

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-I

Editör: Dr. Enes Karaman

 ÖZGÜR
YAYINLARI

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-I

Editör

Dr. Enes Karaman



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.ozgur yayinlari.com

✉ info@ozgur yayinlari.com

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-I

International Research in Health Sciences-I

Editör: Dr. Enes Karaman

Language: 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): 978-975-447-593-7

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub90>

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., (2023). *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-I*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub90>. 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.ozgur yayinlari.com/>

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

İçindekiler

Bölüm 1

Vasküler Travmalar ve Cerrahisi	1
Erhan Renan Uçaroglu	

Bölüm 2

Endometrium Kanseri	19
Ertuğrul Şen	

Bölüm 3

Çenelerde Görülen Odontojenik Kistler ve Tedavi Yöntemleri	29
Muhammet Yasin Pektaş - Olgun Topal	

Bölüm 4

Eczacılık Uygulamalarında ve Eğitiminde Dijital Dönüşüm	49
Elif Ulutaş Deniz - Rumeysa Eren	

Bölüm 5

Laboratuvar Hayvanlarında İlaç Uygulama Yöntemleri	63
Mustafa Ermiş	

Bölüm 6

Türkiye’de Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler	77
Lale Duysak	

Bölüm 7

Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Kullanılan Bazı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri	89
İsmail Uysal - Bircan Yücekaya	

Bölüm 8

Preterm Eylemin Biyobelirteçleri	99
Özgür Şahin - Dilara Sarıkaya Kurt	

Bölüm 9

Yaşlı Bireylerde Çift Görevin Mobilizasyon Üzerindeki Etkileri	115
İsmail Uysal - Bircan Yücekaya	

Bölüm 10

Gıda Kaynaklı Bacillus cereus İntoksikasyonları	123
Aykut Arslan - H. Yeşim Can	

Vasküler Travmalar ve Cerrahisi

Erhan Renan Uçaroglu¹

Özet

Majör vasküler travma kan damarlarında (arterler ve venler) 4 mm'den büyük yaralanmalar olarak tanımlanmaktadır (1). Vasküler travma çeşitli nedenlerle oluşabilir: çatışma bölgelerinde penetran ve patlama yaralanması, terörist saldırılar, trafik kazaları ya da yüksekten düşmeye bağlı künt travmalar ve modern invaziv tıptan kaynaklanan iatrojenik travmalar. Bu yaralanmalar sıklıkla önemli kafa, yumuşak doku ve/veya iskelet yaralanmaları ile ilişkilidir. majör travmadan sonra masif kanama, önlenebilir ölümün önde gelen bir nedenidir. İatrojenik travma dahil olmak üzere künt ya da penetran travma hızlı kan kaybı veya katastrofik hipoperfüzyona bağlı son organ hasarına yol açabilir.

GİRİŞ

Majör vasküler travma kan damarlarında (arterler ve venler) 4 mm'den büyük yaralanmalar olarak tanımlanmaktadır (1). Vasküler travma çeşitli nedenlerle oluşabilir: çatışma bölgelerinde penetran ve patlama yaralanması, terörist saldırılar, trafik kazaları ya da yüksekten düşmeye bağlı künt travmalar ve modern invaziv tıptan kaynaklanan iatrojenik travmalar. Bu yaralanmalar sıklıkla önemli kafa, yumuşak doku ve/veya iskelet yaralanmaları ile ilişkilidir. majör travmadan sonra masif kanama, önlenebilir ölümün önde gelen bir nedenidir. İatrojenik travma dahil olmak üzere künt ya da penetran travma hızlı kan kaybı veya katastrofik hipoperfüzyona bağlı son organ hasarına yol açabilir.

Bugün travma ekipleri resüsitasyona başlanabilmesi ve şok, hipotermi ve koagülasyon ölümcül üçlüsünden kaçınılması bakımından kanama kontrolünün hızlıca yapılması gerektiğini kabul etmektedir. Başta hasar kontrol cerrahisi (DCS) olmak üzere modern travma protokolleri stabil olmayan hastalarda kanama kaybı kontrolünün acilen yapılmasını önceliklendirmektedir. Devam eden hemorajik kayıpların en aza indirilmesi ile resüsitasyonun optimizasyonu ve doku perfüzyonunun etkili bir şekilde restorasyonunu ko-

1 İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, erhan.renan@yandex.com, Orcid: 0000-0003-3655-1595



laylaştırılmaktadır. Damar hasarının kontrolünden kesin kontrolünden önce hipotansiyon teşvik edilmektedir.

Fizyolojik kolapsın yaklaşmakta olduğu stabil olmayan hastalar, etkili triaj ve DCS için hızlı izlem ile erkenden saptanmalıdır. Vasküler cerrahlar, çok sayıda kombine açık cerrahi ve endovasküler teknikle kanama kontrolü ve vasküler rekonstrüksiyon sunan travma ekibinin kilit üyeleri haline gelmiştir (2, 3, 4). Bu bölümde vasküler travmaların tarihçesi, sınıflandırılması, epidemiyolojisi, mekanizmaları, tanısı ve cerrahi tedavisine yönelik bilgiler güncel literatür eşliğinde ele alınmaktadır.

TARİHÇE

Damarlardan kanamalı travma antik çağlardan beri tedavi edilmektedir. Manuel kompresyon, koterizasyon ve proksimal/distal ligatürler gibi kanamanın kontrolünde modern çağda kullanılan pekçok teknik M.Ö. 1000 yılından önce tarif edilmiştir. Vasküler travmayı takiben hemorajinin kontrolü insanlarda taş devrinden beri endişe konusu olmuş ve kompresyon, sıcak demir, soğuk ve bandajlama gibi uygulamalar kanın dururulmasında kullanılmıştır (5). Ortaçağ boyunca koter, neredeyse yalnızca hemostazı sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Bir ordu cerrahı olan Jerome of Brunswick, ligatür kullanımını kanamayı durdurmanın en iyi yolu olarak tarif etmiştir. Hemos-tatin en erken versiyonu olan Ambrose Pare'nin "Bec de Corbin"i 1500'li yıllarda açıklanmıştır (6).

1759, 1762 ve 1882 yıllarındaki vasküler onarım olgu raporları haricinde zedelenen damarların klinik onarımındaki tüm ilerlemeler son 123 yılda yapılmıştır. Birinci Dünya Savaşı, Kore Savaşı ve Vietnam Savaşı'nda askeri cerrahlar tarafından operatif onarım tekniklerinde olağanüstü ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu şekilde, küçük ama sürekli keşiflerden ve savaş benzeri eylemlerin devamından, bilgide, homeostaz tekniklerinde ve damar onarımında büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960'lı yıllardan beri sivil penetran yaralanmalardan kaynaklanan sivil kentsel travma, sivil travma cerrahları tarafından kaydedilen ilerlemelerde önemli bir faktör olarak yer almıştır. Bu ilerlemeler şunları içermektedir (7):

- Eketremitelerden kanamanın kontrolü için turnikelerin dönüşü
- Kan ile resüsitasyon için gelişmiş teknikler
- Periferik vasküler yaralanmanın saptanması amacıyla fiziksel muayene ve arteriyel basınç indeksinin değerinin anlaşılması
- Dupleks ultrasonografi ve CT-arteriyografinin (CTA) kullanılması

- Büyük safenöz venin düzeltilmesi için gelişmiş teknikler
- Politetrafloroetilen greftlerin kullanılması
- Balon kateter tamponadı, geçici intraluminal şantın kullanılması ve extraanatomik bypass gibi inovatif yaklaşımlar
- Yaralı ekstremitelerde kompartıman sendromlarının daha erken fark edilmesi.

Tüm bu operatif ilerlemeler ve endovasküler tekniklerin kullanılmaya başlanmasına rağmen hastalar halen modern vasküler travma ekibini zorlayan kompleks vasküler lezyonlarla başvurablmektedir.

TRAVMA MEKANİZMALARI

Yaralanmanın mekanizmasının bilinmesi, patofizyolojik yanıtın öngörülmesinde yardımcı olabilir. Vasküler travmalarda yaralanma paternleri sıklıkla kompleks olmakla birlikte genel olarak 'künt', 'penetran' ve 'patlama' yaralanmaları olarak incelenebilir.

Künt yaralanma

Künt yaralanma genellikle trafik kazaları, düşme ya da darptan kaynaklanmakta olup, darbe kuvvetinin doğrudan aktarılmasının ve hızlı yavaşlamanın dolaylı deformasyon etkilerinin sonucu oluşmaktadır. Künt yaralanmada darbe kuvveti büyüklük (yani kinetik enerji ve uygulama alanı), süre ve uygulamanın yönünden dolayı değişmektedir. Majör iskelet travması sıklıkla spesifik vasküler yaralanma paternleri ile ilişkilidir:

- Sternal veya ilk kaburga kırıkları ile birlikte torasik aort ve büyük damar yaralanmaları
- Pelvik kırıklarla iliak damar yaralanmaları
- Dirsek ve diz dislokasyonuylar brakial ve popliteal arter yaralanmaları

Hızlı yavaşlama sırasında mediastinal yapıların deformasyonu, ligamentum arteriosum tarafından fiksasyonunda inen torasik aortanın transeksiyonuna veya yırtılmasına neden olabilir. Yüksekten düşme ya da trafik kazaları gibi yüksek enerjili yaralanmalar sıklıkla kafa, toraks, pelvik ve abdomende birden fazla yaşamı tehdit edici yaralanmaları içermekte olup, masif kan kaybı riski mevcuttur. Künt travma, belirgin kanama olmadan daha incelikli damar kontüzyonuna veya intimal bozulmaya neden olabilir ve gecikmiş damar oklüzyonunun riskine ve sonuçlarına karşı dikkatli olunmalıdır (8).

Penetran yaralanma

Penetran yaralanma, kullanılan nesnenin karakteristiklerine (şekil, kütle, hız ve kinetik enerji), etki noktasına ve bütüncü boyunca yörüngesine bağlıdır. Bıçaktan kaynaklanan bir kesici-delici alet yaralanması düşük hız ve düşük enerjili olarak düşünülür, ancak yörüngesinin kalbe ya da majör kan damarlarına rastlaması durumunda yaralanma ölümcül olabilir (9). Mermi gibi nesnelere kinetik enerji ($KE=1/2 \text{ kitle} \times \text{hız}^2$), hızın iki katına çıkmasıyla birlikte dört katına çıkar. Yüksek hızlı mermiler mermi yörüngesi boyunca doğrudan yaralanmalara yol açar ve aynı zamanda boyuna şok dalgaları ve enine kavitasyonel kayma dalgaları oluşturarak dolaylı enerjiyi çevredeki dokulara dağıtır. Bu kavitasyon etkisi beyin ya da solid organlar gibi inelastik dokularda yıkıcı olabilir (10). Kemiğe çarpan mermi parçaları, yıkıcı ikincil parçalar oluşturabilir. Başta arteriyel kanülasyondan kaynaklananlar olmak üzere iatrojenik penetran yaralanmalar kanama, psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül, diseksiyon veya trombotik oklüzyona neden olabilir (11).

Patlama yaralanmaları

Patlamalar, civil travmada nadir görülen benzersiz yaralanma paternlerine neden olur. Birincil aşırı basınç dalgasının neden olduğu patlama akciğeri, örneğin terör saldırılarının ardından yaşanan sık ölüm nedenlerinden biridir (12). Diğer patlama yaralanmaları “künt” veya “delici” olarak kabul edilebilir ve uçuşan enkaz, patlayıcı cihaz parçaları ve kişinin patlama rüzgarıyla fırlatılmasından kaynaklanan yaralanmaları içerir (13). Patlama kapalı bir alan içinde meydana geldiğinde yukarıda sayılanların tümü yanıklar, ezilme yaralanması, kafa yaralanması ve duman soluma ile birleşebilir.

SINIFLANDIRMA

Vasküler yaralanmanın genel sınıflandırması Şekil 1’de görülmektedir.

Şekil 1. Vasküler yaralanmaların genel sınıflandırılması



Spazm: Bir damara gelen travma lokalize vaskülatürün spazmına neden olup, distal kan akışının azalmasına ve distal olarak fonksiyone hasara yol açar (5).

Tromboz: Bir arterin intimasına gelen yaralanmayı takiben zaman içinde oluşan tromboz, damarın kısmen veya tamamen tıkanmasına yol açar ya da tersine çevrilebilir segmentak spazma maruz kalır (14).

Kontüzyon/İntimal Flep: Sarsıcı kuvvet veya ekstra esneme, damarın intimasında yırtılmaya neden olur. Beş mm'den küçük flepler kan akışını anlamlı derecede durdurmaz, ancak nidus veya tromboz haline gelir. Büyük flepler ise damarın lümenine çıkıntı yaparak kısmi oklüzyon ve distal iskemi semptomlarına neden olur (15).

Laserasyon/Transeksiyon: Laserasyon ve transeksiyon, en yaygın olarak künt travmadan ve ayrıca damarda düzensiz yırtıklara veya diğer doku yaralanmalarıyla ilişkili segmental kayba neden olan yüksek hızlı silahlardan kaynaklanır. Bu şekilde kesilen bir arter genellikle kan kaybını sınırlayacak şekilde daralır ve geri çekilir. Boyuna veya kötü şekilde yırtılmış bir damar kan kaybını sınırlayamaz ve daha fazla kan kaybına neden olur. Bu tür yaralanmalar olguların %80-85'ini oluşturur (16).

Arteriyovenöz (A-V) Fistül: Arter ve bitişik venin yaralanması, ikisi arasında düşük basınca (arterden vene) doğru yönlendirilen yüksek basınçlı akış ile bir bağlantının gelişmesine neden olarak yetersiz perfüzyon ve damarların distansiyonuna yol açabilir. Santral damarlardaki herhangi bir A-V fistülü konjestif kalp hastalığına neden olur ve prezentasyonu genellikle geç olur (17).

Anevrizma ve Psödoanevrizma: Gerçek bir anevrizma damar duvarının tüm tabakalarını (intima, medya ve adventisya) içerir ve nadiren travmadan kaynaklanır. Daha yaygın olarak travmayı takiben psödoanevrizma oluşur (18).

EPİDEMİYOLOJİ

Travma 44 yaşından küçük bireylerde ölümün önde gelen nedenlerinden biri olup, akut ve uzun vadeli bakım için topluma büyük bir yük getirmektedir. Vasküler travma, dünya genelinde acil servislere başvuran tüm travmalı hastaların %3'ünü oluşturmaktadır. Vasküler travmalar nispeten az sayıda olup, tüm hastaların %0.67'sine karşılık gelmektedir (19). Dünya çapında sivillerde yıllık vasküler travma olguları 0.9-2.3/100,000 olarak tahmin edilmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'da vasküler travmalara bağlı mortalite oranı sırasıyla %20 ve %26'dır (21). Bununla birlikte

raporlama sistemi eksikliği nedeniyle pekçok ülkede vasküler travmaların insidansı tam olarak bilinmemektedir.

Travma mekanizması ile ilişkili olarak üç türde vasküler travma mevcuttur: penetran, kapalı ve iatrojenik. Birleşik Krallıkta bir travma hastanesinde yapılan bir çalışmada penetran travmanın %56 ile en yaygın mekanizma olduğu saptanmış olup, bu oran diğer çalışmalarla da tutarlıdır (21, 22, 23). Bu travma türü daha ciddi vasküler yaralanmaya yol açmakta olup, daha yüksek bir mortalite oranına (%26 vs %10), daha yüksek bir uzuv amputasyonu oranına (%12) ve daha uzun hastanede kalış süresine neden olmaktadır (23).

Vasküler travma son derece morbid olup, belirli koşullar altında hızlı kan kaybına neden olabilir. Ekstremitelerde damarları vasküler yaralanmaların %70-90'ini oluştururken, vasküler travmaların %10-15'i servikal bölgede ve %5-10'u torsoda oluşmaktadır (24, 25, 26). Yapılan çalışmalarda üst ekstremitelerdeki arteriyel yaralanmalarda en yaygın yaralanma brakial arterde saptanmış olup (%40), bunu aksiller arter (%30), ulnar ve radyal arterler (%25) izlemiştir (27). Alt ekstremitelerde ise en çok derin femoral arter yaralanmakta olup (37.2%), bunu popliteal arter (30.7%), krural arter (%11) ve femoral arter (%8.7) izlemiştir (28).

PATOFİZYOLOJİ

Major vasküler travmada yaşam, üç yolla tehdit edilir:

- Hemoraji
- İskemi
- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)

HEMORAJİ

İlk 48 saat içinde travmadan ölümlerin yarısı kanamaya bağlanmaktadır. Hemoraji görünür kanama ile açık veya bir vücut kavitesibe veya boşluğuna içten açık şekilde gizli olabilir. Masif kanama (hemoraji) geniş bir şekilde 24 saatte kan hacmi kaybı, 3 saat içinde kanın yarısının kaybı veya 150 mL/dak'yı geçen kan kaybı olarak tanımlanmaktadır (29). Klinik belirtilerde önemli derecede değişkenlik olmakla birlikte <90 mmHg'lik sistolik kan basıncı ve >100 bpm'lik kalp atış hızı pragmatik olarak kanamaya işaret eder.

Kan kaybının tehlikeleri 'letal üçlü' olarak bilinen koagülopati, hipotermi ve asidoz ile birleşebilir. Doku hasarı ile başlayan travma ile ilişkili koagülopati, genellikle transfüzyonun dilüsyonel etkileri ile şiddetlenir ve hipotermi ve asidoz ile birleşir. Koagülopati, kanama ile başvuran travma hastalarının üçte birinde, masif kanama ile başvuranların ise tümünde görülür. Travmatik

koagülopati varlığı SIRS, çoklu organ yetmezliği ve ölümleri önemli derecede artırır (30).

İSKEMİ

İskemi, bir organa ya da vücudun bir kısmına yetersiz kan temini olarak tanımlanabilir. Direkt arteriyel yaralanma ve oklüzyon oksijenli kan teminini bozacaktır. Beyin veya kalp gibi yüksek metabolik hıza sahip yaşamsal organlar, “beyin felci” veya “kalp krizi” nedeniyle dakikalar içinde hasar görür. Uzunlar gibi dinlenmede daha düşük metabolik talepleri bulunan önemli vücut kısımları ise kalıcı yaralanma ve fonksiyon kaybından birkaç saat öncesine kadar sağ kalabilir. İskemi ayrıca kardiyojenik şok (myokardiyal depresyonda pompa başarısızlığı) ya da hipovolamik şok (kan kaybı) gibi düşük akışlı durumlardan da kaynaklanabilir. Kan hacminin %30’dan fazlasının kaybına bağlı hemorajik şok, kan basıncının düşmesine ve doku perfüzyonunun bozulmasına, ardından organ disfonksiyonuna veya yetmezliğine yol açar (31).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

Masif hemorajide SIRS’ı provoke etmek üzere lokal doku zedelenmesi potansiyeli mevcuttur. Lokal doku yaralanması ve hücrel bütünlüğün bozulması, pro-inflamatuvar araçların dolaşımını sağlar. Global doku hipoksisi ile şok lokal doku hasarını sistemik bir sürece dönüştürebilir. Hücrel kan bileşenleri ve vasküler endotelyum arasındaki etkileşim, kontrol edemez ise konak için zararlı olan SIRS haline gelen proinflatuar aracı salınımının bir amplifikasyon kaskadını ve immün hücre aktivasyonunu başlatır. Travmayı takiben sitokin ve inflamatuvar araçların serum konsantrasyonları artar. SIRS kontrol edilmediğinde multi-organ disfonksiyon sendromuna (MODS) ve ölüme yol açar (32).

