulanik asit) veya 3. kuşak nonpsödomonal sefalosporin ya da yeni kinolonlar. Yukarıdaki faktörler varsa kombine tedaviye gidilir (8, 31).

Kombine tedavi; antipsödomonal sefalosporin (sefepim, seftazidim, sefoperazon/sulbaktam) ya da antipsödomonal karbepenem ya da Beta-laktam+betalaktamaz inhibitörü (piperasilin/tazobaktam) yada antipsödomonal florokinolon (siprofloksasi, levofloksasin) ya da aminoglikozid (gentamisin tobramisin) ya da kolisitini ile birlikte ihtiyaca bağlı linezolid, vankomisin ilavesi ile birlikte kullanılabilir (8, 31).

3. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoni

Bağışıklığı baskılanmış hastaların (BBH) solunum ile ilgili problemlerinin büyük bir çoğunluğu enfeksiyöz ajanlardan kaynaklı olup daha az bir kısmı kişinin diğer hastalıklarına veya uygulanan tedavi yönteminden kaynaklı komplikasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır (35, 36).

3.1. Bağışıklık sisteminin eksiklikleri

Primer ve sekonder eksiklikler olarak iki gruba ayrılabilir (8, 37):

3.1.1. Primer eksiklikler

- Antikor yapım bozukluğunun baskın olduğu bağışıklık eksiklikleri (hümmoral bağışıklık sistemi yetmezlikleri)
- T ve B hücresi bozuklukları (kombine bağışıklık sistemi yetmezlikleri)
- Diğer iyi tanımlanmış bağışıklık eksiklikleri
- Bağışıklık sisteminin regülasyon bozuklukları
- Fagositer sistem eksiklikleri (nötrofil ve makrofajlardan kaynaklı)
- Özgül olmayan (doğal) bağışıklık bozuklukları
- Otoinflamatuvar hastalıkları (ailesel akdeniz ateşi, gut, crohn hastalığı)
- Kompleman sistemindeki eksiklikler (siroz, hepatit, sistemik lupus eritematozus gibi).

3.1.2. Sekonder eksiklikler

- Edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS)
- Kanselerde ve tedavileri sırasında görülen bağışıklık yetmezlikleri
- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
- Solid organ transplantasyonu

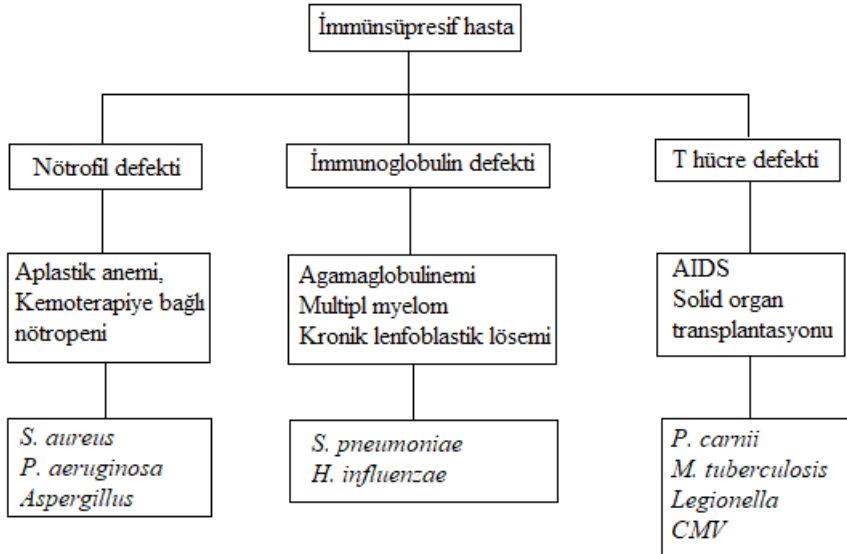
- Diğer: Bağışıklık sisteminin etkilendiği diğer hastalıklar (orak hücreli anemi, malnütrisyon, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi), kanser dışı nedenler ile bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin kullanıldığı durumlar (kollajen doku hastalıkları, nefrotik sendrom gibi) (8, 37).

Alta yatan hastalığı ciddiyeti ve tanı koymadaki güçlük nedeniyle bir an önce ampirik tedaviye başlanması gerekir. Etkenler açısından toplum kökenli ve hastane kaynaklı etkenler bu grupta da görülmektedir. Fakat hastaneden edinilen etkenler çok daha ölümcüldür (36, 38).

3.2. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoninin Enfeksiyöz Nedenleri

Bakteriyel nedenler, bağışıklığı baskılanmış hastaların pnömoni sebeplerinin ilk sırasında yer almaktadır (Şekil 2). Antikorların fonksiyon bozukluğu ya da yetersizliğinde en çok *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* görülme riski artmaktadır. Nötropenik hastalarda ise en çok *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* gibi Gram negatif bakteriler görülmektedir. Kortikosteroid kullanan hastalarda ise *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarhalis* (*M. catarhalis*), *Legionella* ve *M. pneumoniae* etkenleri görülmektedir. Organ nakil hastalarında ve AIDS'li hastalarda ise en çok *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Legionella* görülmektedir (8, 35, 36, 39).

Şekil 2: Bağışıklığın baskılanma tipine göre en sık görülen etkenler (8, 37).



Viral etkenlerden parainfluenza ve influenza daha çok organ nakli olanlarda görülürken, Respiratuvar Sinsisyal Virüs (RSV) bağışıklığı baskılanlarda hayati tehdit oluşturan pnömoniye yol açmaktadır. Herpes simplex virüs özellikle kemik iliği nakillerinde görülürken Epstein Barr virüsü akciğer nakillerinde sıklıkla görülür. Sitomegalovirüs (CMV) bu grup hastalarda primer enfeksiyon sebebidir. Adenovirüs ve coronavirüs de sıklıkla görülen virüsler arasındadır (8, 36, 38).

3.3. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Tanı Kriterleri (8, 35)

3.3.1. Hipoksemi: Bu hastalarda ayrıca özelliklerdendir. İnflrasyonla birlikte görülür.

3.3.2. Radyolojik bulgular: İnflrasyonun görülmesinde kullanılır. Fakat inflrasyonun olmaması pnömoninin olmadığı anlamına gelmez.

3.3.3. Akciğer grafisi: Akciğerin lobüler konsolidasyonu, buzlu cam görüntüsü, inflrasyon kaynaklı hava bronkogramı sıklıkla görülen olgulardır.

3.3.4. Balgam incelemesi: Bakteriyel bulaşlarda dişler fırçalanıp ağız çalkalandıktan sonra yapılan incelemelerdir. Örnekte 100x büyütmede her sahada 25'den çok nötrofil 10'dan az epitel olmalıdır. Viral bulgularda yetersiz bir yöntemdir.

3.4. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Tedavi

1. Antipsödomonal tedavi: Sefalosporin, karbapenem, betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri, kinolonlar, aminoglikozitler. Hasta ağır septik şok yaşadığında çoklu psödomonas tehlikesi nedeniyle tedaviye aminoglikozitler eklenebilir. Fakat ilaç etkileşimine ve nefrotoksisiteye dikkat edilmelidir (8, 36).
2. CMV için: Gansiklovir ardından valgansiklovir ya da foskarnet. Foskarnet toksisite riski yüksek ilaç grubundadır. Bol su ile alınması ve yakından böbrek takibinin yapılması gerekir. Ülkemizde bulunmamaktadır (8, 36).
3. RSV için: Ribavirin aerosol ya da IV ribavarin+palivizumab. Aerosol ribavarin için özel nebülizatör cihaz gereklidir. Yüksek teratojenite özelliğinden dolayı gebe hemşireler tedavide bulunmaz (8, 36).
4. İnfluenza için: Oseltamivir po ya da zanamivir inhalasyon (8).
5. Adenovirüs için: Cidofovir (8).

AKUT BRONŞİT

Akut bronşit; çoğunlukla trankeo-bronşiyal ağacın tutulduğu enflamasyondur. Her yaşta görülmekle beraber daha sık 5 yaş altı çocuklarda kış aylarında görülmektedir. Enfeksiyon kaynağı bakteriyel ve viral olmakla birlikte amonyum, klorin, ozon gibi maddeler kaynaklı da olabilir (Tablo 6) (1, 39, 40).

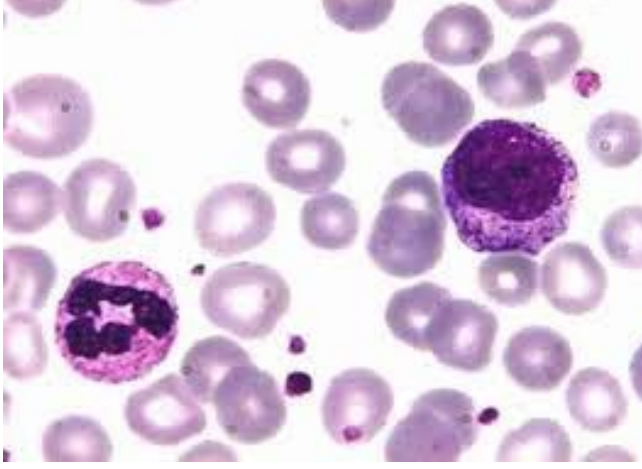
Öksürük, hastayı hastaneye getiren en yaygın semptomdur. Öksürüğe nazal ve faringiyal yakınmalar eşlik eder. Hastalık genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından grip veya krup gibi rahatsızlıkları takiben oluşur (40). Öksürük başta kurudur. Yakınmalar başladıktan yaklaşık 4 gün sonra artarak devam eder. Daha sonra öksürük mukoid balgamlı şekilde devam eder. Balgamda kısa çizgiler halinde kanlanma görülebilir. Fakat renkli balgam varlığı spesifik tanı kriteri değildir. Ateş varlığı da hastalığın kaynağını tespit etmede önemlidir. Yüksek ateş varlığı hastalığın daha çok bakteriyel kaynaklı olduğunu gösterir (39-41).

Tablo 6: Sık görülen akut bronşit etkenleri (40)

Viral etkenler	Bakteriyel etkenler
Adenovirüs, Coronavirüs Influenza A ve B virüsleri Metapneumovirüs Parainfluenza virüs RSV Rhinovirüs	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

Bronşit tanısı konulmasında ilk bulgu öksürüktür. Öksürük, boğmaca tipindedir, bunun yanı sıra göğüste yanma hissi, ateş ve halsizlik de bildirilen bulgular arasındadır. Akut bronşit tanısında, astım ve pnömoni ile karıştırılmaması gerekir. Hastanın vital bulguları ve göğüs grafisi incelenerek pnömoniden ayırt edilebilir. 3 haftadan uzun süren kuru öksürükte bronşit olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (27, 39, 41). Sedimentasyon çoğunlukla normal düzeydedir. Lökositozlarda olgunlaşmamış nötrofil artması gerçekleşebilir. Viral olgularda balgamda Giemsa veya Wright boyama yapılır. Boyama sonucunda daha çok mononüklear hücre tipi gözlemlenirken, bakteriyel olgularda daha çok polimorfonüklear hücre tipi gözlemlenir (Şekil 3). *Mycoplasma* bulaşlarında ise miks hücre tipi gözlemlenmektedir (39).

Şekil 3: Mononükleer ve polimorfonükleer hücre yapısı (Giemsa) (42).



Akut bronşitte etkenin tam belirlenememesi nedeniyle tedavi genellikle semptomları hafifletmek üzerinedir. Bu amaçla genellikle antitüsif ilaçlar, beta adrenerjik bronkodilatörler ya da ağrı kesici ateş düşürücü ilaçlar kullanılmaktadır (1, 41).

Akut bronşit tedavisinde; Doksisisiklin, Eritromisin, Trimetoprim-Sülfometaksazol ile yapılan çalışmalarda hastalığın iyileşme süresi ve ciddiyeti üzerinde belirgin bir fark oluşmadığı kanıtlanmıştır (43). Daha sonraları Azitromisin, Klaritromisin ile yapılan çalışmalarda bu grup antibiyotikler C vitamini ile karşılaştırılacak olunursa; antibiyotik tedavisi vitamin tedavisine kıyasla belirgin bir fark oluşturmamıştır. Akut bronşit tedavisinde antibiyotikler öncelikli olarak tercih edilmemektedir (44).

Akut bronşit patojenleri arasında yer alan boğmaca etkeni olarak da bilinen *Bordetella pertussis*'in (*B. pertussis*) tedavisine önem verilmelidir. İlerlemesi halinde zatürre ve beyin iltihabına neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bulaş riski yüksektir ve salgına dönüşebilmektedir (1, 41, 45).

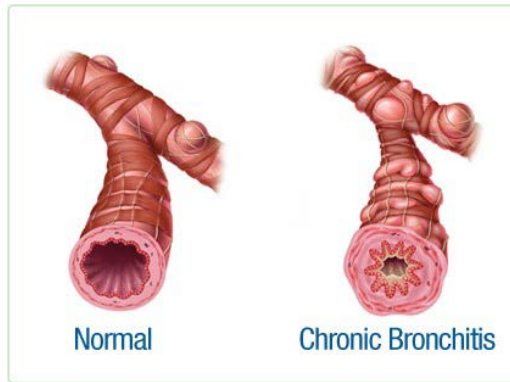
İnfluenza virüs enfeksiyonu için nöraminidaz inhibitörlerinden zanamivir ve oseltamivir sıklıkla kullanılmaktadır. Diğer antiviral ilaçlardan Amantadin ve Rimantadin de influenza A'ya karşı etkili bulunmuştur. İn hale antiviral kullanımı bulaştan sonra ilk iki gün içerisinde kullanıldığında hastalığın süresini kısalttığı gözlemlenmiştir (41, 45).

KRONİK BRONŞİT

Kronik bronşit; alta yatan diğer enfeksiyon hastalıklarının olmadığı durumda en az iki yıl ve birbirini takip eden 3 ay içerisinde görülen balgamlı öksürük durumudur (1, 46). Eğer bu belirtilere hırıltılı nefes alıp verme ya da bronkospazm eşlik ediyorsa bronşit kronikleşmiştir. Kronik bronşite astım tipi bronşit de denmektedir. Günlük hayatta yapılan işler, sigara kullanımı, tozlu bir ortamda bulunup bulunmama hastalığın kronikleşmesinde önemli faktörlerdir (1).

Kronik bronşit, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında sıklıkla görülen fakat KOAH'tan belirgin ayrımları bulunan bir hastalıktır (Şekil 4). En ayırt edici özellik ise öksürükten sonra balgam çıkarmaktır. Basit kronik bronşitte akciğer hacmi korunur ve hava akımı kısıtlanmaz (47, 48).

Şekil 4: Kronik bronşitin bronşlarda oluşturduğu şekil bozukluğu (49).



İleri formunda ise goblet hücrelerinden aşırı mukus sekresyonu, lümenal obstrüksiyon epitelyallerin yeniden şekillenmesi görülmektedir (Şekil 4). Amfizem olarak adlandırılan alveollerin şiştiği hastalıkta kronik bronşit riski göz önünde bulundurulmalıdır (47, 48).

Kronik bronşitli bir hastanın balgam renginin ve miktarının değişmesi ya da öksürük ve solunum darlığının artması kronik bronşitin akut alevlenmesi olarak adlandırılır. Genellikle ateş, titreme ve lökositoz miktarında değişim gözlenmez (47, 48).

Akut bronşitte olduğu gibi kronik bronşitte de hastalık etkeni olarak genellikle virüsler karşımıza çıkmaktadır. Genel etkenler Tablo 7'de özetlenmiştir (47, 48).

Tablo 7: Kronik bronşit etiyolojisi (50)

Bakteriyel Patojenler	Viral Etkenler
<i>H. influenza</i>	Influenza/parainfluenza virus
<i>S. pneumoniae</i>	Respiratory syncytial virus
<i>M. catarrhalis</i>	Rhinoviruses
<i>M. pneumoniae</i>	Coronaviruses
<i>S. aureus</i>	
Gram negatifler	
<i>P. aeruginosa</i>	

H. influenza, tüm kronik bronşit bulaşlarının %70'ini oluşturmaktadır. Bakteriyel kaynaklı bulaşların ise %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Geri kalan enfeksiyon sebeplerinden diğer en önemli olan faktör ise influenza virüsleridir (50).

Kronik bronşitin tanısında akut bronşit gibi balgam kültürüne bakılmaktadır. Normal sağlıklı bir insanın bronşlarında inflamasyonu düşündürecek nötrofiller görülebilir. Bu yüzden nötrofil miktarındaki değişiklikler belirleyici değildir. Kesin tanı için patojenik etkenlerin kesin tanısını sağlayacak boyama yöntemleri kullanılmalıdır (1).

Yapılan bir çalışmada plasebo tedavisinin kronik bronşit tanısı konulan hastalarının yarısından fazlası üzerinde olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Fakat en önemli etki antibiyotik kullanımında görülmüştür. En etkili grubun ko-amoksilav olduğu belirtilmiştir. Trimetoprim-Sülfometoksazol, Tetrasiklinler, Amoklavın-Klavunat, Ampisilin, Siprofloksasin, Klaritromisin, Doksisisiklin, Tetrasiklinler oksijenizasyonun iyileşmesinde hızlı cevap verdiği görülmüştür. Ampisilinin ise hastalığın tekrar etme potansiyelini azalttığı gözlemlenmiştir (1, 50).

BRONŞİYOLİT

Bronşiolit; genellikle iki yaş altında gerçekleşen virüs kaynaklı enflamasyon hastalıklardan birisidir. Viral etkenler haricinde de gerçekleşebilmektedir. İnhalasyonun iritan olması, ilaç kullanımına bağlı, kollajen doku hastalıklarına bağlı olan ve organ nakil hastalarında görülen çeşitleri de bulunmaktadır. En belirgin özellikleri; hırıltı, öksürük, hızlı soluk alıp verme (takipne),

hava yollarının inflamasyonuna bağlı obstrüksiyon şeklinde sıralanabilir (1, 49, 51-53).

Yaşamın ilk aylarında görülen bronşiolit en çok kış aylarında epidemi şeklinde oluşur. Sosyoekonomik olarak düşük gelirli ailelerde, kalabalık bir çevrede yaşayanlarda, anne sütü alamamış bebeklerde, sigara dumanına maruz kalanlarda ve erkek bebeklerde sık görülmektedir. İki yaş altında daha sık görülmesinin sebebi hava yolu genişliğinin dar olması alveol sayısının az olmasıdır. Erkek çocuklarında sık görülmesinin sebebi ise solunum yolu hacminin akciğer hacmine oranı kız çocuklarından daha az olmasıdır. Yetişkinlik döneminde bariz fark bulunmamaktadır (54-56).

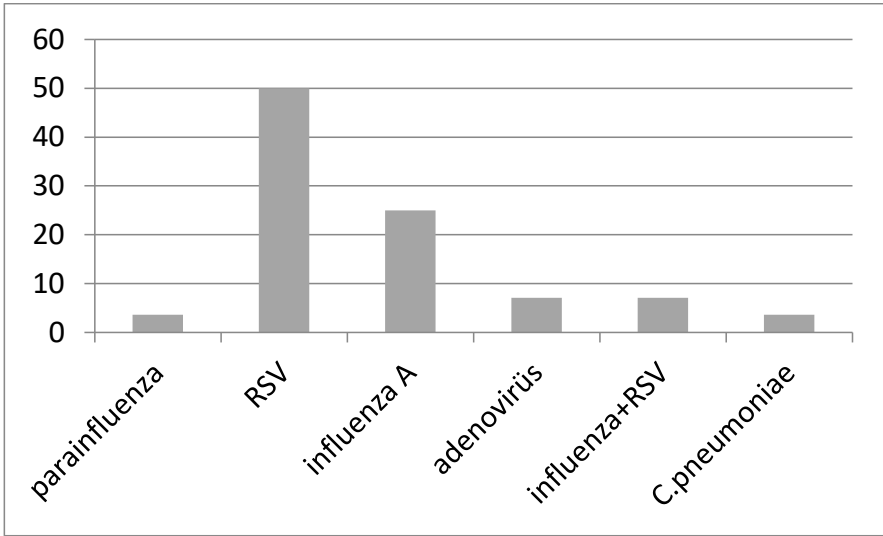
Akut bronşiolite yakalanma olasılığını artıran faktörler (51):

- Prematüre doğan bebek
- Kronik akciğer hastalığı olanlar
- Konjenital kalp yetmezliği olanlar
- İmmun yetersizliği olanlar
- Nörolojik sorunu olanlar
- Yaşı 6 aydan küçük olanlar
- Anne sütü ile beslenememiş çocuklar
- Sosyoekonomik durumu düşük olanlar
- Pasif içiciliğe maruz kalanlar

1.1. Etiyoloji

Bronşiolite sebep olan etkenlerden en önemlisi RSV virüsüdür. RSV virüsü bronşioliti pnömöniye çevirebilmektedir. İki yaş altı bebeklerde ise hastaneye yatışa sebep olmaktadır. Bronşiolite sebep olan bulaş birden fazla da olabilmektedir (52-55). Çoğunlukla Influenza Virus, Rhinovirus, Human Metapneumovirus, Human Bocavirus, Adenovirus, Human Coronavirus, Parainfluenza Virus görülmektedir (Şekil 5). Bakteriyel olarak da *M. pneumoniae* görülebilmektedir (1, 51).

Şekil 5: Bronşiolitte etkenlerin görülme oranı (52)



1.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Hastalığın ilk aşamasında hapsirme, öksürme, halsizlik gibi üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) belirtileri görülmektedir. Yemek yeme isteğinin azalması ve ateş göreceli olarak görülebilmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte takipne ve hışıltı daha belirgin hale gelir. Enflamasyonun artması ile birlikte alyuvarlar oksijensiz kalır ve siyanoz olarak adlandırılan doku renginin mavi-mor bir hal alması gözlemlenebilir. Ayrıca uyku sırasında soluk almada zorluk hatta soluğun durması şeklinde ataklar da gözlemlenebilir (55, 57).

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve hastaneye sevk olup olunmayacağına ilişkin skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 8). Skorlamaya göre 1-3 arasında değer alan hastalar hafif hasta sayılmaktadır. 4-8 arası alanlar orta, 9-12 arası alanlar ağır hasta kabul edilmektedir (55, 57).

Tablo 8: Akut bronşiyolitte skorlama (54, 55)

Skorlar	0	1	2	3
Solunum sayısı(/dk)	<30	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda oskültasyonla	Ekspriyumda kulakla	İns+eks'da kulakla
Retraksiyon	Yok	İnterkostal	Suprasternal	Burun kanadı solunumu
Genel durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve iştahsız	Bilinç bozukluğu ve iştahsız

Bronşiyolit varlığında beslenme ve su alımına önem verilmelidir. Öksürükten kaynaklı mide bulantısı ve kusma sıklıkla görülebilmektedir. Eğer hastada apne sıkıntısı varsa skorlama sistemine bakılmaksızın hasta ağır kabul edilmektedir (58, 59).

Bronşiyolitin ayırıcı tanısı çok önemlidir. Çoğunlukla astımın klinik görüntüsüyle karıştırılabilmektedir. Öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu yoksa ve ailesel yatkınlık varsa hışıltı durumlarında öncelikli olarak astım düşünülmelidir. Diğer bir açıdan ailesel yatkınlığı olmamasına rağmen tekrarlayan bronşiyolit atakları bulunuyorsa çocukta astım oluşması öngörülebilirdir (54, 57).

Radyolojik olarak; akciğerlerde belirgin havalanma fazlalığı infiltrasyonlar ve akciğerin bir kısmının ya da tamamının büzüşmesi şeklinde görüntüler gözlenebilir (Şekil 6). Genel olarak serolojik testler önerilmese de RSV'den şüphelenilen durumlarda spesifik Enzyme-Linked Immunosorbent Assay gibi testlere başvurulabilir (55).

Şekil 6: Akut bronşiyolitli akciğer grafisi (74)



1.3. Bronşiolitte tedavi

Bronşiolitte tedavi genellikle destekleyici niteliktedir. Öncelikli amaç hastanın yaşam şartlarını iyileştirmektir. Tedavi sürecini zorlaştıran iki etken bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hiçbir tedavinin süreci kısaltamaması ve semptomların düzelmesini hızlandıramamasıdır. Bu yüzden genellikle hastalık kendiliğinden iyileşmektedir. Tedavi ise destekleyici nitelikte olmaktadır (51).

Destekleyici tedavide en önemli kısım hidrasyon ve oksijenizasyondur. Hastalık sürecinde ödem oluşumu ve antidiüretik hormon üretimi kontrol edilmelidir. Hastalığın şiddeti değerlendirilirken dakikadaki solunum sayısına, hastada oluşan hışıltılı solunuma, cilt rengine ve hidrasyona bakılır. Bu kapsamda hastalık hafif, orta ve ağır olmak üzere üç şiddette değerlendirilebilir. Hafif şiddette destekleyici tedavi uygulanır, orta şiddette destekleyici tedaviye ek olarak inhale salbutamol verilir. Salbutamol hem düz kasları gevşeterek basıncı azaltır ve hava yolunu rahatlatır hem de mast hücreleri üzerine etki ederek enflamasyonu kontrol altına alır. Ağır şiddetteki hastalarda uyku apnesi görülür ve acil hastaneye yatış gerektirir (51).

Bronşiolitte tartışılan diğer tedavi seçenekleri ise adrenalin ve steroid kullanımıdır. Adrenalinin bronkodilatör ve arterlerde bronkokonstriksiyon ile ödem azaltma etkisinin yanında, alfa reseptörlerini etkilemesinden dolayı kan basıncını yükseltebilir. Ayrıca beta reseptörlerini seçici olmadan etkileyebileceğinden dolayı da taşikardi yapabilir (60).

Akut bronşiolit varlığında enflamasyonun kontrol altına alınması açısından steroidler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır fakat önemli bir fark oluşturmadığı gözlemlenmiştir (54, 61).

Bronşiolitte bakteriyel kaynaklı bulaş genellikle görülmemektedir. Fakat ikincil enfeksiyon sebebiyle antibiyotik kullanımı gerekebilir. İki günden fazla devam eden yüksek ateş varlığı ve kan tahlilinde CRP bulguları antibiyotik kullanımı gerektirir (62). Bulaş viral kaynaklı olduğunda ise mRNA üzerine etki gösteren ribavarin kullanılmaktadır. Fakat yüksek maliyetli olması ve teratojenik etkisinden dolayı kullanımı sınırlıdır (54).

TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz diğer bir ismiyle verem hastalığının tarihi çok eskilere dayanmaktadır. İnsan hayatına sığırların dâhil olmasıyla ortaya çıkmıştır. Başlarda kemiklere ve lenf bezlerine yerleşen bakteri zamanla akciğerlere inerek ölümcül bir hal almıştır (6).

İslam dünyasında ise İbn-i Sina El-Kanun Fi't-tıb kitabında veremle ilgili bilgiler vermektedir. Verem hastalığını akciğerin ateşli iltihaplanması olarak görmektedir. Bulaşıcı bir hastalık olup kuru yaz mevsiminden sonra yağmurlu bahar ile birlikte hastalık zemini hazırlanır ve ateş, kısık ses, öksürük şeklinde bulguların görülebileceğini kitabında belirtmiştir. Celalüddin Hızır ise bir eserinde veremi şu şekilde anlatmıştır; “Zatü'r-riye ıssı veremdür ki öykende olur sebebi kan ya da tuzlu balgamdur ‘alameti gevde katı kızmakdur ve nefes ıssı ve tar olmakdur ve yanak kabarup kızarmakdur ve göğüs ağır olmakdur ve ağrı göğüsden tutup arkaya çıkmakdur ve arka üzerine yatmakdur ve nabz yumuşak ve muhtelif olmakdur” (63).

1. Tüberküloz Etkeni

Hastalığın sebebi başlarda tartışmalı idi. Bir grup genetik olduğunu düşünürken diğer bir grup kötü yaşama şartlarından kaynaklandığını düşünmekteydi. Fransız askeri hekim Jean Villiem ilk defa suşları tespit etmiş ve hastalığın etkeninin bulaşabilen bir mikroorganizmadan kaynaklandığını 1700'lerde yayınladığı eserlerinde de belirtmiştir (5).

Robert Koch, üç şart ilkesi ile hastalığın etkenini tespit etmiştir. İlk olarak hastalığı organda göstermiş, daha sonra izole etmiş ve son olarak da kültürde hastalık etkenini üreterek eşinin hediye ettiği mikroskopta gözlemlenmiştir. Bu şekilde hastalık etkenin mikroorganizma kaynaklı olduğunu kanıtlamıştır. İleri tarihlerde ise aşı üretimine katkıda bulunmuştur (5). *M. tubercu-*

losis basili hastalığın ana patojenlerindendir. Patojen normal şartlarda sulak alanlarda, toprakta ve çamurda bulunmaktadır. Sığırların evcilleştirilmesi ile birlikte patojen insanlara bulaşmıştır. Tüberkülozun bulaşıcılığı AIDS'den sonra ikinci sırada yer almaktadır (6). Tüberkülozun yayılmasına etki eden faktörler Tablo 9'da verilmiştir (64).

Tablo 9: Tüberkülozun yayılmasına etki eden faktörler (64)

Kişi kaynaklı	Ortam kaynaklı
<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> basili taşıyan hasta balgamı yayılmayı hızlandırır.</p> <p>Basil tedavi edilmezse ve canlılık süresi uzarsa yayılma artar.</p> <p>Hasta olan kişilerin eşyalarını kullanmak bulaşı artırır.</p>	<p>Ortam havalandırılmazsa basil sayısı artar.</p> <p>Güneş ışınları basil sayısını azaltır.</p> <p>Hasta olan kişilerle aynı ortamda uzun süre bulunmak bulaşı artırır.</p>

Tüberküloz hastalığı tüm organlarda görülebilirken akciğerlerde ve lenf bezlerinde tutulumu daha fazla görülmektedir. Hastalık sinsi bir şekilde ilerlemektedir. Bu yüzden ilerleyen evrelerde tespit edilebilmektedir. Belirtiler arasında 15 günden fazla süren öksürük, yüksek ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı ilerleyen dönemlerde ise kanlı balgam görülmektedir (6, 65).

Hastalık temel olarak 4 aşamada gerçekleşir. İlk evre bulaştırma evresidir ve hasta bu aşamada çok belirti göstermese de patojeni çevresine yayabilmektedir. İkinci evrede patojen akciğerlere inmiştir. Üçüncü evrede bağışıklık sistemi aktifleşmiştir ve akciğerde makrofaj oluşumu gözlemlenmektedir. Son evrede ise reaktivasyon evresidir ve hastalık sınırlandırılmıştır (6, 64).

Genel olarak primer ve sekonder olarak oluşabilmektedir. Primer oluşum çocukluk çağında oluşmaktadır ve tedavi ile birlikte 2-8 hafta arasında iyileşme görülmektedir. Primer oluşum erişkinlerde görülmemektedir. Sekonder oluşum ise tedavi sürecinde hastalık gerilerken tekrardan oluşması ile birlikte görülür. Kanser tedavisi alan hastalarda, şeker hastalarında, HIV virüsü bulaşmış kişilerde sigara ve alkol kullananlarda sekonder oluşum daha sık görülmektedir (64).

WHO, 1993 yılında tüm dünyayı acil duruma çağırmıştır. Bu çağrı kapsamında hastaların doğrudan balgam muayenesine alınmasını ve doğrudan tedaviyi içermektedir. 2004 yılında yayınlanan raporda 14,6 milyon kişinin hasta olduğu belirtilmiştir (Tablo 10). 1990 yayınında ise hastalığın yıllara göre artış gösterdiği görülmüştür (66).