TANI

Vasküler lezyonların tanısı ayrıntılı bir fiziksel muayene ile konulur. Sert işaretlerin bulunması yüksek bir vasküler travma şüphesi ile ilişkili olup (%100), yabış negatif oranı %0.7’dir; bu belirtiler cerrahi eksplorasyon için endikedir (33, 34). Yumuşak işaretler klinisyeni vasküler yaralanmaya yönlendirir, ancak acil cerrahi eksplorasyon için endike değildir; bu hastalar tamamlayıcı tetkiklerden geçer; bu işaretlerin varlığı yaklaşık olarak %63’lük bir vaküler yaralanma insidansı ile ilişkilidir (27, 35). Yumuşak belirtiler hastaneye yatış ve 24-48 saat gözetim için endikedir ve acil olarak explore edilmemelidir, çünkü yaralanma ihtimali düşüktür (36).

Ayak bileği-kol indeksinin penetran kaynaklı vasküler lezyonları saptamadaki duyarlılığı %100 olup, bazı serilerde kapalı travmada lezyonların saptanmasında kullanılmıştır. Ayak bileği-kol indeksi kolayca erişilebilir olup, vasküler travma tanısında iyi sonuçlar vermektedir (37). Pulse oksimetre durumunda vasküler injuri şüphesi söz konusudur, ancak bu vasküler travmasını ne doğrulayabilir ne de dışlayabilir (38).

Eko-Doppler son derece bağımlı bir testtir, ancak kesinlik arz etmez. Bir Doppler sinyalinin varlığı yanlış güvenlik dugusuna neden olur ve yaralanma yokluğunu doğrulamaz. Buna karşılık palpabl, fakat azalan nabız varlığında Doppler olası bir tanıya rehberlik yapabilir, ancak yaralanma yokluğunu belgeleyemez (39).

Renkli akışlı Doppler ultrasonunda sesler sayısallaştırılmış görsel işaretlere dönüştürülür. Transdusere doru akış kırmızı, transduserden uzaklaşan akış ise mavi görünür. Akış sayısal formatta olduğu için ölçülebilir.

Dubleks ekonun sınırlılığı operatöre bağlı olmasıdır. B-modu pulse dalgalarıyla Doppler eko ike birleşerek yırtıklar, tromboz, psödoanevrizmalar ve arteriyovenöz fistüllerin saptanmasına olanak sağlar. Sensitivite ve spesifitesi yüksek olup, bu nedenle eğitimli personel için bir tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir (36, 40).

Anjiyografi vasküler travma yaralanmalarının tanısında altın standard olarak devam etmekte olup, kesin bir sonuca ulaşılan kadar endovasküler veya geçici kontrol tedavisi yapılmasına olanak sağlar (41).

Manyetik rezonans anjiyografinin (MRA) bir dizi özelliği bu yöntemi vasküler riskin değerlendirilmesi için uygun kılmaktadır. MRA'nın başlıca avantajı geniş bir vasküler bölgeyi kapsaması ve non-invaziv olarak üç boyutlu ortamda bilgi sağlamasıdır. Elde edilen 3D setler ildili damarların çeşitli formatlarda görünmesine olanak sağlar ve dilimler, herhangi bir projeksiyon formatında yönlendirilebilir. MRA başlıca vasküler lümenin görüntülenmesinde kullanılmıştır, ancak MRA'nın damar cidarını görüntüleyerek hastalık sürecini betimlemesine olan ilgi de artmıştır (42).

Intra-arterial dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) yeni sistemle mükemmel görüntüler iletebilmektedir. Daha az kontrast maddesi alımı ile çok hızlı çerçeve oranları gibi avantajları olmakla birlikte nispeten küçük alan alt ekstremitelerde DSA'nın rolünü kısıtlamaktadır (43).

HASAR KONTROL CERRAHİSİ

Bilinen yaralanma paterni, mevcut fizyoloji ve başlangıç resüsitasyonuna yanıtı dayalı olarak kan kaybının kapsamı erkenden tahmin edilmelidir. Kan kaybı açık olabilir, ancak dengesiz fizyoloji varlığında veya ilk resüsitasyona yanıt vermeme durumunda abdominal ve göğüs kavitelerinde ya da pelvisten veya uzun kemiklerden gizli kan kaybı araştırılmalıdır. Majör vasküler travma bulunan stabil olmayan hastalarda acil cerrahi ve endovasküler kanama kontrolü yapılması önceliklidir. Sivil pratikte, vasküler yaralanmalar genellikle tek bir anatomik bölgeye izoledir ve hemoraji kontrolü ile perfüzyonun restorasyonu öncelikli iken, bu yaralanmalar sıklıkla yaşamı tehdit edici olmayıp, öncelik fonksiyonun en iyi şekilde normale döndürülmesidir.

Acil kanama kontrolü

Vasküler travma bulunan hemodinamik olarak stabil olmayan hastada kanamanın erken kontrolü zorunludur. Özellikle künt travmada vasküler yaralanmalar vücut kaviteleri gibi anatomik olarak kısıtlı alanlarda ise endovasküler seçenekler düşünölmelidir. Dış kanama durumunda geçici kontrol bası (direkt veya dolaylı), kompresif badajlama, hemostatik pansuman ve turnikelerle sağlanabilir. Spesifik hemostatların topikal ajanlar veya emprenye pansumanlar olarak uygulanmasının üstünlüğünü öne süren hiçbir inandırıcı kanıt ortaya çıkmamıştır. Dış kanamanın kapsamına ve bölgesine bağlı olarak iskemi süresi ve kan kaybının ilerlemesine karşı dikkatli olunurken, kanamanın erken kesin kontrolünü elde etmek için kademeli artış politikası benimsenmelidir. Bir vücut kavitesindeki aktif iç kanama dış basınçla kontrol edilemez ve endovasküler ya da cerrahi yaklaşımlarla kontrol edilmelidir. Son zamanlarda her ikisinin birlikte kullanılmasında artış söz konusudur (44).

UZUV TURNİKESİ

Bir ektremite yarısından majör kanama halinde geçici kontrol, kanama noktasının proksimalinde turnike uygulaması ile sağlanabilir. Turnike uygulamasının kan kaybını azalttığına ve majör uzuv travmalarında sonuçları iyileştirdiğine dair askeri deneyimlerden elde edilen önemli kanıtlar vardır (45). Uzun uygulama (2 saatten fazla) doku ve sinirlere sekonder basınç ve iskemi riskine yol açar, ancak bu durum hızlı triaj ve kesin cerrahi kontrol ile önlenabilir. Ekstremitte kanamasında (kasık veya aksilla) arteriyel iç akışın proksimal 'basınç noktası' ile kontrolünün bir etkisi bulunmaktadır, ancak bu diğer kontrol ataştırılırken geçici bir önlemdir.

VASKÜLER TRAVMANIN CERRAHİ TEDAVİSİ

Genel olarak cerrahi yaklaşımında toraks, abdomen ve ekstremitelerde uygulanan standart ekpozür ilkeleri takip edilir ve cerrahi yaklaşım, şüpheli yaralanma bölgesi tarafından dikte edilir (46).

Güvenli proksimal vasküler kontrol ihtiyacı ve çok yönlülük insizyon seçimini etkiler. Boyunda oblik antero-lateral bir insizyon, proksimal olarak sternotomiye uzatılabilir (7). Toraksta, kalp ve proksimal büyük damarlar için bir sternotomi ve torasik aorta için bir sol lateral torakotomi, ‘istiridye kabuğu’ bir torakotomi için sternum boyunca uzatılabilir. Abdomende, uzantılı dikey bir orta hat insizyon sternum veya lateral torakstan gerektiği gibi kullanılır (47). Ekstremitelerde: üst ekstremitede - gerektiğinde proksimalle infra- veya supra-klaviküler yaklaşımlara uzanan antero-medial insizyon; alt ekstremitede - proksimal olarak ön kasığa ve supra-inguinal veya abdomen orta hattına uzanan medial insizyon. Tablo 1’de yaralanma bölgesine göre cerrahi yaklaşımlar sıralanmaktadır (2).

Tablo 1. Yaralanma bölgesine göre cerrahi yaklaşımlar

Bölge	Açık Cerrahi
Beyin	Karotid arter onarımı (ven veya sentetik)
	Vertebral arter ligasyonu
	Jugülar ven lateral sütür veya ligasyonu
Üst uzuv	Aksiller arter onarımı (ven)
	Brakial arter onarımı (ven)
	Radyal veya ulnar arter ligasyonu
Kardiyovasküler	Torasik aort onarımı (sentetik)
	Büyük damar onarımı (sentetik)
	Büyük ven lateral sütür veya ligasyonu
Gastrointestinal	Abdominal aort onarımı (sentetik)
	Viseral arter onarımı (sentetik)
	Viseral arter ligasyonu

Bölge	Açık Cerrahi
Pelvis	Pelvik kemik eksternal fiksasyonu
	Ana iliak arter onarımı (sentetik)
	İnternal iliak arter ligasyonu
Alt uzuv	Femoral arter onarımı veya bypass (ven)
	Popliteal arter onarımı veya bypass (ven)
	Tibial arter ligasyonu

VASKÜLER ONARIMIN İLKELERİ

Vasküler travmanın başarılı bir şekilde yönetimi için operatif stratejinin düşünülmesi oldukça önemlidir. Hastayı ameliyat için konumlandırırken, olası yolaklar da dahil olmak üzere yaralanmanın tamamı steril olarak hazırlanmalıdır. Distal perfüzyonun değerlendirilmesine izin vermek için distal ekstremiteler şeffaf bir şekilde örtülmelidir. Damar kanalı almak için alternatif uzuvlar gerekebilir. Tanısal ve terapötik müdahaleler için ameliyat masası anjiyografi kullanımına uygun olmalıdır (48). Vasküler yaralanmalar basit onarım (lateral onarım ve ligasyon) veya karmaşık onarım (yama anjiyoplasti, uçtan-uca anastomoz, interpozisyon greftleme veya ekstra-anatomik baypas) ile tedavi edilebilir. Genel olarak, hızlı ve basit bir onarım, özellikle çoklu travmalı stabil olmayan hastalarda, uzun karmaşık bir onarıma tercih edilir. Hastaların tümünde dikkat edilecek hususlar şunlardır:

- Damardaki intimal yaralanmanın kapsamı, damar laserasyonunun çok ötesine uzanabilir ve araştırılmalıdır.
- Giriş ve çıkış damarları, balon embolektomi kateterinin dikkatli bir şekilde geçirilmesiyle ve ardından heparinize salin ile yıkanarak temizlenmelidir.
- Kondüit seçimi, otolog veni (esas olarak uzun safen ven, bazen yüzeysel femoral ven) veya sentetik tüp grefti (Dacron veya PTFE) içerir.
- Spiral veya panelli greft tekniği kullanılarak kompozit ven greftleri ile karmaşık rekonstrüksiyonlar, ameliyat süresini önemli ölçüde artırır ve yalnızca tek bir vasküler bölgede yaralanması olan stabil hastalarda düşünülmelidir.

Çoğu büyük damar için sentetik greftler tercih edilebilir, ancak ven greftlerinin üstün olduğu distal ekstremitelere kötü performans gösterir (49). Bağırsak sızıntısı olan büyük ölçüde kontamine yaralarda, herhangi bir anastomoz sepsis riski altında olacaktır ve bunu müteakip katastrofik başarısızlıkla sonuçlanabilir, damar ligasyonu ve ekstra-anatomik bypass düşünülmelidir. Güvenli olduğu durumlarda, arterler basit bir şekilde bağlanabilir (yani ulnar arter, profunda arter dalı veya tek diz altı arteri) (50). Kollateral drenaj normalde ligasyona izin vermek için yeterli olduğundan, venler nadiren yeniden yapılandırılır.

İntravasküler şantlar

Geçici intraluminal vasküler şantlar kanamayı kontrol ederek oksijenli kan akışını normale döndürür ve kompleks yaralanmalarda multidisipliner bir yaklaşıma olanak sağlar (51). Ticari şantlar mevcuttur, ancak steril heparinize polietilen tüp veya göğüs tüpleri bile karşılaşılan çoğu damar boyutu için yeterli olacaktır (52). Arteriyel akışın restorasyonu doku hipoksisini durdurur ve daha fazla iskemik hasarı önlerken, venöz çıkışın restorasyonu kapiler yatak basıncını azaltır ve hücrel metabolitlerin kontrollü salınımına izin verir. Bu, debridman, ortopedik manipülasyon ve fiksasyon dahil olmak üzere bu karmaşık çoklu sistem yaralanmalarına multidisipliner bir yaklaşım için zaman sağlar. Doku hipoksisinin durdurulması ve iskemik hasarın azaltılması, 3 saat içinde akış restorasyonu ile optimize edilir. Şantlar 'hasar kontrol' ameliyatının bir parçası olarak da kullanılabilir. Akış geri yükledikten ve şant güvenli bir şekilde sabitlendikten sonra, hipotermi, asidoz ve koagülopatinin tedavisine izin vermek için kesin onarım 24-48 saat geciktirilebilir (53).

Fasiotomiler

Kompartman sendromu, iskemi-reperfüzyon hasarının bir sonucu olarak, uzuvların sınırlı osseo-fasyal kompartmanları ile sınırlı kas gruplarının şişmesine neden olarak ortaya çıkar. Ortaya çıkan ikincil basınca bağlı kas ve sinir iskemisi, fonksiyon kaybına veya miyonekrozun ilerlemesine neden olabilir. Reperfüzyonda toksik ürünler, miyogloblin kaynaklı akut böbrek hasarı veya SIRS gibi uzak etkilere neden olabilir. Fasiotomiler kompartman sendromunu önleyebilir ve majör ilişkili yaralanmalar (yani kemik, yumuşak doku), ezilme yaralanmaları, ilişkili venöz yaralanma varsa veya iskemi uzarsa (6 saatten fazla) düşünülmelidir (54). Kutanöz kusurlar, şişlik düzeldiğinde, gecikmiş primer sütür, split-deri greftleme veya sekonder iyileşme ile kapatılır.

Kompartıman basınçları yararlı olabilir, ancak tek bir normal basınç yanlış bir şekilde güven verici olabilir. Normal kompartıman basınçları 0 ila 8 mmHg'dir ve 20 mmHg'nin üzerindeyse yükselmiş kabul edilir. Distal nabzın varlığının erken kompartman sendromunu dışlamadığına dikkat etmek önemlidir.

SONUÇ

Vasküler travma yaygın olup, yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Şok ve koagülopati ile ilişkili masif hemoraji, klinisyeni cerrahi bakımda bir hasar kontrollü cerrahi yaklaşımı benimsemeye sevk etmelidir. Hedefe yönelik hemostatik resüsitasyon, hayati organ fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur ve kanamanın cerrahi kontrolüne hızlı bir geçiş sağlar. Stabilitate sağlandıktan sonra, kesin cerrahi ile fonksiyonel sonuç eski haline getirilmeye çalışılır.

KAYNAKÇA

- Cronenwett J, Wayne JK, eds. Rutherford's vascular surgery. 8th ed. Toronto: Elsevier; 2014.
- Harkin D. Vascular trauma. *Surgery* June 2015; 33.
- Harkin D, Dunlop D. Vascular trauma. *Surgery* April 2018; 36.
- Harkin DW. Damage control surgery for vascular trauma. In: *Book: oxford text-book of vascular surgery*, August 2016.
- Wani ML, Ahangar AG, Ganie FA, Wani SN, Wani NU. Vascular injuries: trends in management. *Trauma Mon.* 2012;17(2):266-269.
- Paré A. The apologie and treatise of Ambroise Paré: containing the voyages made into divers places with many of his writings upon surgery. Chicago: The University Of Chicago Press; 1952.
- Feliciano, David V. MD, FACS*. Vascular Trauma Revisited. *Journal of the American College of Surgeons* 226(1):p 1-13, January 2018.
- Marro A, Chan V, Haas B, Ditkofsky N. Blunt chest trauma: classification and management. *Emerg Radiol.* 2019;26(5):557-566.
- Kuhajda I, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, et al. Penetrating trauma. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 4):S461-S465.
- Yoon J, Gebran S, Elegbede A, et al. Blunt Cerebrovascular Injury-Like Injury Observed in Patients With Craniofacial Self-Inflicted Gunshot Wounds. *J Craniofac Surg.* 2022;33(4):1046-1050.
- Ge BH, Copelan A, Scola D, Watts MM. Iatrogenic percutaneous vascular injuries: clinical presentation, imaging, and management. *Semin Intervent Radiol.* 2015;32(2):108-122.
- Kirkman E, Watts S, Cooper G. Blast injury research models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1562):144-159.
- Jorolemon MR, Lopez RA, Krywko DM. Blast Injuries. [Updated 2022 Jul 18]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Huber GH, Manna B. Vascular Extremity Trauma. [Updated 2022 Sep 12]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Carr JA. Blunt traumatic infrarenal aortic intimal flap progressing to pseudoaneurysm over 3 months. *J Surg Case Rep.* 2016;2016(6):rjw099.
- Ahanger AG, Wani ML, Lone RA, Singh S, Hussain Z, Mir IA, et al. Missile vascular injuries: 19-year experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(2):135-8
- Jayroe H, Foley K. Arteriovenous Fistula. [Updated 2022 Nov 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

- Yetkin U, Gurbuz A. Post-traumatic pseudoaneurysm of the brachial artery and its surgical treatment. *Tex Heart Inst J.* 2003;30(4):293-297.
- De Greiff M, Díaz J, García J. Balance de la seguridad en Bogotá, primer semestre de 2014. *Observatorio de Seguridad en Bogotá.* 2014; 48: 7.
- Fingerhut A, Leppäniemi AK, Androulakis GA, Archodovassilis F, Bouillon B, Cavina E, et al. The European experience with vascular injuries. *Surg Clin North Am.* 2002; 82: 175-188.
- Sugrue M, Caldwell EM, Damours SK, Crozier JA, Deane SA. Vascular injury in Australia. *Surg Clin North Am.* 2002; 82: 211-219.
- Perkins ZB, De'Ath HD, Aylwin C, Brohi K, Walsh M, Tai NR. Epidemiology and outcome of vascular trauma at a British Major Trauma Centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 44: 203-209.
- Bains SK, Vlachou PA, Rayt HS, Dennis M, Markose G, Naylor AR. An observational cohort study of the management and outcomes of vascular trauma. *Surgeon.* 2009; 7: 332-335.
- White JM, Stannard A, Burkhard GE, Eastridge BJ, Blackburne LH, Rasmussen TE. The epidemiology of vascular injury in the wars in Iraq and Afghanistan. *Ann Surg* 2011;253:1184-9.
- Clouse WD, Rasmussen TE, Peck MA, Eliason JL, Cox MW, Bowser AN, Jenkins DH, Smith DL, Rich NM. Current in theater management of wartime vascular injury: a report from Operation Iraqi Freedom. *J Am Coll Surg.* 2007; 204(4):625-632.
- Rasmussen TE, Clouse WD, Jenkins DH, Peck MA, Eliason JL, Smith DL. Echelons of care and the management of wartime vascular injury: A report from the 332nd EMDG/ Air Force Theater Hospital Balad Air Base Iraq. *Persp Vasc Endovasc Surg.* 2006;18(2):91-99.
- Salas D. Vascular trauma, a vascular surgeon's perspective. *Rev Med Clin Condes.* 2011; 22: 686-696.
- Morales-Uribe C, Sanabria-Quiroga A, Sierra-Jones J. Vascular trauma in Colombia: experience of a level I trauma center in Medellin. *Surg Clin North Am.* 2002; 82: 195-210.
- Irita K. Risk and crisis management in intraoperative haemorrhage: human factors in haemorrhagic critical events. *Korean J Anesthesiology* 2011; 60: 151e60.
- Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemostasis* 2010; 8: 1919e25.
- Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):852-862.