Hastaların çoğu Afrika, Asya ve Pasifik kökenlidir. Afrikada hastalığın fazla görülmesinin sebebi olarak HIV virüsü gösterilmektedir. Hastalığın en çok üç suşu görülmektedir. *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), *Mycobacterium africanum* (*M. africanum*). Bu suşlar arasında ise en çok *M. tuberculosis* görülmektedir (66).

Tablo 10: Dünya genelinde tüberküloz prevalansı, 1990 (67)

Bölge	Prevalans (%)	İnfekte olmuş kişi sayısı (milyon)	Toplam yüzdelik
Africa	33.8	171	9.9
Amerika	25.9	117	6.8
Doğu Akdeniz	19.4	52	3.0
Güney Doğu Asya	34.3	426	24.7
Batı Pasifik	43.8	195	11.3
Çin	33.7	379	22.0
Avrupa ve diğerleri	31.6	382	22.2
Tüm bölgeler	32.8	1722	100

1.2. Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz tedavisinde destekleyici tedavinin tek başına pek yeri yoktur. Mutlaka ilaç tedavisi gerekmektedir. Uygulanan ilaç tedavisi de genellikle çoklu ilaç kullanımı ile olmaktadır. Amaç hastalığın yayılmasını yavaşlatmak, ilaç direncini önlemek ve kısa sürede tedaviye yanıt almaktır (6, 68).

Kullanılacak antibiyotik ilaçlar oral ve parenteral olarak gruplandırılır. Oral kullanılan ilaçlar arasında İzoniazid, Etambutol, Rifampisin ve Pirazinamid bulunurken; parenteral ilaçlar ise Streptomisin, Kapreomisin, Kanamisin ve Amikasin şeklinde sıralanabilir. Tedavi sırasında bakteriyostatik olarak Etionamid, Sikloserin ve Protionamid kullanılan ilaçlar arasındadır (6, 64).

Hastalıktan korunmanın en önemli yolu aşıdır. Albert Calmette ve Camille Guerin isimli iki Fransız bilim adamı tarafından bulunan BCG (Bacille-Calmette-Guerin) aşısı günümüzde kullanılmaktadır. İlk uygulaması 1 Temmuz 1921'de Paris'te olmuştur. 600 çocuk aşılanmıştır. Daha sonra tüm dünyaya yayılmıştır (5).

Ülkemizde ise 1927'de aşı üretimi başlamıştır. 1996'da ise ülkemizde üretimi kesilmiş ve ithal edilmeye başlanmıştır. Aşı doğumdan itibaren uygulanabilir fakat uygulama kolaylığı ve yan etkileri en aza indirmek adına 2 ay beklemek gerekir. Üçüncü aydan itibaren uygulanabilir ve sağlık bakanlığının aşı takviminde bulunmaktadır (68, 69).

2.3. Tüberküloz Plörezi

Plörezi olarak da bilinen plevral effüzyon; verem hastalığı patojeni *M. tuberculosis* basiline karşı oluşan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Hastalığın ilk bulaşında 6-12 hafta sonra plevral boşlukta immün sistem hücreleri ile patojenin karşılaşması ile oluşur. İmmün sistem hücrelerinin aktifliği ile bölgede oluşan sıvının plevral boşlukta birikmesi ile ödem meydana gelir (70).

Plörezinin oluşumun mekanizmasında özet olarak; immün sistemin çalışmasından ya da enfeksiyonun yayılmasından kaynaklı olarak plevra yüzeyinin geçirgenliği artar. Böylece plevra boşluğunda proteinden zengin bir sıvı birikimi gözlemlenir (71).

Tüberküloz basilinin plevraya ulaşma yolları:

1. Akciğer parankimindeki odaktan direkt yayılım;
 - a. Primer kompleksin akciğer komponentinden yayılım
 - b. Subplevral yerleşimli kavitenin plevraya açılması
 - c. Reaktivasyon akciğer tüberkülozunda bronkoplevral fistül ile yayılım
2. Hilum lenf bezlerinden yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Komşu dokulardan direkt yayılım (71).

Tüberküloz sonrası plevral yola açılan fistül sonucu oluşan ampiyem daha nadir görülür ve plöreziden daha ağır bir klinikte seyrederek (70). Klinik olarak, hastalık ilk önce akut seyrederek. Balgamsız öksürük ve göğüs ağrısı en önemli semptomlardandır. Bunların yanında ateş, gece terlemesi, hızlı kilo kaybı gibi belirtiler de gözlemlenebilir (70).

Plörezi tanısında, genellikle biyopsinin histopatolojik incelemesi kullanılmaktadır. Hastadan torasentez olarak adlandırılan sıvı boşaltması yöntemi ile örnek alınır ve incelenir. Plevra sıvısından örnek alınmanın mümkün olmadığı durumlarda plevral sıvıda lenfosit sayısı, adenosin deaminaz (ADA) enziminin yüksekliği ve balgamda Asidorezistan bakteri (ARB) pozitifliği bakılan diğer parametrelerdir (70, 72).

Plörezi genellikle kendiliğinden iyileşebilmektedir. Fakat tedavi gerektiğinde durumlarda ihmal edilmemesi gerekir. Tedavisi ise tüberküloz ile aynıdır. Aynı kombinasyon ilaçların daha uzun süre kullanımı gerekmektedir. Nadi-

ren cerrahi müdahale gerekmektedir. Bu kapsamda boşaltıcı torasentez ya da göğüs tüpü ile drenaj uygulanabilir (70).

Plöreziye sebep olan immün sistem hücrelerini yavaşlatmak amacıyla kullanılacak steroid tedavisinin plöreziyi yavaşlatabildiği fakat tüberküloz tedavi sürecini olumsuz etkilediği görülmüştür. Bunun yanı sıra fistül oluşumu ile pleural zara ulaşan ampiyemin tedavisi için antitüberküloz ilaçlarının da pleural zardan geçirgenliğinin kısıtlı olduğu unutulmamalıdır. Tüm bu şartlar göz önünde bulundurulduğunda cerrahi drenajın en uyumlu yöntem olduğu görülmüştür (70).

KAYNAKLAR

1. Tabak F. Alt solunum yolu enfeksiyonları. *Enfeksiyon hastalıkları*. 1 Baskı. İstanbul: İstanbul kitabevi; 2009, 153-172.
2. Gündoğmuş F. Akut toplum kökenli viral ve bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonlarının ayırımında tümör nekrozis faktör ile ilişkili apoptozis indükleyici ligand, interferon-gamma indüklenebilir protein ve myxovirüs rezistans proteinin yeri. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2020.
3. Ionescu CM, Anatomy and structure, *The Human Respiratory System: An Analysis of the Interplay between Anatomy, Structure, Breathing and Fractal Dynamics*, London: Springer; 2013.
4. Dasaraju PV, Liu C, Infections of the respiratory system. In: Baron S. (eds), *Medical Microbiology*, Fourth edition, Galveston, Teksas; 1996.
5. Barış Y.İ. Dünyada tüberkülozun tarihi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2010;3(2):1-4.
6. Komili K, Bahar Y. Tüberkülozun tarihçesi, *Journal IKSAD*, 2021;7(28):92-100.
7. Akdeniz M, Kavukcu E. Aşılama ve aşuların tarihçesi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 2016;8(2):11-27.
8. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Akciğer enfeksiyonları. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. 3 Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2010, 778-925.
9. Johnson RL, Hsia CCW. Anatomy and physiology of the human respiratory system. In: Kulish V. (eds), *Human respiration*, Southampton, Boston: WITPress; 2006.
10. Davies A, Moores C, Structure of the respiratory system, related the function, *The Respiratory System: Basic science and clinical conditions*, Second edition, Sydney Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
11. Tunçel N, Aydın S, Zeytinoğlu M, *İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi*, 5. Baskı. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi; 2006.
12. Demir T. Trakea fizyolojisi, https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/f067f94facbf_084c01a29889c7385c4f1e7a14a760705e79e68dae1bfc535d34.pdf, Erişim tarihi: 24 Ekim 2022.
13. Yıldırım N, Solunum Sistemi Klinik Fizyolojisi, *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2017;10: 1-8.
14. Chaudhry B, Bordoni B, Anatomy, thorax, lungs, <https://europepmc.org/article/nbk/nbk470197#free-full-text>. Erişim tarihi: 24 Ekim 2022.
15. Yıldırım N, Solunum Sistemi Klinik Fizyolojisi, *Toraks Cerrahisi* 29.01.2023.
16. <https://www.neoldu.com/alt-solunum-yolu-enfeksiyonu-nedir-nasil-tedavi-edilir-9215h.htm>. Erişim tarihi: 28.03.2021.

17. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia, https://journals.lww.com/ijaweb/Fulltext/2015/59090/Anatomy_and_physiology_of_respiratory_system.1.aspx , Erişim tarihi: 02 Aralık 2022.
18. Akbulut A, Aygen B, Baykam N, Bodur H, Çaylan R, Dokuzoğuz B ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonları. İçinde: Usluer G, Ünal S (editörler). *Birinci basamak hekimplikte enfeksiyon hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009,127-138.
19. Okulu E, Akduman H, Tunç G, Çiftçi E, İnce E, Erdeve Ö, Arsan S, Atasay B. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılan yenidoğanların epidemiyolojik ve klinik özellikler. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2018; 1: 31-35.
20. Ecevit İ. Z. Solunum yolu enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı, https://solunum.org.tr/TusadData/Book/535/30112016115130-8_Bolum_07_Mikrobiyolojik.pdf , Erişim tarihi: 01 Aralık 2022.
21. Türk İ. Beş yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin araştırılması. Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2016.
22. Aksoy Gökmen A, Çiçek C. Yeni bulunan eski solunum virüsü: Human metapneumovirus. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2014;53(2):112-118.
23. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-328.
24. Saraya T. The history of mycoplasma pneumoniae pneumonia, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00364/full>, 20 Ekim 2022.
25. Bayram N. Atipik pnömoni. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2016;8(3):30-33.
26. Tanır G, Aytekin C. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları. *STED*, 2001;10(11): 415-418.
27. Savaş R. Pnömoni: Radyolojik Bulgular. Tıp fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. İzmir: Ege Üniversitesi.
28. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440-1445.
29. Mutlu B. Alt solunum yolları enfeksiyonlarında tedavi ilkeleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Solunum Yolu Enfeksiyonları Sempozyumu. Yıldırım N, Öz F (editör), 21 Ocak 2000; İstanbul, Türkiye, 147-157.
30. Akalın H, Özakin C, Kahveci F, Sütçü Ş, Helvacı S, Gedikoğlu S, Töre O. Hastane Kökenli Pnömoniler. *Flora* 1999, 4(4), 453-457.
31. Çakır Edis E, Hastaneye Yatan Toplumda Gelişen Pnömoni, Hastanede Gelişen Pnömoni ve Ventilatör İle İlişkili Pnömoni Olgularının Karşılaştırılması

- ması. Tıp fakültesi, Göğüs hastalıkları anabilim dalı. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2020.
32. Ceylan E. Hastane Kökenli Pnömoniler. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006, 3(2), 53-61.
 33. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınc O, Ellidokuz H, İtil O, Gülay Z, Yunusoğlu S, Sargun S, Akkoyun K.K, Uçan E.S. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılım ve prognozda etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007, 55(2), 153-159.
 34. Çakır Edis E, Çağlar T, Metin O, Gürcan Ş, Hatipoğlu O, Erkan T. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç gelişimi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006, 20(2), 107-110.
 35. APACHE-II skoru hesaplama, <https://www.medhesap.com/apache-ii-skoru-hesaplama/#:~:text=APACHE%2DII%20skoru%20halen%20bir%C3%A7ok,laboratuvar%20parametreleri%20kullan%C4%B1larak%20elde%20edilir> Erişim tarihi: 01.02.2023.
 36. Ulubaş B, Bağışıklığı baskılanmış hastalarda solunum bulguları. Tıp fakültesi. Göğüs hastalıkları anabilim dalı. Mersin: Mersin Üniversitesi .
 37. *Türk toraks derneği*. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavisi uzlaş raporu, 2008.
 38. *Türk toraks derneği*. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaş raporu, 10.Cilt, 2009: 3-20.
 39. Di Pasquale M, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes L, Rupp J, Castillo J, Blasi F, Aliberti S, Restrepo M. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients marta francesca. *Clinical Infectious Diseases* 2019, 68(9), 1482-1493.
 40. Ziyade N. Yıkanmış Balgam Örneklerinin Direkt İnceleme Ve Kantitatif Kültürünün Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısındaki Değerinin İncelenmesi. Tıp fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı. Uzmanlık tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2007.
 41. Albert R. Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis. *American Family Physician* 2010, 82(11), 1345-1350.
 42. Bülbül Y. Akut Bronşiolit Tedavisi Antibiyotikler Gerekli mi? Tıp fakültesi, Göğüs hastalıkları anabilim dalı. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi.
 43. <https://tr.thpanorama.com/articles/biologa/tincin-de-may-grnwald-giemsa-fundamento-tcnica-y-usos.html>. Giemsa boyama ile hücre yapısı, Erişim tarihi: 15.03.2023.
 44. MacKay DN. Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease. *J Gen Intern Med* 1996, 11, 557-562.

45. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002, 359, 1648-1654.
46. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001, 134, 521- 529.
47. Tager I. Kronik Bronşit, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM197503132921105> 05.02.2023 Erişim tarihi: 15.03.2023
48. Kim V, Criner G. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013, 187, 228-234.
49. Kronik bronşit nedir? <https://demetkarnak.com/kronik-bronsit-nedir>, Erişim tarihi: 08.03.2023.
50. Kronik Bronşit, <http://www.nettedavi.com/SayfaDetay/Kronik-Bronsit/467/>, Erişim tarihi: 08.03.2023.
51. Ball P. Epidemiology and Treatment of Chronic Bronchitis and Its Exacerbations, *CHEST* 1995, 108, 43-52.
52. Çalışkan M. Ağır Bronşiolit Gelişimini Öngörücü Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi, 2019.
53. Eliaçık K, Kanık A, Yegül Gülnar G, İnce T, Koçyiğit C , Karadaş U, Yılmaz Çiftdoğan D, Çiçek C , Bakiler A. Ağır bronşiolit kliniği ile hastaneye yatırılan süt çocuklarında nazofaringeal örneklerde hücre kültürü sonuçları. *Smyrna Tıp Dergisi* 2015, 18-21.
54. *Türk Toraks Dergisi* Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2009, 10(Ek1), 3-7.
55. Küçükkoç M. Akut Bronşiolit Vakalarında Laboratuvar Bulguları İle Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzman tezi, İstanbul: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2015.
56. Çiftel M, Biçer S, Şiraneci R. Çocuklarda Akut Bronşiolit. *JOPP Derg* 2009, 1(3), 115-123.
57. Leung AKC, Klinier JD, Davies HD. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Natl Med Assoc.* 2005, 97(12), 1708-1713.
58. Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler. *STED*, 2005, 14(1), 5-7.
59. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis. *Evid.-Based Child Health* 2006, 939-947.
60. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005, 36, 38-42.

61. Kayaalp, SO. *Tıbbi farmakoloji*, 6.baskı ikinci cilt. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1992, 1584-1621.
62. Daubjerg P, Breno, Forchammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, Knabe K, Leth H, Marner B, Pedersen FK, Ostergaard GZ. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticostreoid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993, 82, 547-51.
63. Kneyber MC, Moll HA, De Groot R. Treatment and prevention of Respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000, 159(6), 339-411.
64. Sona F. Divan Şairlerinin Gözünden Verem. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2017, 2(2), 610-618.
65. Tüberküloz Klinik Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011; Türkiye’de Verem Savaşı 2011 Raporu; Çiftçi, Göğüs Hastalıkları Modül.
66. Tüberküloz Nedir? <https://www.medicalpark.com.tr/tuberkuloz-nedir-belirtileri-teshisi-ve-tedavi-yontemleri-nelerdir/hg-1772>, 28.03.2023
67. *World Health Organization*. The Global Plan to Stop TB, 2011-2015.
68. Sudre P, Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bulletin of the World Health Organization* 1992, 70 (2), 149-159.
69. Tüberkülozdan Korunma, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz/r%C3%BCberk%C3%BClozdan-korunma.html> 01.04.2023.
70. Verem Aşısı, <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/9-asi-takvimi/10-verem-a%C5%9F%C4%B1s%C4%B1-bcg.html> 01.04.2023.
71. Yurdagül A.S, Çalışır H, Taci N, Öğretensoy M. Tüberküloz Plörezi Olgularının Özellikleri. *Türk Toraks Derneği Solunum Hastalıkları* 2002, 13, 30-36.
72. Niksarlıoğlu YÖ, Çöplü L. Tüberküloz Plörezi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun, 119-122.

Review: Seizure and Epilepsy in Patients with Renal Diseases

Yavuz Yücel¹

Bakar Ali Adam²

Abstract

More than 50 million individuals worldwide suffer from epilepsy, and concomitant conditions including decreased renal function can make managing the condition more difficult. It has been proven in many studies that the probability of convulsions is high in patients with kidney failure. Clinicians must understand how antiepileptic medications (AEDs) are influenced by decreased renal function and how epilepsy management strategies are affected by the kidneys in order to maximize epilepsy control in patients with kidney illness. On the otherhand, seizures are brought on in patient with renal failure by the buildup of toxins as well as by other conditions such as sepsis, hemorrhage, malignant hypertension, metabolic disturbances, and electrolyte abnormalities, acute dysequilibrium syndrome. Some antibiotics lower convulsive thresholds, putting patients at risk for status epilepticus. A thorough understanding of AED metabolism, their pharmacokinetic alterations in such disorders, careful use of concurrent drugs, and monitoring of AED serum levels are all necessary for effective seizure management in renal diseases. We wanted to remind the problems we face as clinicians and their solutions by reviewing the articles related to this review.

Introduction

Patient with chronic kidney disease are generally more prone to have seizure¹ due to their underlying kidney disease from different factors including uremia and it is toxins², electrolyte derangement such as hyponatremia, hypernatremia, hypomagnesemia, as well as metabolic derangement notably

1 Asst. Prof. Dr., Department of Neurology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir, Türkiye, yyucel@dicle.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4205-3138

2 Dr. Department of Neurology, Mogadishu Somalia Türkiye Training and Research Hospital, atika2009@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8592-2113

dysglycemia. On the other hand, patients with chronic kidney disease may have co-existing epilepsy with their condition ³.

When the seizure is provoked due to the patient's underlying kidney dysfunction, the mainstay of management is to address and correct underlying metabolic derangement that caused the seizure such as uremic encephalopathy, electrolyte imbalance. But sometimes due to the severity of the seizure it may be necessary to use anti epileptic drugs for a short time period. However, the type of antiepileptic medication should be carefully chosen, nevertheless, due to the fact that people with renal impairment will have altered drug pharmacokinetics.

Seizure in patient with renal impairment

Patients with renal impairment are generally prone to have seizures due to uremia which increases neuronal excitability provoking seizure. However, there is no single uremic compound that solely causes seizure but rather a combination of toxins. Uremic compounds cause encephalopathy, myoclonus and eventually generalized tonic clonic seizure⁵. The metabolites of creatine, guanidine compounds, are believed to be proconvulsant by inhibiting gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors and stimulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) excitatory receptors which leads influx of calcium through voltage calcium channels and further activation of glutamate release and neuronal excitability⁴.

Further, other factors that provoke seizure in patients with renal impairment are electrolyte imbalance, hyponatremia, hypernatremia, dysglycemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, hypercalcemia, and acid base disturbance⁶. Sepsis in patients with renal impairment can provoke seizure due to disruption and increased permeability of blood brain barrier⁷. Dialysis disequilibrium disorder which is believed due to rapid dialysis or missing dialysis sessions may cause encephalopathy, seizure and cerebral edema^{8,9}.

As vascular events are more common in patients with renal impairment, acute stroke may result in symptomatic seizures. Subdural hematoma is another vascular factor which patients with renal impairment are more prone to due to following reasons: (1) uremic platelet dysfunction (2) coagulopathy during hemodialysis (3) decreased subdural cavity pressure¹⁰.

Additionally, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is one of the causes of symptomatic seizures in patients with renal impairment. The syndrome is also characterized by other symptoms like headache, altered mental status, and visual disturbance because of a failure of cerebral

vascular autoregulation and extravasation and vasogenic edema in parietal and occipital area which can be seen on MRI¹¹. This can occur due to: (1) uncontrolled hypertension (2) immunosuppressant use in patients with renal impairment who undergo renal transplantation, the culprit drugs are tacrolimus and cyclosporine. The seizure usually resolves by controlling blood pressure and stopping the offending drug but long term management of seizure may be needed.

Certain antibiotics such as penicillin, cephalosporins, carbapenems, and quinolones may cause cortical irritability and therefore cause seizure¹². Cefepime is implicated particularly to cause seizure even when used within the renal dosage range¹³. Lastly, patients with renal impairment are more prone to have status epilepticus, convulsive or non-convulsive. Non-convulsive is more challenging to be diagnosed clinically, Clinicians must have a low threshold for ordering bedside electroencephalograms (EEG) for patients with persistent encephalopathy.

The management of provoked seizure in renal impairment involves addressing and reversing the underlying cause that provoked seizure. For Example, in uremic seizure the management would often be hemodialysis, in PRES, the management would be to control blood pressure and stop the culprit drug. However, this would not be enough in case of convulsive status epilepticus or non-convulsive status epilepticus, where it would be necessary to start antiepileptic drugs (AED). The choice of AED drug in this context will depend on the underlying cause of the acute symptomatic seizure and the comorbid conditions the patient has. But generally levetiracetam, phenytoin, carbamazepine and valproic acid will be a good choice with the appropriate renal adjustment needed.

Epilepsy and renal impairment

Epilepsy is a common neurological disorder which affects nearly more than 1% of the world population. As per the most recent definition by International League Against Epilepsy (ILAE) in 2014, epilepsy is occurrence of (1) at least 2 unprovoked seizure more than 24 hour apart or (2) one unprovoked seizure with having a high risk of additional seizure similar to the general recurrence risk after 2 unprovoked seizure ($\geq 60\%$), this can be a due to remote structural lesion such as stroke, CNS infection. (3) lastly diagnosis of epilepsy syndrome¹⁴.

Epilepsy can be classified as generalized or focal in origin. Generalized types can be further classified into tonic-clonic, tonic, a tonic, absence, myoclonic. Focal types can be classified into focal aware seizure (previously

known as simple partial seizure), focal impaired awareness(previously known as complex partial awareness), focal motor,non motor seizure and focal tonic to bilateral tonic clonic seizure¹⁵.

One of the main goals for managing epilepsy is to optimize the quality of patients with epilepsy with anti epileptic drugs-AED- while balancing the side effects of this drug and controlling seizure adequately.

However,if the patient has comorbid conditions such as renal impairment this will pose a challenge to adequately control seizure given some AED are eliminated through the kidney altering the pharmacokinetics of this medication.So, in order to be able to select the appropriate AED in patients with epilepsy and renal impairment, one must be familiar with the pharmacokinetics of each drug and its metabolites since most of the new AED drugs undergo renal clearance.

Generally, in patients with renal dysfunction dose reduction is required when the drug or its metabolite is excreted at least 30% unchanged in the urine. On the other hand, dialysis patients may need post-dialysis dose replacement if the drug is dialyzable depending on its protein binding properties and molecular size¹⁶.

Although it is rare, typically less than 1%, some AED may cause nephrotoxicity, this could be through idiosyncratic hypersensitivity reactions of some AED drugs or direct kidney injury.

Carbamazepine, phenytoin, primidone, and phenobarbital are examples of the AED drugs that can cause idiosyncratic hypersensitivity reaction, they cause systemic symptoms with eosinophilia (DRESS syndrome) which occasionally involves the kidney causing injury. On the other hand, valproic acid may cause direct renal dysfunction leading to fanconi syndrome by affecting mitochondria in the renal proximal tubular cells.

Some AED is reported to cause nephrolithiasis such as topiramate, acetazolamide, zonisamide, this side effect is increased in patients with reduced renal function, elderly people, diabetic patients, so close monitoring is needed in these patients

Renally cleared AED such as levetiracetam, gabapentin, pregabalin, topiramate, eslicarbazepine, lacosamide and vigabatrin. Without a dose change, their elimination half life will be extended and their side effect profile will increase. Levetiracetam and gabapentin are great examples which could cause encephalopathy and excessive sedation respectively if dose adjustment is not done.

Non-renally cleared AED are also being altered their pharmacokinetics in renal impairment. This is because the accumulation of uremic toxins and hypoalbuminemia leads to reduced protein binding properties of highly bound AED which increases their free active part in the plasma and subsequent high adverse reaction¹⁷.

This has its great significance when starting new AED in a renal impaired patient because in chronic administration, the high free active part will decrease with time due to increased drugs volume distribution and plasma clearance. Therefore, it will be necessary to monitor carefully in this patient if they are taking AED with high protein binding properties such as valproic acid and phenytoin. Unfortunately, free AED levels monitoring are not available widely, so physicians will need to interpret total AED levels cautiously. Additionally, there is new emerging evidence that renal impairment will also affect non renal cleared AED by affecting drug transporters and cytochrome P450 expressions throughout the body¹⁸.

Patients with epilepsy and renal impairment undergo dialysis which may lead to partial or complete removal of some AED from the bloodstream which necessitates total or partial dose supplementation of AED. Several factors influence drug removal during dialysis, drug molecular size and the protein bound properties.

Since most AED have low molecular size which allows them to diffuse through dialysis filters easily, Drug protein bound properties are what determines which drug will be removed through dialysis and those who will not. protein drug complex will hinder diffusion through the dialysis membrane. thus drugs which are highly protein bound will be less likely to be removed such as valproic acid, phenytoin and carbamazepine and will not need dose supplementation post dialysis. On the other hand, drugs with low protein binding properties such as levetiracetam will more likely cleared by dialysis needing post dialysis supplementation.

References

1. Eknoyan G, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66(4):1310-1314.
2. Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *SeminNeurol* 2011;31(2):139-143.
3. Gungor O, Aydin Z, Inci A, Oguz EG, Arici M. Seizures in patients with kidney diseases: a neglected problem?, *Nephrol Dials Transplant*. 2023 Feb 13;38(2):291-299.
4. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert P-P, Marescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int Suppl*. 2001;78. S-77-S-83.
5. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neuro-surg Psychiatry*. 1998;65(6):810-821.
6. Hocker SE. Renal disease and neurology. *Continuum (Min-neap Minn)*. 2017;23(3):722-743.
7. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48(4):732-742.
8. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1-16.
9. Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles? *Am J Kidney Dis*. 1996;28(1):1-13.
10. Sood P, Sinson GP, Cohen EP. Subdural hematomas in chronic dialysis patients: significant and increasing. *ClinJ Am Soc Nephrol* 2007;2(5):956-959.
11. Ermeidi E, Balafa O, Spanos G, Zikou A, Argyropoulou M, Siamopoulos KC. Posterior reversible encephalopathy syn-drome: a noteworthy syndrome in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract*. 2013;123(3-4):180-184.
12. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet*. 1998;352(9125):383-390.
13. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *CritCare*. 2013;17(6):R264.
14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.

16. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826–32.
17. McNamara PJ, Lalka D, Gibaldi M. Endogenous accumulation products and serum protein binding in uremia. *J Lab Clin Med* 1981;98:730–40.
18. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, et al. Influence of renal function on pharmaco-kinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment. *Ther Drug Monit* 2018;40:144–7.

Palm Yağı ve Sağlık

Mehmet Murat Ceylan¹

Özet

Palm yağı tüketimi ve bunun insanlarda serum lipit seviyeleri ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkileri hala tartışma konusudur. Bu çalışma, Palm yağının serum lipit profili ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisinin kanıta dayalı değerlendirmelerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, gelecekteki araştırmalar için bir yön önermektedir. Palm yağı ve bileşenlerinin serum lipit profili ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki ilişkisine ilişkin yayınlanmış hayvan ve insan deneyleri de ilgili bilgiler araştırılmış, bunlar gözden geçirilerek mevcut kanıtlar tartışılmıştır. Literatürdeki bilgilerin çoğu, Palm yağı tüketimini caydırmak amacıyla tüketicileri ve gıda şirketlerini hedef göstermektedir. Palm yağının yenilebilir bir yağ olarak kullanılmasına karşı ana argüman, doymuş bir yağ asidi olan palmitik asit içermesi ve ekstrapolasyon yoluyla yüksek kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerine yol açmasıdır. Bununla birlikte, hem hayvanlarda hem de insanlarda Palm yağı tüketiminin serum kolesterol düzeylerini yükseltmediğini ve Palm yağının aterosklerotik olmadığını açıkça gösteren birçok bilimsel çalışma da mevcuttur. Palmitik asit dışında Palm yağı, sırasıyla tekli doymamış ve çoklu doymamış olan oleik ve linoleik asitlerden oluşmaktadır. Palm yağı ayrıca güçlü antioksidanlar olan A ve E vitaminlerinden oluşmaktadır. Palm yağının kalbi ve kan damarlarını plaklardan ve iskemik yaralanmalardan koruduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Sağlıklı ve dengeli beslenmenin bir parçası olarak diyet yağı olarak tüketilen Palm yağı, kardiyovasküler hastalık riskini artırmamaktadır. Tekli veya çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin diğer yağlarla değiştirilmesi çok az ya da hiçbir ek fayda sağlamamaktadır.

1. Giriş

Günümüzde, insanların palm yağı tüketimine bağlı olarak bilhassa koroner arter hastalığının artmasıyla ilişkilendirildiği bilinmekte olup, literatürde bu konu hakkında tartışmalar mevcuttur (Onyecalı vd., 2010). Palmiye yağı, binlerce yıldır Asya ve Afrika'daki birçok toplulukta yemeklik yağın ana kaynağı olmuştur (Keys, vd.1986; Ong ve Goh, 2002; Oluba ve Oyeneke, 2009).

1 Doktor Öğretim Üyesi, Iğdır Üniversitesi, m.murat.ceylan@igdir.edu.tr,
Orcid: 0000-0002-8391-1680

2012'de Dünya Kalp Örgütü, iskemik kardiyovasküler hastalığı (KVH) dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olarak listelemiştir (WHO factsheets). Serum kolesterolü ile KVH riski arasındaki ilişki doğru orantılıdır ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü 1,0 mmol/L düşürdüğü için doza bağlı olarak KVH'dan ölüm riskinde %20-25'lik bir azalma söz konusudur (Baigent, Blackwell, Emberson, Holland, Reith, Bhala, Peto, Barnes, Keech, Simes and Collins, 2010). Palm yağı, çeşitli yağ asitlerinden oluşmakta ve bu, Palm yağının kardiyovasküler hastalıkla olan ilişkisi açısından büyük bir endişe kaynağı yaratmaktadır (Keys, Anderson ve Grande, 1965; Oluba ve Oyeneke, 2009). Palm yağında ki temel problemin yapısında baskın olarak doymuş yağ asitlerinden birisi olan palmitik asit (C16:0) bulunması ve vücuda yüksek miktarda alınması sonucunda kolesterol değerinde yükselmelere neden olması şeklinde ifade edilmiştir (Keys, Anderson ve Grande, 1965). Diyetle birlikte alınan, doymuş yağ asitlerinin sahip olduğu karbon atomu sayısı arttıkça kandaki kolesterol miktarının da belirtilmiştir. Ancak bu durum doymamış yağ asitleri için geçerli değildir (Kromhout, vd., 1995).