- Barie PS, Hydo LJ, Pieracci FM, Shou J, Eachempati SR. Multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(5):369-377.
- Yao JS, Gregory RT, Rich NM. Interviews with pioneers of vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2012; 56: e52-e57.
- Seamon MJ, Smoger D, Torres DM, Pathak AS, Gaughan JP, Santora TA, et al. A prospective validation of a current practice: the detection of extremity vascular injury with CT angiography. *J Trauma*. 2009; 67: 238-243. 26.
- Soto S, Sánchez G, Brousse J. Trauma vascular periférico. *Cuad Cir*. 2004; 18: 91-97.
- Hafez H, Woolgar J, Robbs JV. Lower extremity arterial injury: results of 550 cases and review of risk factors associated with limb loss. *J Vasc Surg*. 2001; 33: 12121219.
- Moreno L, Borraez O, Ulloa J. Vascular trauma in LatinAmérica. In: Rasmussen T, Tai N, eds. *Rich's vascular trauma*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
- Kauvar DS, Sarfati MR, Kraiss LW. National trauma databank analysis of mortality and limb loss in isolated lower extremity vascular trauma. *J Vasc Surg*. 2011; 53: 1598-1603.
- Rozycki GS, Tremblay LN, Feliciano DV, McClelland WB. Blunt vascular trauma in extremity: diagnosis, management and outcome. *J Trauma*. 2003; 55: 814824.
- Frykberg E. Popliteal vascular injuries. *Surg Clin North Am*. 2002; 82: 57-89.
- Aerts N, Poli de L, Buriham E. Emergency room retrograde transbrachial arteriography for the management of axillosubclavian vascular injuries. *J Trauma*. 2003; 55: 69-73.
- Kohler R, Vargas MI, Masterson K, Lovblad KO, Pereira VM, Becker M. CT and MR angiography features of traumatic vascular injuries of the neck. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6):W800-W809.
- Han HJ, Jung JH, Hong CK, Kim YB. The Neck and Posterior Fossa Combined Penetrating Injury: A Case Report. *Korean J Neurotrauma*. 2016;12(2):175-179.
- Khoshmohabat H, Paydar S, Kazemi HM, Dalfardi B. Overview of agents used for emergency hemostasis. *Trauma Mon* 2016; 21: e26023.
- Kragh JE, Walters TJ, Baer DG, et al. Survival with emergency tourniquet use to stop major bleeding in major limb trauma. *Ann Surg* 2009; 249: 1e7.
- Norman G, Shi C, Goh EL, et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):CD009261.

- Jelinek LA, Jones MW. Surgical Access Incisions. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Campeau L. Entry sites for coronary angiography and therapeutic interventions: from the proximal to the distal radial artery. *Can J Cardiol*. 2001;17(3):319-325.
- Barner HB, Farkas EA. Conduits for coronary bypass: vein grafts. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;45(5):275-286.
- Tan BK, Wong CH, Chen HC. Anatomic variations in head and neck reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2010;24(2):155-170.
- Barros D'Sa AAB, Harkin DW, Blair PH, Hood JM, McIlrath E. The Belfast approach to managing complex lower limb vascular injuries. *Eur J Vasc Endovascular Surg* 2006; 32: 246e56.
- Polcz JE, White JM, Ronaldi AE, et al. Temporary intravascular shunt use improves early limb salvage after extremity vascular injury. *J Vasc Surg*. 2021;73(4):1304-1313.
- Lau M, McCain S, Baker R, Harkin DW. Belfast limb arterial and skeletal trauma (BLAST): the evolution of punishment shooting in Northern Ireland. *Ir J Med Sci* 2017; 186: 747e52.
- Ormiston RV, Marappa-Ganeshan R. Fasciotomy. [Updated 2022 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

Endometrium Kanseri

Ertuğrul Şen¹

Özet

Endometrium kanseri dünya çapında öncelikle postmenapozal kadınları etkileyen en sık jinekolojik malignitedir. Gelişmiş ülkelerdeki yıllık insidansı 100.000 kadında 15-25 arasında değişmektedir ve her yıl yaklaşık olarak 8600 yeni tanı konulmaktadır. Erken bulgu verir. Endometrium kanserlerinin %95'i 40 yaşının üzerinde %75'i postmenapozal %25'i premenapozal dönemde görülür. Cerrahi olarak evrelemesi yapılır 2009 yılında FIGO evreleme sistemi güncellenmiştir. Endometrium kanseri için birincil tedavi peritoneal lavaj ile örneklem yapılması total abdominal histerektomi bilateral salphingooferektomiye ilave olarak pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omental örnekleme yapılmasıdır. Hastaların ortalama %75-80'i FIGO (uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu) evre 1 hastalık ile hekime başvurur en sık semptom kanamadır bu hastaların ortalama 5 yıllık sağkalımları %80-90 arasındadır ve nüks oranı ise %4 -8 arasındadır.

Endometrium kanseri kadınlar arasında en sık görülen dördüncü malignitedir. Malignite nedenli ölümlerde ise 7. sıradadır ve gelişmiş ülkelerde en yaygın saptanan jinekolojik kanserdir. Endüstriyel ülkelerde yaşayan kadınlar hayatları boyunca %3 endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir. Endometrium kanseri özellikle postmenapozal kadınların hastalığıdır ve median saptanma yaşı 60'tır. 45 yaşın altındaki kadınlarda da da görülmekle birlikte oldukça nadirdir.(1)

Endometrium kanseri gelişimi için primer risk faktörü karşılanmamış endojen veya eksojen östrojene maruziyetin olmasıdır(2). Endometrium kanseri gelişimi için risk faktörleri,genetik faktörler, diabetes mellitus, erken menarş, geç menapoz , nulliparite, obezite , polikistik over sendromu,ileri yaş , tamoksifen kullanımı, obezite ve ileri yaştan oluşmaktadır.Riski en fazla artıran faktör ise endometrial hiperplazinin bulunmasıdır.(3) Endometrium kanser sıklığı ortalama yaşam süresinin artışı ve dünya genelinde Body mass index artışı nedeniyle artmaya devam etmektedir. En sık semptomu anormal

1 Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, drertugrulsen@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8077-8853

uterin kanama olması nedeniyle tanı konulması daha erken evrelerde olabilmektedir. Kadınların çoğunda temel tedavi histerektomi ile birlikte bilateral salpingooferektomi (BSO) ve evreleme lenfadenektomisidir. Endometrium kanserinde hastalığın evresi ve histolojisi (alt tip ve grade) prognozu belirler. Prognoza etki eden faktörler arasında ise yaş, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), tümör boyutu, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, servikal ve adneksiyal tutulum, negatif hormon reseptör ekspresyonu ve DNA plöidi/proliferatif indeksi yer alır.(4) Hastaların dörtte üçü yalnızca cerrahi ile tedavi edilebileceği evre I hastalığa sahiptir. Erken evre endometrial kanserde sağkalım oranı yüksektir. Endometrium kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %54'lük bölümü Evre III ve IV olgularda olmaktadır. İleri evrede endometrium kanseri tüm olguların ancak %14'lük bölümünü oluşturmaktadır (5). İleri evrede tanı konulan hastalarda tedaviye postoperatif kemoterapi, radyoterapi ihtiyacı doğabilir(6) .

İleri evre endometrium kanseri saptanan olgularda adjuvan tedavi uygulanmadığında %10'dan fazla nüks gelişir ve ileri evredeki endometrial kanser olgularının bazılarında sağkalım 5 yıldan daha azdır (7).

Endometrium Kanserinde histolojik sınıflandırma

Histolojik tip	Ortalama oran
ENDOMETRİOİD	%75-80
Seröz	%6-8
Berrak hücreli	%2-5
karsinosarkom	%3-5
Müsinöz	%1-2
Undiferansiye	%1

Endometrium kanserinde klinik sınıflandırma

1983 yılında Bokhman tarafından endometrial kanser (EC) iki gruba ayrılır. EC tip I ve tip II olmak üzere 2 histolojik prototipten oluşur, tip I endometrioid karsinom ve tip II seröz ve berrak hücreli karsinomdur.(8)

Tip I Endometrioid karsinomlar

Tanı koyulan endometrial kanserlerin %75'inden fazlası bu tiptedir. Çoğu vaka düşük grade'lidir ve tanı anında uterusta sınırlıdır, nadiren uzak metastaz gösterirler. İyi-orta derecede diferansiye hücreler ile karakterizedir. Prekürsör lezyonu; atipili endometrial hiperplazidir (endometrial intraepi-

telyal neoplazi). Karşılanmamış östrojene uzun süre maruz kalmakla ilişkilidir. Östrojen endometriumun proliferasyonuna neden olarak endometrial hiperplazi ve takibinde adenokarsinomlara yol açar (9). Endometrioid karsinomlar en sık postmenopozal kadınlarda görülür. Kronik anovülasyon, polikistik over sendromu, obezitesi olan premenopozal kadınlarda da ortaya çıkabilir. Endometrioid tipte genellikle progesteron reseptörü pozitif olduğundan, progesteron tedavisi seçilmiş endometrial kanserli kadınlarda kullanılabilir (10).

Mikrosatellit instabilitesi, KRAS, β -katenin ve PTEN mutasyonları, özellikle MSH-6 başta olmak üzere DNA mismatch repair genlerindeki defektler hem endometrial hiperplazi hem de endometrioid karsinomlarda en sık tanımlanan genetik anomalilerdir (11). Ayrıca bu neoplazmlarda ARID1A, PIK3CA gibi birçok farklı genetik değişiklik de tanımlanmıştır (12).

Tip II non- endometrioid karsinomlar

Seröz, berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomları içerir. Postmenopozal, yaşlı kadınların atrofik endometriumda veya endometrial polipte ortaya çıkar, obezite ile ilişkili değildir (13). Uzak metastaz ve kötü prognoz riski yüksek olan yüksek gradeli tümörlerdir. Kötü diferansiye veya undiferansiye hücreler ile karakterizedir. Genellikle ileri evrede tanı alırlar. Nüks ve uzak metastaz oranı yüksektir. Prekürsör lezyonu; endometrial intraepitelyal karsinomdur. Yüksek oranda Ki67 proliferasyonu ve p53 mutasyonu, non-diploid karyotip ve HER-2/neu overekspresyonu ile ilişkilidir (14)

<i>Endometrium kanseri</i>	<i>Tip I</i>	<i>Tip II</i>
<i>İnsidans</i>	Daha sık	Daha az
<i>Histoloji</i>	endometrioid	Seröz berrak hücreli
<i>Yaş</i>	Premenapozal hastalar	İleri yaş
<i>Prognoz</i>	iyi	Kötü
<i>Reseptör durumu</i>	ER (+) PR (+) östrojen bağımlı	ER(-) PR(-) östrojen bağımsız
<i>Genomik stabilite</i>	Mikrosatellit instabilite, diploid tümör	anöploidi
<i>İlişkili Genler</i>	KRAS, β catenin, PTEN	P53, HER 2 neu, P16

Endometrium Kanserinde Tanı

Endometrium kanserinde tarama yöntemi yoktur. Anormal uterin kanama, endometrial kanserin primer semptomudur. Menoraji, metroraji öyküsü olan 40 yaş üzeri, obez, risk faktörleri tarifleyen hastalar endometrium kanseri yönünden araştırılmalı , hastalardan endometrial biyopsi alınmalıdır. (15) Endometrial biyopsi poliklinik şartlarına alınabilir mevcut patoloji

hastanın şikayeti ile uyumlu değil ise histereskopi yardımı ile biyopsi alınması önerilir.(16) Smear sonucu AGC (atipik glandüler hücreler) saptanan hastalardanda 35yaş üzerinde ise endometrial biyopsi alınması önerilir.(17)

Endometrium Kanserinde Evre

1988'de FIGO(Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından endometrial kanser evrelemesi klinik evrelemeden cerrahiye değiştirildi. 2009 yılında, evreleme yeniden düzenlendi

EVRE 1A	UTERUS İÇ ½ DE
EVRE 1B	UTERUS DIŞ ½ DE
EVRE 2	SERVİKAL STROMAL TUTULUM (GLANDÜLER TUTULUM DAHİL DEĞİL)
EVRE 3A	UTERİN SEROZAYI AŞMIŞ TÜMÖR VE VEYA TÜPLER VE ADNEKSLERİN İNVAZYONU
EVRE 3B	VAJEN VE VEYA PARAMETRİAL TUTULUM
EVRE C1	PELVİK LENF NODU TUTULUMU
EVRE C2	PARAAORTİK LENF NODU TUTULUMU
EVRE 4 A	REKTUM / MESANE MUKOZA TUTULUMU
EVRE 4 B	UZAK ORGAN METASTAZI

Endometrium Kanserinde Tedavi

Endometrium kanserinin primer tedavi yöntemi cerrahidir ve cerrahi laparoskopik laparotomik vajinal cerrahi olarak uygulanabilir. Endometrium kanseri için birincil tedavi peritoneal lavaj ile örneklem yapılması total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomiye ilave olarak pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omental örnekleme yapılmasıdır.(18) Mikro-metastaz içerebileceğinden tüpler ve overler normal görünse bile adneksiyal yapıların çıkarılması önerilir. (19)Erken evre hastalığı olan premenopozal kadınlarda, overlerin korunması düşünülebilir (20). Omentum, karaciğer, peritoneal yüzeylerve adneksiyal yüzeyler herhangi bir olası metastaz için incelenmeli ve palpe edilmelidir. Metastaz varlığında şüpheli dokudan biyopsi alınmalı ve metastazlar mümkün olan her yerden çıkarılmalıdır. Omentektomi genellikle şeffaf hücreli, seröz ve bazen karsinosarkom histolojileri için dahil edilir.(21)

Tedavide hastanın postoperatif patoloji sonucuna göre adjuvan kemoterapi ve radyoterapi eklenebilir.Erken evre düşük gradeli tümörlerin tedavisinde adjuvan kemoterapi veya radyoterapi kullanılmasına gerek yoktur.

Adjuvan tedavide NCCM Guideline

Evre IA G1 LVAİ negatif Evre IA G2 LVAİ negatif	Gözlem 60 yaş ve üzeri hastalara vajinal brakiterapi tercihi sunulur
Evre IA G1 LVAİ pozitif Evre IA G2 LVAİ pozitif	Vajinal brakiterapi
Evre IA , G3	Vajinal brakiterapi Myometrial invazyon saptanmazsa gözlem seçenek olabilir Yüksek-orta risk faktörleri varlığında eksternal RT verilebilir
Evre IB , G1	Vajinal brakiterapi Adverse risk faktörleri yoksa gözlem seçenek olabilir

Evre IB , G2	Vajinal brakiterapi Adverse risk faktörleri yoksa gözlem seçenek olabilir Yüksek-orta risk faktörleri varlığında eksternal RT verilebilir
Evre IB , G3	Eksternal RT ve/veya Vajinal Brakiterapi +/- sistemik tedavi
Evre II , G1-3	Eksternal RT (tercihen) ve/veya Vajinal Brakiterapi +/- sistemik tedavi
Evre III- IV	sistemik tedavi +/- Eksternal RT +/- Vajinal Brakiterapi

Adverse risk faktörleri: 60yaş ve üzeri , LVAİ + ve dış ½ invazyonu

Yüksek –orta risk faktörleri: 50-69 yaş arası 2 adverse risk faktörü varlığı
50yaş altı 3 adverse risk faktörü bulunması

Cerrahiye uygun olmayan hastalarda pelvik RT ve/veya brakiterapi tercih edilir. Seçilmiş hastalarda hormon tedavisi de kullanılabilir.

Endometrium Kanserinde Takip

İlk yıl her 3 ayda bir ikinci yılda her 4 ayda bir ve sonraki 3 yıl boyunca her altı ayda bir hastalar muayene edilir. Her 12 ayda bir akciğer grafisi çekilmeli vajen kaf smeari düzenli olarak alınmalıdır. Şüpheli bir durumda PET/CT çekilmesi önerilir.(22)

Endometrium Kanserinde Nüks

Evre I ve II hastalarda ortalama nüks riski %15 iken evre III ve IV hastalarda nüks riski %50 lere kadar çıktığı gösterilen çalışmalar mevcuttur (23). Tüm nükslerin %50 si ilk iki yılda %75 ise ilk 3 yılda ortaya çıkmaktadır (24). En sık ortaya çıkan şikayet kanama sonrasında da ağrıdır fakat hastaların üçte biri asemptomatiktir.(25)Nükslerin yarısından fazlası pelviste ve özellikle vajen kafında gelişir.

Kaynakça

- 1- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011 Mar;61(2):69–90.)
- 2- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
- 3- Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:243.e1–5. Leitaó MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105–8.
- 4- Creasman, W. T., Morrow, C. P., Bundy, B. N., Homesley, H. D., Graham, J. E., & Heller, P. B. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60(8 Suppl), 2035–2041. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+<2035::aid-cnrc2820601515>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cnrc2820601515>3.0.co;2-8).
- 5- Behbakht, K., Yordan, E. L., Casey, C., DeGeest, K., Massad, L. S., Kirschner, C. V., & Wilbanks, G. D. (1994). Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 55(3 Pt 1), 363–367. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1307>
- 6- Mundt AJ, Falk SJ. Overview of Endometrial Carcinoma. UpToDate [Internet]. 2019;1–13.
- 7- Huvila J, Laajala TD, Edqvist PH, et al. Combined ASRGL1 and p53 immunohistochemistry as an independent predictor of survival in endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2018; 149(1): 173–180, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.02.016, indexed in Pubmed: 29486992
- 8- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–7.
- 9- Shapiro, S., Kelly, J. P., Rosenberg, L., Kaufman, D. W., Helmrich, S. P., Rosenshein, N. B., Lewis, J. L., Jr, Knapp, R. C., Stolley, P. D., & Schottenfeld, D. (1985). Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *The New England journal of medicine*, 313(16), 969–972. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510173131601>.
- 10- Soliman, P. T., Wu, D., Tortolero-Luna, G., Schmeler, K. M., Slomovitz, B. M., Bray, M. S., Gershenson, D. M., & Lu, K. H. (2006). Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*, 106(11), 2376–2381. <https://doi.org/10.1002/cncr.21866>.