Palm yağı, neredeyse eşit miktarda doymuş ve doymamış yağ asitlerine sahiptir. Genel olarak, doymamış yağ asitlerinden oleik asit (C18:1) %39, linoleik asit (C18:2) %11; doymuş yağ asitlerinden miristik asit (C14:0) %1, stearik asit (C18:0) %5 ve en baskın olan palmitik asit (C16:0) %44 oranında bulunur (Sambanthamurthi, Sundram ve Tan, 2010). Bunlara ek olarak palm yağında doğal antioksidanlardan birisi olan E vitamini içermektedir (Sundram, Khor ve Ong, 1990; Oluba ve Oyeneke, 2009; Oyewole ve Amosu, 2010). Bu kitap bölümü, Palm yağı tüketiminin gerçekten de serum lipit profilini ters yönde değiştirip değiştirmediğini ve kalp hastalığı prevalansını artırıp artırmadığını açıkça göstermek için palm yağı hakkındaki bilimsel literatürü eleştirel bir şekilde değerlendirmektedir.

2. Palm Yağının Kimyasal Yapısı

Palmiye ağacı *Elaeis* cinsine aittir (Keys, vd.,1986). Bu ağaçtan toplanan meyvenin hem kendisinin hem de çekirdeğinin yağı çıkartılmaktadır, bu sayede aynı anda iki farklı yağ elde edilebilmektedir (Sambanthamurthi, Sundram ve Tan, 2010).

Elaeis cinsinin iki türü bulunmaktadır. Bunlar: *E. Guineensis* türü Afrika'nın batısında; *E. Oleifera* türü ise Nijerya'da yetiştirilmektedir. 19. yüzyıl itibariyle Portekizliler tarafından ticari amaçlarla Malezya, Brezilya ve Endonezya'ya yayılmıştır. *E. Oleifera*, Güney Amerika kökenli olup bodur bir bitki türüdür (Oyewole ve Amosu, 2010).

Palm yağının temel bileşeni trigliserittir (TG). Trigliserit, gliserol ve yağ asidinin esterleşme reaksiyonu sonucunda oluşur. Meyvenin etli mezokarpından palm yağı çıkarma işlemi sırasında, trigliseroller diğer yağda çözünen hücresel bileşenleri çekmektedir (Baigent, vd., 2010). Bu bileşenler, steroller, fosfatlar, tokoferol, renk pigmentleri, monoaçılgliceroller (MAG), diaçılglicerol (DAG) ve serbest yağ asitleridir. Yapısında miristik asit (C14:0), palmitik asit (C16:0), stearik asit (C18:0), oleik asit (C18:1), linoleik asit (C18:2) gibi alifatik asitleri bulundurur. Ek olarak, vitaminler, antioksidanlar ve diğer bitkisel besinleri içermektedir (Sambanthamurthi, Sundram ve Tan, 2010).

3. Palm Yağının Serum Lipit Profili ve Kalp Sağlığı Üzerine Etkisi

3.1. Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Onyecalı vd. (2010) yılında yaptığı bir çalışmada, Palm yağı içeren bir diyetin Wister albino sıçanları üzerine etkisi incelemiştir. Bu çalışmada özellikle serum lipit profilleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bunun için, 2 gruba ayrılan sıçanlara toplamda 12 hafta süren ve diyetteki oranı %20 palm yağı verilmiştir. Diğer gruptaki sıçanlara ise normal fare yemi verilmiş ve bu 2 grup karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar, trigliserit, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein arasında 0, 4, 8 ve 12 hafta olacak şekilde izlenmiştir. Kısa vadede (4 hafta) LDL ve TK düzeylerinin artmasına rağmen, Palm yağı diyetinin sürekli alınımının, kontrol diyetine kıyasla 12 haftaya kadar serum TG, TK ve LDL düzeylerinde önemli bir azalmaya yol açtığını tespit etmişlerdir. Palm yağı diyetinin HDL üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Araştırmacılar, bu yararlı etkilerin çoğunu, kullanılan Palm yağındaki yüksek antioksidan içeriğine ayrıca A ve E vitaminlerine bağlamışlardır. Tokoferol ve tokotrienol, palm çekirdek yağında bulunan E vitamininin sırasıyla %30 ve %70'ini oluşturmaktadır (Sambanthamurthi, Sundram ve Tan, 2010). Tokotrienollerin HMG CoA redüktaz enzim aktivitesinin inhibisyonunda rol aldığı ve bunun sonucunda da serum kolesterol seviyelerini düzenlediği tahmin edilmektedir (Sundram, Sambanthamurthi ve Tan, 2003). Çalışmalarından elde edilen bulgular, Sulli, vd. (1998) diyetin α -Tocopherol ve β - karoten (Palm yağı bileşenleri) ile desteklenmesinin hiperkolesterolemik tavşanlarda 8 hafta sonra plazma kolesterolünü düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Oluba ve Oyeneke (2009), Nijerya'daki erkek albino Wister farelerinin diyetlerine palm yağı eklemiş ve bunun lipitlerin peroksidasyonu ve karaciğerlerindeki glutatyon peroksidaz aktivitesi üzerindeki etkisini incelemiştir (Oluba ve Oyeneke, 2009). Çalışma sonuçlarında yemlerinde palm yağı olan sıçanların karaciğerlerinde

lipit oksidasyon oranının çok daha az olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, takviyeli diyetlerle beslenen sıçanların karaciğerlerinde glutatyon peroksidaz aktivitesi önemli ölçüde artmıştır. Ateromatöz plaklarda lipitlerin neden olduğu oksidatif hasarın bu nedenle Palm yağı içeren diyetlerle önlenebileceğini önermişlerdir (Baigent, vd., 2010).

Deney hayvanları üzerinde palm yağının kalbe etkileri de araştırılmıştır. Tosaki, vd. (1990), palm yağı ile takviye edilmiş diyetlerle beslenen sıçanlarda takviye almayan kontrol sıçanlarına kıyasla reperfüzyon sırasında, oksidatif olarak modifiye edilmiş proteinlerin seviyesinde bir azalmanın yanı sıra serbest oksijen radikallerindeki artışta bir zayıflama olduğunu göstermiştir. Buna benzer başka bir çalışmada, Narang, vd., (2004), beslenmede alınan palm olein yağının iskemi reperfüzyon hasarı (IRH) üzerindeki etkisi incelenmiş, bu amaçla sıçanların izole edilmiş bir kalp modelini kullanmışlardır. Araştırmada üç grup Wister faresi kullanılmıştır. İlk iki grupta olan farelere farklı dozlarda palm olein yağı yedirilmiş (sırasıyla %5 ve %10), son grupta olan fareler ise, kontrol grubu olarak kullanılmış ve normal besinlerle beslenmiştir. Otuz gün sonra, her grup ikiye bölünmüş ve her bir yarıya yirmi dakika global iskemi ve ardından 40 dakika reperfüzyon uygulanmıştır. Bunu takiben araştırmacılar, %5 olein takviyeli diyet verilen sıçanlarda miyokarddaki antioksidan seviyesinde artış olduğunu ancak tiobarbitürik asit ve reaktif madde (TBARS) seviyelerinin değişmediğini tespit etmişlerdir. Bu, antioksidan aktivitede eş zamanlı bir artış olmadan önemli oksidatif hasara sahip olan kontrol diyetiyle beslenen farelerle karşılaştırıldığında önemli bulunmuştur. Ancak farklı doza bağlı olarak herhangi bir etki görülmemiştir. Kruger vd. (2007), Palm yağı ile desteklendiğinde kolesterol açısından zengin diyetlerle beslenen sıçanlarda iskemi reperfüzyon hasarında bir azalma olduğunu ispatlamışlardır. Aynı hadiseyi birçok çalışma doğrulamıştır (Esterhuyse, vd., 2005; Esterhuyse, vd., 2006; van Rooyen, vd., 2008).

Palm yağının faydalarına dair bazı kanıtlar sağlansa da tekrar tekrar ısıtılan Palm yağı kullanımının serum lipit profili ve oksidan-antioksidan dengesi üzerindeki etkilerine dair kanıt yoktur (Smith, vd., 2011). Palm yağının oksidatif stabilitesinin daha iyi olması bazı yerlerde palm yağının yemek pişirmek için kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle kızartma işleminde palm yağı daha sık tercih edilmektedir. Çünkü palm yağı tekrar tekrar ısıtılmaya karşı daha dirençli bir yağdır. Adam, vd. (2008), art arda (beş kez) ısıtılan Palm yağının, sıçanlarda lipitlerin peroksidasyonunun yanı sıra serum lipit ve homosistein seviyeleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışma sonucuna göre, bu yağ ile beslenen farelerin, kontrollere kıyasla lipit oksidasyonunun,

TBARS'ın ve toplam kolesterolün dikkate alınır ölçüde yükseldiğini belirlemişlerdir ($p < 0.05$).

Bu çalışmalar, sadece sıçanlar üzerinde denendiğinden dolayı sınırlıdır. Bu sıçanlar, kolesterollerini ağırlıklı olarak HDL formunda taşıdıkları için insanlara genellenemez (Sambanthamurthi, Sundram ve Tan, 2010). Ayrıca, doğal fare diyeti, bu sonuçların insanlara ekstrapolasyonunu daha da sınırlayan yağ asidi bazlı değildir (Baigent, vd., 2010).

3.2. İnsanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Özellikle genel olarak düşük yağlı bir diyetin parçası olarak Palm yağının, toplam kolesterol ve lipoprotein kolesterol değerlerini etkili bir şekilde koruduğu tespit edilmiştir. Kesteloot, vd. (1989), yaptıkları çalışmada Nijeryalı 542 yetişkin insanın serum lipitleri ve apoproteinleri araştırma öncesinde ölçmüşlerdir. Daha sonra çalışmaya katılanlardan palm yağını yemeklik yağ olarak kullanmaları istenmiştir. Araştırma sonunda katılanlardan alınan kan örneklerinde öncesine göre daha düşük kolesterol seviyesi olduğu görülmüştür.

Yer fıstığı yağı ve zeytinyağının yağ asidi bileşiminin %52-%60'ı ve %65-%80'i sırasıyla oleik asittir. Oleik asidin serum lipitleri ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde yararlı etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Keys, vd., 1986). Oleik asitçe zengin olan yağların sağlık üzerinde olumlu etkileri oldukları bilinmektedir. Palm yağında da %40 oranda oleik asit bulunur. Ayrıca içerdiği palmitik asidin serum lipit profili üzerinde oleik asit ile benzer etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Smith, vd., 2011).

Zhang vd. (2003), Çin diyetlerinde kullanılan Palm yağının etkisini soya fasulyesi yağı, yer fıstığı yağı ve domuz yağı ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. Palm yağı içeren diyetlerin, domuz yağına kıyasla başlangıçta normal serum kolesterol seviyelerine sahip olan deneklerin serumundaki kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azalttığını, ancak çoğunlukla çoklu doymamış soya fasulyesi yağının etkisi ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermişlerdir. Hiperkolesterolemik olanlar arasında bile Palm yağı, HDL'yi düşürdüğü için TK/HDL oranını yer fıstığı yağından daha fazla düşürmüştür. Bununla birlikte, Çin diyetinin tipik "batı" diyetlerine kıyasla daha az hayvansal protein ve kolesterol içerdiğine dikkat etmek önemlidir (Smith, vd., 2011). Bu, genellenabilirliklerini sınırlayarak sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Ng vd. (1992), Palm yağındaki ana doymuş yağ olan palmitik asidin, serumdaki kolesterol ve lipoprotein seviyeleri ve ayrıca eikosanoidler üzerindeki etkisi açısından oleik asit ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Oleik asit, “kalp-sağlıklı” yağ olarak kabul edilen zeytinyağının ana bileşenidir (Ng, vd., 1992). Bunu, normal serum kolesterol seviyelerine sahip 33 deneğe (yaşları 22 ila 41 arasında değişen) hindistancevizi yağı açısından zengin bir diyetle dört hafta boyunca meydan okuyarak başarmışlardır. Bunu takiben, Palm oleini veya zeytinyağı açısından zengin diyetler verilmiş ve 6 hafta sonra bir geçiş yapılmıştır. Bu süre zarfında deneklerin kullanmasına izin verilen tek yağ, atandıkları test yağı grubu olmuştur. Laurik ve miristik yağ asitleri içeren hindistancevizi yağı, serumdaki tüm lipoprotein ve lipit parametrelerini önemli ölçüde yükseltmiştir. Geçiş dönemleri boyunca, zeytinyağı ve Palm oleini diyetleri, ölçülen tüm lipit parametreleri üzerindeki etkilerinde önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Normal serum kolesterol seviyelerine sahip sağlıklı insanlarda, lipit profilinde önemli değişiklikler olmaksızın zeytinyağının Palm yağı ile ikame edilebileceği sonucuna vardılar. Benzer şekilde Sundram, kör bir çapraz çalışma yürütmüş ve Palm oleini ile oleik asidin serumdaki kolesterol seviyelerini düşürme yetenekleri bakımından benzer olduğunu tespit etmiştir (Sundram, 1997). Ghafoorunissa ve Sesikaran (1995), tarafından Hindistan’da yapılan bir araştırma, yer fıstığı yağı ve Palm oleinin de kolesterol seviyeleri üzerinde benzer etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Her ikisi de nispeten normal serum kolesterol seviyelerini korumaktadır.

51 insan diyetinin sistematik bir incelemesinde ve meta-analizinde araştırmacılar, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA’lar), stearik asit ve tekli doymamış yağ asitleri (MUFA’lar) açısından zengin diyetlerin yerine Palm yağının ikame edildiği denemeleri karşılaştırmışlardır (Fattore, vd., 2014). Serum lipit profili (TK, HDL ve LDL kolesterol, apolipoprotein A-I ve apolipoprotein B, miristik ve laurik asit ile karşılaştırıldığında Palm yağı içeren diyetlerle faydalı bir şekilde değiştirilmiş olsa da PUFA’lar ve MUFA’larla karşılaştırıldığında aynı durum söz konusu olmamıştır. Gençlerde ve yağdan genel olarak daha düşük enerji alımı olan deneklerde, bu son bulgu önemli bulunmamıştır. Palm yağı bakımından zengin diyetler, TK/HDL veya LDL/HDL kolesterol oranlarını önemli ölçüde değiştirmemiştir. Öte yandan, Palm yağı bakımından zengin diyetler, trans yağ asidi açısından zengin diyetlerle karşılaştırıldığında, apolipoprotein A-I ve HDL kolesterol düzeylerini önemli ölçüde artırırken, TK/HDL, triaçilgliseroller ve apolipoprotein B düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. Alışlagelmiş diyetset yağ kaynaklarıyla ilgili olarak, Palm yağının, faydalı olduğu kanıtlanan trans yağ yerine kullanıldığı zamanlar dışında pek farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (Keys, vd., 1986; Smith, vd., 2011). Küresel yağ tüketiminin büyük çoğunluğunun katı yağlar şeklinde olduğu ve sıvı yağların katı yağlara dönüştürülmesi işleminin trans yağ üreten hidrojenasyon olduğu düşünüldüğünde Palm yağının belirgin bir

avantajı söz konusudur. Katı yağlara dönüştürmek için hidrojenasyon gerektirmektedir. Bu şekilde Palm yağından yapılan katı yağlar trans yağlardan arındırılmaktadır (Otero, 1997; Baigent, vd., 2010; Smith, vd., 2011).

Diyet yağlarının koroner kalp hastalığı riski üzerindeki etkisi, geleneksel olarak toplam ve LDL kolesterol üzerindeki etkilerinden tahmin edilmektedir. 50'li ve 60'lı yıllardaki geniş epidemiyolojik çalışmaların ardından doymuş yağlar, kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner kalp hastalığı (KKH) ve kardiyovasküler mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olması açısından kötü bir üne sahiptir (Keys, Anderson ve Grande, 1965; Keys, vd., 1986; Kromhout, vd.,1995). Ayrıca, randomize kontrollü denemelerin ve kohort çalışmalarının çeşitli meta-analizleri ve sistematik incelemeleri, çoklu doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerinin yerini alması gerektiğini tavsiye etmektedir. Bu, doymuş yağ asitleri ile KKH ölümü arasında doğrudan bir bağlantı göstermemelerine rağmen, bunun KKH olayları ve ölümcül KKH riskini azalttığı varsayımına dayanmaktadır (Skeaff ve Miller, 2009; Jakobsen, vd., 2009; Mozaffarian, Micha ve Wallace, 2010). Bu, koroner kalp hastalığı prevalansını azaltmak amacıyla doymuş yağlardan toplam diyet enerji alımını azaltmak için çeşitli tavsiyelerde bulunmuştur (FAO, 2010; USDA, 2011; Smith, vd., 2011). Araştırmacılar, doymuş yağ alımı ile kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı ve inme) arasında önemli bir ilişki olmadığını bulduklarından, başka bir çalışmada meta-analizler bu teoriye karşı çıkmıştır (Siri-Tarino, vd., 2010). Kronik KKH'si olan hastalarda, yağı azaltılmış veya değiştirilmiş yağlı diyet (doymuş yağın tekli veya çoklu doymamış yağ ile ikame edildiği) yoluyla ikincil bir koruma da önerilmektedir (Smith, vd., 2011). Bununla birlikte, Schwingshackl ve Hoffmann tarafından yapılan başka bir meta-analiz, bunun tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite, kombine kardiyovasküler olaylar ve miyokard enfarktüsü üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (Schwingshackl ve Hoffmann, 2014). Ayrıca, çalışmalarındaki çok değişkenli meta-regresyon, doymuş yağ asitleri, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerindeki değişiklikler ile tüm nedenlere bağlı veya kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler olay riski arasında önemli bir bağlantı ortaya konmamıştır (Baigent, vd., 2010). Bununla birlikte, bu meta-analizin, bazı heterojenliğe yol açan çalışmaların protokolleri dahil olmak üzere çeşitli şekillerde farklılık gösteren çalışmaları içerdiğine dikkat çekmişlerdir (Keys, vd.,1986).

4. Sonuç

Yukarıdakilerin tümü dikkate alındığında, doymuş yağın lipit profilini olumsuz etkilediği ve artmış serum total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak tüm doymuş yağların bu olumsuz etkisi yoktur. Palm yağındaki ana doymuş yağ olan palmitik asit, lipit profili üzerinde şu anda önerilen tekli doymamış yağ oleik asit ile benzer bir etkiye sahiptir. Ayrıca Palm yağı, güçlü antioksidanlar olan ve kolesterol sentezini de engelleyen oleik ve linoleik asitler ve E vitamini tokotrienollerini de içermektedir.

Sonuç olarak, sağlıklı ve dengeli beslenmenin bir parçası olarak diyet yağı olarak tüketilen Palm yağının kardiyovasküler hastalık riskini artırmadığı söylenebilir. Tekli veya çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin diğer yağlarla değiştirilerek çok az veya hiç ek fayda elde edilmemektedir. Zeytinyağı gibi diğer “kalp sağlığına uygun” kabul edilen yağlara kıyasla Palm yağı kullanan diyetlerin tüketiminin, lipit parametrelerini ara değişken olarak kullanarak gelecekteki kalp hastalığı riski üzerindeki etkisini tam olarak karakterize etmek için daha fazla popülasyona dayalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adam SK, Soelaiman IN, Umar NA, Mokhtar N, Mohamed N, Jaarin K. Effects of repeatedly heated palm oil on serum lipid profile, lipid peroxidation and homocysteine levels in a post-menopausal rat model. *Mcgill J Med* 2008; 11: 145-151 [PMID: 19148313]
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta- analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681 [PMID: 21067804 DOI: 10.1016/ S0140-6736(10)61350-5]
- Esterhuysen AJ, du Toit EF, Benadè AJ, van Rooyen J. Dietary red palm oil improves reperfusion cardiac function in the isolated per- fused rat heart of animals fed a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 153-161 [PMID: 15664299 DOI: 10.1016/j. plefa.2004.10.014]
- Esterhuysen JS, van Rooyen J, Strijdom H, Bester D, du Toit EF. Proposed mechanisms for red palm oil induced cardioprotection in a model of hyperlipidaemia in the rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 375-384 [PMID: 16920346 DOI: 10.1016/ j.plefa.2006.07.001]
- FAO. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an Expert Consultation. 2010. Available from: URL: http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/
- Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, Agostoni C, Fattore G. Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1331-1350 [PMID: 24717342 DOI: 10.3945/ ajcn.113.081190]
- Ghafoorunissa V, Sesikaran B. Palmolein and groundnut oil have comparable effects on blood lipids and platelet aggregation in healthy Indian subjects. *Lipids* 1995; 30: 1163-1169 [PMID: 8614308 DOI: 10.1007/ BF02536619]
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-1432 [PMID: 19211817 DOI: 10.3945/ajcn.2008.27124]
- Kesteloot H, Oviasu VO, Obasohan AO, Olomu A, Cobbaert C, Lissens W. Serum lipid and apolipoprotein levels in a Nigerian population sample. *Atherosclerosis* 1989; 78: 33-38 [PMID: 2502993 DOI: 10.1016/0021-9150(89)90156-1]

- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965; 14: 776-787 [PMID: 25286466]
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-915 [PMID: 3776973]
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995; 24: 308-315 [PMID: 7644455 DOI: 10.1006/pmed.1995.1049]
- Kruger MJ, Engelbrecht AM, Esterhuysen J, du Toit EF, van Rooyen J. Dietary red palm oil reduces ischaemia-reperfusion injury in rats fed a hypercholesterolaemic diet. *Br J Nutr* 2007; 97: 653-660 [PMID: 17349077 DOI: 10.1017/S0007114507658991]
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7: e1000252 [PMID: 20351774 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000252]
- Narang D, Sood S, Thomas MK, Dinda AK, Maulik SK. Effect of dietary palm olein oil on oxidative stress associated with ischemic-reperfusion injury in isolated rat heart. *BMC Pharmacol* 2004; 4: 29 [PMID: 15535879 DOI: 10.1186/1471-2210-4-29]
- Ng TK, Hayes KC, DeWitt GF, Jegathesan M, Satgunasingam N, Ong AS, Tan D. Dietary palmitic and oleic acids exert similar effects on serum cholesterol and lipoprotein profiles in normocholesterolemic men and women. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 383-390 [PMID: 1506599 DOI: 10.1080/07315724.1992.10718241]
- Oluba OM, Oyeneke CE. Effects of palm oil supplementation on lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in cholesterol fed rats. *Internet journal of cardiovascular research* 2009; 6: 1. Available from: URL: <https://ispub.com/IJCVR/6/1/12786>
- Ong AS, Goh SH. Palm oil: a healthful and cost-effective dietary component. *Food Nutr Bull* 2002; 23: 11-22 [PMID: 11975364]
- Onyeali EU, Onwuchekwa AC, Monago CC, Monanu MO. Plasma lipid profile of wister albino rats fed palm oil supplemented diets. *Int J Biol Chem Sci* 2010; 10: 1-7. Available from: URL: <http://www.ajol.info/index.php/ijbcs>
- Otero O. Are trans-fatty acids a serious risk for disease? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1018-1019

- Oyewole OE, Amosu AM. Public health nutrition concerns on consumption of red palm-oil (RPO): the scientific facts from literature. *Afr J Med Med Sci* 2010; 39: 255-262; discussion 263-265 [PMID: 21735991]
- Sambanthamurthi R, Sundram K, Tan Y. Chemistry and bio-chemistry of palm oil. *Prog Lipid Res* 2000; 39: 507-558 [PMID: 11106812 DOI: 10.1016/S0163-7827(00)00015-1]
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2014; 4: e004487 [PMID: 24747790 DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004487]
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-546 [PMID: 20071648 DOI: 10.3945/ajcn.2009.27725]
- Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 173-201 [PMID: 19752542 DOI: 10.1159/000229002]
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LE, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-2473 [PMID: 22052934 DOI: 10.1161/CIR.0b013e318235eb4d]
- Sulli KC, Sun J, Girrard DW, Moxley RA, Driskell JA. Effects of β -carotene and tocopherol on the levels of tissue cholesterol and triglycerides in hypercholesterolemic rabbits. *J Nutr Bio Chem* 1998; 9: 344-350 [DOI: 10.1016/S0955-2863(98)00030-8]
- Sundram K. Modulation of human lipids and lipoproteins by dietary palm oil and palm olein: a review. *Asia Pac J Clin Nutr* 1997; 6: 12-16 [PMID: 24394646]
- Sundram K, Khor HT, Ong AS. Effect of dietary palm oil and its fractions on rat plasma and high density lipoprotein lipids. *Lipids* 1990; 25: 187-193 [PMID: 2345491 DOI: 10.1007/BF02535746]
- Sundram K, Sambanthamurthi R, Tan YA. Palm fruit chemistry and nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12: 355-362 [PMID: 14506001]
- Tosaki A, Blasig IE, Pali T, Ebert B. Heart protection and radical trapping by DMPO during reperfusion in isolated working rat hearts. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 363-372 [PMID: 2165975]

USDA. US department of health and human services: dietary guide- lines for Americans, 2010. 7th ed. Washington: US Government Printing Office, 2011. Available from: URL: <http://advances.nutrition.org/content/2/3/293.short>

van Rooyen J, Esterhuyse AJ, Engelbrecht AM, du Toit EF. Health benefits of a natural carotenoid rich oil: a proposed mechanism of protection against ischaemia/ reperfusion injury. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 Suppl 1: 316-319 [PMID: 18296367]

WHO factsheets: top ten leading causes of death. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

Zhang J, Wang CR, Xue AN, Ge KY. Effects of red palm oil on serum lipids and plasma carotenoids level in Chinese male adults. *Biomed Environ Sci* 2003; 16: 348-354 [PMID: 15011966]

Antimikrobiyal Peptidler Özellikleri ve Kullanım Alanları

Zafer Ömer Özdemir ¹

Özet

Antimikrobiyal peptidler, doğal olarak oluşan veya sentetik olarak üretilen, mikroorganizmalara karşı etkili olan kısa protein yapılarıdır. Bu peptidler, genellikle bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını engelleyerek veya öldürerek çalışırlar.

Antimikrobiyal peptidlerin temel özellikleri arasında geniş spektrumlu etkinlik, hızlı etki gösterme, düşük direnç gelişimi ve hedefe spesifik bağlanma yeteneği bulunmaktadır. Bu özellikler, antimikrobiyal peptidleri geleneksel antibiyotiklere alternatif bir seçenek haline getirir. Ayrıca, peptidlerin immünomodülatör etkileri ve hücresel savunma sistemlerini uyarabilme yetenekleri de dikkate değerdir.

Tıbbi alanda, antimikrobiyal peptidlerin potansiyeli antibiyotik direncinin artması ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni yaklaşımlara olan ihtiyaç nedeniyle giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu peptidler, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlarla mücadelede etkili olabilirler. Ayrıca, yara iyileşmesi, immün sistemi modüle etme ve kanser tedavisi gibi alanlarda da potansiyel gösterirler.

Tarım sektöründe, antimikrobiyal peptidler bitki koruma ürünleri olarak kullanılabilir. Bitki patojenlerine karşı doğal bir savunma mekanizması sağlarlar ve böylece kimyasal ilaç kullanımını azaltabilir veya sınırlayabilirler. Bu da tarımsal üretimde daha sürdürülebilir bir yaklaşım sağlar.

Antimikrobiyal peptidlerin potansiyel kullanım alanları ve özellikleri, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve kontrolünde yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Geleneksel antibiyotiklere direnç gelişimi ve mikroorganizmaların evrimiyle mücadele etmek için peptidlerin sağladığı avantajlar değerlendirilmelidir. Ancak, daha fazla araştırma, geliştirme ve klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu şekilde antimikrobiyal peptidlerin kullanımı daha da optimize edilebilir ve potansiyelleri tam anlamıyla ortaya çıkarılabilir.

Sonuç olarak, antimikrobiyal peptidlerin biyolojik özellikleri ve kullanım alanları, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve mikrobiyal kontrolde umut

1 Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, ozdemirz@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8362-3136

verici bir alternatif oluşturur. İleri araştırmalar ve teknolojik gelişmelerle birlikte, antimikrobiyal peptidlerin etkinliği, stabilitesi ve güvenliği üzerindeki sınırlamaların aşılabileceği ve daha geniş çapta kullanılabilceği umulmaktadır.

1. Giriş

Antimikrobiyal peptidler (AMP'ler), geniş bir patojen yelpazesine karşı güçlü antimikrobiyal etkiye sahip umut verici bir molekül sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar dahil olmak üzere çeşitli organizmalarda bulunan bu peptidler, doğuştan gelen bağışıklıkta kritik bir rol oynarlar (Hancock & Sahl, 2006). Çeşitlilik gösteren yapısal ve işlevsel özellikleri sayesinde, bakterilere, mantarlara, virüslere ve hatta kanser hücrelerine karşı hedef alabilir ve etkisiz hale getirebilirler (Lopez-Silva et al., 2020).

Antimikrobiyal peptidler, patojenlere karşı mücadelede eski çağlardan beri kullanılan araçlardır. Farklı hayvan ve bitki türlerinde bulunmaları, bu peptidlerin karmaşık çokhücreli organizmaların gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Dikkat çekici bir şekilde, eski kökenlerine rağmen, antimikrobiyal peptidler, bakteri, mantar ve virüslerin hayal edilebilecek herhangi bir maddeye karşı direnç geliştirebileceği konvansiyonel düşünceyi altüst etmiş etkili savunma ajanları olduğunu kanıtlamışlardır (Zaslöf, 2002).

AMP'ler genellikle 10 ila 100 amino asitten oluşan küçük yapıdadır ve antimikrobiyal aktivite gösterme yeteneklerini sağlayan benzersiz yapısal ve işlevsel özelliklere sahiptir. Bu peptidler, amino asit bileşimi, yapı ve etki mekanizmalarına dayalı olarak farklı ailelere ayrılabilir.

Antimikrobiyal peptidler (AMP'ler), virüsler ve parazitler dahil olmak üzere çeşitli organizmalara karşı geniş bir aktivite gösteren, beş ila yüz arasında değişen amino asit zincirleridir. Zamanla, AMP'ler birkaç farklı isimle anılmıştır, örneğin katyonik konak savunma peptitleri (Brown & Hancock, 2006), aniyonik antimikrobiyal peptit/proteinler (Harris et al., 2009), katyonik amfipatik peptitler (Groenink et al., 1999), katyonik AMP'ler (Bradshaw, 2003), konak savunma peptitleri (Riedl et al., 2011) ve alfa-heliks yapıda antimikrobiyal peptitler (Bahar & Ren, 2013; Huang et al., 2010).

AMP'ler, zar bozulması, gözenek oluşumu ve hücre içi süreçlere müdahale gibi benzersiz etki mekanizmalarına sahiptir, bu da onları ilaçlara dirençli patojenlere karşı etkili kılar (Brogden, 2005; Mahlapuu et al., 2016). Geleneksel antibiyotiklerin aksine, AMP'ler çok yönlü etki mekanizmaları nedeniyle dirence daha az eğilim gösterirler (Brogden, 2005). Dahası, bu peptidler immunomodülatuar etkiler sergileyerek yara iyileşmesine, iltihap

düzenlemesine ve bağışıklık hücrelerinin çekilmesine katkıda bulunurlar (Li et al., 2022).

AMP'lerin potansiyel terapötik uygulamaları önemli dikkat çekmektedir. Artan antibiyotik direncine karşı geleneksel antibiyotiklere alternatif olarak araştırılmaktadırlar (Lopez-Silva et al., 2020). Ayrıca, AMP'ler yara iyileşmesi, kanser tedavisi ve gıda korumasında umut vadeder (Li et al., 2022). Bununla birlikte, stabilite, belirli patojenlere karşı özgüllük ve büyük ölçekli üretim gibi konularda optimize etme zorlukları devam etmektedir (Mahlapuu et al., 2016).

İşte antimikrobiyal peptidlerin bazı önemli özellikleri:

Geniş spektrumlu etkinlik: AMP'ler, ilaca dirençli suşlar dahil olmak üzere geniş bir mikroorganizma yelpazesini hedef alma ve öldürme yeteneğine sahiptir. Mikrobiyal hücre zarlarının bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne yol açabilirler.

Eylem mekanizmaları: AMP'ler antimikrobiyal etkilerini gerçekleştirmek için çeşitli mekanizmalar kullanır. Bazıları mikrobiyal hücre zarını bozarak gözenekler veya kanallar oluşturur, zarın istikrarını bozar ve hücre lizisine neden olur. Diğerleri ise protein sentezi veya DNA replikasyonu gibi hücre içi süreçlere müdahale ederek mikrobiyal ölüme yol açar.

İmmünomodülatuar etkiler: AMP'ler sadece doğrudan antimikrobiyal etkinlik göstermekle kalmaz, aynı zamanda immünomodülatuar özelliklere de sahiptir. Bağışıklık yanıtını düzenleyerek, bağışıklık hücrelerini çekerek, yara iyileşmesini teşvik ederek ve inflamasyonu düzenleyerek bağışıklık yanıtını modüle edebilirler.

Direnç oluşma eğilimi düşüktür: Geleneksel antibiyotiklere kıyasla AMP'lerin mikrobiyal dirence yol açma olasılığı daha düşüktür. Çeşitli etki mekanizmaları, mikroorganizmaların onlara karşı direnç geliştirmesini zorlaştırır.

Potansiyel terapötik uygulamalar: Antimikrobiyal özellikleri ve immünomodülatuar etkileri nedeniyle AMP'ler, çeşitli uygulamalar için terapötik ajanlar olarak umut vadeder. Özellikle ilaca dirençli enfeksiyonların tedavisinde geleneksel antibiyotiklere alternatif olarak araştırılmaktadırlar. Ayrıca, AMP'ler yara iyileşmesi, kanser tedavisi ve gıda korumasında potansiyel uygulamalara sahiptirler.

Önemli bir nokta, AMP'lerin büyük potansiyele sahip olmasına rağmen, klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılmadan önce üstesinden gelinmesi gereken zorlukların olduğudur. Bu zorluklar, stabiliteyi optimize etme, belirli

patojenlere karşı etkinliği artırma ve büyük ölçekli üretim ve dağıtım yöntemleri ile ilgili sorunları ele alma gibi konuları içerir.

Genel olarak, antimikrobiyal peptidler, enfeksiyöz hastalıklarla mücadelede devrim yaratabilecek ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilecek etkileyici bir araştırma alanıdır.

Antimikrobiyal direnç (AMR), bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli engeller oluşturan küresel bir sağlık sorunudur. Ciddiyetinin farkında olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO), AMR'yi insanlığın karşı karşıya olduğu en önemli on küresel halk sağlığı tehditlerinden biri olarak listelemiştir. Endişe verici bir şekilde, projeksiyonlar, 2050 yılına kadar AMR'nin yıllık olarak yaklaşık 10 milyon ölüme katkıda bulunabileceğini göstermektedir (O'NEILL, 2016).

Antimikrobiyal peptidler üzerine yapılan araştırmalar ilerledikçe, yapıları, etki mekanizmaları ve potansiyel terapötik uygulamaları hakkında kapsamlı bir anlayış, yeni antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesinin yolunu açacaktır.

AMP'lerin Geniş Spektrumlu Etkinliği:

Antimikrobiyal peptidlerin (AMP'ler) önemli avantajlarından biri, ilaca dirençli suşlar dahil olmak üzere geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı geniş spektrumlu etkinlik göstermeleridir. AMP'ler, bakteri, mantar, virüs ve hatta kanser hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli patojenlere hedef alabilme ve etkisiz hale getirebilme yeteneğine sahiptir (Lopez-Silva et al., 2020). Çeşitli mikroorganizmalara karşı etkinlikleri, zar bozulması, gözenek oluşumu ve hücre içi süreçlere müdahale gibi benzersiz etki mekanizmalarına bağlanmaktadır (Brogden, 2005).

Antimicrobial peptides (AMP'ler), Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterileri içeren geniş bir patojen yelpazesine karşı güçlü antibakteriyel etkinlik gösteren ajanlar olarak büyük umut vaat etmektedir. ESKAPE patojenleri olarak bilinen ve *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerini içeren patojenleri etkili bir şekilde ortadan kaldırma yetenekleri (Santajit & Indrawattana, 2016), özellikle pan-ilaç direncine sahip olanları içerenler, geleneksel antibiyotiklere göre önemli bir klinik avantaj sağlar. Bu, özellikle bu tür zorlu enfeksiyonları ortadan kaldırmak için mevcut olan sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında son derece önemlidir (Rima et al., 2021).

AMP'ler, gözenekler veya kanallar oluşturarak mikrobiyal hücre zarını bozarak, zarın istikrarını bozma ve hücre lizisine yol açma (Brogden, 2005). Bu etki mekanizması, belirli mikrobiyal türlere daha az özgü olması nedeniyle, AMP'lerin geniş bir patojen yelpazesine karşı antimikrobiyal etkilerini uygulayabilmesine olanak tanır. Ayrıca, AMP'lerin çok yönlü etki mekanizmaları, mikroorganizmaların onlara karşı direnç geliştirmesini zorlaştırır (Brogden, 2005).

AMP'lerin geniş spektrumlu etkinliği, antibiyotik direnciyle ilgili artan endişelerin ele alınmasında umut vaat eden adaylar olmalarını sağlar. Geniş bir mikroorganizma yelpazesine hedef alarak, AMP'ler, ilaca dirençli enfeksiyonlarla mücadele etme potansiyeline sahiptir ve geleneksel antibiyotiklere alternatif olarak hizmet edebilirler.

AMP'lerin Etki Mekanizmaları: Antimikrobiyal peptidler (AMP'ler), geniş bir patojen yelpazesine karşı etkinliklerine katkıda bulunan çeşitli etki mekanizmaları aracılığıyla antimikrobiyal etkilerini uygular. AMP'ler, zar bozulması, gözenek oluşumu ve hücre içi süreçlere müdahale gibi mekanizmaları kullanır.

AMP'lerin temel etki mekanizmalarından biri zar bozulmasıdır. Mikrobiyal hücre zarıyla etkileşime girerek zarın istikrarını bozar ve geçirgenlik kazandırır. Bu, hücre içeriklerinin sızmasına, hücre lizisine ve sonuç olarak mikroorganizmanın ölümüne yol açabilir (Brogden, 2005).

Ayrıca, bazı AMP'ler mikrobiyal zarlarda gözenekler veya kanallar oluşturur. Bu gözenekler zarın bütünlüğünü bozar, mikrobiyal hücreyi daha da zayıflatır ve sonucunda ölümüne neden olur (Brogden, 2005).

Bunun yanı sıra, AMP'ler, mikrobiyal hücreler içinde protein sentezi ve DNA replikasyonu gibi hücre içi süreçlere müdahale edebilir. Hayati hücresel bileşenlere hedeflenerek, AMP'ler patojenlerin normal işleyişini bozar, bu da onların ölümüne yol açar (Brogden, 2005).

Bu çok yönlü etki mekanizmaları, AMP'lerin bakteriler, mantarlar, virüsler ve kanser hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı etkinliğine katkıda bulunur.

AMP'lerin İmmünomodülatuar Etkileri: Antimikrobiyal peptidlerin (AMP'lerin) doğrudan antimikrobiyal etkinliğinin yanı sıra, immünomodülatuar etkilere sahip olmaları, onları bağışıklık yanıtında çok işlevli moleküller haline getirir. AMP'ler, enflamasyonu düzenleme, yara iyileşmesini teşvik etme ve enfeksiyon bölgesine immün hücrelerin çekilmesi gibi rolleri vardır.

AMP'ler, pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin üretimini düzenleyerek immün yanıtı modüle edebilir ve böylece immün homeostazı korumaya yardımcı olurlar (Wang et al., 2019). Bu peptidler, mikrobiyal invazyon veya doku hasarı durumlarında aşırı enflamasyonu azaltma veya immün yanıtı artırma yeteneğine sahiptir.

Ayrıca, AMP'ler yara iyileşmesini teşvik etmeye katkıda bulunurlar. Anjiyogenez, kollajen sentezi ve epitelyal hücre migrasyonunu uyararak onarım sürecini hızlandırırlar (Wang et al., 2019).

Bunun yanı sıra, AMP'ler makrofajlar ve nötrofiller gibi immün hücreleri enfeksiyon veya yaralanma bölgesine çekebilir, böylece patojenlere karşı konak savunmasını artırır (Wang et al., 2019).

AMP'lerin immünomodülatuar etkileri, doğrudan antimikrobiyal etkinlik ötesinde daha geniş bir rol oynadıklarını vurgular ve yara iyileşmesi ve immünle ilişkili bozukluklar gibi çeşitli tedavi bağlamlarında potansiyel uygulamalarını gösterir.

AMP'lerin dirence karşı düşük eğilimi vardır:

AMP'lerin, geleneksel antibiyotiklere kıyasla mikrobiyal dirence karşı daha düşük bir eğilim gösterirler. AMP'ler tarafından kullanılan çok yönlü etki mekanizmaları, mikroorganizmaların etkili direnç mekanizmaları geliştirmesini zorlaştırır.

Tipik olarak belirli hücresel bileşenleri veya metabolik yolları hedefleyen geleneksel antibiyotiklerin aksine, AMP'ler genellikle mikrobiyal hücre zarına etki eder veya esas intrasellüler süreçlere müdahale eder, bu da mikroorganizmaların etkili direnç mekanizmaları geliştirmesini zorlaştırır (Brogden, 2005).

AMP'lerin çeşitli yapıları ve dizileri, ilaç direnci gösteren türler dahil olmak üzere geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı etkili olmalarına katkıda bulunur. Geniş spektrumlu etkinlikleri ve spesifik hedeflerin eksikliği, mikroorganizmaların genetik mutasyonlar veya direnç genlerinin kazanılması yoluyla direnç geliştirmelerini daha az olası kılar (Brogden, 2005).

AMP'lerin dirence karşı düşük eğilimi, artan antibiyotik direnciyle karşı karşıya olduğumuz durumlarda terapötik ajan olarak potansiyellerini artırır ve alternatif antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesindeki önemini vurgular.

AMP'lerin potansiyel terapötik uygulamaları: Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), antimikrobiyal etkinlikleri ve immünomodülatuar etkileri nede-

niyle çok yönlü terapötik ajanlar olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Tıp alanında çeşitli potansiyel uygulamalar için araştırılmaktadırlar.

Bir önde gelen ilgi alanı, artan antibiyotik direnci bağlamında konvansiyonel antibiyotiklere alternatif olarak AMP'lerin kullanımınıdır (Lopez-Silva et al., 2020). AMP'ler, geleneksel antibiyotiklerle yönetimi zor olan enfeksiyonların tedavisinde potansiyel adaylar olmalarını sağlayan, dirençli suşlar dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu etkinlik gösterir.

Ayrıca, AMP'ler yara iyileşmesi alanında potansiyel göstermiştir. Anjiyogenez, kollajen sentezi ve epitelyal hücre migrasyonunu teşvik eden özelliklere sahiptirler, bu da iyileşme sürecini hızlandırır (Li et al., 2022). Bu peptitler, bazı AMP'lerin doğrudan antikanser etkinlik veya tümörlere karşı immün yanıtı düzenleme yeteneği gösterdiği için kanser tedavisinde de kullanılabilir (Lopez-Silva et al., 2020).

Ek olarak, AMP'ler gıda korumasında katkı maddeleri olarak araştırılmaktadır, çünkü gıda kaynaklı patojenlere karşı antimikrobiyal etkiler sergileyerek gıda güvenliğini ve raf ömrünü artırmaya katkıda bulunurlar (Lopez-Silva et al., 2020).

AMP'lerin çeşitli terapötik uygulamaları, çeşitli sağlık sorunlarının ele alınmasında potansiyellerini vurgulamakta ve bu alandaki ileri araştırmaları ve gelişmeleri teşvik etmektedir.

Sonuç

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), çeşitli terapötik potansiyele sahip umut verici molekül sınıfını temsil etmektedir. Geniş spektrumlu etkinlikleri, dirence karşı düşük eğilimleri ve immünomodülatuar etkileri, çeşitli sağlık sorunlarının ele alınmasında çekici adaylar haline getirmektedir.

AMP'ler, artan antibiyotik direnci karşısında mikrobiyal enfeksiyonlarla mücadelede alternatif bir yaklaşım sunmaktadır. Dirençli suşlar dahil olmak üzere geniş bir patojen yelpazesini hedefleme yetenekleri, alternatif antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesindeki önemini vurgulamaktadır.

Ayrıca, AMP'ler tarafından kullanılan çok yönlü etki mekanizmaları, mikroorganizmaların direnç geliştirmesini zorlaştırarak antibiyotik direncinin kalıcı sorununa potansiyel bir çözüm sunmaktadır.

Bunun yanı sıra, AMP'lerin immünomodülatuar etkileri, terapötik değerlerine katkıda bulunmaktadır. İnflamasyonu düzenlemekten yara iyileşmesini teşvik etmeye ve immün yanıtları güçlendirmeye kadar, AMP'ler çeşitli

terapötik bağlamlarda, enfeksiyon hastalıklarından yara bakımına ve kanser tedavisine kadar kullanılabilir potansiyele sahiptir.

Ancak, AMP'lerin stabilite, özgünlük ve büyük ölçekli üretiminin optimize edilmesinde zorluklar devam etmektedir. Tam terapötik potansiyellerini kullanmak ve bu engelleri aşmak için sürekli araştırma ve geliştirme çabaları gerekmektedir.

Sonuç olarak, AMP'ler çok yönlü terapötik ajanlar olarak büyük umut vaatmektedir ve benzersiz özellikleri, antimikrobiyal tedavi alanında devrim yaratabilecek heyecan verici bir araştırma alanı haline getirmektedir

Kaynaklar

- Bahar, A. A., & Ren, D. (2013). Antimicrobial peptides. In *Pharmaceuticals* (Vol. 6, Issue 12, pp. 1543–1575). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ph6121543>
- Bradshaw, J. P. (2003). Cationic antimicrobial peptides: Issues for potential clinical use. In *BioDrugs* (Vol. 17, Issue 4). <https://doi.org/10.2165/00063030-200317040-00002>
- Brogden, K. A. (2005). Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews Microbiology*, 3(3), 238–250. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>
- Brown, K. L., & Hancock, R. E. W. (2006). Cationic host defense (antimicrobial) peptides. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.11.004>
- Groenink, J., Walgreen-Weterings, E., Van 't Hof, W., Veerman, E. C. I., & Nieuw Amerongen, A. V. (1999). Cationic amphipathic peptides, derived from bovine and human lactoferrins, with antimicrobial activity against oral pathogens. *FEMS Microbiology Letters*, 179(2). [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(99\)00414-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(99)00414-0)
- Hancock, R. E. W., & Sahl, H. G. (2006). Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. In *Nature Biotechnology* (Vol. 24, Issue 12). <https://doi.org/10.1038/nbt1267>
- Harris, F., Dennison, S., & Phoenix, D. (2009). Anionic Antimicrobial Peptides from Eukaryotic Organisms. *Current Protein & Peptide Science*, 10(6). <https://doi.org/10.2174/138920309789630589>
- Huang, Y., Huang, J., & Chen, Y. (2010). Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: Relationships of structure and function. In *Protein and Cell* (Vol. 1, Issue 2, pp. 143–152). Higher Education Press. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0004-3>
- Li, X., Zuo, S., Wang, B., Zhang, K., & Wang, Y. (2022). Antimicrobial Mechanisms and Clinical Application Prospects of Antimicrobial Peptides. *Molecules*, 27(9). <https://doi.org/10.3390/molecules27092675>
- Lopez-Silva, T. L., Leach, D. G., Azares, A., Li, I. C., Woodside, D. G., & Hartgerink, J. D. (2020). Chemical functionality of multidomain peptide hydrogels governs early host immune response. *Biomaterials*, 231. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119667>
- Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. (2016). Antimicrobial peptides: An emerging category of therapeutic agents. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 6, Issue DEC). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>

- O'NEILL, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations The Review On Antimicrobial Resistance*.
- Riedl, S., Zweytick, D., & Lohner, K. (2011). Membrane-active host defense peptides - Challenges and perspectives for the development of novel anticancer drugs. *Chemistry and Physics of Lipids*, 164(8). <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2011.09.004>
- Rima, M., Rima, M., Fajloun, Z., Sabatier, J. M., Bechinger, B., & Naas, T. (2021). Antimicrobial peptides: A potent alternative to antibiotics. *Antibiotics*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091095>
- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. In *BioMed Research International* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
- Wang, X., Zhao, Y., Dong, S., Lee, R. J., Yang, D., Zhang, H., & Teng, L. (2019). Cell-penetrating peptide and transferrin co-modified liposomes for targeted therapy of glioma. *Molecules*, 24(19). <https://doi.org/10.3390/molecules24193540>
- Zasloff, M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 415(0028-0836 (Print)), 389–395. <https://doi.org/10.1038/415389a>

PD-1/PD-L1 Yolağı ve Tümör İmmünolojisindeki Rolü

Mehmet Ali Karaselek¹

Özet

Kanser dünyada ciddi bir sağlık problemi olup morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıkların başında gelmektedir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi kanser hastaları için primer tedavi seçeneğı olmakla birlikte kemoterapötik ajanların ciddi yan etki risklerinin de bulunduğu kaçınılmaz bir gerçektir (Sameiyan ve ark. 2019). Bundan dolayı yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkması hastalara sunulacak tedavi seçenekleri açısından ciddi önem arz etmektedir. Bu tedavi stratejilerinden biri de kanser immünoterapisidir. Kanser immünoterapisi, immün sistem hücrelerinin kansere karşı özgülüğünü ve gücünü artırmak amacıyla geliştirilen bir tedavi yaklaşım olup PD-1/PD-L1 immünoterapide hedeflenen önemli bir sinyal yoludur (Salmaninejad ve ark. 2019). Çalışmada programlanmış hücre ölümü proteini (PD) 1 ve PD-1 ligand (PD-L1) yolağı ile bu yolağın kanser immünoterapisindeki rolü ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

1. PD-1 ve PD-L1'e Genel Bakış

PD-1 (CD279) molekülü ilk defa 1992 yılında PD-1 sıçan hematopoietik progenitor hücre hatları ile sıçan T hücre hybridoma hücre hatlarında keşfedilmiştir (Ishida ve ark. 1992). PD-1, immün toleransı düzenleyen kritik bir negatif ko-reseptör olup PD-1 eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalarda otoimmün fenotipin geliştiğı gösterilmiştir (Tay ve ark. 2020). Dahası PD-1'in monoklonal antikolar (mAb) ile in vitro blokajının, sitokin üretiminde 2 kat artışla sonuçlandığı rapor edilmiştir (Zinselmeyer ve ark. 2013).

Yapısal olarak PD-1; bir ekstraselüler domain, bir transmembran bölge ve immünoresptör inhibe edici motif (ITIM) ile immünoresptör tirozin bağı anahtar motifi (ITSM) içeren bir sitoplazmik kuyruktan oluşan 50-55 kDa büyüklüğünde tip I transmembran reseptör proteinidir (Patsoukis ve ark. 2020). PD-1, aktive T, B, doğal öldürücü (NK) hücreler ile timositler ve

¹ Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Konya, Orcid: 0000-0003-3201-8945

diğer antijen sunan hücrelerde (ASH) yüksek oranda eksprese edilmektedir (Lu ve ark. 2022).

PD-L1 (CD274), PD-1'in ligandı olup tipik bir immünoglobulin (Ig) C ve IgV alanlarından oluşan tip I transmembran glikoproteindir (Zak ve ark. 2017). PD-L1 sadece hematopoetik hücrelerde [T hücreler, B hücreler ve dendritik hücreler (DH), makrofajlar ve nötrofiller] değil, aynı zamanda bazı non-hematopoietik dokularda da (kalp, pankreas, plasenta, vasküler endotel, kas, karaciğer, akciğer, göz ve cilt dokuları) eksprese edilmektedir (Qin ve ark. 2019). İlave olarak PD-L1, birçok tumor hücrelerinde eksprese edilmekte ve tumor hücreleri bu molekülü immün sistemin anti-tumor yanıtlarından kaçış mekanizması olarak kullanmaktadır (Ohaegbulam ve ark. 2015).

2. Solid Tumörlerde PD-1/PD-L1'in Rolü

Solid tumörlerde, PD-1/PD-L1 etkileşiminin inhibisyonu immün sistemin tumor hücresine karşı yanıtlarının devamını sağlamak için kullanılabilir. PD-L1 ekspresyonu, tumor boyutu, dereceli, proliferasyon, östrojen reseptörü negatif durumu ve HER2 pozitif durumu ile ilişkili bulunmuştur (Sabatier ve ark. 2015). Bu durum PD-L1'in tumorigenez ile invazyonu arttırdığı ve tumor hücrelerini spesifik CD8+ T hücrelerine karşı daha az duyarlı hale getirdiğini göstermektedir. (Iwai ve ark. 2002; Schütz ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda spesifik antikolar kullanılarak PD-1/PD-L1 yolağının inhibisyonunun hücrel immünoterapilerde daha güçlü tumor azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kodumudi ve ark. 2016). Translasyonel araştırmalarda, tumor ile infiltre sitotoksik T hücreler tarafından interferon-gama (IFN- γ), PD-L1'in tumor hücrelerinde upregülasyonuna neden olmakta bu şekilde tumor hücresi immün sistem hücrelerinden kaçabilmektedir (Schütz ve ark. 2017). Bundan dolayı kanser tedavilerinde PD-1/PD-L1 yolağının inhibe edilmesi ile immün sistemdeki fren noktalarını bloke ederek kanser hücrelerine karşı immün yanıtın devamının sağlanması amaçlanmaktadır.

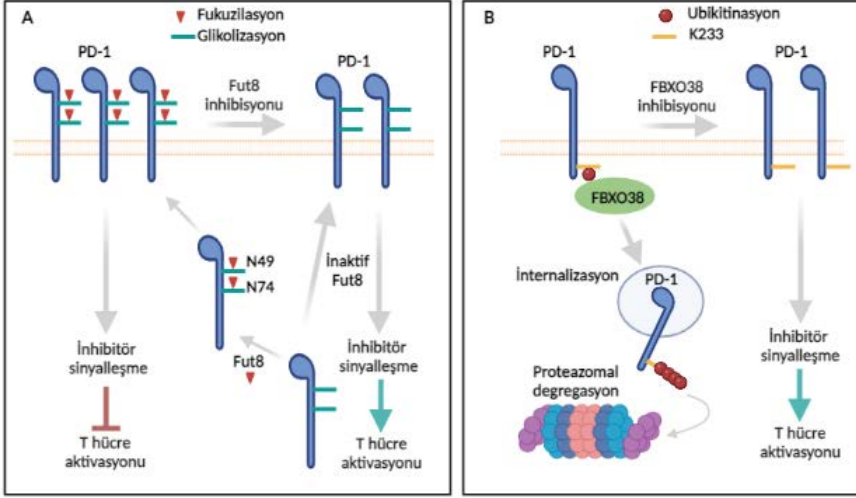
PD-1'e yönelik ilk antikor çalışması nivolumab ile yapılmıştır. Multiple tumörü olan hastalarda yapılan bu çalışmada nivolumab'a karşı az sayıda hasta yanıt vermesine karşın tumor remisyonu açısından uzun süreli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Topalian ve ark. 2012). Daha sonra pembro-

lizumab olarak adlandırılan başka bir PD-1 antikoru solid tümörlerdeki (melanom ve akciğer kanseri) etkisinin araştırıldığı faz I-III çalışmalarındaki yanıt veren hasta sayısı, yanıt süresi, etkinlik ve toksisite açısından nivolumab ile benzer olduğu rapor edildi (Nanda ve ark. 2016; Han ve ark. 2020). PD-1/PD-L1 blokaj tedavisinden birçok kanser hastası klinik olarak önemli faydalar gösterse de hastaların yanıt oranları halen belirsiz bir mekanizma ile yaklaşık %40 civarındadır (Iwai ve ark. 2017). PD-L1'in kanser hücrelerinde ifadesi, NF κ B, MAPK, mTOR, STAT ve c-Myc dahil olmak üzere çoklu sinyal yolları tarafından düzenlenirken, PD-L1 proteini proteazomlarda veya lizozomlarda çoklu yollarla bozulmaya uğrayarak kanser immünoterapisinin etkinliğinin artmasına yol açmaktadır (Gou ve ark. 2020).

3. PD-1'in Posttranskripsiyonel Kontrol Mekanizması

PD-1 ekspresyonları posttranskripsiyonel seviyede glikolizasyon ve ubiquitinasyon mekanizmaları ile kontrol edilmektedir. PD-1, N49 ve N74 pozisyonundan fukosilaz olan Fut8 tarafından glikozillenir. Glikozilasyon, PD-1'in hücre yüzeyinde sürekli eksprese olması ve inhibitör sinyal iletimi ile sonuçlanır. Fut8'in farmakolojik inhibisyonu, PD-1 fukozilasyonunun azalmasına neden olur ve inhibitör sinyalleme azaltarak T hücresi aktivasyonunun artması ile sonuçlanır. *İn vivo* yapılan çalışmalarda fukozilasyon inhibitörü kullanımının T hücrelerinin daha güçlü antitümör etki göstermesine neden olduğunu bildirilmiştir (Şekil 1A) (Okada ve ark. 2017). Ayrıca PD-1 ekspresyonu bir E3 ligaz olan FBXO38 aracılığıyla proteazomal degradasyona neden olarak düzenlenebilir. Ubikitin ligaz olan FBXO38, PD-1'in K233 bölgesinin ubiquitine olmasına aracılık eder, ubiquitinasyonu takiben PD-1'in internalizasyonu gerçekleşir ve bu süreç PD-1'in proteazomal degradesyonu ile sonuçlanır. FBXO38'in genetik ablasyonu veya down-regülasyonu, artan PD-1 ekspresyonu neden olur bu da gelişmiş inhibe edici sinyalleşmesine ve T hücre yanıtlarının baskılanmasına yol açar (Şekil 1B) (Meng ve ark. 2018).

Şekil 1: PD-1 posttranskripsiyonel modifikasyonlar. A. Fukolizasyon ve glikolizasyon. B. Ubikitinasyon (Patsoukis ve ark. 2020 çalışmasından uyarlanmıştır).



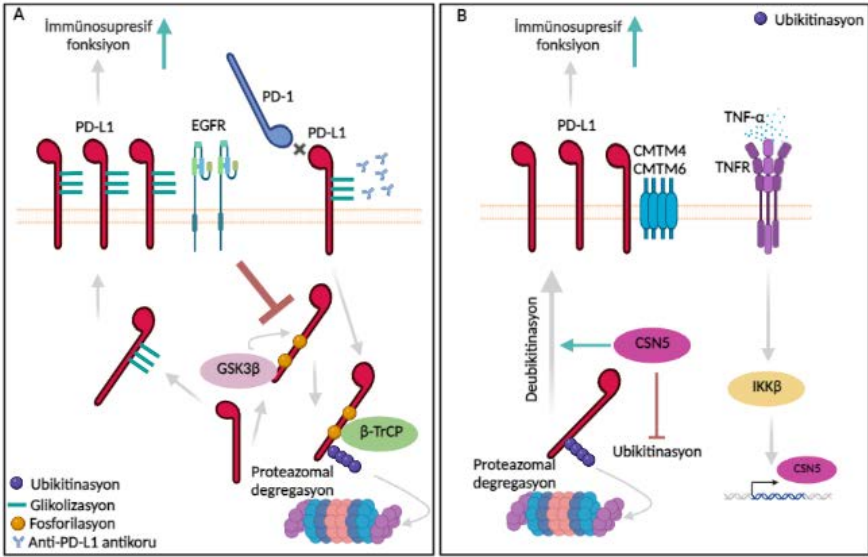
4. PD-L1'in Posttranskripsiyonel Kontrol Mekanizması

PD-L1 stabilitesinin düzenlenmesinde glikolizasyon ve ubiquitin-proteazom sistemi önemli bir rol oynamakla birlikte bu sistem ubiquitin aktive edici enzim ile glikolizasyonda rol oynayan enzimler aracılığıyla kontrol edilir. PD-L1, STUB1, Cullin3^{SPOP} ve β -TrCP (β -transducin tekrar içeren protein) gibi E3 ubiquitin ligaz tarafından ubiquitinasyona ve degradesyona uğrar. PD-L1'in bu degradesyon sürecini kanser hücreleri inhibe edebilme özelliğine sahiptir. Bu sayede de immün sistemin anti-tümör etkisinden kaçabilmektedir. PD-L1'in sadece glikolize olmamış formu glikojen sentaz kinaz β (GSK3 β) ile etkileşim kurabilmekte ve bu etkileşimde β -TrCP aracılığıyla fosforilasyon bağımlı proteazomal degradesyona neden olabilmektedir. EGFR aracılı sinyaller, GSK3 β aracılı PD-L1 fosforilasyonunu ve degradesyonunu inhibe eder ve PD-L1 stabilizasyonunu ve immünosüpresif fonksiyonu destekler. Glikosile edilmiş PD-L1'i (anti-gPD-L1) hedefleyen antikorlar, PD-L1'in PD-1 ile etkileşimi bloke eder ve PD-L1'in internalizasyonu ve degradesyonunu indükler. Böylece PD-1/PD-L1 aracılı immünosüpresif fonksiyonun devamı sağlanır (Şekil 2A) (Li ve ark. 2016).

Bunun tersine nükleer faktör κ B (NF- κ B) tarafından indüklenen COP9 sinyalozum 5 (CSN5), kanser hücrelerinde tümör nekroz faktör- α (TNF- α) aracılı PD-L1 stabilizasyonu için gerekli olup ya direkt olarak deubikitinasyona neden olur ya da PD-L1'in ubiquitinasyonunu ve degradesyonunun in-

hibisyonuna neden olur. Kanser hücrelerinde TNF reseptör (TNFR) aracılı p65 aktivasyon aracılı NF- κ B kinaz inhibitörü (IKK β) aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu durumu CSN5'in transkripsiyonu takip eder. Bu mekanizma da PD-L1'in ubiquitinasyonunun inhibi edilerek gelişmiş immüno-supresif fonksiyon kazanımına neden olarak immün yanıtın devamı sağlar (Şekil 2B) (Lim ve ark. 2016).

Şekil 2: PD-L1 posttranskripsiyonel modifikasyonlar. A. Glikolizasyon. B. Ubikitinasyon (Patsoukis ve ark. 2020 çalışmasından uyarlanmıştır).