- 11- Hecht, J. L., & Mutter, G. L. (2006). Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(29), 4783–4791. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>.
- 12- Murali, R., Soslow, R. A., & Weigelt, B. (2014). Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet. Oncology*, 15(7), e268–e278. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70591-6). Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Frigerio L, et al. Management of endometrial cancer: issues and controversies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:6–12.
- 13- Brinton, L. A., Felix, A. S., McMeekin, D. S., Creasman, W. T., Sherman, M. E., Mutch, D., Cohn, D. E., Walker, J. L., Moore, R. G., Downs, L. S., Soslow, R. A., & Zaino, R. (2013). Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecologic oncology*, 129(2), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.023>.
- 14- Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi33–vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>.)
- 15- Baek MH, Park YR, Suh DS, Lee SW, Park JY, Kim D, et al. Reliability of tumour grade 1 and endometrioid cell type on preoperative endometrial biopsy. *J Obstet Gynaecol* 2015;35: 79–81.
- 16- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The Accuracy of Endometrial Sampling in the Diagnosis of Patients with Endometrial Carcinoma and Hyperplasia : a Meta-analysis. *Cancer* [Internet]. 2000 Oct 15;89(8):1765–72.
- 17- Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology* 2003;42:372–8.
- 18- Buranawattanachoke S, Leelahakorn S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J. Comparison between clinical and surgical staging for endometrial cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:685–90.
- 19- Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1367–71
- 20- Gonthier, C., Trefoux-Bourdet, A., & Koskas, M. (2017). Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Internation-*

al journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, 27(3), 493–499. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000895>.

- 21- Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:385–94.
- 22- Petersen RW, Quinlivan JA, Casper GR, Nicklin JL. Endometrial adenocarcinoma—presenting pathology is a poor guide to surgical management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40: 191–4.
- 23- Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:38–42.
- 24- Tanaka T, Terai Y, Ono YJ, Fujiwara S, Tanaka Y, Sasaki H, et al. Preoperative MRI and intraoperative frozen section diagnosis of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:879–83.
- 25- Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006;94:642–6.

Çenelerde Görülen Odontojenik Kistler ve Tedavi Yöntemleri

Muhammet Yasin Pektaş¹

Olgun Topal²

özet

Odontojenik kistler genellikle erişkin yaş grubunda görülen ve rutin ağız muayeneleri ile erken dönemde saptanabilen kistlerdir. Odontojenik kistler semptomatik veya asemptomatik olabilir ve rutin radyografik inceleme sırasında tespit edilebilir. Odontojenik kistlerin teşhis edilmesi, belirli bir düzeyde klinik tecrübe ve tedavi deneyimi gerektirdiğinden sağlıklı bir tedavi süreci için diş hekimlerinin ve çene cerrahlarının hastalarını çok dikkatli muayene etmesi ve tetkiklerini incelemesi gerekmektedir. Bu nedenle pratisyen diş hekimlerinin hem bu durumların yönetimi için hem de hastalarını uygun zamanlarda ağız cerrahisi ve ağız patolojisi kliniklerine sevk edebilmesi için odontojenik kistler hakkında güncel bilgilere sahip olması gerekmektedir(Daley et al., 1994; Rajendra Santosh, 2020).

GİRİŞ

Kistler, kemikte veya yumuşak dokuda yer alan, çevresi epitel dokusundan meydana gelen, içlerinde sıvı veya yarı katı kıvamında bir madde bulunan boşluklardır. Kist çevresi epitelinin devamlılığı bozulmadığı sürece kist büyür, şayet kist açılır ve kist sıvısı boşaltılırsa açık hava basıncı neticesinde kist küçülmeye başlar. Ancak kist lümeni kapanırsa büyüme tekrar devam eder. Kist çoğu zaman etrafındaki dokuları iterek yavaş yavaş büyür. Bu şekil büyümeye ekspansif büyüme denmektedir(Rajendra Santosh, 2020).

Klinik olarak ayırım kist çapı küçüldükçe gitgide zorlaşır. Kistler ağrısız büyürler, ancak büyüdükçe çenede ve yüzde deformasyonlara neden olabirler. Kistin çevresindeki kemikte rezorpsiyon olurken, kemiğin periferindeki kısımlarda apozisyon görülür. Böylece kemiğin iç kısmında rezorpsiyon, dış kısmında apozisyonla kist duvarı perifere doğru genişler. Büyük kistlerde

1 Afyonkarahisar Sağlık bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D., mypektas42@gmail.com, Orcid: 0000-0003-4508-946X

2 Afyonkarahisar Sağlık bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D., dtolguntopal@gmail.com, Orcid: 0000-0003-3550-8739

etrafındaki kemik iyice inceler. Bu kısma basınç yapıldığında sert dokunun çökmesi nedeniyle krepitasyon sesi duyulabilir. Büyük kistlerde palpasyonla tespit edilen bu krepitasyon sesi tanı koydurucu bir bulgudur. Kist büyümesine devam ederse, çevresindeki kemik dokusu tamamen erir ve kistin bulunduğu yere göre kist mukozası, ağız mukozası, burun mukozası veya sinüs mukozası ile birleşebilir. Burun tabanına doğru gelişen kistler burun tabanını yükseltirler ve bir kabartı oluştururlar. Burun tabanındaki bu kabartıya Gerber tümseği adı verilir. Kist mukozası diğer komşu mukozalarla birleştiğinde içerisindeki sıvı nedeniyle kist flüktüasyon verir. Yine büyük kistlerde, kistin sinir uçlarına basınç yapmasına bağlı olarak parestezi veya anestezi, karakteristik olmayan baş ağrısı ve nevrалji tarzı ağrılar görülür. Büyük kistlerinde spontan fraktürler de görülebilir (Das & Das, 1993; Rajendra Santosh, 2020).

Çene kistleri erkeklerde kadınlara göre 1,6 kat daha sık görülür. Vakaların çoğu yaşamın dördüncü ila altıncı dekatındadır. Odontojenik kistlerin çoğuna maksiller anterior bölgede, ardından mandibular molar bölgede rastlanır. Radiküler kistler, dentigeröz kistler, rezidüel kistler ve odontojenik kreatokistler en sık bildirilen odontojenik kistlerdir. Bu kistlerin benzer klinik ve radyolojik görünimleri nedeniyle klinik olarak yanlış teşhisler mümkündür. Ancak klinik ve radyolojik tabloların dikkatli bir şekilde anlaşılması ve yorumlanması çene kistlerinin tanınmasına yardımcı olur ve ağız ve çene-yüz patoloji servisleri ile doğru teşhisler elde edilebilir (Daley et al., 1994).

Çenelerde daha çok odontojenik epitelden gelişen kistler görülür. Daha az oranda da oral epitelin inüklüzyonları ile oluşan gelişim kistleri görülebilir. Bu bölümde çenelerde görülen odontojenik kaynaklı kistler ve tedavi yöntemleri işlenmektedir.

Radiküler Kist

Radiküler kistler enflamatuar etkenlerden kaynaklanan ve çenede en yaygın olarak görülen kistleridir. Tüm Radiküler kistler, devital dişlerle ilişkilendirilir ve dişlerin apekslerinde tanımlanır. Çürük veya travma, periapikal bölgedeki rezidüel epitel kalıntılarını tetikler ve epitelleri sitümlü ederek çoğaltır ve kist oluşumuna yol açar. Bu kistler radyolojik incelemelerle keskin yuvarlak hatları olması sebebiyle kolay tanımlanır. Vakaların çoğu ya kök kanal tedavisi ve periapikal cerrahi ya da ilgili dişin çekimiyle tedavi edilir (Bilodeau & Collins, 2017). Radiküler kistin tipik radyografik görünümü Resim 1'de gösterilmektedir.

Resim 1: Sol mandibular premolar ve molar dişlerin apikalinde görülen radiküler kist(AboulHosn et al., 2019)



Klinik Özellikleri

Çürük veya dişe gelen bir travma, dişin pulpa dokusunun ölümüne yol açar. Bununla birlikte, çürük veya devital dişler genellikle radiküler kistlerle ilişkilendirilir. Bir pulpa bölgesinden gelen enflamatuar uyaran periapikal bir bölgeye ulaşarak Malassezin epitelyal hücre kalıntılarının uyarılmasına neden olur ve bu uyaran tedavi edilmezse sonunda bir radiküler kist oluşturur. Radiküler kistin semptomları inflamasyonun durumuna bağlıdır. Sorunlu dişin periapikal bölgesindeki mukoza üzerinde dikkatli bir şekilde palpasyon, kortikal plak genişlemesine yol açabilen şişmeye dair bir bulgu verebilir. Radiküler kist nadiren iki taraflı kemik ekspansiyonu yapar, vakalar sıklıkla tek taraflı kemik ekspansiyonu olarak bildirilmiştir(Ramos et al., 2012).

Akut pulpiti olan bir diş semptomatiktir ve ağrı veya çeşitli rahatsızlıklar ile kendini gösterir. Kist büyük olduğunda dişin malpozisyonu klinik olarak görülebilir. Pulpa testi ve radyografi bu kistin teşhisi için zorunludur. Radiküler kistlerle ilişkili dişler devital olmalı ve termal veya elektrikli pulpa test yöntemlerine yanıt vermemelidir. Lenf düğümleri klinik muayene sırasında palpe edilebilir. Radiküler kist vakalarında bölgesel lenf düğümleri büyüyebilir. Süt dişlerinde radiküler kistler nadirdir çünkü süt dişleri genellikle rezorbe olur. Bununla birlikte, enfekte olduğunda süt dişinin bifurkasyonunda veya interradiküler aralığında kist benzeri radyolüsent bir bölge görülebilir(Sridevi, 2014).

Teşhis Yöntemleri

Pulpa testi, radyografiler ve histopatolojik değerlendirme doğru tanıya ulaşmada kullanılan yöntemlerdir. Radiküler kistler, etkilenen dişin apeksiyle yakından ilişkili olan iyi sınırlı, uniloküler radyolüsensi ile radyolojik bulgu veren kistlerdir. Lamina dura kaybı ve kistik bölgeyi çevreleyen ince bir radyoopak çizgi (sklerotik sınır) de tanıyı kesinleştirmek için kullanılabilir. Kistin sitokinlere bağlı inflamatuvar etkisi olan olgularda kök rezorpsiyonu görülebilir. Büyük radyolüsent alanlara sahip olgular, lezyon agresif olduğunda veya uzun süre tedavi edilmediğinde görülebilir. Büyük radyolüsentiği olan radiküler kistler genellikle komşu dişlere ulaştıkça düzleşir; radiküler kistler nadiren yanındaki dişin yerini değiştirir. Çok az radiküler kist vakasında, kist içindeki radyolüsent alan içinde radyoopak odaklar bildirmiştir (Ramos et al., 2012; Sridevi, 2014).

Periapikal semento-osseöz displazi (PCOD) ile radiküler kistin, iki lezyonun radyografik bulgularındaki uniloküler radyolüsensi görünümünden ötürü görülen benzerlikler sebebiyle teşhisinde yanlışlıklar yapılabilir. Diş hekiminin sorunlu dişi pulpa test yöntemine tabi tutması ile yanlış teşhis kolayca önlenir. PCOD' deki diş genellikle termal veya elektrikli pulpa test yöntemine yanıt verir. Radiküler kistin yanlış teşhisi, gereksiz kök kanal tedavisine veya daha ileri kist cerrahilerine yol açabilir. Periapikal semento-osseöz displazi vakalarında yanlışlıkla konulmuş radiküler kist tanılı birkaç vaka bildirilmiştir (Huh & Shin, 2013).

Mikroskobik olarak radiküler kist, genellikle iltihaplı bir bağ dokusu stroması ile çevrili çok katlı yassı keratinize olmayan epitel ile gözlenir. Bağ dokusu stroması, kolesterol yarıklarını veya Rhuston cisimciklerini gösterebilir (Huh & Shin, 2013; Smith et al., 1998).

Ayırıcı Tanı

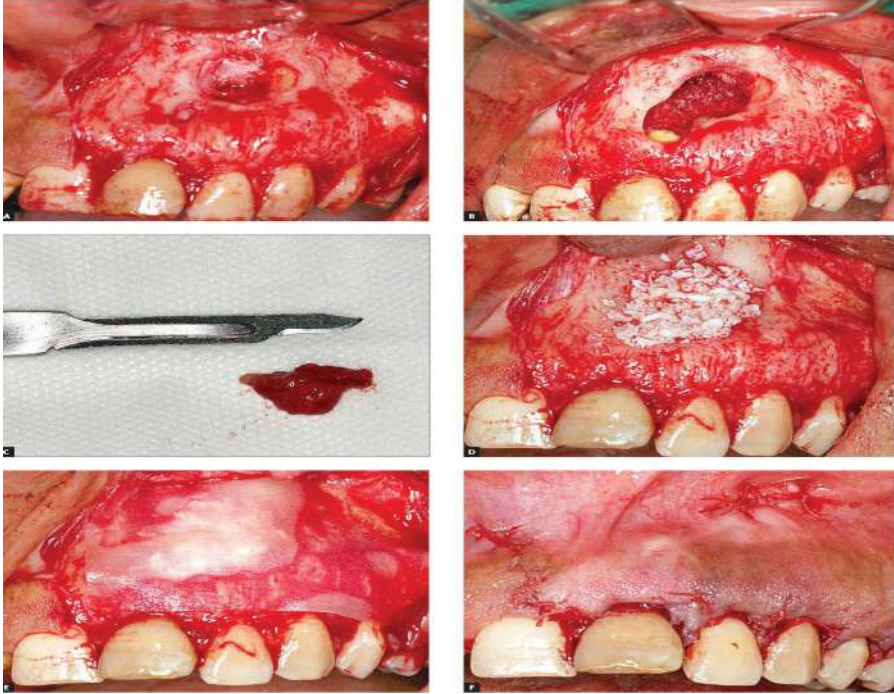
Ayırıcı tanı periapikal granülomu içerebilir, çünkü hem periapikal granülomlar hem de radiküler kistler devital dişlerin apeksinde meydana gelir ve radyolojik olarak uniloküler radyolüsent alanlar olarak görünür. Radiküler kistler genellikle periapikal granülomlardan daha büyük görünse de boyut kesin bir tanı kriteri olarak düşünülmelidir. Başka bir deyişle, periapikal granülomlar genellikle küçüktür. Periapikal granülomun radyoopak sınırı yoktur; yani radyolüsent bölgenin etrafındaki sklerotik alan bulunmaz. Anterior mandibular bölgede periapikal tip semento-osseöz displazi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Lateral radiküler kistler, lateral aksesuar kanallar nedeniyle etkilenen dişin lateral tarafı boyunca ayrı radyolüsent alanlar olarak görünür. Lateral radiküler kist gözlemlendiğinde lateral periodontal kist

de düşünülmelidir. Pulpa testi ile ayırıcı tanı yapılabilir. radiküler kist, termal testlere yanıt vermez, ancak lateral periodontal kistler termal testlere ve elektrikli pulpa testlerine yanıt verir(Huh & Shin, 2013; Smith et al., 1998; Sridevi, 2014).

Tedavi Yöntemi

Radiküler kistler genellikle geleneksel kök kanal tedavisi ve periapikal cerrahi ile yönetilir. İlgili dişin çekimi ve küretaj başka bir tedavi şeklidir. Daha büyük kistlerde kistin cerrahi yöntemlerle enükle edilmesi gereklidir. Yetersiz enükleasyon ve küretaj rezidüel kiste yol açabilir(Rajendra Santosh, 2020). Resim 2' de enükle edilmiş bir radiküler kist görülmektedir.

Resim 2: Radiküler kistin enükleasyonu ve ardından kist kavitesine greft yerleştirilmesi(Hong et al., 2021)



Rezidüel Kist

Diş çekiminin ve akabinde yapılan küretaj işleminin tamamlanmasından sonra çene kemiğinde kalan kistik oluşumlar rezidüel kist olarak adlandırılır. Kist büyüyüp çene kemiğini itmeye başlamadıkça asemptomatik kalırlar. Radyolojik olarak rezidüel kist, diş çekimi ve küretaj yapılmış ya da kist cerrahisi yapılmış bölgede iyi tanımlanmış, uniloküler radyolüsenzi gösterir.

İnce bir radyopak sınır, radyolüsent alanı çevreleyebilir. Kistler zamanla dejenere olabilir ve kistik boşlukta (yani radyolüsent alan) radyopak kitlelere (distrofik kalsifikasyon) yol açabilir. Semptomatik vakalar ve daha büyük rezidüel kistlerin cerrahi yaklaşımla yönetilmesi gerekir. Rezidüel kistin tedavisi kistin tamamıyla enükleasyonudur. Tedaviden sonra nüks oranı düşük bir kisttir(Rajendra Santosh, 2020).

Paradental Kist

Paradental kist, iltihabik kökenli başka bir kist türüdür. Bu kist genellikle periodontal cepleri olan sürmüş dişlerle ilişkilidir. Cebin diş eti oluştundan kaynaklanan iltihaplanması kistik süreci tetikleyebilir. Sürmüş dişin lateral kısmında radyolojik olarak radyolüsent bir alan gözlenir ve çoğu durumda periodontal bağ dokusu alanı genişlemez. Paradental kist ile ilişkili dişler canlıdır ve termal/pulpa testlerine normal tepki verir. Paradental kistlere genellikle 20 yaş dişlerinde rastlanır. Paradental kistler nadiren nüks eder. 20 yaş azı dişleriyle ilişkili paradental kistler dişlerim çekilmesiyle tedavi edilebilir; ancak prognozu iyi görünen yirmi yaş dişi çevresindeki paradental kistler, diş çekilmeden kist enükleasyonu ile tedavi edilebilir(Rajendra Santosh, 2020).

Erüpsiyon Kisti

Erüpsiyon (sürme) kistleri genellikle süt kesici dişlerinde veya daimî mandibular birinci molar bölgede görülür. Sürme kistleri, sürmekte olan bir dişin foliküler boşluğunda sıvı toplanması nedeniyle oluşur ve maviden morumsu kahverengiye kadar değişen renklerde görünür. Bu kist normalde dentigeröz kistin yumuşak doku varyantı olarak kabul edilir. Bu kistler yırtılıp kendiliğinden boşaldığı için herhangi bir tedavi gerekmez. Hastayı kontrol altına alıp kistin kendiliğinden boşalmasını beklemek ilk tedavi yaklaşımıdır. Kist rüptüre olmadığında kist epitelinin basit cerrahi eksizyonu yapılmalıdır(Shamim & Ottayil Shabeer, 2018).

Dentigeröz Kist

Dentigeröz kist, çenenin en sık görülen ikinci kistidir ve gelişimsel bir kökene sahiptir. Dentigeröz kistin hemen hemen tamamı sürmemiş bir dişin kronunun çevresindedir ve radyolüsent alan dişe mine-semet birleşim yerinde (CEJ) tutunur. Kist, sürmemiş dişin kronu ile folikül epitel arasında sıvı birikmesi nedeniyle oluşur. Bu kistler, sürmemiş dişlerin kronları ile ilişkili, iyi tanımlanmış uniloküler radyolüsent alanlardır. Dentigeröz kistin tedavisi, ilgili sürmemiş dişin çekilmesi ile kistin enükleasyonu ile yapılır. Sürmemiş dişin prognozu iyiye yani sürme potansiyeli mevcutsa diş çekilmeden kist

enükle edilip beklenebilir(Rajendra Santosh, 2020; Shamim & Ottayil Sha-beer, 2018).

Klinik Bulguları

Kist, sürmemiş bir dişin kronu ile foliküler epitel arasında sıvı birikme-si nedeniyle oluşur. Dentigeröz kistler enfekte olmadıkça ağırlıklı olarak asemptomatiktir. Sıklıkla mandibular üçüncü molarlar ve maksiller kanin-lerin gömülü kaldığı bölgelerde görülür. Asemptomatik yapıları nedeniyle çoğu vaka rutin radyografik muayeneler sırasında saptanır veya radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen keşfedilir. Semptomatik vakalar, kistin büyü-mesi nedeniyle daha büyük kistler olarak görülür(Narang et al., 2012).

Ağrı ve şişlik gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Kistlerin büyümesi unikortikal veya bikortikal genişleme gösterebilir. Daha büyük kistler genellikle etki-lenen çene kemiğini oyar ve bu da palpasyonla yumurta kabuğunun çatlama-sına neden olabilir. Daha büyük kistlerde patolojik kırıklar görülebilir. Lenf düğümleri kist sekonder olarak enfekte olduğunda palpe edilebilir. Kleidok-ranial displazilerde ve Maroteaux-Lamy sendromunda bilateral veya multipl dentigeröz kistler görülür. Agresif dentigeröz kistlerin skuamöz hücreli kar-sinomlara veya mukoepidermoid karsinomlara dönüştüğü vakalar bildiril-miştir. Dentigeröz kistin adenomatoid odontojenik tümörle ilişkili olduğu az sayıda vaka bildirilmiştir(Panneerselvam et al., 2017).

Teşhis Yöntemleri

Radyolojik ve histopatolojik incelemeler doğru tanıya ulaşmada faydalı-dır. Dentigeröz kistler klasik olarak mine-semet sınırı seviyesinde sürmemiş dişlerin kronları ile ilişkili uniloküler radyolüsent alanlarla karakterize edilir. Radyolüsent kavite düzenli ve sklerotik bir sınırla (radyoopak) iyi sınırlan-mıştır. Sekonder enfeksiyonlu dentigeröz kist düzensiz kenarlar gösterebi-lir(Thompson, 2018).

Bitişik dişlerin kökleri, dentigeröz kistlerden kaynaklanan basınç nede-niyle rezorpsiyon veya yer değiştirme gösterebilir. Daha büyük kistler mul-tiloküle bir görünüme sahip olabilir ve ameloblastomanın ayırıcı tanısında düşünölmelidir. Dentigeröz kistlerde üç tip radyografik görünüm gözlenebilir: Santral, lateral ve çevresel. Santral radyografik görünüm en sık karşıla-şılındır. Bu görünüm, sürmemiş bir dişin kuronunu çevreleyen radyolüsent kavite ile karakterizedir. Lateral varyant, kök yüzeyi boyunca lateral olarak gözlenen ve sürmemiş dişin kuronunu kısmen kaplayan radyolüsent kavite ile karakterizedir. Çevresel varyant, dentigeröz kistleri teşhis etmek için zor-dur çünkü radyolüsent kavite tüm dişi çevreler. Klinisyenlerin çoğu, sürme-

miş bir dişin kronu ile ilişkili olan ve mine-sement seviyesine kadar uzanan radyolüsent kaviteye aşınadır(Thompson, 2018).

Mikroskopik olarak dentigeröz kistte ince keratinize olmayan kistik epitel ile izlenir. Dağınık mukoza hücreleri görülebilir. Fibröz kapsül gevşek bir şekilde düzenlenmiştir ve küçük odontojenik epitel adaları gösterebilir. Enflame dentigeröz kistler, hiperplastik rete-peg oluşumu ile çok katmanlı kistik epitel gösterebilir. Resim 3'te sol mandibular 3. molar dişte gelişen dentigeröz kist görülmektedir(Rajendra Santosh, 2020; Thompson, 2018).

Resim 3: Sol mandibular 3. molar diş bölgesinde görülen dentigeröz kist(Perez et al., 2022)



Ayrıcı Tanı

Sürmemiş bir dişin krununu kaplayan radyolüsentinin ayırıcı tanısında odontojenik kreatokist ve unikistik ameloblastoma bulunmalıdır. Ameloblastik fibroma daha genç bireylerde düşünülmelidir. Ancak, maksiller veya mandibuler kanin dişlerde gözlenen perikoronar radyolüseni için dentigeröz kistin ayırıcı tanısında adenomatoid odontojenik tümör de düşünülmelidir. (Perez et al., 2022; Thompson, 2018)

Tedavi

Tedavi, ilgili sürmemiş dişin çekimi ile kistin dikkatli enükleasyonunu içerir. Büyük boyuta ulaşan kistlerde çevre anatomik yapıların sağlığını korumak için enükleasyondan önce marsüpyalizasyon yapmak gerekmektedir(-Rajendra Santosh, 2020).

ODONTOJENİK KERATOSİST

Odontojenik keratosist (OKC), mandibula veya maksilladaki dental lamina kalıntılarında kaynaklanan kistlerdir. Posterior mandibula en sık tutulum

bölgesidir. OKC'ler, daha yüksek nüks oranı, agresif klinik davranış ve farklı biyokimyasal protein içerikli sıvı ile dolu boşluklarla karakterize olmasına rağmen, OKC'ler kistik neoplazm olarak kabul edilir ve keratokistik odontojenik tümörler olarak adlandırılır(Wright et al., 2014).

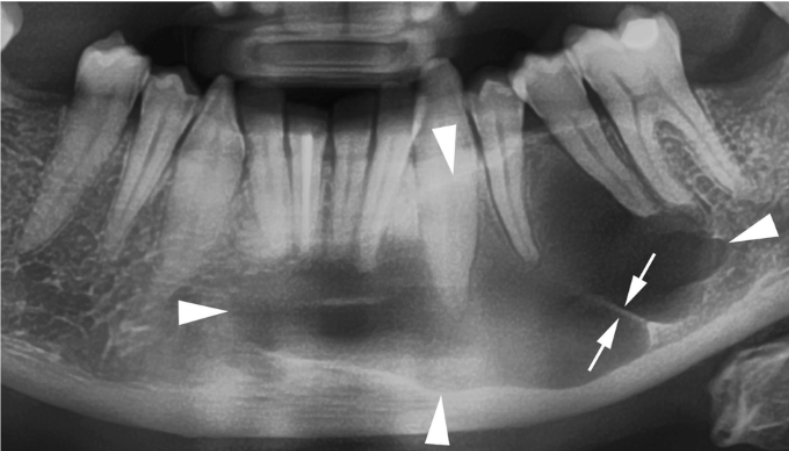
Çoklu OKC'lerin çoklu bazal hücreli karsinomlarla ilişkisi, Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu (NBCC) olarak adlandırılır. OKC'lerin, anteroposterior yayılma eğilimi ve çene kemiğinin orta hattını geçme eğilimi vardır ancak bukkolingual olarak genişleme eğilimi daha azdır(Wright et al., 2014).

OKC'ler genellikle multiloküler radyolüsensiler olarak tanınırlar; ancak uniloküler radyolüsensiler görülebilir. OKC'ler, enükleasyon ve periferik osteoz küretaj ile tedavi edilir. Nüks oranı yüksek bir kist olduğundan agresif küretaj önerilmektedir(Rajendra Santosh, 2020).

Klinik Görünümü

Odontojenik keratosistler herhangi bir yetişkin yaş grubunda gözlemlenebilir, ancak en yaygın olarak yaşamın ikinci, üçüncü veya dördüncü dekatlarında görülür. Çocuklar nadiren etkilenir. OKC'ler mandibulayı maksilladan daha sık etkiler. Posterior ramus mandibulada en sık görülen bölge iken maksillada üçüncü molar ve tüberkül bölgesinde sık görülür. NBCC sendromu ile bağlantılı olarak çoklu OKC'ler gözlenir. Vakaların çoğu asemptomattır. Bununla birlikte, hastalar enfekte OKC'lerde ağrı veya yumuşak doku şişliği ile başvurabilir(Rajendra Santosh, 2020). Resim 4'te sağ kanin dişinden sol mandibular corpusa kadar yayılmış odontojenik keratokist görülmektedir.

Resim 4: Sağ kanin dişinden sol mandibular corpusa yayılmış odontojenik keratokist(Borghesi et al., 2018)



Teşhis Yöntemleri

Radyolojik ve histopatolojik incelemeler doğru tanıya ulaşmada yardımcıdır. OKC'ler, net bir periferik radyoopak çerçeveye sahip, iyi tanımlanmış uniloküler veya multiloküler radyolüsent alanlarla karakterize edilir. Sınırları genellikle testere dişi görünümünde taraklıdır.

Köklerin yer değiştirmesi görülebilir ve bitişik dişin kök rezorpsiyonu nadirdir(Rajendra Santosh, 2020; Veena et al., 2011).

Mikroskopik olarak OKC'ler, 6 ila 11 hücre kalınlığında parakeratinize tabakalı epitelten oluşan karakteristik bir mikroskopik yapı gösterir. Kist çevresi epitelinin yüzeyi genellikle olukludur. Bazal tabaka uzun kolumnar hücrelerle kaplıdır. Epitel-fibröz doku arayüzü düzdür ve epitel bölümlerinin fibröz duvardan ayrılması da gözlenir. Fibröz duvarda kronik inflamatuvar hücre infiltratı görülebilir(Rajendra Santosh, 2020).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı posterior ramus molar bölge nedeniyle dentigeröz kist ve ameloblastomu içerebilir. Bununla birlikte, dentigeröz kistlerde ve ameloblastomlarda OKC'lere göre rezorpsiyon daha yaygındır. OKC'ler perikoronar radyolüsensilikleri nedeniyle genellikle dentigeröz kisti taklit eder. OKC'lerin lateral periodontal kistlerle radyografik ayrımı, özellikle mandibular kanin-premolar bölgede gözlemlendiğinde zordur(Veena et al., 2011).

Tedavisi

OKC'ler, daha yüksek nüks oranı nedeniyle kistin dikkatli bir şekilde tamamen çıkarılmasıyla ve çevre kemik dokunun agresif küretajıyla tedavi edilir. OKC'lerin cerrahi zorlukları ince ve kırılabilir kist astarından kaynaklanır. Nüksü önlemek için kemik küretajı yapılır(Rajendra Santosh, 2020). OKC'lerin nüksmesine kistik lezyonun epitelyal kalıntıların ve oral epitelin bazal hücre tabakasının tam olarak çıkarılmaması ve nevoid bazal hücre sendromu birlikteliği neden olur. Carnoy solüsyonu ile kist kavitesinin kimyasal küretajı, nüks potansiyelini azaltması sebebiyle önerilmektedir(Rajendra Santosh, 2020; Veena et al., 2011).

LATERAL PERİODONTAL KİST

Lateral periodontal kist, dental lamina artıklarından gelişen gelişimsel bir odontojenik kisttir. Nadir görülen iyi prognozlu gelişimsel bir kist türüdür. Bu kisti değerlendirilirken lateral periodontal kisti ve odontojenik keratokisti ayırt etmek önemlidir. Bu kist mandibular küçük azı dişleri bölgesinde oluş-

ma eğilimindedir. Kist genellikle vital mandibular premolar dişlerin kökleri arasında kök diverjansı olan veya olmayan iyi tanımlanmış uniloküler radyolusensi olarak tanımlanır. Lateral periodontal kisti ekarte etmek için pulpanın vitalitesi test edilmelidir. Lateral periodontal kistler, kist enükleasyonu yoluyla konservatif cerrahi yaklaşımla tedavi edilir(Govil et al., 2013).

Klinik Görünümü

Lateral periodontal kistler ağırlıklı olarak erişkin hastalarda (beşinci ila yedinci dekatlar arasında) gözlenir ve mandibular küçük azı dişleri bölgesinde daha yüksek oranlarda görülür. Lateral periodontal kistlerin labial pozisyonu nedeniyle birkaç vakada labial kitle olarak değerlendirilmiştir. Kitlenin yüzeyi veya üzerindeki mukoza normal görünümündedir. Lezyon genellikle asemptomatiktir ve rutin radyografik inceleme sırasında saptanır. Lateral periodontal kistler sekonder olarak enfekte olduklarında apse belirtileri gösterebilirler(Govil et al., 2013; Rajendra Santosh, 2020). Resim 5'te lateral periodontal kistin periapikal radyografideki görünümü görülmektedir.

Resim 5: Lateral periodontal kistin periapikal radyografik görünümü(Byatnal et al., 2013)



Teşhis Yöntemleri

Lateral periodontal kistler, ince radyopak sklerotik sınırları olan iyi sınırlı radyolüsent kist boşluklarıdır. Lateral periodontal kistlerin radyografik boyutları çap olarak 1 cm'yi geçmez. Polikistik lateral periodontal kistlerde multiloküler radyolüseni alan görülebilir. Lateral periodontal kistin polikistik tipi botryoid odontojenik kist olarak adlandırılır. Lateral periodontal kistlerde radyolüseni, etkilenen dişlerin köklerinin lateralindeki periodontal dokulardadır ve pulpa odaları normal görünmektedir. Bu kistler mikroskobik olarak 1 ila 5 tabaka kalınlığında ince keratinize olmayan epitel tarafından kaplıdır. Epitel hücrelerinin fokal kalınlaşması kolaylıkla fark edilir. Fibröz kapsül kalındır ve çok az enflamatuar hücre gösterir veya hiç göstermez (Rajendra Santosh, 2020).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı odontojenik keratokist, erişkinlerde gingiva kisti ve unistik ameloblastomayı içerebilir. Odontojenik keratokistler radyografik olarak lateral periodontal kistleri taklit eder ve bunları ayırt etmek zordur; bununla birlikte, lateral periodontal kistin görülmesi yerleşime (örn. mandibular premolar bölge) bağlı olarak daha olası olabilir. Yetişkinlerdeki gingiva kistleri etkilenen dişlerin labial dişeti üzerinde şişlik olarak kendini gösterir. Şişlik genellikle berrak sıvı materyalden oluşurken lateral periodontal kistler intraosseözdür ve klinik olarak şişlik göstermezler. Bununla birlikte birkaç lateral periodontal kist vakasında labial kitle rapor edilmiş ve bu gibi durumlarda kitlede berrak sıvı içeriğinin olmaması ile ayırt edilebilmiştir. Mandibular küçük azı dişlerinin köklerinin lateral yüzeylerinde daha küçük boyut ve iyi tanımlanmış uniloküler radyolüseni nedeniyle lateral periodontal kistlerin görünümünü taklit eden unistik ameloblastoma az sayıda vaka bildirilmiştir (Majid, 2013).

Tedavi

Lateral periodontal kistler cerrahi enükleasyon ile tedavi edilir. Lateral periodontal kistler minimum veya düşük nüks oranları ile ilişkilidir (Majid, 2013).

GLANDÜLER ODONTOJENİK KİST

Glandüler odontojenik kist (GOC), gelişimsel kökenli nadir görülen bir odontojenik kist türüdür. Bu kistler agresif davranış gösterebilirler. Glandüler odontojenik kist ağırlıklı olarak orta hattı geçme eğilimi gösterir ve mandibular anterior bölgede oluşur. Sıklıkla orta yaşlı erişkinlerde görülür,

genç bireylerde nadirdir. Bu kistin agresif davranışı nedeniyle tedavisinde enükleasyon veya küretaj gibi cerrahi tedaviler kullanılır. Lezyon, mandibular ön dişlerin periapikal bölgesinde tanımlanabilir ve radiküler kist ile karıştırılabilir. Bu nedenle pratisyen hekimlerin yanlış teşhisten kaçınmak için bilgili ve dikkatli olmaları önemlidir(Anchlia et al., 2015).

Klinik Görünüm

Glandüler odontojenik kistler sıklıkla mandibular anterior bölgede rapor edilir; ancak çenenin diş taşıyan bölgesinin herhangi bir yerinde oluşabilirler. Mandibular lezyonlar, önemli tanısal özelliklerden biri olan orta hattı geçme eğilimindedir. Glandüler odontojenik kist klinik olarak yavaş büyüme hızına sahip asemptomatik bir şişlik olarak kendini gösterir. Özellikle mandibular lezyonlarda çene ekspansiyonları bildirilmektedir. Lezyon agresiftir ve nüks etme potansiyeline sahiptir(Anchlia et al., 2015; Rajendra Santosh, 2020).

Teşhis Yöntemleri

Glandüler odontojenik kistler, sklerotik radyopak ve taraklı kenarlı multiloküler radyolüsen ile karakterize edilir. Bununla birlikte, uniloküler radyolüsent glandüler odontojenik kistler de rapor edilmiştir. Radyolüsent alan radiküler kistler kadar küçük olabilir veya çenede bilateral yayılımı içerecek şekilde daha geniş bir alana yayılabilir(Rajendra Santosh, 2020).

Mikroskopik olarak glandüler odontojenik kistler, epitelde fokal kalınlaşma olan keratinize olmayan epitel olarak tanımlanır. Epitel küboidal ve mukozal hücrelerden oluşur. Mukozal hücrelerin varlığından dolayı, kistin glandüler kökenli olduğu kabul edilir. Kist genellikle müsinoz bir sıvı içeriği ihtiva eder(Fowler et al., 2011).

Ayırıcı Tanı

Glandüler odontojenik kistler çenenin ön bölgesinde ve özellikle orta hattı geçen, yavaş büyüyen bir şişlik bildirdiğinde teşhiste düşünülmelidir. Şişliği örten mukozanın mukus dolu veya mavimsi görünmesi de bir diğer önemli bulgudur. Glandüler odontojenik kistin ayırıcı tanısı odontojenik keratokist, unistik ameloblastoma, radiküler kist veya rezidüel kisti içerir. Her iki lezyon da orta hattı geçme eğiliminde olduğundan odontojenik keratokist, glandüler odontojenik kist ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Unistik ameloblastoma, uniloküler radyolüsent görünümlü glandüler odontojenik kistlerin ayırıcı tanısında düşünülebilir. Radiküler veya rezidüel kist, anterior dişlerin veya eksik dişlerin periapikal bölgesinde lezyon fark edilen hastalarda da ayırıcı tanıda düşünülür(Cousin et al., 2017).

Tedavi

Glandüler odontojenik kistler, nüks oranları nedeniyle cerrahi enükleasyon veya küretaj yaklaşımı ile tedavi edilir. Periyodik cerrahi sonrası takip, prognozun değerlendirilmesinde önemlidir(Cousin et al., 2017).