5. PD-1/PD-L1'i Hedefleyen Tümör İmmünoterapisi

Birçok malign tümörde PD-L1'in anormal ekspresyonu nedeniyle, PD-L1'in terapötik bir hedef olabileceğini kanıtlayan birçok kanıt bulunmaktadır (Dermani ve ark. 2019). PD-1/PD-L1 bağlantısını hedefleyen antikorlar birçok kanserin tedavisi için umut vadeci duumdur (Tablo 1) (Shen ve ark. 2022).

Hümanizme IgG4 mAb olan pembrolizumab, ilerlemiş veya rezeke edilemeyen melanomlu hastalar için onaylanan ilk PD-1 antikorudur (Raedler 2015). Daha sonra, antitümör etkisinin raporlanmasıyla, pembrolizumab, BRAF mutasyon durumundan bağımsız olarak çeşitli ilerlemiş melanom için birinci basamak kullanım için onaylandı (Schachter ve ark. 2017). Ardından küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), baş ve boyun yassı hücreli karsinom (HNSCC), ürotelyal karsinom, Hodgkin lenfoma ve mide kanseri hastalarında pembrolizumab kullanılmaktadır (Shen ve ark. 2022).

Pembrolizumabın keşfedilmesiyle aynı yıl, başka bir hümanizme IgG4 mAb olan nivolumab, rezeke edilemeyen veya metastatik melanomunun ikinci basamak veya sonraki basamak tedavisi için onaylanmıştır (Nanda ve ark. 2016; Hazarika ve ark. 2017). Sonraki yıl nivolumab, PD-L1 ekspresyonundan bağımsız bir şekilde hastaların genel sağkalımını, yanıt oranını ve progresyonsuz sağkalımını önemli ölçüde uzatabileceği için metastatik NSCLC tedavisi için onaylanmıştır (Kazandjian ve ark. 2016). Daha sonra, anlamlı klinik faydası nedeniyle nivolumab, lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinom için de onay almıştır (Zschäbitz ve Niegisch 2020). Bu arada nivolumab, ilerlemiş renal hücreli karsinomun (RCC) tedavisi için onaylanan ilk PD-1 blokeridir (Xu ve ark. 2017). Ek olarak nivolumab, HNSCC, hematolojik malignite, metastatik kolorektal kanser ve ilerlemiş hepatoselüler karsinom tedavisi için onaylanmıştır (Shen ve ark. 2022). Son olarak nivolumab tamamen rezeke edilmiş özofagus veya gastroözofageal kanserli hastalar kullanımı için de onay almıştır (Kelly ve ark. 2021).

Diğer PD-1 mAb olan tislelizumab, dostarlimab, camrelizumab, sintilima, cemiplimab, toripalimab, penpulimab ve zimberelimab Sınırlı sayıda kanser tedavisinde kullanım için onay almıştır (Tablo 1) (Shen ve ark. 2022).

PD-L1 antikorunu olan atezolizumab, metastatik NSCLC tedavisi için onaylanmıştır. Atezolizumab ile yapılan klinik çalışmada NSCLC hastalarının hayatta kalmasını önemli ölçüde artırdığı bu yanıtın PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ryu ve ark. 2018). İlerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomda, atezolizumab birinci basamak tedavi olarak da onaylanmış olup PD-L1 ekspresyon düzeyleri ile atezolizumab cevaplarının doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. ‘a yanıtı artırılabilir (Suzman ve ark. 2019). PD-L1 mAb olan durvalumab, PD-L1-pozitif hastalarda platine dirençli ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomada, ilerlemiş mesane kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanımı onaylanmış bir ilaçtır (Shen ve ark. 2022). Başka bir PD-L1 IgG1 antikorunu olan avelumab, dirençli metastatik ürotelyal karsinom ve Merkel hücreli karsinom için onay almıştır (Shirley 2018; Apolo ve ark. 2020).

Tablo 1: PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri ve FDA kullanım onayı alan kanserler

Antikor ismi	Hedefi	Tipi	Onaylanan kanserler
Pembrolizumab	PD-1	IgG4 mAb	Melanoma PD-L1+ NSCLC Metastatik HNSCC Ürotelyal karsinom Hodgkin lenfoma Metastatik mide/gastroözofageal kanser Junction adenokarsinomu
Nivolumab	PD-1	IgG4 mAb	Rezeke edilemeyen veya metastatik melanoma Metastatik skuamöz HNSCC Metastatik ürotelyal karsinoma İlerlemiş RCC ve HNSCC Hematolojik maligniteler Metastatik kolorektal kanser İlerlemiş hepatoselüler karsinoma
Tislelizumab	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma NSCLC Hepatoselüler karsinoma
Dostarlimab	PD-1	IgG4 mAb	İlerlemiş endometrial kanser
Camrelizumab	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma Nazofarenks kanseri NSCLC Hepatoselüler karsinoma Özofagus skuamöz hücre karsinomu
Sintilima	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma
Cemiplimab	PD-1	IgG4 mAb	Kutanöz skuamöz hücreli karsinom NSCLC Metastatik bazal hücreli karsinoma
Toripalimab	PD-1	IgG4 mAb	Metastatik melanoma Ürotelyal karsinom Nazofarenks kanseri

Antikor ismi	Hedefi	Tipi	Onaylanan kanserler
Penpulimab	PD-1	IgG1 mAb	Hodgkin lenfoma
Zimberelimab	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma
Atezolizumab	PD-L1	IgG1 mAb	NSCLC Metastatik ürotelyal karsinoma
Durvalumab	PD-L1	IgG1 mAb	Metastatik ürotelyal karsinoma İlerlemiş mesane kanseri Küçük hücreli akciğer kanseri
Avelumab	PD-L1	IgG1 mAb	Metastatik ürotelyal karsinoma Merkell hücreli karsinoma

Sonuç

PD-1 ve PD-L1, immün sistem regülasyonunda ve tümör immün sistemden kaçışında önemli rol oynayan moleküllerdir. PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları transkripsiyonel ve glikozilasyon, fosforilasyon ve ubikitinasyon gibi posttranskripsiyonel düzeyde kontrol edilmektedir. Tümör hücrelerinde de eksprese olan PD-L1, T hücrelerdeki PD-1'de bağlanarak T hücreleri inhibe etmekte ve bu mekanizma ile immün sistemin anti-tümör etkisinde kaçabilmektedir. PD-1/PD-L1 etkileşiminin bloke edilmesi T hücre yanıtlarının devamını ile sonuçlanmaktadır. Çok sayıda malignitede terapötik bir hedef olarak, PD-1 ve PD-L1' yönelik tedavi stratejileri ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup halen yapılmaya devam etmektedir. Ancak mekanizmalarla ilgili halen açıklanmayı bekleyen birçok durum bulunmaktadır. PD-1/PD-L1 mekanizmalarının açık bir şekilde ortaya koyulması hastalara sunulacak tedaviler açısından önem arz ettiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Apolo, A. B., Ellerton, J. A., Infante, J. R., Agrawal, M., Gordon, M. S., Aljumaily, R., Gourdin, T., Dirix, L., Lee, K. W., Taylor, M. H., Schöffski, P., Wang, D., Ravaud, A., Manitz, J., Pennock, G., Ruisi, M., Gulley, J. L., & Patel, M. R. (2020). Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN Solid Tumor study: 2-year updated efficacy and safety analysis. *Journal for immunotherapy of cancer*, *8*(2), e001246. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001246>.
- Dermeni, F. K., Samadi, P., Rahmani, G., Kohlan, A. K., & Najafi, R. (2019). PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *Journal of cellular physiology*, *234*(2), 1313–1325. <https://doi.org/10.1002/jcp.27172>
- Gou, Q., Dong, C., Xu, H., Khan, B., Jin, J., Liu, Q., Shi, J., & Hou, Y. (2020). PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer. *Cell death & disease*, *11*(11), 955. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03140-2>
- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-742. Published 2020 Mar 1.
- Hazarika, M., Chuk, M. K., Theoret, M. R., Mushti, S., He, K., Weis, S. L., Putman, A. H., Helms, W. S., Cao, X., Li, H., Zhao, H., Zhao, L., Welch, J., Graham, L., Libeg, M., Sridhara, R., Keegan, P., & Pazdur, R. (2017). U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *23*(14), 3484–3488. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0712>.
- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*, *11*(11), 3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- Iwai, Y., Hamanishi, J., Chamoto, K., & Honjo, T. (2017). Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of biomedical science*, *24*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0329-9>
- Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T., & Minato, N. (2002). Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(19), 12293–12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
- Kazandjian, D., Suzman, D. L., Blumenthal, G., Mushti, S., He, K., Libeg, M., Keegan, P., & Pazdur, R. (2016). FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With

- Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The oncologist*, 21(5), 634–642. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0507>.
- Kelly, R. J., Ajani, J. A., Kuzdzal, J., Zander, T., Van Cutsem, E., Piessen, G., Mendez, G., Feliciano, J., Motoyama, S., Lièvre, A., Uronis, H., Elimova, E., Grootcholten, C., Geboes, K., Zafar, S., Snow, S., Ko, A. H., Feeney, K., Schenker, M., Kocon, P., ... CheckMate 577 Investigators (2021). Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *The New England journal of medicine*, 384(13), 1191–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
- Kodumudi, K. N., Siegel, J., Weber, A. M., Scott, E., Sarnaik, A. A., & Pilon-Thomas, S. (2016). Immune Checkpoint Blockade to Improve Tumor Infiltrating Lymphocytes for Adoptive Cell Therapy. *PLoS one*, 11(4), e0153053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153053>
- Li, C. W., Lim, S. O., Xia, W., Lee, H. H., Chan, L. C., Kuo, C. W., Khoo, K. H., Chang, S. S., Cha, J. H., Kim, T., Hsu, J. L., Wu, Y., Hsu, J. M., Yamaguchi, H., Ding, Q., Wang, Y., Yao, J., Lee, C. C., Wu, H. J., Sahin, A. A., ... Hung, M. C. (2016). Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity. *Nature communications*, 7, 12632. <https://doi.org/10.1038/ncomms12632>
- Lim, S. O., Li, C. W., Xia, W., Cha, J. H., Chan, L. C., Wu, Y., Chang, S. S., Lin, W. C., Hsu, J. M., Hsu, Y. H., Kim, T., Chang, W. C., Hsu, J. L., Yamaguchi, H., Ding, Q., Wang, Y., Yang, Y., Chen, C. H., Sahin, A. A., Yu, D., ... Hung, M. C. (2016). Deubiquitination and Stabilization of PD-L1 by CSN5. *Cancer cell*, 30(6), 925–939. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.010>.
- Lu, J., Wu, J., Mao, L., Xu, H., & Wang, S. (2022). Revisiting PD-1/PD-L pathway in T and B cell response: Beyond immunosuppression. *Cytokine & growth factor reviews*, 67, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.07.003>
- Meng, X., Liu, X., Guo, X., Jiang, S., Chen, T., Hu, Z., Liu, H., Bai, Y., Xue, M., Hu, R., Sun, S. C., Liu, X., Zhou, P., Huang, X., Wei, L., Yang, W., & Xu, C. (2018). FBXO38 mediates PD-1 ubiquitination and regulates anti-tumour immunity of T cells. *Nature*, 564(7734), 130–135. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0756-0>
- Nanda, R., Chow, L. Q., Dees, E. C., Berger, R., Gupta, S., Geva, R., Pusztai, L., Pathiraja, K., Aktan, G., Cheng, J. D., Karantza, V., & Buisseret, L. (2016). Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(21), 2460–2467. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8931>

- Ohaegbulam, K. C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y., & Zang, X. (2015). Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in molecular medicine*, 21(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- Okada, M., Chikuma, S., Kondo, T., Hibino, S., Machiyama, H., Yokosuka, T., Nakano, M., & Yoshimura, A. (2017). Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell reports*, 20(5), 1017–1028. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.027>
- Patsoukis, N., Wang, Q., Strauss, L., & Boussiotis, V. A. (2020). Revisiting the PD-1 pathway. *Science advances*, 6(38), eabd2712. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2712>
- Qin, W., Hu, L., Zhang, X., Jiang, S., Li, J., Zhang, Z., & Wang, X. (2019). The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Frontiers in immunology*, 10, 2298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02298>
- Raedler LA. Keytruda (Pembrolizumab): First PD-1 Inhibitor Approved for Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):96-100.
- Ryu, R., & Ward, K. E. (2018). Atezolizumab for the First-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Status and Future Prospects. *Frontiers in oncology*, 8, 277. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00277>.
- Sabatier, R., Finetti, P., Mamessier, E., Adelaide, J., Chaffanet, M., Ali, H. R., Viens, P., Caldas, C., Birnbaum, D., & Bertucci, F. (2015). Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*, 6(7), 5449–5464. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3216>
- Salmaninejad, A., Valilou, S. F., Shabgah, A. G., Aslani, S., Alimardani, M., Pasdar, A., & Sahebkar, A. (2019). PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *Journal of cellular physiology*, 234(10), 16824–16837. <https://doi.org/10.1002/jcp.28358>
- Sameiyan, E., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2019). The effect of medicinal plants on multiple drug resistance through autophagy: A review of in vitro studies. *European journal of pharmacology*, 852, 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.001>
- Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C., Petrella, T. M., Hamid, O., Zhou, H., Ebbinghaus, S., Ibrahim, N., & Robert, C. (2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet (Lon-*

- don, England), 390(10105), 1853–1862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X).
- Schütz, F., Stefanovic, S., Mayer, L., von Au, A., Domschke, C., & Sohn, C. (2017). PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncology research and treatment*, 40(5), 294–297. <https://doi.org/10.1159/000464353>
- Shen, D. D., Bi, Y. P., Pang, J. R., Zhao, L. J., Zhao, L. F., Gao, Y., Wang, B., Liu, H. M., Liu, Y., Wang, N., Zheng, Y. C., & Liu, H. M. (2022). Generation, secretion and degradation of cancer immunotherapy target PD-L1. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 79(8), 413. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04431-x>.
- Shirley M. (2018). Avelumab: A Review in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Targeted oncology*, 13(3), 409–416. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0571-4>
- Stanley P. (2011). Golgi glycosylation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(4), a005199. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005199>
- Suzman, D. L., Agrawal, S., Ning, Y. M., Maher, V. E., Fernandes, L. L., Karuri, S., Tang, S., Sridhara, R., Schroeder, J., Goldberg, K. B., Ibrahim, A., McKee, A. E., Pazdur, R., & Beaver, J. A. (2019). FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *The oncologist*, 24(4), 563–569. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0084>.
- Tay, W. T., Fang, Y. H., Beh, S. T., Liu, Y. W., Hsu, L. W., Yen, C. J., & Liu, P. Y. (2020). Programmed Cell Death-1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Interaction Protects Human Cardiomyocytes Against T-Cell Mediated Inflammation and Apoptosis Response In Vitro. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2399. <https://doi.org/10.3390/ijms21072399>
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Carvajal, R. D., Sosman, J. A., Atkins, M. B., Leming, P. D., Spigel, D. R., Antonia, S. J., Horn, L., Drake, C. G., Pardoll, D. M., Chen, L., Sharfman, W. H., Anders, R. A., Taube, J. M., ... Sznol, M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine*, 366(26), 2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
- Xu, J. X., Maher, V. E., Zhang, L., Tang, S., Sridhara, R., Ibrahim, A., Kim, G., & Pazdur, R. (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *The oncologist*, 22(3), 311–317. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0476>.
- Zak, K. M., Grudnik, P., Magiera, K., Dömling, A., Dubin, G., & Holak, T. A. (2017). Structural Biology of the Immune Checkpoint Recep-

tor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2. *Structure (London, England : 1993)*, 25(8), 1163–1174. <https://doi.org/10.1016/j.str.2017.06.011>

- Zinselmeyer, B. H., Heydari, S., Sacristán, C., Nayak, D., Cammer, M., Herz, J., Cheng, X., Davis, S. J., Dustin, M. L., & McGavern, D. B. (2013). PD-1 promotes immune exhaustion by inducing antiviral T cell motility paralysis. *The Journal of experimental medicine*, 210(4), 757–774. <https://doi.org/10.1084/jem.20121416>
- Zschäbitz, S., & Niegisch, G. (2020). Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms : Update Immunonkologie [Second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma : Update immuno-oncology]. *Der Urologe. Ausg. A*, 59(7), 804–809. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01236-3>.

Menstrüel Döngünün Yiyecek Seçimleri Üzerindeki Etkisi

Fatma Özsel Özcan Araç ¹

Özet

Menstrüel siklus, kadınları birçok farklı yönden etkileyen ve günlük yaşamlarını olumsuz etkileyebilen bir döngüdür. Menstruasyon ağrıları ve hormonal değişiklikler bu etkiyi ortaya çıkarır. Östrojen, progesteron, luteinizan ve folikül hormonları arasındaki etkileşimler bu döngünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Östrojen hormonunun etkisi özellikle belirgindir ve farklı siklus evrelerinde değişen seviyelerde salgılanır. Bu hormon, beyin kimyasında ve sinir sisteminde değişikliklere yol açarak duygusal durum ve davranışlarda dalgalanmalara neden olabilir. Özellikle premenstrüel sendrom yaşayan kadınlar, menstrüasyon öncesi dönemde depresif ruh hali, irritabilite, anksiyete ve yiyecek istekleri gibi semptomlar yaşayabilirler. Beslenme tercihleri, hormonal değişiklikler ve duygusal durumlarla ilişkilidir. Araştırmalar, menstrüasyon öncesi dönemde kadınların özellikle tatl, yağlı veya karbonhidrat içeren yiyeceklerle yönelik isteklerinin arttığını göstermektedir. Bu isteklerin, serotonin hormonu seviyeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, menstrüasyon döneminde demir kaybı yaşanması nedeniyle demir açısından zengin besinlere olan ihtiyaç artabilir. Kadınlar genellikle menstrüasyon döneminde daha fazla kırmızı et, yeşil yapraklı sebzeler ve demir takviyeleri gibi demir içeren gıdalar tüketmeye yönelebilirler. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Menstrüel siklusun beslenme tercihleri üzerindeki etkilerini tam olarak anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Giriş

Kadın ve erkek arasında cinsiyete özgü biyolojik farklılıklar bulunmaktadır. Bu biyolojik farklılıklar çoğunlukla cinsiyet hormonları olan progesteron ve östrojenin dalgalanmalarından kaynaklanır (1).

Ergenlik çağına gelmiş kadınlar adet kanaması denilen bir döneme girer ve bu ilk kanamaya “menarş” adı verilir. Menarş genellikle 9 ila 16 yaşları

1 Öğretim Görevlisi, Haliç Üniversitesi, fatmaozselarac@halic.edu.tr,
Orcid: 0000-0002-4668-5880

arasında gerçekleşir. Menstrüasyon adı verilen kanama her ay düzenli periyotlarla tekrarlanır ve menopoza dönemine kadar devam eder. Vücudumuzdaki endokrin sistemi, menstrual döngünün kontrolünü sağlar (2).

Kadınlar yaşamlarının yaklaşık yarısını menstrüasyon dönemiyle geçirirler. Menstrüel dönem kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 28 gün sürer. Bu dönemde kaybedilen kan miktarının bireyler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (3).

Beslenme, duygusal durum değişiklikleri, sinirlilik ve stres, menstrual döngü dönemlerinde etkili olan faktörlerdir (4).

Pre-menstrüel sendrom (PMS), kadınlarda menstrual döngünün luteal evresinde meydana gelir. Menstrüasyon başlangıcında PMS semptomları azalmaya başlar. Menstrüasyon döneminde duyu durumu ve davranışlarda değişiklikler yaşanır. Kadınların menstrual dönemlerindeki sorunları en aza indirmek için doğru bilgilendirme ve bu durumu normalleştirme önemlidir. Bu bilgilere güvenilir ve sağlam kaynaklardan ulaşmak, kişinin psikolojik ve fizyolojik sağlığı açısından önemlidir (5). Ayrıca, kadınların sosyal yaşamlarını sınırlayan dismenore adı verilen menstrual ağrı da menstrüasyon sırasında ortaya çıkar. Dismenore genellikle menarş ile başlar, yaş ilerledikçe şiddeti artar ve altında çeşitli nedenler yatar (6).

Beslenme ve menstrual dönem birbirini etkileyen faktörlerdir. Vücut ağırlığı ve bileşimi, steroid hormonlarının etkisi altındadır. Steroid hormon seviyeleri menstrual siklus boyunca dalgalanır ve enerji dengesini düzenlemek için etkileşime girer. Yapılan çalışmalar, luteal fazda enerji alımının ve harcamasının foliküler fazla kıyasla arttığını ve bu nedenle besinlere özellikle yağlı ve enerji yoğun besinlere olan isteğin arttığını göstermiştir. Her menstrual dönem fazının, vücut ağırlığı kaybını en iyi şekilde yönetmek için bir unsur olarak kabul edilmesi, her fazda enerji kısıtlamasının belirlendiği vücut ağırlığı yönetim programının uygulanabilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, menstrual siklus boyunca kadınlarda dinlenme metabolik hızının değişimini belirlemek, enerji alımını ve harcamasını, antropometrik ölçümlerde görülen değişiklikleri tespit etmek önemlidir (7).

1.1. Menstrüel Döngü

Menstrüel döngü, üreme organlarında her ay düzenli olarak görülen değişikliklerin ve kanamanın meydana geldiği süreye verilen isimdir. Bu döngü, menstrüasyonun başladığı gün ile bir sonraki menstrüasyonun başladığı gün arasındaki süreyi kapsar. Ergenlik dönemi, cinsiyet özelliklerinin belirginleştiği ve cinsellik kavramının oluşmaya başladığı bir dönemdir. Dünya

Sağlık Örgütü'ne göre ergenlik dönemi, 10 ila 19 yaş arasında gerçekleşir (8). Menstrüasyon döngüsü genellikle 28 gün süren ve her ay tekrarlanan periyodik bir döngüdür. Menstrüasyon süresi genellikle 2 ila 5 gün arasında değişir. Bu süre boyunca kişinin egzersiz, duygusal durum ve beslenme durumu gibi faktörler, döngü süresini etkileyebilir. Menstrüasyon sırasında vücuttan atılan kan miktarı bireyden bireye değişiklik gösterir. Kadınlar genellikle kendi adet düzenlerini tanırlar ve alışılmıştan farklı bir durum ortaya çıkarsa, adet düzensizliği gibi bir sorun olabileceğini fark ederler (9).

Menstrüasyon döneminde bazı kadınlar mental olarak zorluklar yaşayabilir. Bu zorluklar genellikle kadınların sosyal hayatını etkiler. İş veya okul performansında düşüşler ve genel yaşam kalitesinde azalma görülebilir. Premenstrüel sendrom (PMS) bu durumlardan biridir. PMS, menstrual döngünün luteal fazında ortaya çıkar. Bu dönemde kadınlar iştah değişiklikleri, gerginlik, sinirlilik gibi fiziksel, psikolojik ve davranışsal belirtiler yaşayabilirler. Menstrual siklus hormon dalgalanmalarına bağlı olarak farklı aşamalara ayrılır (10).

Foliküler Faz (Proliferasyon Fazı): Foliküler faz yaklaşık 12-14 gün sürer. Bu fazda folikül uyarıcı hormon etkilidir. Menstrüasyonun sona erdiği dönemde overlerde birçok folikül, folikül uyarıcı hormonun etkisiyle olgunlaşmaya başlar. Her folikül az miktarda östrojen salgılar. Foliküller arasında hızla büyüyen ve daha fazla östrojen salgılayan bir folikül vardır, bu folikül graaf folikülü olarak adlandırılır. Graaf folikülündeki östrojen, hücrelere yayılır. Foliküllerden salınan östrojen etkisiyle oosit I olgunlaşır ve 1. mayoz bölünmesini yaparak oosit II'yi oluşturur (3). **Ovulasyon (Yumurtlama):** Olgunlaşan folikül ovaryumdan çıkar. Bu olaya ovulasyon (yumurtlama) denir. Ovulasyon genellikle menstrüasyonun başladığı günün ardından 14. gün gerçekleşir. Ovulasyon döneminde kan östrojen hormonunun en yüksek seviyede olduğu bir dönemdir (11). **Luteal Faz:** Yumurtlamanın ardından regl kanamasının başladığı süreye kadar olan dönemdir. Luteal evrede, inhibin-A, progesteron ve östrojen seviyeleri yeni folikül gelişimini baskılar (6). Luteal faz, ovulasyonu takip eden ve artan progesteron ve östrojen hormonları seviyeleriyle karakterizedir (4). **Premenstrüel Sendrom (PMS):** Genellikle genç ve orta yaşlı kadınlarda görülen bir durumdur. PMS, menstrual döngünün luteal fazı boyunca devam eder ve kanamanın başlamasıyla yavaşça sona erer (12).

PMS'nin kadınların yaşam kalitesini etkileyecek kadar önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Fiziksel, psikolojik ve davranışsal semptomları içerir. PMS döneminde kadınlar genellikle depresyon, sinirlilik, iştah değişiklikleri,

yorgunluk, halsizlik ve uyku düzeninde değişiklikler gibi semptomlarla karşılaşabilirler (5).

PMS'li kadınların yaşam kalitesini artırmak için diyet, egzersiz ve diğer yöntemlere başvurulabilir. Bunun için kafein, alkol ve sigara kullanımının sonlandırılması, yağ, tuz ve şeker içeriği yüksek besinlerin tüketiminin kontrol altında tutulması, kompleks karbonhidratlardan zengin bir diyet uygulanması ve kalsiyum açısından zengin besinlerin tüketilmesi önerilebilir (13).

1.1.1. Menstrual Ağrı

Menstrual Ağrı Kadınların birçoğu menstrual dönemde şiddetli ağrı yaşarlar. Bu ağrı dismenore olarak adlandırılır. Alt karın bölgesi ve pelviste oluşan ağrılardır. Kadınların jinekolojik şikayetlerinin çoğu bu sebepten olduğu belirtilmiştir. Dismenore teşhisi kadınların mensrual dönemlerinde sosyal hayatını etkilediği ve ağrıyla baş edemeyip ilaca başvurmalarıyla konulmaktadır. Oluşan ağrıyla birlikte günlük yaşamın seyri ve iş hayatı ya da eğitim hayatı olan kadınların buldukları duruma adaptasyonları azalmaktadır. Menstruasyon esnasında uterusu yükselen prostaglandin salınımı dismenoreye sebep olmaktadır. Bunun sonucunda oluşan ağrılarla birlikte, bulantı-kusma, baş ağrısı ve dönmesi gibi yan etkiler görülebilir. Dismenorenin kadınlarda ortaya çıkmasında bazı etkenler vardır. Bunlar; yaşın genç olması, beden kitle indeksinin düşük olması, yakınlarında dismenore yaşayanlar, stres, olması gerekenden fazla kanama yaşanması ve kanamanın olması gerekenden fazla sürmesidir (6). Yapılan bir çalışmada omega-3 yağ asitlerinin, diyet posalarının ve kalsiyum, magnezyumun dismenoresi olan kadınlarda ağrılarının şiddetini azalttığı belirtilmiştir (14). Yapılan bir başka çalışmada da balık, meyve ve posanın dismenoresi olan kadınlarda ağrı şiddetinin azalttığı belirtilmiştir (15).

1.1.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS) yumurtalıklarda fazlaca oluşan küçük kistler olarak tanımlanmaktadır. Yumurtalıkların erkeklik hormonu olan androjeni normalin üstünde üretmesiyle bu küçük kistler meydana gelir. PKOS kadınlarda ciddi derecede yan etkileri artırmaktadır (16). Öncü olarak adet düzensizlikleriyle başlamaktadır. Oligomenore anovulasyon ya da amenore gibi bozukluklara sebep olabilmektedir (17). Oligomenore kadınlarda iki menstruasyon kanamasının arası 35 günden fazla olmasıyla birlikte sene 4 ile 9 menstruasyon kanamasının olduğu durum olarak tanımlanır. Menarş, doğumdan sonra ve menopoz döneminde oluşan değişiklikler normal görülmektedir. Oligomenorenin görülmesinin altında birçok sebep yatmaktadır.

PKOS bunlardan biridir (18). Amenore primer ve sekonder nedenler olmak üzere 2'ye ayrılır. Kadınların gebelik ve menopoz dışında normal periyotlarda adet görmemesi amenoreye sebep olur. Primer amenore adet henüz hiç başlamamasıdır. Sekonder amenore düzenli görülen kanamanın sonrasında 6 ay görülmemesidir. Primer amenore sebepleri; gebelik, ur, doğuştan anormallikler, hormonal bozukluklar. Sekonder amenore sebepleri; kilo verme, cushing sendromu, yumurtalık tümörleri, hipofiz nedenleri (19). Obezite, insülin direnci, hormonların salınımındaki değişiklikler başlıca sebepleridir. PKOS olan kadınlara genellikle egzersiz ve diyet tedavi için önerilmekte bununla birlikte obeziteyi engellemeye, insülin direnci riskini ve androjen salınımını azaltmaya yardımcı olduğu belirtilmiştir (17). PKOS'lu kadınların günlük beslenmelerini dengeli ve düzenli yaparak, düşük kalorili, bitkisel yağları kullanarak yüksek posa içeren bir diyet uyguladıklarında oluşan semptomların iyileşmesinde önemli rolü vardır. Glisemik yük düşük olan besinlere yönelimin artmasıyla birlikte açlık hissinin oluşmasına engel olmakta ve insülin direncinin azalmasına etki etmektedir (20). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınların diyetlerini dengeli ve düzenli olarak az yağlı, kepekli-tahıllı besinler, posalı gıdalar, bitkisel yağları tükettiklerinde fast-food, şekerli, tuzlu gıdalardan uzak durduklarında fazla olan kilolarını verdikleri, insülin seviyelerinin düzene girdiği belirtilmiştir (17).

1.1.3. Menstrual Dönemde Hormonların Rolü

Menstrual döngü östrojen, progesteron, lüteinizan ve folikül hormonlarının etkileşimleriyle yönetilmektedir (21). Hormonlar, adet döngüsünü kontrol etmek için negatif ve pozitif geri bildirim olarak salgılanır. Hormonların salgılanması, ergenlik başladığında gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) artan, pulsatil bir şekilde salgılandığı hipotalamusta başlar. GnRH daha sonra ön hipofize taşınır ve burada 7-transmembran G-protein reseptörünü aktive eder. Bu, ön hipofize uyarıcı folikül hormonu (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salgılaması için bir sinyal sağlar. FSH ve LH yumurtalıklara girdi sağlar (22). Östrojen hormonu kadınların ilk sırada gelen cinsiyet hormonudur. Menstruasyon siklusu ve üreme sırasında görülmektedir. Folikülün uyarılmasını ve östrojen hormonlarının üretimi uyaran FSH ve LH pozitif yönde östrojen seviyesinin artarak salgılanmasına, ovulasyonu tetikleyen LH artışına sebep olmaktadır. Olgunlaşan yumurta folikülden salınır ve korpus luteum oluşur. Luteal fazda korpus luteumdan östrojen ve progesteron hormonlarının fazlaca salgılandığı bilinmektedir. Progesteron ve östrojen seviyeleri arttığı için, FSH salgılanmasının azalması negatif geri bildirim ile hareket eder. Yumurtada dölleme meydana gelmezse korpus luteum işlevini yitirir. Menstrual döngüde serotonin hormonunun da rolü

vardır. Serotonin hormonunun azalmasıyla birlikte kadınların besin tüketim yönelimleri değişmektedir (23).