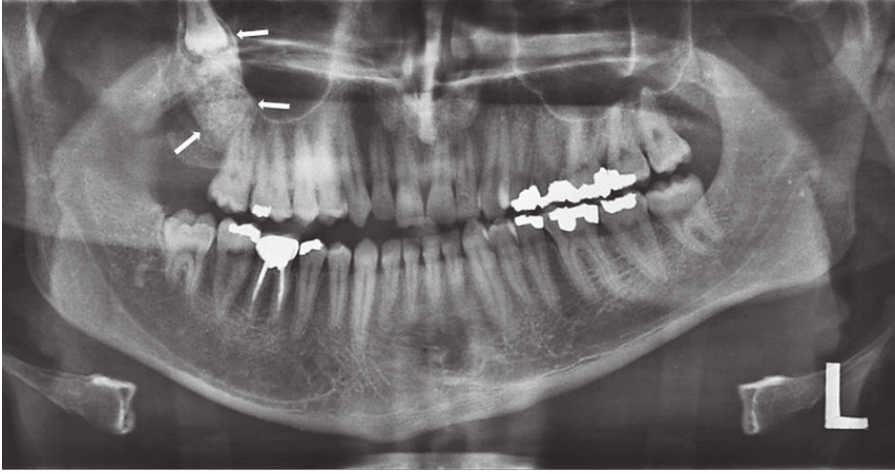
KALSİFİYE ODONTOJENİK KİST

Kalsifiye odontojenik kist (COC), gelişimsel kökenli başka bir nadir odontojenik kist türüdür. Kalsifiye odontojenik kist değişken klinik davranış gösterir ve nüks gösterir. Kalsifiye odontojenik kist ikili davranışı (yani kist ve tümör) gösterir ve bu nedenle raporlar bu lezyonu kalsifiye kistik odontojenik tümör adında kistik neoplazma olarak adlandırmıştır. Kalsifiye odontojenik kist öngörülemez klinik davranışla kendini gösterir; bu nedenle, bu durum basit küretajdan daha kapsamlı bir cerrahi yaklaşımla tedavi edilir. Lezyon, rutin radyografik incelemede (yani periapikal radyografide) belirlenebilir, dolayısıyla genel diş hekimlerinin bu durumun farkında olması önemlidir(Rajendra Santosh, 2020).

Klinik Bulguları

Kalsifiye odontojenik kistler sıklıkla maksiller ön bölgede ve kadın hastalara oranla erkek hastalarda daha fazla görülmektedir. Kalsifiye odontojenik kist intraosseöz veya ekstraosseöz olarak ortaya çıkabilir. İntraosseöz form daha yaygındır ve şişlikle veya şişlik olmadan tanımlanabilirken, ekstraosseöz form genellikle klinik şişlikle kendini gösterir. Bu nedenle kalsifiye odontojenik kist değişken klinik prezentasyona ve davranışa sahiptir. Kalsifiye odontojenik kist daha çok 40 ila 50 yaş altı bireylerde tanımlanır. Kalsifiye odontojenik kistler, ameloblastoma ve odontojenik keratokist gibi diğer odontojenik tümörlerle ilişkilendirilebilir(Basile et al., 2010). Resim 6'da sağ maksiller molar bölgede zigomatik bölgeye kadar uzanmış kalsifiye odontojenik kistin panoramik görüntüsü görünmektedir.

Resim 6: Sağ maksiller molar bölgede zigomatik bölgeye kadar uzanmış kalsifiye odontojenik kistin panoramik görüntüsü (Mortazavi & Baharvand, 2016)



Teşhis Yöntemleri

Kalsifiye odontojenik kistler lezyon içinde radyoopak yapılara sahip uniloküler veya multiloküler radyolüensiler olarak ortaya çıkabilir. Radyoopak yapılar düzensiz veya diş benzeri yapılar olarak görünür. Birkaç vakada kök rezorpsiyonu ve diverjansı da not edilmiştir. Mikroskopik olarak kalsifiye odontojenik kistler fibröz bir kapsül ile kistik proliferasyon ile tanınır. Kist epitelinin kalınlığı 4 ile 10 kat arasında değişebilir. Kalsifikasyon alanları ve hayalet hücreler görülebilir(Arruda et al., 2018).

Ayırıcı Tanı

Kalsifiye odontojenik kistlerin ayırıcı tanısı evrelere göre değişir. Erken dönemde radyolüsent değişiklikler gözlenir. Bu gibi durumlarda odontojenik keratokist ve ameloblastoma ayırıcı tanısı düşünülebilirken, geç dönemde karışık (radyolüsent-radyoopak) bir görünüm izlenir. Geç dönemde sürmemiş diş birlikteliği nedeniyle dentigeröz kist ve adenomatoid odontojenik tümör ayırıcı tanısında düşünülebilir. Lezyondaki radyoopak yapılar düzensiz bir yoğunluğuna sahip olduğunda odontoma, kalsifiye epitelyal odontojenik tümör veya ameloblastik fibroadotoma ayırıcı tanısı düşünülebilir(Arruda et al., 2018).

Tedavi

Agresif klinik davranışı ve yüksek nüks oranı nedeniyle kalsifiye odontojenik kist için kapsamlı cerrahi tedavi gereklidir. Ameliyat sonrası takip nükslerin erken tedavisinde oldukça değerlidir. Bununla birlikte periferik veya ekstraosseöz formlarında nüksler görülmediğinden bu formlar konservatif cerrahi yaklaşımla tedavi edilir(Rajendra Santosh, 2020).

Kaynakça

- AboulHosn, M., Noujeim, Z., Nader, N., & Berberi, A. (2019). Decompression and Enucleation of a Mandibular Radicular Cyst, Followed by Bone Regeneration and Implant-Supported Dental Restoration. *Case Reports in Dentistry*, 2019, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/9584235>
- Anchlia, S., Bahl, S., Shah, V., & Vyas, S. (2015). Glandular odontogenic cyst: a rare entity revealed and a review of the literature. *BMJ Case Reports*, bcr2015211502. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211502>
- Arruda, J., Silva, L., Silva, L., Monteiro, J., Alvares, P., Silveira, M., & Sobral, A. (2018). Calcifying odontogenic cyst: A 26-year retrospective clinico-pathological analysis and immunohistochemical study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/jced.54528>
- Basile, J. R., Klene, C., & Lin, Y.-L. (2010). Calcifying odontogenic cyst with odontogenic keratocyst: a case report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(4), e40–e45. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.12.026>
- Bilodeau, E. A., & Collins, B. M. (2017). Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*, 10(1), 177–222. <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.10.006>
- Borghesi, A., Nardi, C., Giannitto, C., Tironi, A., Maroldi, R., di Bartolomeo, F., & Preda, L. (2018). Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. *Insights into Imaging*, 9(5), 883–897. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0644-z>
- Byatnal, A. R., K, P. M., Rukmangada, T., & Koppal, S. (2013). An unfamiliar presentation of a lateral periodontal cyst. *Case Reports*, 2013(oct09 1), bcr2013200852–bcr2013200852. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200852>
- Cousin, T., Bobek, S., & Oda, D. (2017). Glandular odontogenic cyst associated with ameloblastoma: Case report and review of the literature. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/jced.53775>
- Daley, T. D., Wysocki, G. P., & Pringle, G. A. (1994). Relative incidence of odontogenic tumors and oral and jaw cysts in a Canadian population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 77(3), 276–280. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(94\)90299-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90299-2)
- Das, S., & Das, A. K. (1993). A review of pediatric oral biopsies from a surgical pathology service in a dental school. *Pediatric Dentistry*, 15(3), 208–211.
- Fowler, C. B., Brannon, R. B., Kessler, H. P., Castle, J. T., & Kahn, M. A. (2011). Glandular Odontogenic Cyst: Analysis of 46 Cases with Special

- Emphasis on Microscopic Criteria for Diagnosis. *Head and Neck Pathology*, 5(4), 364–375. <https://doi.org/10.1007/s12105-011-0298-3>
- Govil, S., Gupta, V., Misra, N., & Misra, P. (2013). Bilateral lateral periodontal cyst. *Case Reports*, 2013(may10 1), bcr2013009383–bcr2013009383. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009383>
- Hong, Q., Dong, X., Chen, M., Sun, H., Hong, L., Wang, Y., & Yu, Q. (2021). Plasma Treatment Effects on Oral *Candida albicans* Biofilms. *Dental Oral Biology and Craniofacial Research*, 4(2). <https://doi.org/10.31487/j.dobcr.2021.02.05>
- Huh, J.-K., & Shin, S.-J. (2013). Misdiagnosis of florid cemento-osseous dysplasia leading to unnecessary root canal treatment: a case report. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38(3), 160. <https://doi.org/10.5395/rde.2013.38.3.160>
- Majid, O. W. (2013). Unicystic ameloblastoma mimicking a lateral periodontal cyst. *Oral Surgery*, 6(2), 83–87. <https://doi.org/10.1111/ors.12011>
- Mortazavi, H., & Baharvand, M. (2016). Jaw lesions associated with impacted tooth: A radiographic diagnostic guide. *Imaging Science in Dentistry*, 46(3), 147. <https://doi.org/10.5624/isd.2016.46.3.147>
- Narang, R. S., Manchanda, A. S., Arora, P., & Randhawa, K. (2012). Dentigerous cyst of inflammatory origin—a diagnostic dilemma. *Annals of Diagnostic Pathology*, 16(2), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2011.07.004>
- Panneerselvam, K., Parameswaran, A., Kavitha, B., & Panneerselvam, E. (2017). Primary intraosseous squamous cell carcinoma in a dentigerous cyst. *South Asian Journal of Cancer*, 6(3), 105. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.214579>
- Perez, A., Lenoir, V., & Lombardi, T. (2022). Dentigerous Cysts with Diverse Radiological Presentation Highlighting Diagnostic Challenges. *Diagnostics*, 12(8), 2006. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12082006>
- Rajendra Santosh, A. B. (2020). Odontogenic Cysts. *Dental Clinics of North America*, 64(1), 105–119. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.002>
- Ramos, L. M. A., Vargas, P. A., Coletta, R. D., de Almeida, O. P., & Lopes, M. A. (2012). Bilateral Buccal Bifurcation Cyst: Case Report and Literature Review. *Head and Neck Pathology*, 6(4), 455–459. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0342-y>
- Shamim, T., & Ottayil Shabeer, K. P. (2018). Eruption cyst associated with right maxillary deciduous first molar. *Pan African Medical Journal*, 30. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.285.15368>

- Smith, S., Patel, K., & Hoskinson, A. E. (1998). Periapical cemental dysplasia: a case of misdiagnosis. *British Dental Journal*, 185(3), 122–123. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809747>
- Sridevi, K. (2014). Residual Cyst Associated with Calcifications in an Elderly Patient. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7593.4072>
- Thompson, L. D. R. (2018). Dentigerous Cyst. *Ear, Nose & Throat Journal*, 97(3), 57–57. <https://doi.org/10.1177/014556131809700304>
- Veena, K. M., Rao, R., Jagadishchandra, H., & Rao, P. K. (2011). Odontogenic Keratocyst Looks Can Be Deceptive, Causing Endodontic Misdiagnosis. *Case Reports in Pathology*, 2011, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2011/159501>
- Wright, J. M., Odell, E. W., Speight, P. M., & Takata, T. (2014). Odontogenic Tumors, WHO 2005: Where Do We Go from Here? *Head and Neck Pathology*, 8(4), 373–382. <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0585-x>

Eczacılık Uygulamalarında ve Eğitiminde Dijital Dönüşüm

Elif Ulutaş Deniz¹

Rumeysa Eren²

Özet

Gelişmekte olan dünya, yıllar geçtikçe dijital bir geleceğe doğru ilerlemeye devam etmektedir. Teknolojinin büyük ölçüde etkilediği sektörlerden biri de sağlık sektörüdür. Sağlık hizmetlerinde yapay zeka kullanımı zamanla artmıştır. Örneğin nesnelerin internetinin kullanıldığı alanlardan biri, hekimlere önemli bilgiler sağlayan giyilebilir teknolojik cihazlar aracılığıyla hastalardan veri toplanmasıdır. Sağlık hizmeti sunan Eczacılık mesleği, ürün odaklı bir meslekten hasta odaklı bir mesleğe doğru değişmeye devam ettikçe bilgi ve iletişim teknolojilerinin eczacılıktaki rolleri giderek önem kazanmaktadır. Dijital eczaneler ile geleneksel eczacılık mesleğinin tehlikeye girebileceğinden endişe duyulsa da bu uygulamaların gerçek eczanelerdeki empati, yüz yüze iletişim ve çok sayıda diğer hizmetin yerini tutmayacağı belirtilmiştir. COVID-19 salgını ile birlikte eğitimin aksaması endişesi söz konusu olmuştur ancak dünyanın birçok yerinde dijital teknolojiler sayesinde eğitim devam etmiştir. Sürekli değişen sağlık sistemi ve eğitim ortamında, yeni pedagojik stratejilerle en yüksek verim alınmasının amaçlanması gerektiği ileri sürülmüştür. Dijital çözümlerin; hastalar için ilaç uyuncu, ilaç takibi, sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi gibi geleneksel eczane hizmetlerini; eczane için ise maliyetleri ve kolaylaştırıcı hizmetleri destekleyebileceği düşünülmektedir. Dünyada örnekleri bulunan çevrimiçi eczacılık hizmetlerinin; eczanelerdeki yüz yüze iletişim, empati, ilaç danışmanlığı gibi sosyal hizmetlerin yerini tutamayacağının altı çizilmelidir. Tüm dünyayı zorunlu değişime sürükleyen COVID-19 salgını nedeniyle eğitimde teknolojilerin kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Yeni nesil dijital yerli öğrencilerin bu teknolojilere adapte olması çok daha kolay olacağı düşünülmektedir. Derslerin sürdürülmesindeki kolaylık, kırtasiye gibi maliyetlerin azalması, zaman tasarrufu ve kendi kendine öğrenme kolaylığı gibi avantajları bulunmaktadır. Aynı zamanda maddi imkanlar

1 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı, elif.ulutas@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7257-9224

2 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı, ecz.rumeysaeren@gmail.com, Orcid: 0000-0003-0686-9172

sebebiyle toplumun her kesiminin bu teknolojik gelişmelere ulaşamaması gibi sorunlar da mevcuttur. Hükümetlerin, şirketlerin, politikacıların bu konuda tartışarak bütçe ayırmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Sağlık Hizmetlerinde Dijitalleşme

Gelişmekte olan dünya, yıllar geçtikçe dijital bir geleceğe doğru ilerlemeye devam etmektedir. Özellikle son birkaç on yıla bakıldığında neredeyse her sektörde dijitalizmin yansımaları görülmektedir (Glauner, Plugmann, & Lerzynski, 2021; Trenfield et al., 2022). Ekonomik ve bilimsel dallarda (Glauner et al., 2021) yaşanan teknolojik patlama sebebiyle yapay zeka, nesnelerin interneti, blok zinciri ve sanal gerçeklik gibi kavramlar hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Trenfield et al., 2022).

Teknolojinin büyük ölçüde etkilediği sektörlerden biri de sağlık sektörüdür. Klinik, yönetim, pazarlama gibi birçok alanda bu gelişmelerden yararlanmak; hem maliyet hem de zaman açısından son derece faydalı olmaktadır (Yalman & Filiz, 2022). COVID-19 salgınına iyi bir şekilde idare eden Almanya için yapılan bir çalışmada; Alman sağlık sisteminin 2018 yılında dijitale geçmiş olması durumunda, 34 milyar Euro'ya kadar tasarruf edilebileceği söylenmiştir. Bu miktar 2021'de fiili toplam harcamanın %12'si anlamına gelmektedir (Glauner et al., 2021). Bireylerin kendi sağlık takibini yapabilmesi artan kronik rahatsızlıklar ve sağlık hizmetlerindeki yükü hafifletmek üzere bir fayda olarak karşımıza çıkmaktadır (Lepore et al., 2022). Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerinde teletıp, telefarmasi, mobil sağlık, dijital hastane ve robotik cerrahi gibi birçok dijital uygulama vardır (Clauson, Aungst, Simard, Fox, & Breeden, 2017; Dömbekci, Güzel, & Kılıç, 2023; Yalman & Filiz, 2022). Bilgi ve iletişim teknolojilerinin bu şekilde sağlık hizmetlerinde kullanılması dijital sağlık olarak nitelendirilmektedir. Küresel çapta insanların birbirine kolayca bağlanmasını sağlayan bu teknolojilere; giyilebilir teknolojiler, mobil uygulamalar ve yapay zeka uygulamaları örnek olarak verilebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), "sağlıklı" olma halini tüm dünyada gerçekleştirmek üzere çeşitli önerilerde bulunmakta ve dijital sağlıktan faydalanmaktadır (Geroğlu, 2022).

Dijital sağlık; mevcut sağlık hizmetlerinin daha erişilebilir, kaliteli, adil ve az maliyetli olmasını sağlayabilmektedir. Aynı zamanda sürdürülebilir ve hizmet kolaylaştırıcı yönleri bulunmaktadır (Geroğlu, 2022). Sağlık sektörü, Health 1.0'den Health 4.0'e kadar çeşitli dönüşümlere uğramıştır. Health 1.0; 1990-2007 arasında, tıbbi uygulamaların doktor merkezli yürütüldüğü ve teknolojinin sektörde pek az yer aldığı dönemdir. Health 2.0; 2007-2017 arasında daha fazla kullanıcı kaydıyla birlikte daha fazla veri işlendiği ve basit bir iletişim ağı oluşturulduğu dönemdir. Sağlık çalışanlarının hastalarla etki-

leşimi artırılmıştır. Health 3.0; hastanelerde yoğun teknolojik ilerlemelerin olduğu ve hastaların elektronik sağlık kayıtlarının alındığı dönemdir. Giyilebilir cihazların geliştirildiği ve sosyal medya aracılığıyla hasta desteği sağlandığı bir surectir. Bu dönemin sonunda yapay zeka gibi daha ileri teknolojilerin kullanıldığı Health 4.0 dönemi oluşmaya başlamıştır ve gunumuzde de devam etmektedir (Lepore et al., 2022; Yalman & Filiz, 2022). Health 4.0 dönemi ile sağlık hizmetleri kapsamında koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici sağlık hizmetlerinin yanı sıra sağlığın geliştirilmesinde de büyük yol kat edilmiştir. Engelli ve yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerinde yaşadıkları büyük problemlerin önüne geçilmesi de amaçlanmıştır (Yalman & Filiz, 2022).