2. Menstrual Döngü Ve Besin Seçimi

İştah-açlık durumları ve ghrelin, leptin, tiroid hormonları beslenme üzerinde etkilidir. İştah yemek yeme ve enerji veren besinlerin alınmasına denir. İştahın kontrolü nöronal ve hormonal sinyallerle meydana gelir (24). İnsanda açlık hissini ghrelin hormonu başlatır. Vücut glikoz ihtiyacını düzenler. Karaciğer depoları yıkılarak kandaki glikozda düşme meydana gelir ve bu düşmeyle serbest yağ asitleri yükselişe geçer bununla birlikte açlık meydana gelir (3). Ghrelin yemeyi başlatmayla görevli bir hormondur. Ghrelin öncelikli olarak midede üretilir. Ghrelin seviyesi insanlarda sabahları yükselir, akşamları ise düşer. İnsanların açlık durumuna göre artış veya düşüş gösterir (25). Leptin hormonu obezite geni tarafından yönetilir. Leptin hipotalamus tarafından daha belirgin etkiler gösterir. Bununla birlikte iştah azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Yapılan çalışmalarda leptinin insanlar üzerinde besin alımını ve beden ağırlığını düzenlemesinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir (26).

Menstrual dönemde kadınların ruh hallerinde, iştahlarında, duygusal, fiziksel ve davranışsal olarak değişiklikler görülmektedir. Görülen bu değişiklikler luteal fazda belirginleşmekte ve kanamadan sonra düzelmekte olduğu belirtilmiştir. Kadınların bu dönemde yiyeceklere olan tutumları normal günlerine göre daha farklı yönelimler olduğu belirtilmiştir. Menstrual döngü evrelerinde kadınların birçoğunda yönelimlerinin çikolata gibi tatlı yiyeceklere ve karbonhidrattan zengin besinlere kayma gibi bir durum söz konusudur.

Serotonin hormonunun salınımında görev yapan belirteçlerin azalmasıyla birlikte karbonhidratlı yiyeceklere yönelimin arttığı belirtilmiştir. Menstruasyon siklus zamanında bu azalma yavaş yavaş dengelenir ve yiyeceklere olan yönelimler normale döner (27).

Yapılan çalışmalarda ovulasyon sırasında kadınların birçoğunda iştahlarında herhangi bir değişiklik olmadığı, foliküler fazda çalışmaya katılanların yarısında iştahlarında değişiklik olmadığı, diğer yarısının da iştahının az yoğunlukta olduğu belirtilmiştir. Menstrüasyon ve folikülün sonrasında kadınların karbonhidratlı besinlere, luteal fazda yağlara yönelimin arttığı belirtilmiştir. LP progesteronun yoğunlaşmasının besinlerin alımı ile alakalı olduğu belirtilmiştir (28).

Bir başka çalışmada menstruasyonun hormon fazına göre progesteron etkisinin östrojen varlığında iştah ve besin alımını arttırdığı belirtilmiştir.

Uygulanan ankette karbonhidrat, et, abur cubur, şeker alımı gözlenmiştir. Katılan kadınların birçoğunda menstruasyon öncesi iştah artışında şeker alım oranının ek yüksek sonrasında karbonhidrat, abur cubur ve ete yönelim olduğu, menstruasyon sırasında şeker alımının arttığı sonrasında karbonhidrat ve abur cubur alımının devam ettirdiği, menstruasyon sonrasında ise şeker alım oranının en yüksek olması ve bunun devamında karbonhidratlar ve etin devam ettirdiği belirtilmiştir (29).

Yapılan bir başka çalışmada menstrual döngünün foliküler faza göre luteal fazda enerji alım ve harcamaının arttığı, bu sebeple daha sık periyotlarla besin istekleri artmakta ve bu besin istekleri daha çok yağ ve enerjisi fazla olan besinler olarak belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan

çalışmalara bakıldığında menstrual döngüde kadınların besinsel olarak yönelimlerinin şeker, yağ, çikolata, yağlı tohumlar, paketli gıdalar vb. gibi olduğu belirtilmiştir (27).

Genellikle incelenen çalışmalarda menstrual döngüde besin tüketimleriyle ilgili olarak kadınların karbonhidrat ve yağlı besinleri tüketiminde artış, protein tüketimlerinde azalma olduğu belirtilmiştir (8).



Yapılan bir çalışmada kadınların menstrual döngü süreçlerinde yorgunluk, şişkinlik, iştah değişimleri, depresyon ve üzüntü, sinirlilik gibi semptomların görüldüğü belirtilmiştir.(30) Bir başka çalışmada kadınların menstrual döngü süreçlerinde yorgunluk, gerginlik, sinirlilik, iştah değişimleri, depresyon ve üzüntü, uykuda değişiklik gibi semptomların görüldüğü belirtilmiştir (31). Yapılan bir başka çalışmada menstrual siklus süreçlerinde depresif duygulanım, yorgunluk, sinirlilik, iştah değişikliği, uyku değişimleri, şişkinlik gibi semptomların görüldüğü belirtilmiştir (32).

Sonuç

Kadınlar menstrual siklus dönemlerinde psikolojik, fizyolojik ve fiziksel değişiklikler yaşamaktadır. Hormonların menstrual siklus dönemlerinde rolü büyüktür. Luteal, foliküler ve ovulasyon olmak üzere 3 fazında oluşan hormonal dalgalar günlük yaşantıda gösterilen davranışları etkilemektedir. Hormonların dalgalanmalarıyla birlikte beslenme davranışları da etkilenmektedir. Premenstrual sendrom kadınların birçoğunda görülmektedir. Prementrual sendromun görülmesi normal menstrual siklus dönemi geçirenlere göre oluşan semptomları daha ağır ve sosyal hayatı etkileyecek derecededir. Bununla birlikte polikistik over sendromu olan kadınların ise kanamalarıyla ilgili düzensizlikler yaşadığı oligomenore ve amenore görüldüğü belirtilmiş olup bu sendromu yaşayanların insülin direnci, obezite hormonların dengesinin bozulmasının etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir. Menstruasyon siklus dönemlerinde depresyon, üzüntü, sinirlilik, iştah ve uykuda değişimler, yorgunluk, gerginlik gibi duygusal semptomlar, fiziksel olarak ise sıvı birikmesi yaşanmaktadır. Beslenmenin menstrual siklus dönemlerinde büyük derecede rolü olduğunu, çoğunlukla kadınların kompleks karbonhidrat ve yağlara yönelimlerinin arttığı, bu dönemlerde beslenmelerine dikkat etmedikleri, aşırma durumlarında ne isterlerse yeme isteğinin oluştuğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak günlük alınan diyetle dengeli ve düzenli beslenerek, fast-food, paketli gıdalar, fazla tuz ve şekerden uzaklaşarak, egzersize yönelimin artmasıyla birlikte oluşan olumsuz semptomların hafiflediği ve azaldığı sonucu elde edilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Derya, Y. A., Erdemoğlu, Ç., & Özşahin, Z. (2019). Üniversite öğrencilerinde menstrual semptom yaşama durumu ve yaşam kalitesine etkisi, 10(2),176-181
2. Sun, E. İ. (2019). *Genç Kadınlarda Menstrüasyon Semptomlarının İştah, Sezgisel Yeme ve İrrasyonel Besin İnançları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi* (Master's thesis, Eastern Mediterranean University (EMU)-Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ)).
3. Güngördü, Y. (2019). *Menstrüasyon Semptomlarının Enerji ve Besin Ögesi Alımı Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi*(Master's thesis, Eastern Mediterranean University (EMU)-Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ)).
4. Souza, L. B. D., Martins, K. A., Cordeiro, M. M., Rodrigues, Y. D. S., Rafacho, B. P. M., & Bomfim, R. A. (2018). Do food intake and food cravings change during the menstrual cycle of young women?. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 40, 686-692.
5. ÖZKAN, S., & Gülten, K. O. Ç. (2020). Kadınlarda premenstrual sendrom yaşanmasını etkileyen sosyal ve kültürel faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 7(2), 180-185.
6. ENGİNYURT, Ö. (2017). Dismenore ve Hipermenorede Ağrı Kesici Seçiminin Önemi ve Parasetamolün Yeri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği* , 9 (5), 6-9.
7. Çukurovalı Soykurt, S. (2016). *20-45 yaş arası kadınlarda menstrüal siklusun her üç döneminde (menstrüal dönem öncesi, menstrüal dönem ve menstrüal dönem sonrası) beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi* (Master's thesis, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü).
8. Özpınar, Ş. (2021). *Yetişkin kadınlarda düşük glisemik indeks diyetinin menstrual ağrıya etkisi* (Master's thesis, Biruni Üniversitesi).
9. Reed, B. G., & Carr, B. R. (2015). The normal menstrual cycle and the control of ovulation.
10. Topel, M., & Pehlivan, M. Sağlık Bilimleri Fakültesinde Okuyan Kız Öğrencilerin Premenstrual Sendrom Yaşama Durumları ile Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 84-96.
11. ÇİNAR, G. N. (2018). Menstrual Ağrı Şiddetini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi.
12. ÖZTÜRK, S., & TANRIVERDİ, D. (2010). Premenstrual sendrom ve başatme. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3), 57-61.
13. Vatanserver, B. (2019). *Üniversite Öğrencilerinde Premenstrual Sendrom Semptomları ve Öğrencilerin Semptomlarla Baş Etme Yöntemleri* (Master's thesis, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

14. Monday, I., Anthony, P., Olunu, E., Otohinoyi, D., Abiodun, S., Owolabi, A., ... & Fakoya, A. O. J. (2019). Prevalence and correlation between diet and dysmenorrhea among high school and college students in saint vincent and grenadines. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(6), 920.
15. Najafi, N., Khalkhali, H., Moghaddam Tabrizi, F., & Zarrin, R. (2018). Major dietary patterns in relation to menstrual pain: a nested case control study. *BMC women's health*, 18(1), 1-7.
16. Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*, 3, 100060.
17. Xenou, M., & Gourounti, K. (2021). Dietary Patterns and Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review. *Maedica*, 16(3), 516.
18. Riaz, Y., & Parekh, U. (2021). Oligomenorrhea. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
19. Nawaz G, Rogol AD. Amenorrhea. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
20. TOPTAŞ, B., & Hilmiye, A. K. S. U. Polikistik Over Sendromu Olan Kadınlara Uygulanan Beslenme ve Egzersiz Programının Semptomlara Etkisi. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 7(1), 85-96.
21. Draper, C. F., Duisters, K., Weger, B., Chakrabarti, A., Harms, A. C., Brennan, L., ... & Van Der Greef, J. (2018). Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Scientific reports*, 8(1), 1-15.
22. Thiyagarajan, D. K., Basit, H., & Jeanmonod, R. (2021). Physiology, menstrual cycle. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
23. Nowak, J., Podsiadło, A., Hudzik, B., Jagielski, P., Grochowska-Niedworok, E., Głusior, M., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2020). Food intake changes across the menstrual cycle: A preliminary study. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne*, 10(1).
24. BÜYÜKUSLU, N. (2019). İştah-Doygunluk Metabolizmasını Etkileyen Faktörler. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 11(1), 22-28.
25. İLHAN, T., & ERDOST, H. (2009). Ghrelin. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1), 67-74.
26. ŞAHİNDURAN, Ş., & KAHRAMAN, D. (2019). Leptin Hormonu. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 59-64.
27. YILMAZ, M. A., EROĞLU, N., & GARİPAĞOĞLU, M. Normal kilolu ve şişman kadınların menstrüasyon döngüsünde görülen semptomlar ve baş etme yöntemleri. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 7(2), 131-136.
28. Thompson, B., & Han, A. (2019). Methodological recommendations for menstrual cycle research in sports and exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(12), 2610-2617.

29. Yukie, M., Aoi, I., Mizuki, K., & Toshiyuki, Y. (2020). Change in appetite and food craving during menstrual cycle in young students. *International Journal of Nutrition and Metabolism*, 12(2), 25-30.
30. Yaşar, Ö., Karaca, P. P., & Aksu, S. Ç. Üniversite öğrencilerinde premenstrüel sendrom ve etkileyen değişkenler. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 147-152.
31. Yorulmaz, D. S., & Karadeniz, H. (2021). Premenstrual Sendrom Yaşayan Üniversite Öğrencilerinin Yakınmalarını Azaltmaya Yönelik Kültürel Uygulamaları. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 9(2), 755-769.
32. ONGAN, D., BOZDAĞ, A. N. S., KULELİ, M., ÜNSAL, B., & YILDIRIM, E. Premenstrual Sendromu Olan Kadınlarda Yeme Bağımlılığı: Bulmacanın Yeni Parçası. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 39-46.

Malnütrisyon ve Halk Sağlığı Açısından Önemi

Edip Urhan¹

H. Yeşim Can²

Özet

Malnütrisyon, büyüme ve gelişme için gerekli olan besin öğelerinin yetersiz ya da aşırı alınması sonucunda organizmadaki metabolik dengenin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Malnütrisyon denildiğinde genellikle protein ve/veya kalori malnütrisyonu anlaşılmakta olup, ayrıca obezite gibi kalori fazlalığı ile vitamin toksisitesi de malnütrisyonun tanımı içerisinde yer almaktadır. Yetersiz ve dengesiz beslenme olarak ifade edilen malnütrisyon yaşam sürecinde tüm yaş gruplarını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olabilmektedir.

1. Giriş

Yetersiz ve dengesiz beslenme, hem kırsal hem de kentsel ortamlarda milyonlarca okul öncesi çocuğu etkilemekte ve mental gelişimlerini bozarak üretkenliğini azaltmaktadır. Ayrıca, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde kronik hastalıklara yakalanma riskini de artırabilmektedir (Prost, 2009).

Malnütrisyonun şekillenmesinde etkili olan birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörleri incelediğimizde, beslenmeyi doğrudan etkileyen düşük doğum ağırlığı, anne sütünün erken dönemde kesilmesi ile olumsuz sağlık koşulları gibi etmenler olabileceği gibi, elverişsiz sosyoekonomik koşullar ile çevre şartları da beslenme durumunu dolaylı yoldan etkileyebilmektedir (Victoria ve ark., 1986).

Beslenme bozuklukları bütün dünyada ortak sağlık ve sosyal bakım sorunu olarak karşımıza çıkmakta olup, bu durumla özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık olarak karşılaşılmaktadır. Bebekler ve çocuklar sürekli büyüme ve gelişme periyodunun içerisinde olup, bu yaş grubu için yeterli ve dengeli beslenme oldukça önem taşımaktadır (Arnold ve ark.,

1 Mersin Veteriner Sınır Kontrol Noktası Müdürlüğü; edip.urhan@gmail.com, Orcid: 0000-0002-3765-8784

2 Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı; yesimecan@mku.edu.tr, Orcid: 0000-0002-5191-6268

1981; Rice ve ark., 2000). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 5 yaşın altındaki çocuklarda meydana gelen ölümlerin yaklaşık olarak % 45'inin yetersiz beslenme ile ilgili olduğu bildirilmiştir (WHO, 2020). Yetersiz beslenme, çocukların enfeksiyonlara yakalanma riski ile enfeksiyonların görülme sıklığını ve şiddetini artırarak, iyileşmeyi geciktirebilmektedir. Bu durum, malnütrisyonlu çocuklarda büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Malnütrisyonlu çocuklarda fiziksel gerilik ile birlikte, mental geriliğe de sık olarak rastlanılmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörlerin de etkisi ile malnütrisyon sadece çocuklarda değil, yetişkin bireylerde de ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (Selçuk, 2012; Taşdemir, 2020).

2. Malnütrisyonun Tanımı ve Önemi

Yetersiz ve dengesiz beslenme, yaşam sürecinde tüm yaş gruplarını etkileyebilen önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte, malnütrisyonun evrensel bir tanımı bulunmamaktadır (Elia, 2017). Malnütrisyon, büyüme ve gelişme için gerekli olan besin öğelerinin yetersiz ya da aşırı alınması sonucunda organizmadaki metabolik dengenin bozulması ile ortaya çıkan patolojik bir durum olarak bildirilmektedir (Köksal ve Gökmen, 2013). Malnütrisyon denildiğinde genellikle protein ve/veya kalori malnütrisyonu anlaşılmaktadır. Ayrıca, obezite gibi kalori fazlalığı ya da vitamin toksisitesi de malnütrisyonun tanımı içerisinde yer almaktadır (Selçuk, 2012).

Dünya Sağlık Örgütü, malnütrisyonu "bireyin büyümesi, yaşamını sürdürebilmesi ve özel bazı işlevlerini yerine getirebilmesi için gereksinim duyduğu besin ve enerji alımındaki dengesizlik, aşırılık ya da yetersizlikler" şeklinde tanımlayarak, 3 grupta incelemektedir. Birinci grupta, zayıflık (wasting; boya göre vücut ağırlığının düşük olması), bodurluk (stunting; yaşa göre boyun kısa olması) ve düşük kilolu olmayı (underweight; yaşa göre vücut ağırlığının düşük olması); ikinci grup mikronütrisyon (vitamin ve mineral) yetersiz ya da aşırı alımını; üçüncü grup ise fazla kilolu olmayı (overweight) ve şişmanlık (obezite) gibi sorunları kapsamaktadır. Bodurluk, kronik bir beslenme problemi olarak algılanmakta, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak yeterli besinleri uzun bir dönemde alamamanın sonucunda çocuklarda büyüme geriliğini de göstermektedir (WHO, 2020).

3. Malnütrisyonun Nedenleri

Malnütrisyon hem gelişmekte hem de gelişmiş ülkelerde farklı boyutlarda ortaya çıkan küresel bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik, çevresel ve genetik faktörler sonucunda görülürken, geliş-

miş ülkelerde ise çoğunlukla kronik hastalıklara eşlik etmektedir (Grover ve Ee, 2009; Prost, 2009).

Malnütrisyonun gelişim mekanizması birçok faktöre bağlıdır. Yapılan çalışmalarda malnütrisyonun temel nedeni olarak, yoksulluk ve yoksulluk sonucu meydana gelen eksik-yetersiz beslenme gösterilmiştir. Bununla birlikte, toplumun eğitim düzeyi (ilgi ve bilgi eksikliği), sosyo-kültürel yapısı (beslenme alışkanlıkları, gelenekler), çevre şartları (kötü sanitasyon koşulları), konjenital bozukluklar (prematürelilik, mental gerilik), metabolik bozukluklar (malabsorbsiyon) ve enfeksiyonların yaygınlığı da malnütrisyonu etkileyen faktörler arasındadır (Rice ve ark., 2000; Kumar ve ark., 2002; Selçuk, 2012).

4. Klinik Malnütrisyon Sendromları

Malnütrisyon, genellikle yetersiz ve dengesiz beslenme ile eşdeğer anlamda kullanılmakla birlikte, fetal büyüme geriliği, düşük beden kütle indeksi, bodurluk, zayıflık, düşük kiloluluk, ağır protein-enerji malnütrisyonu olan marasmus ve kuvaşiorokor, vitamin ve mineral yetersizlikleri (A vitamini, iyot ve demir eksiklikleri) ile obezite gibi dengesiz beslenmeye bağlı sorunların tümünü kapsayan bir kavramdır (WHO, 2020). Çocuklar ve gençler, malnütrisyon açısından daha duyarlı gruplar olup, yetersiz ve dengesiz beslenen çocuklarda temelde üç klinik tablo gözlenmektedir. Protein ve enerji eksikliklerinden birinin daha ön planda olmasına göre, marasmus (enerji eksikliği), kuvaşiorokor (protein eksikliği) ve marasmik-kuvaşiorokor (hem protein hem de enerji eksikliği) şeklinde bir sınıflandırma yapılmıştır. Erişkinlerde de marasmus ve kuvaşiorokor olabileceği bildirilmiştir (Müller ve Krawinkel, 2005; Grover ve Ee, 2009; Sönmez, 2010; Selçuk, 2012).

4.1. Marasmus

Marasmus, genellikle anne sütünü büyümenin hızlı olduğu dönemde alamayan ya da erken dönemde anne sütünün kesildiği ve ek besinler yönünden yetersiz beslenen çocuklarda görülür. İlk belirti büyümenin yavaşlaması olup, bunu vücut ağırlığın azalması takip eder. Fiziksel aktivite ve psikomotor gelişme geriliği gözlenir. Marasmik bireylerde kilo kaybı birlikte ile subkutan yağ dokusunda ve kas kitlesinde belirgin bir kayıp söz konusudur. Kaburga, eklem ve yüz kemikleri belirginleşmiş olup, gözler çöküntülü bir hal almıştır. Saç ve cilt yapısı ise incelmıştır (Köksal ve Gökmen, 2013; Grover ve Ee, 2009; Sönmez, 2010; Selçuk, 2012).

Marasmus, belirli bir besin ögesinin eksikliği olmayıp, besin maddelerinin tümünün azlığı sonucunda oluşan kronik bir açlık durumudur. Aşırı

derecede yağ dokusu ve kas dokusu kaybı vardır. Bunun nedeni, organizma ilk olarak yağ dokularını mobilize ederek enerji sağlamaya çalışırken, yağ dokuları tükenip enerji eksikliği devam ettiği sürece kas proteinlerinin mobilizasyonu da hızlanmaktadır.

4.2. Kuvaşiorakor

Kuvaşiorakor, gelişmekte olan ülkelerde genellikle anne sütünden kesilen çocuklarda (6. aydan sonra ve 18 ay ile 3 yaş arasında) proteinden yetersiz beslenme sonucunda sıklıkla görülür. Aynı zamanda kronik diyarelerde protein emiliminin bozulması, proteinüri ile anormal protein kaybı, enfeksiyon, kanamalar veya yanıklar, maligniteler, anoreksiya-nevroza, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı gibi protein sentezindeki yetersizlik durumlarında da görülebilmektedir (Müller ve Krawinkel, 2005; Sönmez, 2010).

Kuvaşiorakor, alt ekstremitelerde başlayan, tablonun ağırlaşmasıyla vücudun geri kalanına yayılan, bastırıldığında çöken ödem ile karakterizedir. Kalori alımının iyi olmasına karşın, biyolojik değeri yüksek proteinlerin alımındaki yetersizliğe bağlıdır. En belirgin klinik bulgu periferik ödem olup, en fazla el ve ayaklarda, bazen de yüzde görülmektedir. Yüzde ödem bulunması halinde bireylerde yuvarlak bir yüz görünümü ortaya çıkmaktadır. Cilt ve saçta gözlenen değişiklikler (gri renkte ve pul pul dökülen deri ile saçlarda depigmentasyon) karakteristik olmaktadır. Kaslarda ve deri altı yağ dokusundaki kayıplar ise, ödem ile maskelenmiş durumdadır (Selçuk, 2012; Köksal ve Gökmen, 2013).

4.3. Marasmik-Kuvaşiorakor

Marasmik-kuvaşiorakor, marasmus ve kuvaşiorakorun klinik bulgularının beraber bulunduğu ödemli, ağır PEM (protein-enerji malnütrisyonu) tablosudur. Deri bulguları ile beraber veya tek başına ödem, kaslarda zayıflık, deri altı yağ kitlesinde azalma vardır. Genellikle zayıf saç yapısı ve deri değişiklikleri gözlenmektedir. Böyle bireyler yağlı ve büyümüş bir karaciğere sahiptirler. Uzun süreli yetersiz beslenmeye bağlı olarak, alt ekstremitelerde ödem belirginleşmektedir. Normal boy kilo oranına rağmen, sıklıkla böyle bireyler bodur görünümlü olmaktadır (Köksal ve Gökmen, 2013; Grover ve Ee, 2009; Sönmez, 2010).

5. Dünya Sağlık Örgütü'nün Malnütrisyon Sınıflandırması

İlk olarak 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından, orta ve ağır malnütrisyonu değerlendirmek üzere bir sınıflandırma ortaya konulmuştur. Bu

sınıflandırma, 2006 yılında bazı değişikliklere uğrayarak son halini almıştır. Bu sınıflandırmaya göre, çocuklar zayıf ve bodur olarak gruplandırılmışlardır. Çocukların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve beden kütle indeksi (BKİ) değerleri için Z-skoru tanımlanmıştır. Zayıflık olarak ifade edilen akut malnütrisyon, orta ve ağır olarak ele alınmıştır. Z-skoruna göre -2 ile -3 arasında olanlar orta derecede zayıf, -3 ve altındakiler ise çok zayıf olarak değerlendirilmiştir. Bodurluk olarak ifade edilen kronik malnütrisyonunda, yaşa göre boy skoru kullanılmış ve Z-skor sistemine göre orta ve ağır derece malnütrisyon olarak tanımlanmıştır. Yaşa göre boy, Z-skoru -2 ile -3 arasında olanlar orta derecede bodur, Z-skoru -3 ve altında olanlar ise ağır derecede bodur olarak değerlendirilmişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, BKİ aşağıdaki gibi değerlendirilmektedir (WHO, 2007).

- Fazla kilolu: $> +1$ SD (Z-skor) (BKİ = 25 kg/m²)
- Obez (şişman): $> +2$ SD (BKİ = 30 kg/m²)
- Zayıf: < -2 SD
- Çok zayıf: < -3 SD

6. Malnütrisyonun Dünyada ve Türkiye'de Görülme Sıklığı

Malnütrisyon refah seviyesi düşük, eğitim ve sağlık hizmetlerinden yeterli düzeyde faydalanamayan çocuklarda yaygın olarak görülmektedir. Doğal afetlerin olduğu dönemlerde yaygın olarak görülen enfeksiyöz hastalıklar nedeniyle de malnütrisyonun görülme sıklığı artmaktadır (Rice ve ark., 2000; Muhammet, 2020).

Malnütrisyonun en sık görülen formu protein-enerji malnütrisyonu (PEM) olup, diyetle makro-besin öğeleri (protein, karbonhidrat, yağ) ile spesifik besin ögesi yetersizliklerine neden olan mikronütrientler (vitamin ve mineraller) yetersiz düzeyde tüketilmektedir. PEM ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş ülkelerin yoksul bölgelerinde daha çok görülmektedir. Günümüzde malnütrisyon halen tüm Afrika ülkelerinde, Orta Doğu, Asya Kıtası'nın güneyi ve doğusu, Orta ve Güney Amerika ile Hindistan'da önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. PEM komplikasyonlarından en çok etkilenenler ise 6 aylık süt çocukları ile 5 yaş grubundaki küçük çocuklar olmaktadır (Müller ve Krawinkel, 2005; Grover ve Ee, 2009). Malnütrisyon, genellikle 6 ay ile 5 yaş grubundaki çocuklarda, özellikle besin ve enerji ihtiyaçlarını karşılayamadığı durumlarda, inflamasyon, enfeksiyon ve malign hastalıklar gibi katabolizmanın yoğun olduğu dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Malnütrisyonun etiolojisinde birçok faktör yer almakla birlikte, malnütrisyon gelişiminde en

önemli risk faktörünün anne sütünün alınmaması ve ek besinlere zamanında başlanılmaması olduğu belirtilmiştir (Muhammet, 2020; Taşdemir, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, günümüze kadar bodurluk oranında ciddi bir azalma olmakla birlikte, halen tüm dünyada 5 yaşın altındaki 144 milyon çocukta bodurluk gözlenmektedir. Çocuklarda genellikle hayatın ilk 2 yılı içerisinde gelişen bodurluk ileri ki dönemde final boyun kısa kalmasıyla sonuçlanmakta ve çocukların gelişimlerini olumsuz etkilemektedir. Zayıflık oranında herhangi bir değişiklik olmayıp, 47 milyon çocukta tespit edilerek, bunların 14.3 milyon kadarında ise şiddetli bir zayıflık görülmektedir. Fazla kilolu ya da obez çocuk sayısında ise bir artış söz konusu olup, günümüz itibariyle yaklaşık 40 milyon çocukta rastlanılmıştır (WHO, 2020).

PEM'in görülme sıklığı toplumların eğitim düzeyine, sosyoekonomik durumuna, yaşam biçimine, beslenme alışkanlıklarına ve enfeksiyöz hastalıkların yaygınlığına göre değişebilmektedir. Ayrıca, ülkelerin sahip olduğu iklim ve çevre koşullarına, sağlık hizmeti sistemlerinin kalitesi ile ulaşılabilir olmasına göre de değişmektedir. Yeterli ve dengeli beslenemeyen, sıklıkla hastalanan ve hastalığı uzun süren, anne sütü alamayan ve doğuştan sindirim sistemi problemleri olan çocuklarda malnütrisyonu daha sık olarak rastlanılmaktadır. Bakteriye ve paraziter hastalıkların yaygınlığı da yetersiz beslenmenin şiddetini arttırabilmektedir (Rice ve ark., 2000; Taşdemir, 2020).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, kırsal yerleşim yerlerinde bodurluk, zayıflık ve düşük kilolu olmanın kentsel yerleşim yerlerine göre daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Bölgelere göre, kronik beslenme yetersizliği % 15 düzeyinde olmak üzere, en çok Doğu'da tespit edilmiştir. 5 yaşın altındaki zayıf çocukların oranında 2008 yılından itibaren % 1'den % 2'ye bir artış olmakla birlikte, halen ülkemizde zayıflık oldukça düşük düzeylerde bulunmuştur. Bodur olarak saptanan çocukların oranının ise %12'den %10'a düştüğü gözlemlenmiştir (Anon, 2014).

Artan dünya nüfusu ve bu nüfusun gereksinimini karşılamak için gıda çeşitliliğinin artırılması ve özellikle işlenmiş gıda üretiminin artması, kırsal alandan kente göç sonucunda yaşam tarzı ve beslenme alışkanlığındaki değişiklikler ile fiziksel aktivitenin azlığı ve hareketsiz yaşam gibi bir takım olumsuz koşullar bir araya geldiğinde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezitenin görülme sıklığı artmaktadır (Çakır, 2017).

Yetersiz beslenmeye ek olarak, günümüzde çocuklukta fazla kiloluluk ve obezite sorunları ortaya çıkmıştır. Obezite, vücudun yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre, vücut ağırlığının

arzu edilen düzeyin üstüne çıkması olarak tanımlanmaktadır. Obezite, bireyin yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyerek, birtakım hastalıklar açısından (kalp damar hastalıkları, felç, diyabet ve bazı kanserler) risk oluşturmaktadır (Çakır, 2017; Prost, 2009). Obezitenin tanımlanmasında uluslararası kabul edilmiş kriter beden kütle indeksi olup, bu değer kişinin vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilmektedir (kg/m^2). WHO'nun beden kütle indeksine göre yaptığı sınıflandırmada, erişkinlerde bu değer $25 \leq$ ile < 30 arasında ise fazla kilolu, ≥ 30 'un üzerinde bulunursa obez olarak değerlendirilmektedir (WHO, 2020).

Türkiye'de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi başlıklı araştırma projesi sonuçlarına göre, 6-10 yaş arası çocukların % 20.8'inin fazla kilolu veya obez olduğu bulunmuştur. Yine aynı raporda, Türkiye'de her beş çocuktan birinin obez ya da fazla kilolu olduğu belirtilmiştir. Fazla kiloluğun şehirlerde yaşayan çocuklarda daha yaygın olduğu ve bu konuda gereken önlemler alınmadığı takdirde, bu durumun obeziteye kadar ilerleyebileceği belirtilmiştir. Fazla kilolu olma durumu kızlarda % 13.5, erkeklerde % 15.1 düzeylerinde bulunurken, obezitenin düzeyi kızlarda % 5.4, erkeklerde ise % 7.5 olarak gösterilmiştir (Anon, 2011).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na göre, obezite erişkinler arasında erkeklerde % 20.5, kadınlarda % 41, genelde ise % 30.3 olarak bulunmuştur. Toplumun genelinde fazla kilolu olma % 34.6, fazla kilolu olma ve şişmanlık % 64.9, çok şişman olmak ise % 2.9 düzeyinde bulunmuştur. Fazla kilolu olma ve şişmanlık sıklığının 0-5 yaş grubunda % 26.4, 6-18 yaş grubunda ise % 22.5 olduğu belirlenmiştir (Anon, 2010).