Sağlık Sektöründe Yapay Zeka

Sağlık hizmetlerinde yapay zeka kullanımı zamanla artmıştır (Trenfield et al., 2022). Örneğin nesnelere internetinin kullanıldığı alanlardan biri, hekimlere önemli bilgiler sağlayan giyilebilir teknolojik cihazlar aracılığıyla hastalardan veri toplanmasıdır. Hastaların kendi sağlık takibini yapıp buna göre davranış kazanmasını sağlayan bu aletler, ayrıca stres ve depresyon gibi durumları da tespit edebilmektedir. Makina ogrenmesi, insan zekasını taklit etmek için tasarlanmış hesaplama algoritmalarının gelişen bir dalıdır (El Naqa & Murphy, 2015). Kronik hastalıklarla ilgili verilerle, hastalığın altında yatan sebeplerin makine ogrenmesi sayesinde farklı sınıflara ayrılabilceği ileri sürülmektedir (Lepore et al., 2022)

Mevcut durumda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış en az 29 yapay zeka uygulaması bulunmaktadır. Onaylı uygulamalardan bazıları; bilgisayarlı tomografi taramaları ile inmenin saptanması, mamografi yoluyla meme yoğunluk taraması ve X-ışını görüntülerinden kırık teşhisi gibi temel olarak makine ogrenimi aracılığıyla tanı uygulamasıdır (Trenfield et al., 2022). Ülkemizde yürütülen bir proje olan “Dijital Hasta Takip Sistemi” projesi ile hastaların hayati parametreleri incelenerek hastaneye gelmeleri gerekmezken sağlık hizmeti almaları amaçlanmıştır. Hastalar bir barkod yardımıyla uzaktan GPS ve internet tabanlı bir bilgi sistemine kaydedilmiştir. Bir diğer proje, “Ev Tabanlı Uzaktan Takip Modeli” de planlanma aşamasındadır. Bu projelerden geleceğe işık tutarak gereksinimleri belirlemesi ve maliyet analizi sağlaması beklenmektedir (Geroğlu, 2022). Teknolojik uygulamalar aynı zamanda yeni faydalı yöntemlerin ortaya çıkmasını da sağlamaktadır. 2023 yılında çıkan bir yayına göre Lepore ve arkadaşları tarafından, nesnelere internetine dayalı sağlıkla ilgili aktivite tanıma platformu (HEART) ile bir eylem çalışması yapılmıştır. Hollanda ve Çin’de hamile kadınlarla yapılan çalışmada hamilelik sonu kilo alımını tahmin etmek üzere üniversiteler ve

endüstriler birlikte çalışmıştır. Platform, bir endüstri-üniversite ortaklığının, yeni bulgularla bilime katkı sağlanması dışında sağlık sektöründe disiplinler arası araştırmayı teşvik etmeye nasıl katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Lepore et al., 2022).

Sağlık sektöründe dijitalleşme ile birlikte gelen avantajlar olduğu gibi dezavantajlar ve riskler de bulunmaktadır. Dijital sağlık ile veri sağlanması, farklı bir boyut taşıdığından hasta mahremiyetinin dikkate alınması gerektiği ve bunun bir etik tehdit unsur olduğu belirtilmektedir (Yalman & Filiz, 2022). Aynı zamanda e-sağlık programlarını kullanabilmek için belli bir donanım gerektiği ve maddi imkanlar sebebiyle ürüne/cihaza erişim sağlayamayan veya bilgi yetersizliğinden dolayı kullanamayan hastalar için eşitsizlik durumun söz konusu olacağı bildirilmektedir (Silva, de Araújo, dos Santos Menezes, Neves, & de Lyra Jr, 2022; Trenfield et al., 2022; Yalman & Filiz, 2022). 2022 yılında Dömbekci ve arkadaşları tarafından yapılan nitel bir araştırmada, idari personelin sağlık hizmetlerinde dijitalleşmeye yönelik görüşleri alınmıştır. Yüz yüze görüşme tekniği kullanılan araştırmada katılımcılara sağlıkta dijitalleşmeye geçiş, avantaj/dezavantajları ve dijitalleşmenin geleceği konularında fikirleri sorulmuştur. Sürecin genel olarak olumlu değerlendirildiği ve zaman, iş gücü, maliyet gibi konularda tasarruf edildiği, literatürde benzer çalışmaların da yine bu sonucu desteklediği belirtilmiştir. Ancak sağlık çalışanlarının dijitalleşme sürecine adaptasyonunda zorluklar yaşanabilmesi, sistemde yapılan hata telafisinin zor olması, teknik sorunlar sebebiyle sağlık hizmetinin aksaması gibi dezavantajlar da dile getirilmiştir. Bunların üstesinden gelmek için teknoloji altyapısının güçlendirilmesi, sağlık çalışanlarının görüşlerinin alınması ve yine sağlık çalışanlarından uygulama ile ilgili geri bildirim alınması gerektiği vurgulanmıştır (Dömbekci et al., 2023).

Eczacılık Uygulamalarında Dijitalleşme

Sağlık hizmeti sunan Eczacılık mesleği, ürün odaklı bir meslekten hasta odaklı bir mesleğe doğru değişmeye devam ettikçe bilgi ve iletişim teknolojilerinin eczacılıktaki rolleri giderek önem kazanmaktadır (Clauson et al., 2017). Uluslararası Eczacılık Federasyonu (UEF) ve DSÖ tarafından ortaya konan İyi Eczacılık Uygulamaları, eczacılık hizmetleri için uluslararası bir standart niteliği taşımaktadır. Eczane hizmetlerinden yararlananların ihtiyaçlarına yönelik en uygun bakımın verilmesi amaçlanmaktadır. Bunun sonucunda 2020 yılında UEF tarafından mesleğin iyileştirilmesi üzere “UEF Gelişim Hedefleri” yayınlanmıştır. Bu hedeflerin biri de dijital sağlıktır ve kullanılacak dijital farmasötik bakım ve teknolojilerinin eğitim yoluyla ge-

liştirilmesi planlanmıştır (Bou-Saba, Kassak, & Salameh, 2022; Mantel-Teuwisse et al., 2021).

Eczaneler için bahsedilen dijitalleşme, eczacının kompleks bilgi ve birikimlerini basit bir çevrimiçi mağazaya dönüştürmekten ziyade bu hizmetin kapsamını genişletmektir; böylece eczane sadece paket satışın yapıldığı bir yere indirgenmemektedir (Glauner et al., 2021). Telekonsültasyon gibi tartışmalı konuların gündeme gelmesi aslında hem eczacılar hem de hastalar için çok faydalıdır (Silva et al., 2022). Günümüzde, dijitalleşme ile hastaya yönelik avantajlar çoğalmıştır (Clauson et al., 2017; Trenfield et al., 2022). İlaç kullanma yönetimine yardımcı olan uygulamalar, Bluetooth özellikli ilaç şişeleri, sindirilebilir biyosensörler ve “akıllı hap” teknolojileri gibi dijital gelişmeler, hastaların hayatını kolaylaştırmaktadır (Clauson et al., 2017). Telefarmasi hizmetlerine Çin’de 19 hastaneden oluşan bir ağın, hastaların metinleri ve interneti kullanarak eczacılara danışabilmesi için bir “bulut eczane bakımı” geliştirmesi örnek olarak verilebilir. Benzer şekilde başka bir hastanede çevrimiçi ilaç danışmanlığı kullanarak “sıfır temaslı farmasötik bakım” başlatılmıştır (Unni, Patel, Beazer, & Hung, 2021).

Sağlık hizmeti alınacak mekana şahsen gitme zorunluluğu olmaması, zaman tasarrufu, hastanın evde daha rahat bir tedavi görmesi, yine bu durumda tercih hakkı doğması; hastaların diğer avantajlarına örnek olarak verilebilir (Silva et al., 2022). Bazı ülkelerde, eskiden reçeteli ilaç almak üzere eczaneye gitmesi gereken hastaların ilaçlarının, artık evlerine hızlı bir şekilde teslim edildiği bilinmektedir (Trenfield et al., 2022). Capsule ve Amazon, PillPack gibi evlere hizmet eden dijital eczaneler geliştirilmiştir. Bu sayede iletişim, zaman yönetimi ve günlük ilaç takibi daha kolay olmakta, hizmet kişiselleştirilerek reçeteli ilaç ve diğer ürünlerin aylık gönderimi yapılmaktadır. Dijital eczaneler ile geleneksel eczacılık mesleğinin tehlikeye girebileceğinden endişe duyulsa da bu uygulamaların gerçek eczanelerdeki empati, yüz yüze iletişim ve çok sayıda diğer hizmetin yerini tutmayacağı belirtilmiştir (Tanzi, 2020). 2021’de İsveç’te eczacılık öğrencileriyle yapılan odak grup görüşmeleri sonucunda, öğrencilerin dijital eczanelere karşı olumsuz bir bakış açısı olduğu ancak dijital eczane pazarının genişleyeceğine inandıkları belirtilmiştir. Ayrıca bu şekilde uzaktan eğitim hakkında daha fazla bilgi almak istedikleri vurgulanmıştır. Mevcut e-eczane çalışanlarının da iletişimin önemli olduğunu teyit ettikleri ve yeterli hazırlık yapıldığı sürece iletişimin uzaktan etkili bir şekilde yürütülebileceğini ileri sürmüşlerdir (Pihl, 2021).

Eczaneler için yapılan dijital çalışmalar sadece eczacılara yönelik değildir. Duke Üniversitesi Sağlık Sistemi (DÜSS), 2018 yılında eczacılık bölümü bünyesinde eczane teknikeri eğitmek üzere Eczacılık Teknolojisi Eği-

tim Programı'nı yürütmeye başlamıştır. Bu programda adaylara; didaktik, simülasyona dayalı ve deneysel öğrenme aşamalarıyla bir eğitim imkanı sağlanmaktadır. Program hem kurum içinde hem de kurum dışında yürütülebilmektedir; didaktik ve simülasyona dayalı eğitim kolunun dijital olarak ilerlemesi ile bu programın diğer eczane teknikleri programlarından ayrılması amaçlanmaktadır (Kelm & Bush, 2020).

Serbest eczacılık dışında ilaç sektöründe firmaların da yapay zekayı oldukça fazla kullandığı bilinmektedir. Novartis ve AstraZeneca, 2014-2018 yılları arasında yapay zeka tabanlı projelerin çoğunu üstlenirken diğer büyük, küresel ilaç şirketleri de artık faaliyetlerinin bir parçası olarak makine öğrenimini kullanmaktadır (Schuhmacher, Gatto, Hinder, Kuss, & Gassmann, 2020). İlaç keşfinde makine öğrenimini kullanmak, şirketlere başarısızlık oranının düşmesi için bir fırsat sunmaktadır. 7/24 çalışarak ve test edilen bileşiklerin sayısını azaltarak maliyeti düşürmekte, bileşiğin negatif özelliklerinin erken dönemde tespit edilmesini sağlamaktadır. Aynı şekilde ilaç geliştirme ve klinik deney tasarımı aşamalarında da yararlanılmaktadır (Trenfield et al., 2022). Bunların dışında blok zinciri teknolojisiyle sahte ilaçların önlenmesi, tedarik zinciri, deneylerde şeffaflık gibi konularda kolaylık sağlanmaktadır (Clark & Burstall, 2018; Clauson et al., 2017). İlaç firmaları tarafından sıklıkla kullanılan bir diğer teknoloji ise artırılmış gerçeklik uygulamalarıdır. Endüstride eğitimden laboratuvarlara, hastanelerden eczanelere birçok alanda kullanılmaktadır. Bu uygulamalar ile prosedürleri önceden simüle etme ve kullanıcının bunları görselleştirmesini, öğrenmesini, geliştirmesini sağlama gibi avantajlar elde edilmektedir (Trenfield et al., 2022).

Eczacılıkta dijitalleşmenin etkin bir biçimde gelişebilmesi için eczacıların dijital okuryazarlık seviyesinin yüksek olması gerektiği belirtilmektedir (Mantel-Teeuwisse et al., 2021). Çünkü dijital okuryazarlık hem “yaşam becerisi” hem de “geçiş becerisi” olarak tanımlanmaktadır. Eczacılıkta dijital yeterlilik konusunda fazla çalışma olmasa da hastane eczacılığı, akademik eczacılık, serbest eczacılık gibi farklı kariyer alanlarında dijital okuryazarlık seviyesi de farklılık göstermektedir. Ancak MacLure ve Stewart'ın yaptığı çalışmaya göre, genel olarak eczacılığın herhangi bir zorlamaya maruz kalmadan teknolojiyi benimsediği belirtilmiştir (MacLure & Stewart, 2016).

Eczacılık Eğitiminde Dijitalleşme

Eğitim teknolojileri; fakültelelere aktif öğrenme ortamlarında hasta bakımı becerilerini öğretmek ve değerlendirmek için daha etkili bir araç sunabilmektedir. Bilgisayar destekli öğretim, manken model simülatörleri ve sanal hastalar; öğrenciler için iyi bir pratik ortamı sağlamaktadır. Smith ve Benedict'in

yaptığı araştırmaya göre öğrenciler, dijital odaklı öğretimden verim aldıklarını belirtmişlerdir (Smith & Benedict, 2015). Bu yeni dijital dönem, iki jenerasyonun çatışmasına sebep olsa da mecburiyetler sebebiyle adaptasyonlar sağlanmıştır. Ayrıca yeni nesil dijital-yerli eczacıların sanal hasta yazılımları, oyunlar ve artırılmış gerçeklik gibi uygulamalara uyum sağlamalarının çok daha kolay olduğu bildirilmiştir (Silva et al., 2022).

Eğitimde dijitalleşme, öğrencilerin öğrenimini de kolaylaştırmaktadır. Örneğin artırılmış gerçeklik ile karmaşık kimyasal bileşikler 3 boyutlu görselleştiren ve basitçe anlamayı sağlayan uygulamalar bulunmaktadır (Erikson, Nielsen, & Pittelkow, 2020). Aynı şekilde bir akıllı telefon uygulaması ile birden fazla ilaç kutusu algılanabilmekte ve kısa ürün bilgilerine ulaşabilmektedir (Trenfield et al., 2022). Eczacılık eğitiminde poster sunumunda basılı posterlere bir alternatif olan dijital posterlerin kullanışlı olup olmadığı, Newsom ve arkadaşları tarafından anket tekniği kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmaya katılan öğrencilerin üçte ikisinden fazlası, çalışma sonunda dijital poster formatını tercih edeceğini açıklamıştır. Maliyetlerin ve harcanan sürenin azaltıldığı; taşımada, sergilemede, paylaşımında kolaylık sağlandığı ve uzaktan eğitime uygun olduğu belirtilmiştir (Newsom, Miller, & Chesson, 2021).

Amerika'daki eczacılık fakültelerinin çoğunun müfredatında elektronik sağlık kayıtları ile ilgili bir eğitim olduğu bilinmektedir (Cook, Elder, Richter, & Ronald, 2021). Bu kayıtları kullanma becerisi, eczacılıkta teknoloji kullanımının önemli bir parçasıdır (Clauson et al., 2017). Cook ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalara göre elektronik sağlık kayıtlarını yeterli bir biçimde öğrenen ve kullanabilen geleceğin eczacılarının, hasta bakımı ve teknolojisinde en ileri seviyede olacağı belirtilmektedir (Cook et al., 2021).

COVID-19 salgını ile birlikte eğitimin aksaması endişesi söz konusu olmuştur ancak dünyanın birçok yerinde dijital teknolojiler sayesinde eğitim devam etmiştir (Khamchiyev et al., 2021). Ulusal Tayvan Üniversitesi'nde yürütülen "Serbest Eczane Oryantasyonu" kursunun sekteye uğraması söz konusu olmuş fakat dijital imkanlar aracılığıyla öğrenciler mağdur edilmemiştir. Ho ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma ile, online eğitim açısından öğrenciler iyi hazırlanmış öğretmenler tarafından motive edildikçe katılım ve sonuçların oldukça tatmin edici olduğu ortaya çıkmıştır. Sürekli değişen sağlık sistemi ve eğitim ortamında, yeni pedagojik stratejilerle en yüksek verim alınmasının amaçlanması gerektiği ileri sürülmüştür (Ho, Hsieh, Chao, & Huang, 2020).

Son on yılda bazı eğitim kurumları tarafından başarıyla uygulanan karma öğrenme modellerinden biri ters yüz öğrenme (Flipped Lecture) 'dir. Khamchiyev ve arkadaşlarının 2021 yılında bu tekniği geleneksel yöntemlerle karşılaştırmak için yaptıkları araştırmaya göre ters yüz öğrenme teknolojisi, eğitimin herhangi bir dalında, özellikle uzaktan eğitim bağlamında başarıyla kullanılabilmiştir (Khamchiyev et al., 2021). Çevrimiçi öğrenmeyi değerlendirmek üzere Malezya'da eczacılık öğrencileriyle yapılan nicel bir çalışmada, temel hasta danışmanlığı becerilerine ilişkin bir modül geliştirilmiştir. Öğrencilerin çoğu; bu modelin konuyu öğrenme ve gözden geçirme için yararlı olduğunu, zaman kazandırdığını, kendi kendine öğrenmeyi sağladığını ve uygulamadan memnun kaldıklarını belirtmiştir (Lean et al., 2018). Eczacılık eğitiminde dijital yöntemlerden bir diğeri de dijital hikaye anlatımıdır. Bu teknik, eczacılıkta, sağlık konuları etrafında tasarlanmış senaryolara odaklanmaktadır. Simüle edilmiş hasta bilgilerini bir sınıfın ders saatine entegre ederek video serisini öğrencilere sunmakta, öğrencinin tepkilerini ve aktif katılımını artırmaktadır. Mills ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre dijital hikaye anlatımı uygulamasından sonra öğrencilerin yaklaşan sınavları konusunda kendine olan güveni artmıştır. Ayrıca öğrenciler, bu uygulamayı etkileşimli ve ilgi çekici bulduklarını belirtmişlerdir (Mills, Guy, & Oestreich, 2022).

Amerikan Eczacılık Kolejleri Birliği (AEKB) bünyesinde yer alan Akademik İşler Komitesi; Amerika'da eczacılık eğitiminin entelektüel, sosyal ve kişisel yönlerini ele alarak fakültelere eğitimde yardımcı uygulamaları, prosedürleri ve yönergeleri belirlemektedir. Komitenin 2020-2021 yılına ait raporda, eczacılık eğitimi, Eczacılık Eğitimi Akreditasyon Konseyi (EEAK) standartlarını karşılaması ve müfredat ve öğrenci katılımı açısından sanal veya hibrit modelin en yararlı olduğu yerleri araştırmaya devam etmesi gerektiği belirtilmiştir. Yüksek öğrenimin, sağlık ve eczacılık uygulamalarının tümünün pandemiden önce önemli dönüşümlerden geçtiği ve pandemi sonrasında da dramatik bir şekilde değişmeye devam edeceği bildirilmiştir (Bzowycy et al., 2021). Bu değişiklikler, öğrencilerin dijital araçları kullanmasını gerektirmektedir. 2008 yılında Cain ve arkadaşlarının anket tekniği kullanarak eczacılık fakülteleriyle yaptığı bir çalışma sonucu, çoğu fakültenin bilgisayar/tablet bilgisayar gibi gereklilikleri resmi olarak değerlendireceği ortaya çıkmıştır. Her kurumun dijital altyapı, maliyetler, öğrenci bütçesi, öğretim üyelerinin yeterliliği ve müfredat gibi birçok değişkeni değerlendirerek karar vermesi gerekmektedir (Cain, Bird, & Jones, 2008). Mantel-Teeuwisse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, eczacılık öğrencilerinin hasta merkezli dijital sağlık konusunda temel bilgi ve becerilerle mezun olabilmeleri için eğitimde dijitalleşmenin gecikmeden ilerlemesi gerektiği belirtilmiştir. Ayri-

ca, mevcut iş gücünün dijital donanımlı olması; meslek kuruluşlarının dijital sağlık araçları ve dijital sağlık eğitimine yatırım yaparak farmasötik iş gücünü desteklemesi gerektiği vurgulanmıştır (Mantel-Teeuwisse et al., 2021).