7. Malnütrisyonun Önlenmesi

Malnütrisyon dünyada önemli ve önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Malnütrisyonun görülme riskinin azaltılması için, ülkelerin refah düzeyi ile sağlıklı beslenme konusundaki bilinç düzeylerinin artırılması önem taşımaktadır. Çocuklarda beslenme yetersizliğinin engellenmesi, toplumun sosyoekonomik açıdan daha iyi şartlara kavuşması ile mümkün olabilmektedir. Ayrıca, malnütrisyon riskinin rutin ve düzenli olarak taranması ile erken tanı ve uygun tedavi malnütrisyonundan korunmada önem taşımaktadır (Grover ve Ee, 2009; WHO, 2020).

Kısa doğum aralıkları ve doğum sayısının fazlalığı gibi birtakım risk faktörlerinin elimine edilmesi ile birlikte çocukların beslenme koşullarında bir iyileşmenin olacağı belirtilmektedir. Bu kapsamda, annelerin çok erken dönemde ek gıdaya başlamamaları ve uygun ek gıdaların uygun zamanda verilmesi konusunda eğitilmesi, ayrıca etkili aile planlaması yöntemleri ile en

iyi şekilde doğum aralıklarını sağlamak için çok yönlü bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır (English ve ark., 2004; WHO, 2005; Becker ve ark., 2014).

8. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, beslenme, bireylerin bedensel, ruhsal ve mental yönden gelişimlerini ve yaşamlarını sürdürebilmeleri için temel bir hak olup, toplumların verim, mutluluk ve refah düzeyinin artırılmasında yeterli ve dengeli beslenme kritik öneme sahiptir. Buna karşılık, yetersiz ve dengesiz beslenme, kötü beslenme gibi anlamlara gelen malnütrisyon önemli ve multifaktöriyel bir sağlık sorunu olup nedenleri çok yönlü olmaktadır.

Yetersiz ve dengesiz beslenme ile ilgili süreç, bebeğin doğumundan önce yani intra-uterin dönemde başlayarak, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik bir sorun olarak ortaya çıkabilmektedir. Okul çağında yetersiz beslenen çocukların büyüme hızı ve mental gelişimleri bu durumdan etkilenmekte, ayrıca, enfeksiyöz hastalıklara yakalanma sıklığı ile kronik hastalıkların görülme riski de artmaktadır. Kısacası, beslenme ile ilgili sorunlarının önlenmesi için multidisipliner bir yaklaşım gerekli olup, bu konuda sağlıklı beslenme alışkanlıklarının çok erken yaşlardan itibaren kazandırılmaya çalışılması ile yeterli ve dengeli beslenme konusunda toplumun bilinç seviyesinin artırılması, yaşam biçiminin ve çevresel şartların iyileştirilmesi, geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

- Anonim.** Türkiye’de Obezitenin Görülme Sıklığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı, **2010**. Erişim: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>. Erişim tarihi: 18.01.2021.
- Anonim.** Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Temek Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. **2011**, Ankara. Erişim: http://www.istanbul saglik.gov.tr/w/sb/halk sag/belge/mevzuat/turkiye_okul_cocuk_6_10yas_buyume_izlen_rap.pdf. Erişim tarihi: 18.01.2021.
- Anonim.** 2013-Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. **2014**, Ankara. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf. Erişim tarihi: 18.01.2021.
- Arnold JC, Engel RW, Aguilon DB ve Caedo MM.** Utilization of family characteristics in nutritional classification of preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **1981**, 34(11): 2546-2550.
- Becker P, Carney L, Corkins M, Monczka J, Smith E ve ark.** Concensus statement of the academy of nutrition and dietetics/American society for parenteral and enteral nutrition: Indicators recommended for the identification and 78 Documentation of pediatric malnutrition (Undernutrition), *J Acad Nutr Diet*, **2014**, 114: 1988-2000.
- Çakır B.** Sağlıklı yaşam: Gündelik hayatta karşılaştığımız sağlık risklerini azaltabilir miyiz? *Ankara Med J*, **2017**, 3: 179-188.
- Elia M.** Defining, recognizing, and reporting malnutrition. *Int J Low Extrem Wounds*, **2017**, 16(4): 230-237.
- English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogotu B.** Assessment of inpatient paediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya. *The Lancet*, **2004**, 363: 1948-1953.
- Grover Z ve Ee LC.** Protein energy malnutrition. *Pediatric Clinics of North America*, **2009**, 56(5): 1055-1068.
- Köksal G ve Gökmen H.** Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi. 3. Baskı, Hatipoğlu Yayınları, Ankara, **2013**, 199-262.
- Kumar S, Olson DL, Schwenk WF.** Part I. Malnutrition in the pediatric population. *Disease-a- Month*, **2002**, 48(11): 703-12.
- Muhammet R.** Rize ili 5 yaş altı çocuklarda malnütrisyon sıklığı ve malnütrisyon gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, **2020**.

- Müller O ve Krawinkel M.** Malnutrition and health in developing countries. *Canadian Medical Association Journal*, **2005**, 173(3): 279-286.
- Prost MA.** Postnatal origins of undernutrition. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, **2009**; 63:79-92.
- Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE.** Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, **2000**, 78(10): 1207-1221.
- Selçuk H.** Malnütrisyon ve önemi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, **2012**, 16(2): 158-162.
- Sönmez B.** Van il merkezinde 0-5 yaş grubu çocuklarda malnütrisyon prevalansı ve etkileyen faktörler. Tıpta uzmanlık tezi, Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, **2010**.
- Taşdemir O.** Çocuk kliniğinde yatan hastaların beslenme durumlarının ve protein enerji malnütrisyonu oranlarının belirlenmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, **2020**.
- Victora CG, Vaughan JP, Kirkwood BR, Martines JC ve Barcelos LB.** Risk factors for malnutrition in Brazilian children: the role of social and environmental variables. *Bulletin of the World Health Organization*, **1986**, 64(2): 299.
- WHO (World Health Organization).** Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources, **2005**. Erişim: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241546700/en/ Erişim tarihi: 22.01.2021.
- WHO (World Health Organization).** Growth reference data for 5-19 years, **2007**. Erişim: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>. Erişim tarihi: 18.01.2021.
- WHO (World Health Organization).** Fact sheets-Malnutrition, **2020**. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>. Erişim tarihi: 18.01.2021.

Dental İmplant Üstü Ölçü Sistemleri ve Teknikleri

Münir Demirel¹

Özet

Dental implantlar, eksik dişleri yerine koymak ve estetik ve fonksiyonel bir gülümseme sağlamak için kullanılan etkili bir tedavi seçeneğidir. İmplant üstü protezlerin doğru bir şekilde tasarlanması ve uygun bir şekilde yerleştirilmesi, başarılı bir tedavi sonucu için önemlidir. Bu nedenle, ölçü aşaması implant tedavisi sürecindeki başarıyı etkileyen kritik bir aşamadır. Doğru bir ölçü, implantın uygun bir şekilde yerleştirilmesini, implant üstü protezin optimal bir şekilde tasarlanmasını ve hasta memnuniyetinin artmasını sağlar. Bu aşamada, implantın şekli, boyutu ve diğer önemli parametreleri dikkate alarak yapılır.

İmplant üstü ölçü işleminde, ağız içi tarayıcılar veya geleneksel ölçü malzemeleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ölçü aşamasında kullanılan teknolojik gelişmeler, dijital ağız tarama sistemleri ve yazılımlarıyla birlikte daha hassas sonuçlar elde etmeyi mümkün kılmaktadır. Dijital ölçü yöntemleri, tarayıcılar aracılığıyla ağız içi görüntülerin alınmasını ve bu görüntülerin üç boyutlu modellere dönüştürülmesini sağlar. Bu sayede, daha hızlı, daha doğru ve daha konforlu bir ölçüm deneyimi sağlanabilir. Bir dental implant üstü ölçü alınırken, hastanın rahatlığı ve doğru verilerin elde edilmesi önemlidir. Ağız içindeki dokuların ve implantın durumu göz önünde bulundurularak, ölçü işlemi titizlikle yapılmalıdır. Optik gürültü, artefaktlar ve kullanıcı deneyimi gibi faktörler, elde edilen ölçülerin netliğini ve doğruluğunu etkileyebilir.

Sonuç olarak, dental implant üstü ölçü, başarılı bir implant tedavisi için kritik bir adımdır. Teknolojik gelişmeler ve dijital ölçüm yöntemleri, daha hassas ve güvenilir sonuçlar elde etmeyi sağlamaktadır. Bu sayede, implant tedavisi alan hastalara uygulanan tedavinin kalitesini ve yapılan restorasyonların estetik görünümünü de artırılabilmektedir.

1 Dr Öğretim Üyesi, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, Meslek Yüksekokulu, Biruni Üniversitesi, munirdemirel@biruni.edu.tr, Orcid: 0000-0002-1487-6834

1. Giriş

1.1. İmplant üstü ölçü parçalarının önemi ve kullanım alanları

Diş implantları, eksik dişlerin yerine geçmek için kullanılan etkili ve uzun ömürlü bir tedavi seçeneğidir. İmplant üstü protetik diş tedavisi süreci, implantın doğru bir şekilde yerleştirilmesi ve iyileşme sürecinden sonra, protetik aşamada implant üstü ölçü aşamasını içerir (1). İmplant üstü ölçü aşaması, implant tedavisindeki başarıyı doğrudan etkileyen önemli bir rol oynar. Bu aşamadaki en önemli faktör, ölçü ile harmonik bir şekilde çalışan implant üstü ölçü parçalarıdır. Bu parçalar, diş hekimlerine implant üzeri doğru ölçü olarak, doğru şekilde oturan ve estetik olarak tatmin edici sonuçlar sağlayan protezler üretme imkânı verir (2).

İmplant üstü ölçü parçaları, doğru yükseklik ve açığı belirlemek, doğru protez adaptasyonunu sağlamak ve çeşitli implant sistemlerine uyumlu olmak gibi önemli fonksiyonları yerine getirir (3). Bu parçaların doğru şekilde seçilmesi ve kullanılması, implant restorasyonlarının başarısını ve dayanıklılığını artırır. Ayrıca, hastaların konforunu ve estetik tatminini sağlamak için önemlidir. İmplant üstü ölçü parçalarının doğru yerleştirilmesi ve kullanılması, hastaların fonksiyonel çiğneme yeteneklerini geri kazanmalarına yardımcı olurken, aynı zamanda diş estetiği ve doğal görünümünün korunmasını sağlar (4).

1.2. İmplant üstü ölçü parçalarının diş implantı tedavisindeki rolü

İmplant üstü ölçü parçaları, implant restorasyonlarının doğru şekilde planlanması ve uygulanması için önemli bir role sahiptir (5). Bu parçalar, implantların üzerine yerleştirilerek diş protezlerinin doğru pozisyonda oturmasını sağlar ve doğru bir ısırma fonksiyonu elde edilmesine yardımcı olur (6). İmplant üstü ölçü parçaları, doğru ölçümler olarak implantların uygun konumlandırılmasını sağlar ve sonuçta estetik açıdan tatmin edici restorasyonlar elde edilmesine olanak tanır (7). Bu parçaların doğru seçimi ve kullanımı, implantların başarısını ve dayanıklılığını artırır (2). Ayrıca, implant üstü ölçü parçaları, hastaların konforunu ve doğal bir çiğneme fonksiyonunu geri kazanmalarına yardımcı olur (2). İmplant üstü ölçü parçalarının doğru kullanımı, diş estetiği ve doğal görünümünün korunması için önemlidir (10)

2. İmplant Üstü Ölçü Parçaları: Tanım ve Özellikler

2.1. İmplant Üstü Ölçü Parçalarının Anatomik Yapıları ve Bileşenleri

İmplant üstü ölçü parçaları, diş implantı tedavisinde kullanılan ve implantların üzerine yerleştirilen özel hazırlanmış bileşenlerdir. Bu parçalar, implant restorasyonlarının doğru şekilde planlanması ve uygulanması için önemlidir.

Anatomik yapıları, genellikle üç ana bileşenden oluşur:

- **Abutment:** İmplantın üzerine yerleştirilen ve protez restorasyonunun bağlandığı bileşendir. Abutment, çeşitli şekil ve uzunluklarda mevcut olabilir ve protezin estetik ve fonksiyonel uyumu için önemli bir role sahiptir.
- **Kapak:** İmplantın üzerini kapatan ve implantın iyileşme sürecinde koruma sağlayan bir vidalı kapaktır. İyileşme süreci tamamlandığında çıkarılır ve abutment takılır.
- **İmplant Bağlantısı:** İmplantın üzerinde bulunan ve abutmentin implant ile bağlantısını sağlayan yapıdır. Bu bağlantı, genellikle vidalı bir bağlantıdır ve implantın üzerindeki vida şekli ve boyutu implant sistemine göre değişiklik gösterebilir.

Bu bileşenler, diş implantı tedavisinde doğru konumlandırma, estetik görünüm, işlevsellik ve dayanıklılık gibi faktörleri etkileyen önemli unsurlardır.

2.2. Farklı İmplant Üstü Ölçü Parça Tipleri ve Kullanımları

Standart Abutmentler: Standart abutmentler, implant üstünde doğrudan kullanılan ve protezin bağlandığı en yaygın kullanılan implant üstü ölçü parça tipidir. Bunlar, çeşitli şekil ve boyutlarda mevcuttur ve çeşitli restoratif seçeneklere uyum sağlarlar. Standart abutmentler, yaygın olarak kullanılan birçok implant sistemi tarafından sağlanmaktadır (3).

Özel Abutmentler: Özel abutmentler, implant üstüne hastaya özgü olarak tasarlanan ve protez restorasyonunun özel ihtiyaçlarına uygun olarak şekillendirilen özel ölçü parçalardır. Özel abutmentler, estetik veya anatomik zorluklar gibi durumlarda kullanılır ve hastanın diş yapısıyla daha iyi uyum sağlar (9).

Stock Abutmentler: Stock abutmentler, önceden hazırlanmış fabrike standart abutmentlerdir. Bu abutmentler genellikle implant üreticisi tarafından sağlanır ve farklı boyutlarda ve şekillerde gelir. Stock abutmentler, zaman

kazandırır ve maliyeti düşürerek implant restorasyonlarının hızlı bir şekilde tamamlanmasına yardımcı olur (10).

CAD/CAM Abutmentlar: CAD/CAM (Bilgisayar Destekli Tasarım/Bilgisayar Destekli Üretim) abutmentlar, bilgisayar destekli tasarım ve üretim teknolojisi kullanılarak üretilen özel abutmentlardır. Bu abutmentlar, hassas bir şekilde şekillendirilir ve mükemmel uyum ve estetik sonuçlar sağlamak için diş hekimleri ve teknisyenler tarafından tasarlanır (11).

2.3. Materyal Seçimi ve Özellikleri

2.3.1. Metal Destekli Porselen Restorasyonlar:

Metal destekli porselen (MDP) restorasyonlar, metal bir alt yapı üzerine porselen kaplama ile oluşturulan bir restoratif seçenektir. Bu malzeme dayanıklı ve estetik bir sonuç sağlar. Metal destekli porselen restorasyonlar, implant üstü restorasyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

2.3.2. Seramik Restorasyonlar:

Seramik restorasyonlar, estetik bir sonuç elde etmek için implant üstü restorasyonlarda sıklıkla kullanılan bir seçenektir. Yüksek mukavemet, doğal görünüm ve biyoyumluluk gibi avantajlara sahiptir. Seramik restorasyonlar, çeşitli seramik türlerinden, örneğin zirkonya veya feldspat esaslı seramiklerden üretilir.

2.3.3. Hibrit Restorasyonlar:

Hibrit restorasyonlar, bir metal alt yapıya sahip olan ve üzerinde seramik kaplama bulunan bir restorasyon seçeneğidir. Bu malzeme, dayanıklılık ve estetik birleşimi sağlar. Metal seramik hibrit restorasyonlar, implant üstü restorasyonlarda kullanılan popüler bir seçenektir (14).

2.3.4. Tam seramikler:

Tam seramikler, estetik bir sonuç sağlamak için ön dişlerde kullanılan ince porselen restorasyonlardır. Bu malzeme, dişlerin rengini, şeklini ve görünümünü iyileştirme yeteneğine sahiptir. Tam seramikler, implant üstü restorasyonlarında estetik bir seçenek olarak tercih edilebilir (4).

3. İmplant Üstü Ölçü Parçalarının Fonksiyonları

3.1. İmplant Üstü Ölçü Parçalarının Fonksiyonel Amaçları ve Avantajları

- İmplantın pozisyonunu ve yüksekliğini belirlemek için kullanılır. Bu parçalar, implantın diş eti seviyesiyle uyumlu bir şekilde yerleştirilmesini sağlar ve son restorasyonun estetik bir görünüm kazanmasına yardımcı olur (16).
- Yumuşak dokuların restorasyon üzerinde doğru bir şekilde konturlanmasını sağlar. Bu parçalar, diş etinin doğal bir görünüm kazanmasına ve sağlıklı bir doku mühendisliği oluşturulmasına yardımcı olur (17).
- Doğru ölçü alımı sayesinde implant üstü restorasyonların işlevselliğini sağlar. Bu parçalar, restorasyonun doğru şekilde yerleştirilmesini ve uygun oklüzyonun elde edilmesini mümkün kılar (18).
- Diş hekimlerinin implant üstü restorasyonların doğru ölçülerini almasına yardımcı olur. Bu parçalar, implantın doğru konumunu ve eksenini belirlemek için kullanılır (19).
- İmplant tedavisi sürecinde geçici restorasyonların yerleştirilmesinde kullanılır. Bu geçici restorasyonlar, implantın iyileşme sürecinde estetik ve fonksiyonel bir geçici çözüm sağlar (20).
- Diş eti şekillendirme işlemlerinde kullanılır. Bu parçalar, diş etinin implant üstünde doğru şekilde şekillendirilmesini sağlar ve estetik bir görünüm elde edilmesine yardımcı olur (14).
- İmplant üstü restorasyonların implantlara bağlanmasında kullanılır. Bu parçalar, doğru bir şekilde implant üzerine oturur ve restorasyonun stabil bir şekilde tutulmasını sağlar (3).

3.2. İmplant Üstü Restorasyonu İçin Ölçü Alımı

Pasif uyumlu bir üst yapının başarısı ve prognozu için, implant üstü protezlerin klinik aşamasında hatasız bir ölçüm yapılması gerekmektedir. Yapılan araştırmalar, implant konumlarının üç boyutlu olarak modele transferinde ölçüm hassasiyetini etkileyen birçok faktör olduğunu göstermektedir (21). Bu faktörler arasında, ölçüm tekniği, implant veya abutment seviyesinde ölçüm yapılması, ölçüm kopinglerinin ağız içinde splintlenmesi, splint materyali, ölçüm kopinginin modifikasyonu, implant sayısı ve açıları, ölçüm materyali ve implantın subgingival derinliği yer almaktadır.

3.2.1. Konvansiyonel Ölçü Teknikleri

İmplant konumlarının ana modele aktarılmasında kullanılan 2 temel ölçü tekniği mevcuttur (22).

3.2.1.1. *Direkt ölçü tekniği (Açıkkaşık / Pick-up tekniği)*

İlk ölçü tekniği, açık kaşık veya pick-up tekniği olarak da adlandırılan direkt ölçü tekniğidir. Bu teknikte, öncelikle kişiye özgü bir kaşık hazırlanarak ölçü alınır. Kaşıklar hazırlandıktan sonra ölçü başlıkları implantlara bağlanır ve karşılık gelen yerler kaşıklarda delinir. Ölçü başlıklarının önemli bir özelliği, gövdelerinde uzun bir vidaya sahip olmalarıdır. Ölçü kaşığına ölçü materyali yerleştirilir ve ağız içine yerleştirildikten sonra sertleşmesi beklenir. Sertleşme tamamlandıktan sonra, kaşık ağızda iken vidalar gevşetilir. Ölçü başlıkları, ölçü materyalinin içinde kalacak şekilde ölçü alma işlemi tamamlanır. Ölçü başlıklarına alçı analogları implant anahtarı ile bağlanır. Ölçü başlıkları kaşık içinden hiç çıkarılmadan alçı dökülerek ağız içinden direkt olarak bir model oluşturulmuş olunur (23-26).

Bu tekniğin avantajları arasında, ölçü başlıklarının ölçü ile birlikte ağızdan uzaklaştırılması sayesinde implant açılarında kaynaklanan hataların önlenmesi, ölçü materyalinin deformasyon riskinin azaltılması ve ölçü başlığının tekrar ölçü içine yerleştirilmesi işleminin ortadan kalkmasıyla hata payının en aza indirgenmesi yer almaktadır. Dezavantajları ise bu tekniğin hassas ve karmaşık olması, ayrıca ölçü başlığında oluşabilecek rotasyonel hareketlerin mevcut olabilmesidir (23,27).

3.2.1.2. *İndirekt ölçü tekniği (Kapalı Kaşık / Transfer Tekniği)*

İkinci ölçü tekniği olarak bilinir. Bu yöntemin diğer adı kapalı kaşık veya transfer tekniğidir. Bu teknikte, kişisel veya hazır bir kaşık kullanılarak implantlara bağlanan ölçü postu üzerinden ölçü alınır. Kaşık ağızdan çıkarılırken ölçü postları kaşıktan ayrılmaz, ağız içinde kalır. Sonrasında ölçü postları ağızdan çıkarılarak tek tek alçı analoglarına bağlanır. Analoglu ölçü postları ölçü materyali içindeki negatif boşluklara dikkatlice yerleştirilir (28,29).

İndirekt teknik özellikle interark mesafenin sınırlı olduğu, ağızın arka bölgelerinde bulunan implantlara erişimin zor olduğu durumlarda veya bulantı refleksinin yüksek olduğu vakalarda tercih edilir (27). Bu tekniğin avantajları arasında, ölçü başlıklarının implant analoglarına bağlanma aşamasında görsel rahatlık sağlaması, uygulama aşamasının daha hassas olması ve daha az çalışma zamanı gerektirmesi bulunmaktadır (22). Ancak, yapılan çalışmalar, ölçü başlığıyla birleştirilmiş olan analogun, ölçü materyali içinde ağızdaki konumuyla tam olarak eşleştirilemeyeceğini göstermiştir (30, 31).

Ayrıca, paralel olmayan implantların bulunduğu ve implant sayısının fazla olduğu vakalarda problemlerle karşılaşma olasılığı artmakta ve ölçü hassasiyeti azalmaktadır (32).

3.3. İmplant Üstü Ölçü Parçalarının Kullanımı

İmplant üstü restorasyonların ölçüleri iki farklı seviyede alınabilir. Bunlar implant seviyesi ve abutment seviyesidir. İmplant seviyesinde alınan ölçü tekniğinde, ölçü postları doğrudan implanta bağlandıktan sonra açık veya kapalı kaşık yöntemiyle ölçü alınabilir. İmplant seviyesinde alınan ölçülerin avantajları şunlardır: geçici restorasyonların daha kolay hazırlanabilmesi, daha iyi estetik sonuçlar elde edilebilmesi, abutment seçiminin laboratuvar da daha kolay yapılabilmesi ve eğer implantların konumu açılıysa, abutment seçiminde bu açıları dikkate alarak çözüm bulunabilmesi (33).

Diğer bir teknik olan abutment seviyesinde alınan ölçülerde, abutment klinikte ağız içinde uygun açılı, boyut ve çapa sahip olacak şekilde doğrudan implanta torklanarak bağlanır. Sonrasında plastik ölçü parçaları kullanılarak ölçü alınır. Bu ölçü tekniğinde, dokunma hassasiyetine dikkat edilmesi ve plastik parçanın abutment üzerinde doğru bir şekilde kilitlendiğinden emin olunması büyük önem taşır (28,29).

4. Ölçü Materyali

Ölçü materyali, kullanılan özelliklere bağlı olarak çeşitli özelliklere sahiptir. Bu materyallerin hidrofilik özellikte olması, yani alçıyla ıslanabilir olması, hassasiyet, netlik ve kolay hazırlanabilirlik gibi özelliklere sahip olması önem taşır. Ölçü materyalinin klinik hassasiyet sağlaması, yeterli yırtılma ve deformasyon direncine sahip olması, elastik özellikleri ve boyutsal stabilitesinin uygun olması gibi özellikler en önemlileridir (34).

Sabit protezler için ideal ölçü materyalleri elastomerik ölçü materyalleridir. Dental implant ölçülerinde önerilen materyaller arasında polieterler, polisülfidler, kondenzasyon silikonları (C tipi silikonlar), polivinilsiloksanlar (A tipi silikonlar) ve vinilsiloksan eterler bulunur (35). Özellikle implant sayısının çok olduğu veya implantın gereken konumdan sapma gösterdiği durumlarda, kullanılan ölçü materyali tedavinin başarısında önemli bir rol oynar (34).

5. Dijital Ölçü Tekniği

Bilgisayar destekli tasarım ve üretim teknolojisinin diş hekimliğinde hızla gelişmesi, bilgisayar destekli ölçü tekniklerinin de ilerlemesini sağlamıştır (36). Bu sistemlerin geliştirilmesinin temel amacı, kullanılan materyallerin

mekanik ve fonksiyonel dezavantajlarını ortadan kaldırmak, üretim hızını artırmak, maliyeti düşürmek ve standardizasyon sağlamaktır (37)

Dijital ölçü yöntemi, dijital olarak tasarlanmış bir protetik restorasyonun ilk aşamasını oluşturur (36). Dijital ölçü yöntemleri, konvansiyonel ölçü yöntemlerine kıyasla hastalar için daha kabul edilebilir bir yöntem olması, ölçü materyalinin distorsiyonunu ortadan kaldırması, üç boyutlu görüntüler oluşturması, daha kısa sürede tamamlanabilmesi ve daha ekonomik olması gibi avantajlara sahiptir (38). Ayrıca, osteointegrasyonun erken dönemlerinde dokulara temas olmadan ölçü alınabilmesi önemli bir avantaj olarak kabul edilir (39).

İmplant destekli protezlerin üretiminde dijital ölçü kullanımı, implant çevresindeki protetik boşluğun, restore edilecek arayüzün derinliğinin ve abutmentin tasarım ve çıkış profili konfigürasyonunun daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar. Dijital ölçülerle elde edilen taramalar, CAD/CAM teknolojisiyle birleştirilerek implant destekli protezler üretilebilir (40). Konvansiyonel ölçü yöntemlerinin zaman alıcı olması ve ölçü başlıklarının ölçü içine yerleştirilirken hata yapma olasılığı gibi olumsuz özellikleri ortadan kaldırmak için dijital ölçü yöntemleri geliştirilmiştir.

6. İmplant Sistemlerinde Kullanılan Parçalar

İmplant sistemlerinde kullanılan parçalar, implant üstü protezlerin türüne bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. İmplant gövdesine yerleştirilen çeşitli abutmentler veya ataşmanlar sayesinde kuronlar, köprüler, çeşitli altyapılar veya overdenture protezler hastalara uygulanabilmektedir.

İmplant üstü sabit protez yapımı ve hastalara uygulanmasında kullanılan bazı parçalar şunlardır:

6.1. İmplant Gövdesi

Cerrahi bir işlemle çene kemiği içine yerleştirilen ve implant olarak adlandırılan yapının kendisini oluşturan parçadır. Kemikle doğrudan temas ederek osseointegrasyon sürecini gerçekleştirir ve iyileşme başlığı, abutment ve ataşman gibi protetik yapıların takıldığı ana parçayı oluşturur. Günümüzde biyouyumluluğu kanıtlanmış çeşitli metallere, örneğin zirkonyumdan yapıldığı ve kemik retansiyonunu artırmak için dış yüzeyine çeşitli işlemler uygulandığı bilinmektedir.

6.2. İmplant Kapağı

Sert ve yumuşak dokunun implant içine doğru ilerlemesini engellemek amacıyla iki aşamalı cerrahi işlemler arasında takılan bir parçadır. İmplantın üzerine yerleştirilen kapak, implantın korunmasını sağlar ve iyileşme sürecini destekler.

İmplant sistemlerinde kullanılan diğer parçalar, protez çeşidine ve tedavi gereksinimlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu parçaların seçimi ve uygulanması, hastanın ihtiyaçlarına ve klinik durumuna göre belirlenir.

6.3. İyileşme Başlığı

İmplant sistemlerinde, cerrahi operasyonlardan sonra cerrahi implantların yerleştirilmesi veya osseointegrasyon sürecinin tamamlanması aşamasında, implant gövdesine yerleştirilen ve diş etinin daha uygun bir başlangıç profilinin oluşmasına katkıda bulunan bir parça olarak kullanılmaktadır. Bu parça, diş etinin daimî restorasyon öncesi şekillendirilmesi ve diş eti seviyesinden daha uzun süre beklerken gereken bir parçadır. Bu parça, estetik bir sonuç elde etmek ve diş etinin uygun bir görünüm kazanmasını sağlamak için oldukça önemlidir (41).

6.4. Abutment ve Abutment Vidası

Anahtar, implant veya analog gövdesi üzerindeki parçaları sıkmak veya gevşetmek için kullanılan metal bir araçtır. Bu parçalar arasında implant başlığı, iyileşme başlığı, abutment vidası, yer belirleyici, bilye ataşmanı, tarama gövdesi ve ölçü kopingi bulunur.

Raşet ise anahtarın oturduğu ve daha kontrollü bir şekilde vidalama işleminin gerçekleştirildiği bir parçadır. Raşet, torklu ve torksuz olmak üzere çeşitleri vardır. İmplant yapım aşamasında kemik içerisinde kontrollü ilerlemeyi sağlarken, daimî restorasyonun ağız içerisine torklanması için de kullanılmaktadır. Bu sayede güvenli ve doğru bir montaj işlemi gerçekleştirilir (42).

6.5. Abutment ve Abutment Vidası

Abutment, implant gövdesine bir abutment vidası aracılığıyla bağlanan transgingival bir bileşendir. Geçici ve kalıcı restorasyonların tasarlandığı ve tamamlandığı bir parçadır. Abutmentler, farklı diş eti yüksekliklerine ve farklı açılara sahip olabilir. Titanyum, zirkonya, polietetereterketon (PEEK), plastik gibi çeşitli malzemelerden üretilen abutmentler mevcuttur. Ayrıca,

altın gibi farklı malzemelerden yapılan dayanak türleri de mevcuttur (Hobo 1989, Nallaswamy 2017).

Abutmentlar, uygulanacak restorasyon türüne bağlı olarak temelde iki gruba ayrılır:

6.5.1. Geçici abutment

Geçici abutment, osseointegrasyon süreci sırasında veya sonrasında belirli bir süre için kullanılan geçici veya hareketli tam protezler için tasarlanmış bir abutment türüdür. Özellikle ön bölgedeki implantasyon aşamalarında ve diş eti çıkış profili oluşturma aşamalarında estetiğin önemli olduğu durumlarda tercih edilir.

6.5.2. Daimî abutment

Daimî restorasyonlarda kullanılan abutment tipidir. Kullanım amacına bağlı olarak farklı çeşitleri bulunmaktadır. Standart stok abutmentlar, multi-unit abutmentlar, ti-base abutmentlar, ataşman tipi abutmentlar (ball ataşman, locator, ERA vb.) ve kişiye özel olarak döküm veya dijital sistemlerle tasarlanıp üretilen abutmentlar gibi çeşitli seçenekler mevcuttur.

Klinik veya laboratuvar ortamında diş eti seviyesine ve genişliğine uygun olarak ayarlanabilen abutmentlara standart stok abutmentlar denir. Günümüzde birçok implant firması, estetik ve preparasyon sürecini hızlandırmak amacıyla doğal kuron şekline uygun abutmentlar üretmektedir. Bu abutmentlarda çeşitli açılmalık seçenekler bulunur ve hastanın durumuna göre farklı açılarda abutmentler kullanılabilir (43).

Dijital teknolojinin gelişmesiyle birlikte implant ve altyapı üretimiyle birlikte kişiye özel abutment üretimi de mümkün hale gelmiştir. Kişinin dijital ölçüleri alındıktan sonra sert doku özelliklerine ve yumuşaklığına göre abutmentler üretilebilir. Bu tür abutmentler arasında taranabilir abutmentler, taranmış ve preparasyona hazır abutmentler, robotik ve sanal destekli analog tasarımlar gibi seçenekler bulunmaktadır (43).

6.6. Ölçü Postları

Ölçü postları, implant gövdesinin çenedeki konumunu ve açısını ölçerek çalışma modeline aktaran parçalardır (44). Farklı implant ölçü teknikleri için farklı ölçü parçaları bulunmaktadır.

6.6.1. Direkt Ölçü Postları (Direkt Transfer Parçası):

Bu postlar üst çenedeki implant gövdesine vidalanır ve tek aşamalı ölçü tekniklerinde kullanılan açık kaşık ölçü postları olarak da bilinir. Ölçü kaşığında bu postlara karşılık gelen alanlar delinir ve postun vidalı kısmı kaşığın dışında tutulur. Ölçü materyali ağıza yerleştirildikten sonra vidalar gevşetilir ve bu transferler sabit kalır. Kaşık hastanın ağzından çıkarılırken ölçü parçaları kaşığın içinde kalır (44). Retansiyon alanlarını tutmak için genellikle kaşıklarda tutucu alanlar bulunur ve ağızdaki vida erişimini kolaylaştırmak için indirekt ölçü postlarından daha uzundurlar.

6.6.2. İndirekt Ölçü Postları (İndirekt Transfer Parçası):

Bu postlar, implantın açısını ve konumunu çalışma modele aktarmak için direkt ölçü postları gibi kullanılır, ancak kaşığın delinmesini gerektirmezler. Ölçü materyali sertleştikten sonra kaşık ağızdan çıkarılır, indirekt ölçü postlarının vidaları gevşetilir ve bunlar implant gövdesinden ayrılarak analogları takılır. Analoglu model ölçü içindeki yuvaya manuel olarak yerleştirilir (44).

6.7. Tarama Bayrağı (Scan Body):

Tarama bayrağı, implant firmalarının ürettiği implantlar için dijital kütüphane entegrasyonuna izin veren ve implantın 3D konfigürasyonunu dijital olarak ölçmeye yarayan ölçü parçalarıdır. Farklı tasarım ve çaplarda mevcuttur. Üst kısmındaki üçgen piramidal şekli sayesinde tarama cihazları implantın konumunu ve açısını kolaylıkla algılayabilir (45). Ağız içi taramalar için kullanılan çeşitleri olduğu gibi ti-base abutment üzerine oturtulan abutment seviyesi veya doğrudan implant gövdesine bağlanan implant seviyesi çeşitleri de bulunmaktadır.

Tarama bayrağı, 3D implant pozisyonlarını dijital implant kütüphanesiyle karşılaştırarak dijital ortama aktarmak için kullanılan ölçü parçalarıdır. Ağız içi taramalarında kullanılan ağız içi taramalı ölçü gövde tipleri ve masaüstü tarayıcılarıyla kullanılmak üzere tasarlanmış laboratuvar tipi ölçü gövde tipleri bulunmaktadır. Bu tarama parçaları kullanılarak dijital olarak ölçülen implant üzerinde tasarımlar yapılabilir. Bireysel abutmentlerin yanı sıra dijital üretim ve tasarım sistemlerinde kuronlar, köprüler, bar ataşmanları gibi protez parçaları da üretilebilir.

6.8. Ti-Base Seti:

Ti-Base seti, dijital iş akışlarında kullanılmak üzere tasarlanmış bir abutment, bir abutment vidası ve tarama postu parçalarından oluşur (45). Tarama postu, Ti-Base abutment üzerine yerleştirilerek taranabilir veya kalıcı

restorasyonlar için hibrit abutmentlerin üretiminde tek başına kullanılabilir. Bu set, rezin siman gibi çeşitli dental adezivlerle daimi restorasyonların simantasyonunu gerçekleştirerek vidalı protezlerin dijital sistemlerle üretilmesine olanak sağlar.

6.9. Analog:

Analoglar, implant üzerine protez yapılmasını, ölçü ve alçı modellerde implant gövdelerinin taklit edilmesini, ölçü postlarına ve çeşitli abutmentlere yerleştirilmesini ve üst çenedeki implantların konumunu çalışma modele aktarmayı sağlayan parçalardır (44).

7. Dijital İmplant Ölçümünü Etkileyen Faktörler

Dijital implant ölçümü, implant tedavisinin protetik aşamasının ilk adımını oluşturan bir dijital iş akışıdır. Geleneksel ölçüm tekniklerinden tamamen farklı prensiplere sahip olan bu teknik, ölçü malzemesi ve alçı kullanımından kaynaklanabilecek boyutsal değişiklikleri ortadan kaldırmak amacıyla tasarlanmıştır. Bununla birlikte, kullanılan teknolojik altyapı, farklı implant sistemleri ve insan faktörleri gibi çeşitli etkenler nedeniyle ağızdaki implant pozisyonlarının dijital olarak aktarılması sırasında boyutsal değişiklikler ortaya çıkabilmektedir.

Dijital ölçü tekniği, intraoral tarayıcının boyutu, ölçü alım aşamasındaki hızı, görüntünün netliği, kullanılan yazılım programı ve bu yazılımda görüntülerin dizilimi, birleştirilmesi ve artefaktları giderme yeteneği gibi faktörlerden etkilenir. Teknolojik altyapı kadar, kullanılan ölçü parçalarının ve bu parçaların implant firmasının dijital kütüphanesiyle uyumlu olması, tarama stratejisi, implantın konumu, vakaya ve doktora bağlı olarak birçok faktör de dijital ölçümün netliğini etkileyebilir (46).

7.1. Tarama Gövdesinin (Scan Body / Dijital Ölçü Postu) Dijital Ölçümüne Etkisi:

Tarama gövdesinin boyutu, doğru bir yüzey haritalama algoritmasıyla üretici tarafından oluşturulan dijital kütüphane arasında hassas bir uyum sağlamak için doğru şekilde taranması gerekmektedir (47). Dijital implant analogunun pozisyonu (hex pozisyonu, aç, mesafe) doğrudan dijital ölçü nokta kümeleri ve bu algoritma kullanılarak tasarım programında uygun şekilde tanımlanır. Bazı implant firmaları dijital kütüphanelerini belirli laboratuvarlarla paylaşırken, çoğu firma bunları internet sitelerinde ücretsiz olarak sunmaktadır (48). Bu nedenle, dijital iş akışıyla implant üstü restorasyon

yapılacaksa, bu kütüphanelerin bulunması veya mevcut bir laboratuvarla çalışılması gerekmektedir.

Straumann Group, 2004 yılında Robocast teknolojisini tanıttıktan sonra 2008 yılında dijital implant boyutunda kullanılmak üzere ilk tarama gövdesini üretmiştir (49). Başlangıçta, bu tarama gövdeleri tek bir ağız içi tarayıcı (iTero; Align Technologies, San Jose, California) ve tek tarama teknolojisi (paralel konfokal mikroskopisi) ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Ancak bu teknoloji yalnızca tek diş eksikliği restorasyonlarının üretiminde kullanılabilir. Şu anda, büyük implant üreticileri farklı ağız içi tarayıcılarla kullanılacak tarama gövdeleri üretmektedir. Bu gövdeler farklı malzemelerden yapılmış olup, boyut, şekil, yüzey konfigürasyonu, bağlantı tipleri (implant seviyesi, abutment seviyesi vb.), tarayıcı yazılımı ile uyumluluk ve fiyat gibi çeşitli özelliklere sahiptir (50).

Mat, opak ve pürüzsüz yüzeyler, ağız içi tarayıcılarla yapılan taramalarda parlak, yarı saydam ve pürüzlü yüzeylere göre büyük avantaj sağlar. Ayrıca, ağızda tükürük kontaminasyonu, sert ve yumuşak doku yüzeylerinin parlamasına ve ışığı yansıtmasına neden olabilir. Dijital ölçümler üzerinde yapılan çalışmalarda, derin, keskin, açılı, undercut ve kompleks yüzeyleri tararken daha az netlikle noktaların bulunduğu belirtilmiştir (51).

Tarayıcı gövdesinin yapıldığı malzeme, optimum yüzey özellikleri için çok önemlidir. Şu ana kadar, PEEK, titanyum alaşımları, alüminyum alaşımları ve çeşitli reçineler kullanılarak birçok türde tarayıcı gövdesi üretilmiştir. Bu malzemelerin üretim hassasiyetleri farklılık gösterir ve uyumluluğu etkileyebilir (48). Her implant firmasının ürettiği tarama gövdelerinin hassasiyeti 11 μm ile 39 μm arasında değişmektedir (52). Stimmelmayr ve ark., 2012 yılında yaptıkları in vitro çalışmada, tarama gövdelerinin implant analoguyla uyumluluğunun orijinal implant gövdelerinden daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, ağız içi tarama gövdeleri laboratuvar tarama gövdelerine göre daha kısa olduğu için ağıza kolayca yerleştirilebilirler ve az yer kaplarlar (46,52). Bu gibi durumlar, çeşitli ölçüm tekniklerinden sonra tasarım yazılımına yerleştirilen dijital implant analogunun doğruluğunu doğrudan etkiler (53).

Ölçü gövdelerinin yüzey özellikleri ve şekilleri, dijital ölçümlerin doğruluğunu ve hassasiyetini etkileyebilir düşüncesiyle ilgili literatürde yapılan çalışmalara rastlanmamıştır. Chia ve ark., 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada, ölçü gövdelerini tek parça olarak kullandıklarında, ölçü gövdelerinin yüzeyinde tek kullanım sonrası belirgin bir aşınma olduğunu belirtmişlerdir (54). Lin ve ark., iki parçalı bir tarama gövdesi kullandıkları çalışmalarda, bu

tür bir gövdenin implantın konumunda sapmalara neden olabileceğini göstermişlerdir. Birden fazla implantla aynı görünümdeki tarama gövdelerini tararken, bir ağız içi tarayıcının bu parçaları tanınması ve dental arkın doğru konumunda bir görüntü oluşturması oldukça zor olabilir. Özellikle fotoğraf kombinasyonu prensibiyle çalışan ağız içi tarayıcılar, taramaya devam etmek için bir referans noktasını kaybettiklerinde farklı tarama gövdelerini üst üste çakıştırabilirler (54).

Flügge ve ark., ölçü hassasiyetini azaltan faktörler arasında ölçü gövdesinin küçük ve kısa seçilmesini belirtmişlerdir (54). Ajioka ve ark. ise 5 mm ve 7 mm uzunluğundaki tarama gövdelerinin keskinlik açısından karşılaştırıldığında, gövdenin uzunluğu ne kadar uzunsa köşelerdeki boyut değişikliğinin o kadar büyük olduğunu bulmuşlardır (56).

7.2. Tarama Yapılan Alan

Çeyrek etkisi haricinde, taranan bölge ölçüm netliğini içerdiği geometrik verilere göre etkiler. Ön bölgede yüzey alanı daha az olan bir tarama, arkın daha distal bölgelerinde yapılan bir taramaya göre daha az veri sağlar ve bu da çeşitli boyutsal değişikliklere neden olabilir (57).

Ender ve arkadaşları, 2015 yılında yayınladıkları makalede, yaptıkları dijital ölçümlerde dişeti ve interproksimal bölgelerin daha fazla boyutsal değişiklik gösterdiğini belirtmişlerdir. Kameralı tarayıcı ucunun bu bölgelere yeterince nüfuz edemediği için uygun açıda görüntüleme yapamadığını ve daha az veri elde edilebileceğini bildirmişlerdir (58).

7.3. Taranan Mesafenin Uzunluğu

Taranan mesafenin uzunluğu ne kadar artarsa, nokta bulutları arasında yeterli bir referans noktası elde etmek o kadar zorlaşır. Bu durumda, tek tek görüntüleri düzgün bir şekilde birleştirmek mümkün olmaz ve ortaya çıkan görüntüde optik parazitler ve bozulmalar meydana gelir veya yazılım yüzey haritalama algoritması kullanılamaz. Bu nedenle, bazı taranan bölgeler kesilir (59). Bu sorunu gidermek için özellikle dişsiz hastalarda referans noktalarını artırmak için tarama gövdeleri birbirlerine splintlenebilir. Böylece tarama sistemi için referans olarak kullanılacak nokta bulutu kaynakları elde edilebilir (60).

7.4. Tarama Sırasında Alınan Görüntü Kalitesi

Tarama sırasında elde edilen görüntü kalitesi konusunda şu hususlar dikkate alınmalıdır. Ağız içi tarama sonrasında, elde edilen görüntüler tarama sistemlerinin yazılımları tarafından uygun şekilde düzenlenir. Ham veriler

düzenlenerek istenen görüntüler elde edilir ve 3 boyutlu model oluşturulur. Ancak bazı durumlarda, ağ oluşturma algoritmaları dijital görüntü üzerinde orijinal nesneden farklı yüzeyler oluşturabilir ve boyutsal değişikliklere neden olabilir (59).

Bu algoritmaların kullanım miktarını azaltmak için ağız içi tarayıcılar kalibrasyon testlerine tabi tutulmalıdır. Ayrıca, taramalar yüksek çözünürlük modunda gerçekleştirilerek taranan nesne üzerinde daha kaliteli veriler elde edilmelidir (51). Ancak yüksek çözünürlükte taramanın bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bu dezavantajlar arasında tarayıcı maliyetinin artması, tarama sürecinin uzaması ve sistem belleğinde daha fazla yer kaplaması gibi faktörler yer almaktadır (46).

7.5. Optik Gürültü (Optic Noise)

Optik gürültü, ağız içi tarayıcının yansıyan ışık görüntülerine maruz kalması sonucu elde edilen görüntüleri etkiler ve optik gürültü oluşmasına neden olur (61). Optik gürültüyü önlemek için, tarayıcının görüntüleme sırasında belirli şekilleri aramasına izin veren önceden ayarlanmış parametreleri kullanmak önemlidir (62). Ancak doğal dişlerin her biri farklı şekillere sahip olduğundan, diş vakalarında bu yöntem kullanılamamaktadır. Bununla birlikte, tarama gövdeleri birebir aynı şekillere sahip olduğundan, taranacak tarama gövdesinin yazılımda seçilmesi ve boyutlarının yazılıma önceden tanıtılmasıyla optik gürültü önlenilebilir (63).

Optik gürültünün en aza indirilebileceği bir başka yöntem ise yüksek çözünürlükte tarama yaparak yüzey konfigürasyon işlemlerinde meydana gelen boyutsal değişiklikleri önlemektir (63). Bu durumda, elde edilen 3 boyutlu taramada nokta bulutları yazılımda incelenerek optik gürültü tespit edilebilir ve taramanın tekrarlanması gerekebilir (61).

7.6. Artifaktlar

Artifaktlar, mikroskopik, radyolojik ve ultrasonografik incelemelerde insan eliyle oluşturulan yapay yapı veya görünümüdür. Ağız içi taramalarda, bu parazitlerin varlığı, komşu yapılar ve alttan kesilmiş bölgeler nedeniyle gölgelenme, ağız içinde yetersiz boşluk ve tükürük gibi faktörlerle ilişkilendirilerek dijital veri kalitesini düşürür ve 3B modellerde eksik veri veya yapaylık ortaya çıkarır (64).

Artifaktların, büyük boyutsal değişikliklere neden olduğu ve optik yansımalar sonucunda oluşabileceği düşünülmektedir (65). Ender ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada, Cerec Bluecam Software 4.0

kullanılarak elde edilen 3 boyutlu modellerde dişeti marjı bölgesinde düzensiz alanların meydana geldiği bildirilmiştir. Bu alanların, nirengi işlemi sırasında yayılan yüzey noktalarından kaynaklanan sanal parazitler olduğu belirtilmiştir (58).

7.7. Kullanıcı Deneyimi

Ağız içi tarayıcıların kullanımında, uygulayıcının geçmiş deneyimi ve tarama sistemi hakkındaki bilgisi, dijital ölçünün netliği açısından önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, farklı deneyime sahip kullanıcılar tarafından elde edilen ölçümler karşılaştırılmıştır. Gimenez ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada, farklı deneyimlere sahip kullanıcılar arasında dijital ölçülerde önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir (66). Ancak aynı araştırmacılar tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada, deneyimsiz bir kullanıcının deneyimli bir kullanıcıya kıyasla daha iyi sonuçlar elde ettiği ve çalışmanın sonunda ölçümlerde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (59).

Ayrıca, bilgisayar dünyasında büyümüş ve teknolojiye aşina olan genç hekimlerin, klinik uygulamalarında dijital iş akışına daha kolay adapte oldukları gözlemlenmiştir. Daha yaşlı ve klinik akışını belirli bir düzene oturtmuş hekimler, ağız içi tarayıcıları ve ilgili yazılımları kullanmayı daha karmaşık bulmaktadır (40, 67).

7.8. İmplant Pozisyonu

Temel olarak, dijital implant ölçümleri, implant açılarından veya ölçü içinde ölçü postunun hareketinden kaynaklanan materyal deformasyonu olmadığı için etkilenmemelidir. Ancak bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Bazı çalışmalar, açının ölçüyü etkilemediğini, bazıları ise 15°-30° üzerindeki açıların ölçüyü etkileyebileceğini göstermiştir (55,66).

İmplant derinliği arttıkça, ağız içi tarayıcı tarafından görüntülenebilecek tarama materyali boyutu azalacağı için ölçü netliğinin etkileenebileceği düşünülmüştür. Ancak farklı derinliklerde (2 mm- 4 mm vb.) implantlar kullanılarak yapılan dört ayrı çalışmada, dijital ölçü netlikleri değerlendirilmiş ve sonuçlar, implant derinliğinin netlik üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir (55,66).

7.9. Ağız İçi ve Hastaya Bağlı Faktörler

Bugüne kadar, dijital implant ölçüm doğruluğu ile ilgili çalışmalar genellikle in vitro olarak gerçekleştirilmiştir ve bu, klinik bilgi elde etmek için bu çalışmaların en büyük sınırlılığı olmuştur. Bununla birlikte, in vivo ortamda

tükürüğün, ağız açıklığının kısıtlılığının ve ölçüm sırasında hastanın yaptığı hareketlerin dijital ölçüleri etkileyebileceği düşünülmektedir (68).

Çene hareketleri nedeniyle mukozanın şeklindeki değişiklikler, ağız içi tarayıcının taramaya devam etmek için bir referans noktası bulmasını zorlaştırabilir (69).

Kaynaklar

1. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:178-81.
2. Jokstad A, Carr AB, Reisbick MH. What is implant restorative dentistry? *J Calif Dent Assoc.* 2003;31(8):609-17.
3. Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JY. Clinical complications in fixed prosthodontics. *J Prosthet Dent.* 2003;90(1):31-41.
4. Tallarico M, Canullo L, Pisano M, et al. Management of Biological Implant Complications: A Review of the Literature and Case Presentations. *Int J Dent.* 2018;2018:6842975.
5. Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry.* 4th edition. Mosby; 2018.
6. Shillingburg HT Jr, Hobo S, Whitsett LD, Jacobi R, Brackett SE. *Fundamentals of Fixed Prosthodontics.* 4th edition. Quintessence Publishing; 2012.
7. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19 Suppl:43-61.
8. Rosenstiel SF, Land ME, Fujimoto J. *Contemporary Fixed Prosthodontics.* 4th edition. Mosby; 2006.
9. Wismeijer D, Brånemark U. A review of the prosthetic phase in implant dentistry. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):211-227.
10. Wittneben JG, Millen C, Brånemark U. Clinical performance of screw- versus cement-retained fixed implant-supported reconstructions-a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29 Suppl:84-98.
11. Alshhrani MY, El-Fallal A, Ibrahim A, Feine JS, Awad MA. CAD/CAM Zirconia versus Porcelain-Fused-to-Metal Implant-Supported Fixed Dental Prostheses: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Prosthodont.* 2021;30(2):96-110.
12. Pjetursson BE, Valente NA, Stradling M, Zwahlen M, Liu S, Sailer I. A systematic review of the survival and complication rates of resin-bonded fixed dental prostheses after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 16:196-223.
13. Rinke S, Roediger M, Eickholz P. Technical and biological complications of single-molar implant restorations-long-term results of a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(6):653-660.
14. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, et al. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(2):119-130.

15. Güncü GN, Çakan DG, Özden FA, et al. A retrospective analysis of 110 zirconia-based single crowns performed in a private practice (mean follow-up period of 3.8 years). *J Adv Prosthodont.* 2016;8(2):118-124.
16. Çehreli MC, Karasoy D, Kökat AM. Implant position locator (IPL) system for improved positioning accuracy in oral implantology. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(6):790-795.
17. Wöhrle PS. Aesthetic contouring of implant restorations. *J Oral Implantol.* 2002;28(3):118-123.
18. Abduo J, Lyons K, Waddell N, Swain M. Fit of screw-retained fixed implant frameworks fabricated by different methods: a systematic review. *Int J Prosthodont.* 2014;27(4):360-372.
19. Paspapyridakos P, Chen CJ, Chuang SK, Weber HP, Gallucci GO. A systematic review of biologic and technical complications with fixed implant rehabilitations for edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27(1):102-110.
20. Cooper LE. Temporary restorations and provisionals: a review of the literature. *Int J Prosthodont.* 2001;14(2):143-153.
21. Wee, A. G., Aquilino, S. A., & Schneider, R. L. (1999). Strategies to achieve fit in implant prosthodontics: a review of the literature. *International Journal of Prosthodontics*, 12(2).
22. Rashidan, N., Alikhasi, M., Samadizadeh, S., Beyabanaki, E., & Kharazifard, M. J. (2012). Accuracy of implant impressions with different impression coping types and shapes. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(2), 218-225.
23. Humphries, R. M., Yaman, P., & Bloem, T. J. (1990). The accuracy of implant master casts constructed from transfer impressions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 5(4).
24. Spector, M. R., Donovan, T. E., & Nicholls, J. I. (1990). An evaluation of impression techniques for osseointegrated implants. *The Journal of prosthetic dentistry*, 63(4), 444-447.
25. Chee, W., & Jivraj, S. (2006). Screw versus cemented implant supported restorations. *British dental journal*, 201(8), 501-507.
26. Öngül, D., Gökçen-Röhlig, B., Şermet, B., & Keskin, H. (2012). A comparative analysis of the accuracy of different direct impression techniques for multiple implants. *Australian dental journal*, 57(2), 184-189.
27. Conrad, H. J., Seong, W. J., & Pesun, I. J. (2007). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 98(5), 389-404.
28. Lorenzoni, M., Pertl, C., Penkner, K., Polansky, R., Sedaj, B., & Wegscheider, W. A. (2000). Comparison of the transfer precision of three different im-

- pression materials in combination with transfer caps for the Frialit®□2 system. *Journal of oral rehabilitation*, 27(7), 629-638.
29. Sim, J. Y., Jang, Y., Kim, W. C., Kim, H. Y., Lee, D. H., & Kim, J. H. (2019). Comparing the accuracy (trueness and precision) of models of fixed dental prostheses fabricated by digital and conventional workflows. *Journal of prosthodontic research*, 63(1), 25-30.
 30. Liou, A. D., Nicholls, J. I., Yuodelis, R. A., & Brudvik, J. S. (1993). Accuracy of replacing three tapered transfer impression copings in two elastomeric impression materials. *International Journal of Prosthodontics*, 6(4).
 31. Daoudi, M., Setchell, D. J., & Searson, L. J. (2001). A laboratory investigation of the accuracy of two impression techniques for single-tooth implants. *International Journal of Prosthodontics*, 14(2).
 32. Feine, J. S., Carlsson, G. E., Awad, M. A., Chehade, A., Duncan, W. J., Gizani, S., ... & Wismeijer, D. (2002). The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. Montreal, Quebec, May 24-25, 2002. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 17(4), 601-602.
 33. Kupeyan, H. K., & Lang, B. R. (1995). The role of the implant impression in abutment selection: a technical note. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 10(4).
 34. Zaimoğlu, A., Can, G., Ersoy, E., & Aksu, L. (1993). Diş hekimliğinde maddeler bilgisi. *AÜ Basımevi, Ankara*, 515.
 35. Enkling, N., Bayer, S., Jöhren, P., & Mericske□Stern, R. (2012). Vinylsiloxanether: a new impression material. Clinical study of implant impressions with vinylsiloxanether versus polyether materials. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(1), 144-151.
 36. Lee, S. J., & Gallucci, G. O. (2013). Digital vs. conventional implant impressions: efficiency outcomes. *Clinical oral implants research*, 24(1), 111-115.
 37. Strub, J. R., Rekow, E. D., & Witkowski, S. (2006). Computer-aided design and fabrication of dental restorations: current systems and future possibilities. *The Journal of the American Dental Association*, 137(9), 1289-1296.
 38. Lin, W.-S., et al. (2013). "The use of a scannable impression coping and digital impression technique to fabricate a customized anatomic abutment and zirconia restoration in the esthetic zone." *The Journal of prosthetic dentistry* 109(3): 187-191.
 39. Christensen, G. J. (2008). "Will digital impressions eliminate the current problems with conventional impressions." *J Am Dent Assoc* 139(6): 761-763.

40. Lee, S. J., et al. (2013). "An evaluation of student and clinician perception of digital and conventional implant impressions." *The Journal of prosthetic dentistry* **110**(5): 420-423.
41. Hobo, S. (1989). *Osseointegration and occlusal rehabilitation*, Quintessence Publishing (IL).
42. Bilmenoğlu, Ç. (2018). "İmplantüstü sabit protezlerin yapımında dijital ölçü sistemlerinin karşılaştırılması.
43. Öztürk, B. (2015). Farklı implant-abutment bağlantı tasarımlarında oluşan streslerin ve hareket serbestliğinin; 3 boyutlu sonlu elemanlar stres analiz yöntemi ile incelenmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
44. Nallaswamy, D. (2017). *Textbook of prosthodontics*, JP Medical Ltd.
45. Sirona (2010). "Sirona Dental Systems GmbH TiBase Operating Instructions."
46. Ciocca, L., et al. (2018). "In vitro assessment of the accuracy of digital impressions prepared using a single system for full-arch restorations on implants." *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* **13**(7): 1097-1108.
47. Yamany, S. M. and A. A. Farag (2002). "Surface signatures: an orientation independent free-form surface representation scheme for the purpose of objects registration and matching." *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence* **24**(8): 1105-1120.
48. Mizumoto, R. M. and B. Yilmaz (2018). "Intraoral scan bodies in implant dentistry: A systematic review." *The Journal of prosthetic dentistry* **120**(3): 343-352.
49. Del Corso, M., et al. (2009). "Optical three-dimensional scanning acquisition of the position of osseointegrated implants: an in vitro study to determine method accuracy and operational feasibility." *Clinical implant dentistry and related research* **11**(3): 214-221.
50. Ramsey, C. D. and R. G. Ritter (2012). "Utilization of digital technologies for fabrication of definitive implant-supported restorations." *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* **24**(5): 299-308.
51. Gimenez-Gonzalez, B., et al. (2017). "An in vitro study of factors influencing the performance of digital intraoral impressions operating on active wavefront sampling technology with multiple implants in the edentulous maxilla." *Journal of Prosthodontics* **26**(8): 650-655.
52. Stimmelmayer, M., et al. (2012). "Digital evaluation of the reproducibility of implant scanbody fit—an in vitro study." *Clinical oral investigations* **16**(3): 851-856.

53. Mühlemann, S., et al. (2018). "Precision of digital implant models compared to conventional implant models for posterior single implant crowns: A within-subject comparison." *Clinical oral implants research* **29**(9): 931-936.
54. Chia, V. A., et al. (2017). "In Vitro Three-Dimensional Accuracy of Digital Implant Impressions: The Effect of Implant Angulation." *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **32**(2).
55. Fluegge, T., et al. (2017). "A novel method to evaluate precision of optical implant impressions with commercial scan bodies—An experimental approach." *Journal of Prosthodontics* **26**(1): 34-41.
56. Ajioka, H., et al. (2016). "Examination of the position accuracy of implant abutments reproduced by intra-oral optical impression." *PLoS One* **11**(10): e0164048.
57. Ender, A. and A. Mehl (2013). "Accuracy of complete-arch dental impressions: a new method of measuring trueness and precision." *The Journal of prosthetic dentistry* **109**(2): 121-128.
58. Ender, A., et al. (2016). "In vivo precision of conventional and digital methods for obtaining quadrant dental impressions." *Clinical oral investigations* **20**(7): 1495-1504.
59. Giménez, B., et al. (2015). "Accuracy of two digital implant impression systems based on confocal microscopy with variations in customized software and clinical parameters." *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **30**(1).
60. Lee, J.-H. (2017). "Improved digital impressions of edentulous areas." *Journal of Prosthetic Dentistry* **117**(3): 448-449.
61. Chan, D., et al. (2011). "The accuracy of optical scanning: influence of convergence and die preparation." *Operative dentistry* **36**(5): 486-491.
62. Ye, X., et al. (2008). "Reverse innovative design—an integrated product design methodology." *Computer-aided design* **40**(7): 812-827.
63. Pinto, J. M., et al. (2015). "Sensitivity analysis of geometric errors in additive manufacturing medical models." *Medical engineering & physics* **37**(3): 328-334.
64. Flügge, T. V., et al. (2013). "Precision of intraoral digital dental impressions with iTero and extraoral digitization with the iTero and a model scanner." *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* **144**(3): 471-478.
65. Patzelt, S., et al. (2014). "Accuracy of full-arch scans using intraoral scanners." *Clinical oral investigations* **18**(6): 1687-1694.
66. Giménez, B., et al. (2014). "Accuracy of a digital impression system based on parallel confocal laser technology for implants with consideration of op-

- erator experience and implant angulation and depth.” *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **29**(4).
67. Agnini, A., et al. (2015). *Digital dental revolution: The learning curve*, Quintessenza Edizioni.
 68. Imburgia, M., et al. (2017). “Accuracy of four intraoral scanners in oral implantology: a comparative in vitro study.” *BMC oral health* **17**(1): 92.
 69. Andriessen, F. S., et al. (2014). “Applicability and accuracy of an intraoral scanner for scanning multiple implants in edentulous mandibles: a pilot study.” *The Journal of prosthetic dentistry* **111**(3): 186-194.

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-III

International Studies in Health Sciences-III

Editörler:

Dr. Enes Karaman

Dr. Gülcan Yazıcı Özgün

Dr. Mehmet Emin Ayağ

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-640-8

9 789754 476408