Eğitimde dijitalleşme sonucu öğrencileri sınama ve değerlendirmede de zorluklar yaşanabilmektedir. Bunun üstesinden gelmek için “otantik değerlendirme yöntemleri” gibi bazı teknikler sunulmuştur. Örneğin çoktan seçmeli basit bir dijital test ile öğrencilerin klinik eczacılık bilgisi sorgulanabileceği, ancak hasta ile iletişimi, anamnez alma yöntemi veya bir nebülizatörün kullanımını tarifinin değerlendirilemeyeceği belirtilmektedir. Bu sebeple hasta vakalarının sanal bir hastane ortamında sınıf arkadaşları ve eğitimciler ile tartışılmasının daha faydalı olabileceği önerilmiştir. Yakın gelecekte, yatan hastalarla uzaktan iletişim kurulup anamnez alınması beklendiğinden bu uygulamaların öğrenci için önemli olduğu bilinmektedir. Daha yenilikçi araçlar ortaya çıkması ile eczacılık eğitiminin zenginleştirilmesi, öğrenci başarısının amaçlanan öğrenme seviyesi ve lisansüstü yetkinlikler açısından daha gerçekçi değerlendirilebilmesi öngörülmektedir (Qandil, Darweesh, & Al-Ghananeem, 2021).

Eczacılıkta Dijital Dönüşüm: Geleceğe İlişkin Öngörüler ve Öneriler

Günümüzde dijital teknolojinin kullanımı insanların hayatlarının büyük bir bölümünde kaçınılmaz hale gelmiştir. Sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojiler uzun süredir sağlık çalışanları ve hastalar için hayatı kolaylaştırmakta; elektronik kayıtlar, tıbbi cihazlar, online danışmanlık siteleri ve e-reçete gibi uygulamalar yıllardır fayda sağlamaktadır. Yapay zeka gibi yeni uygulamalar ise sağlık hizmetlerine ve eczacılığa henüz entegre olmaktadır. Bu teknolojilerin benimsenmesinin zaman alması fakat şirket ve kurumların destekleriyle kolaylaşacağı öngörülmektedir.

Eczacılıkta dijital dönüşüme adaptasyon konusunda sağlık çalışanlarının rolü önemlidir. Bu dönüşümün, değişim uğruna geleneksel yöntemleri tamamen bertaraf etmemek gerektiği unutulmamalıdır. Dijital çözümlerin; hastalar için ilaç uyuncu, ilaç takibi, sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi gibi geleneksel eczane hizmetlerini; eczane için ise maliyetleri ve kolaylaştırıcı hizmetleri destekleyebileceği düşünülmektedir. Dünyada örnekleri bulunan çevrimiçi eczacılık hizmetlerinin; eczanelerdeki yüz yüze iletişim, empati, ilaç danışmanlığı gibi sosyal hizmetlerin yerini tutamayacağının altı çizilmiştir. Bu bağlamda, eczanelerin dijitalleşmesinin eczacılık mesleğini tehlikeye atmayacağı, aksine toplam yükü azaltacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda

ilaç sektörü, akademi, klinik eczacılık gibi diğer meslek alanlarını da pozitif olarak oldukça etkileyeceği de öngörülmektedir.

Tüm dünyayı zorunlu değişime sürükleyen COVID-19 salgını nedeniyle eğitimde teknolojilerin kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Yeni nesil dijital yerli öğrencilerin bu teknolojilere adapte olması çok daha kolay olacağı düşünülmektedir. Derslerin sürdürülmesindeki kolaylık, kırtasiye gibi maliyetlerin azalması, zaman tasarrufu ve kendi kendine öğrenme kolaylığı gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte, teknoloji ile sağlık hizmetleri ve eğitimde yaşanan dönüşümde bazı endişeler de bulunmaktadır. Örneğin öğretim elemanları ve sağlık çalışanlarının yeterli bir dijital okuryazarlık seviyesinde olması, teknolojik aletlere hızlı adapte olunması ve kurumların yeterli donanımda olması gerekmektedir. Aynı zamanda maddi imkanlar sebebiyle toplumun her kesiminin bu teknolojik gelişmelere ulaşamaması gibi sorunlar da mevcuttur. Hükümetlerin, şirketlerin, politikacıların bu konuda tartışarak bütçe ayırmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Bou-Saba, A. W., Kassak, K. M., & Salameh, P. R. (2022). The current trends and challenges towards good community pharmacy practice and the way forward. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 6.
- Bzowycy, A. S., Blake, E., Crabtree, B., Edwards, K. L., Franks, A. M., Gonyeau, M., . . . Ragucci, K. (2021). Advancing pharmacy education and workforce development amid the COVID-19 pandemic: Report of the 2020-2021 AACP academic affairs committee. *American journal of pharmaceutical education*, 85(10).
- Cain, J., Bird, E. R., & Jones, M. (2008). Mobile computing initiatives within pharmacy education. *American journal of pharmaceutical education*, 72(4).
- Clark, B., & Burstall, R. (2018). Blockchain, IP and the pharma industry—how distributed ledger technologies can help secure the pharma supply chain. *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, 13(7), 531-533.
- Clauson, K. A., Aungst, T. D., Simard, R., Fox, B. I., & Breeden, E. A. (2017). Lessons learned and looking forward with pharmacy education: Informatics and digital health. In *Health professionals' education in the age of clinical information systems, mobile computing and social networks* (pp. 181-199): Elsevier.
- Cook, K., Elder, K. G., Richter, S. K., & Ronald, K. (2021). Electronic health records in pharmacy skills-based curricula. *American journal of pharmaceutical education*, 85(7).
- Dömbekci, H. A., Güzel, Ş., & Kılıç, F. (2023). Sağlık Hizmetlerinde Dijitalleşme Üzerine İdari Personel Görüşleri: Nitel Bir Araştırma. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi*, 5(1), 73-84.
- El Naqa, I., & Murphy, M. J. (2015). *What is machine learning?* : Springer.
- Eriksen, K., Nielsen, B. E., & Pittelkow, M. (2020). Visualizing 3D molecular structures using an augmented reality app. In: ACS Publications.
- Geroğlu, B. (2022). Dijital Sağlık Takibi ve Sağlık Okuryazarlığı. *Turkey Health Literacy Journal*, 3(2), 119-121.
- Glauner, P., Plugmann, P., & Lorzynski, G. (2021). *Digitalization in Healthcare: Implementing Innovation and Artificial Intelligence*: Springer Nature.
- Ho, Y.-F., Hsieh, L.-L., Chao, W. K., & Huang, Y.-C. (2020). Orientation to Community Pharmacy by online education amid the COVID-19 pandemic: Teaching and learning reflections. *Journal of Asian Association of Schools of Pharmacy*, 9, 53-59.
- Kelm, M. J., & Bush, P. W. (2020). Digital content delivery in a pharmacy technician training program in a health system. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(4), 295-299.

- Khamchiyev, K. M., Suleimenova, F., Sagimova, G., Shandaulov, A., Sabit, A., & Askarova, N. (2021). Digital education and mixed learning in the context of the COVID-19 pandemic. *Systematic Review Pharmacy*, 12(2), 3932-3935.
- Lean, Q. Y., Ming, L. C., Wong, Y. Y., Neoh, C. E., Farooqui, M., & Muhsain, S. N. F. (2018). Validation of online learning in pharmacy education: Effectiveness and student insight. *Pharmacy Education*, 18, 135-142.
- Lepore, D., Dolui, K., Tomashchuk, O., Shim, H., Puri, C., Li, Y., . . . Spigarelli, E. (2022). Interdisciplinary research unlocking innovative solutions in healthcare. *Technovation*, 102511.
- MacLure, K., & Stewart, D. (2016). Digital literacy knowledge and needs of pharmacy staff: A systematic review. *Journal of innovation in health informatics*, 23(3).
- Mantel-Teeuwisse, A. K., Meilanti, S., Khatri, B., Yi, W., Azzopardi, L. M., Acosta Gómez, J., . . . Uzman, N. (2021). Digital health in pharmacy education: Preparedness and responsiveness of pharmacy programmes. *Education Sciences*, 11(6), 296.
- Mills, J. M., Guy, J. W., & Oestreich, J. H. (2022). Digital Storytelling Review in a Pharmacy Self-Care Course. *Pharmacy*, 10(2), 45.
- Newsom, L. C., Miller, S. W., & Chesson, M. (2021). Use of digital vs printed posters for teaching and learning in pharmacy education. *American journal of pharmaceutical education*, 85(6).
- Pihl, R. (2021). Are Swedish pharmacy students prepared for patient communication at a distance?: A focus group study on pharmacy students' views and opinions on telepharmacy and pharmacy education, with a focus on communication at a distance. In.
- Qandil, A., Darweesh, R., & Al-Ghananeem, A. (2021). The case for authentic student assessment in distance digital pharmacy education. *MedEdPublish*, 10.
- Schuhmacher, A., Gatto, A., Hinder, M., Kuss, M., & Gassmann, O. (2020). The upside of being a digital pharma player. *Drug discovery today*, 25(9), 1569-1574.
- Silva, R. d. O. S., de Araújo, D. C. S. A., dos Santos Menezes, P. W., Neves, E. R. Z., & de Lyra Jr, D. P. (2022). Digital pharmacists: the new wave in pharmacy practice and education. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 44(3), 775-780.
- Smith, M. A., & Benedict, N. (2015). Effectiveness of educational technology to improve patient care in pharmacy curricula. *American journal of pharmaceutical education*, 79(1).

- Tanzi, M. G. (2020). Digital pharmacies offer patients an alternative option. *Pharmacy Today*, 26(6), 26.
- Trenfield, S. J., Awad, A., McCoubrey, L. E., Elbadawi, M., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2022). Advancing pharmacy and healthcare with virtual digital technologies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 114098.
- Unni, E. J., Patel, K., Beazer, I. R., & Hung, M. (2021). Telepharmacy during COVID-19: a scoping review. *Pharmacy*, 9(4), 183.
- Yalman, F., & Filiz, M. (2022). Sağlık Hizmetlerinde 4.0 Uygulamaları ve Sağlık Yönetimine Yansımaları. *Sağlık ve Toplum*, 32(1), 53-63.

Laboratuvar Hayvanlarında İlaç Uygulama Yöntemleri

Mustafa Ermiş¹

Özet

Deney sonuçlarını etkilememesi için araştırmacıların deneysel çalışmalar yaptıkları ortamların standardize edilmesi gerekmektedir. Genel sınırlandırılmış havalandırma ve bireysel havalandırma sistemleri, sıcaklık, nem, gürültü, altlık, ses ve ışık gibi çalışma ortamlarındaki çevresel faktörler hayvanların refahında önemli rol oynar ve çalışma sonuçlarının tutarlılığını etkiler. Laboratuvar hayvanları arasında ülkemizde ve dünyada en çok tercih edilenler fare, sıçan ve tavşan'dır. Laboratuvar hayvanlarının barındırıldıkları bakım, beslenme, üretim ve takip odaları koşullarını en ideal hala getirerek araştırma bulgularındaki istenmeyen değişken potansiyeller en aza indirilebilir. Deney hayvan türü için ideal ilaç verilif yolu ilaın miktarı, çözünebilme yeteneği, formu ve ağırlığı dikkate alınarak uygun olan seçilmelidir. Deney hayvanlarında kas içi uygulama fazla tercih edilmez fakat tavşan için en uygun yöntem kas içi uygulamadır. Fare ve rat için en ideal ilaç uygulaması periton iidir. Hayvan türlerine göre laboratuvar hayvanlarından ideal kan alımı toplam kan volümü dikkate alınarak yapılmalıdır. Bu bölüm de; laboratuvar hayvanlarına ilaç verme yöntemleri ile ilgili bilgiler verilecektir.

GİRİş

Deney sonuçlarını etkilememesi için araştırmacıların deneysel çalışmalar yaptıkları ortamların standardize edilmesi gerekmektedir. Genel sınırlandırılmış havalandırma ve bireysel havalandırma sistemleri, sıcaklık, nem, gürültü, altlık, ses ve ışık gibi çalışma ortamlarındaki çevresel faktörler hayvanların refahında önemli rol oynar ve çalışma sonuçlarının tutarlılığını etkiler. Laboratuvar hayvanları arasında ülkemizde ve dünyada en çok tercih edilenler fare, sıçan ve tavşan'dır. Laboratuvar hayvanlarının barındırıldıkları bakım, beslenme, üretim ve takip odaları koşullarını en ideal hala getirerek araştırma bulgularındaki istenmeyen değişken potansiyeller en aza indirilebilir. Deney hayvan türü için ideal ilaç verilif yolu ilaın miktarı, çözünebilme yeteneği, formu ve ağırlığı dikkate alınarak uygun olan seçilmelidir. Deney hayvanla-

1 Dr. Vet. Hek., Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, mermis@erciyes.edu.tr, Orcid: 0000-0003-2267-1238

rında kas içi uygulama fazla tercih edilmez fakat tavşan için en uygun yöntem kas içi uygulamadır. Fare ve rat için en ideal ilaç uygulaması periton içidir. Hayvan türlerine göre laboratuvar hayvanlarından ideal kan alımı toplam kan volümü dikkate alınarak yapılmalıdır. Bu bölüm de; laboratuvar hayvanlarına ilaç verme yöntemleri ile ilgili bilgiler verilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Deneysel Çalışmalarda Hayvanların Kullanılması

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmaların modern tıbbın gelişmesinde çok önemli bir yer tutar. Benzer şekilde deney hayvanlarının araştırılma, çeşitli denemeler yapmak ve öğretim amacıyla bugün içinde geniş ölçekte kullanılması devam etmektedir. Deney hayvanlarının kullanımı bilimsel çalışmalarda ya da amacı ne olursa olsun gelişi güzel yapılabilecek bir uygulama değildir. Deney hayvanları kullanımı hipotezi ve amacı bilimsel disiplinlere göre planlanmış çalışmalarda ve temel biyolojik pratiklerde kullanılan hayvanlardır. Omurgalı ve omurgasız olmaları önemsiz deney hayvanları terimi, üzerinde deney yapılabilen tüm hayvanları için kullanılır (Fagen, 1981).

Bazı memeli hayvan türlerinden basit omurgalı hayvanlara kadar günümüzde bilimsel araştırmalarda birçok çeşitli hayvan türünün denek olarak kullanıldığı görülmektedir. İlkel bir kaç omurgalıların kullanımında tercihler olsa da son yıllarda hala en çok kullanılanlar birtakım memeli hayvan türleridir. Sıçan, fare ve tavşan deneysel çalışmalarda hala en fazla tercih edilen türlerdir. Daha az sayıda tercih edilenler ise balık, kobay, maymun, hamster ve domuzdur. Temel biyolojik araştırmalar, antiserumlar, ilaçlar, narkotikler ve sağlık malzemeleri ile ilgili bir çok sayıda biyolojik pratiklerde deney hayvanları birden fazla farklı alanlar ve bölümlerde kullanılmakla birlikte en çok sağlık bilimleri ilgili araştırmalarda kullanılır (Flecknell ve ark., 1990).

1. İlaçların, moleküllerin veya ürünlerin etkinliklerinin, emniyetlerinin, kalitesinin ve yapımının test edilmesi,
2. İnsan, hayvan ve bitkilerdeki hastalıkların korunma veya hastalıkların tanısı ve tedavisi,
3. İnsan, hayvan ve bitkilerde fizyolojik şartların düzenlenmesi, modifikasyonunun tanımlanması ve tanısı,
4. Ekolojik ortamın devamlılığının sağlanması,
5. Öğretim, alıştırma ve yargısal soruşturmada,

Laboratuvar hayvanları ile yukarıda yazılan hedeflerden bir kaçının yerinde olması durumunda deneysel çalışmalar yapılması uygun olur.

Bilimsel araştırmaların yapılma sebebi insan sağlığını koruma veya devamlılığını sağlamaktır. Deneysel hayvanı kullanarak yapılan araştırmalarda araştırmacı mecbur kalmadıkça uygulamadan sakınmalı ve deneysel hayvanı uygulaması için kuvvetli, bilimsel deliller ve hipotezler ortaya koymalıdır. Deneysel araştırmaların yapılma zorunluluğundan başka seçeneğinin olmadığı açıkça ortaya konulmalıdır (Durgut ve ark., 2007; Gad, 2007; Altuğ ve ark., 2009).

2.2. İlaç Uygulama Yolları

2.2.1. Ağız yoluyla ilaç uygulaması

İlaç uygulamada yiyecek ve içecekler ağız yoluyla ile oral gavaj mide sondasıyla gerçekleştirilebilir. Normal yiyecek içecekler bazı ilaçlar olduğu lezzetli olduğundan laboratuvar hayvanına kolayca uygulanabilir. Arzulanan uygulamaya ulaşıp ulaşılmadığı deneysel hayvanlarının tükettiği miktar ölçülebilmek için rahatça gözetim yapılır. Bu uygulama yönteminde maruz bırakılan dozun ölçüsü su ve gıda alımındaki farklılıklardan etkilenebilir. Oral gavaj mide sondası ile tadı hoş olmayan maddeler yeterince tüketilmeler bile kolayca uygulanırlar. Oral gavaj ile besleme veya ilaç verme yönteminde ilaç direk olarak mideye verilir. Bu metodun araştırmacılar tarafından daha çok tercih edilmesine sebepleri arasında tecrübeye bağlı rahat yapılması, hazırlanan ilağın steril olmasına gerek duyulmaması, ilaçların çözücüler içinde uygulanabilmesi ve klinik olarak hayvanda herhangi bir sorun oluşturmaması sayılabilir. Metodun dezavantajları deneyim eksikliğine bağlı özefagusun hasar görebilmesi, aspirasyon pnömonisi gibi istenmeyen klinik durumlar gelişebilir (Worth ve ark., 1963; Bader ,1974; Durgut ve ark., 2007).

Şekil 1. Rat oral gavaj sondası ile ilaç uygulaması.



Şekil 2. Fare oral gavaj sondası ile ilaç uygulaması.



2.2.2. Damar içi enjeksiyon

Rat ve farelerde intravenöz uygulamalar çoğunlukla kuyruk venlerin den yapılması uygundur. Rat ve farelerde yanal kuyruk veni gençlerde rahatça bulunabilirken, erişkin hayvanlarda kuyruk derisinin kalınlaşması keratinizasyonun artması ile bazı durumlarda bulmak zorlaşır uygulama zorluğuna sebep olabilir. Uygulamadan önce kuyruğun ısıtılması laboratuvar hayvanlarında venlerin genişlemesine sebep olacağından tavsiye edilir. Farelerde aydınlatıcı lambalar tavsiye edilirken, ratların kuyrukları 40-45 ° C'lik sıcak suyla muamele yapılması uygulama kolaylığı sağladığı için tavsiye edilir. Fare ve ratların kuyrukları yeterince genişlediğinde emin olunduktan sonra işlemin yapılacağı tespit alanına taşınır. Lateral venlerin biri üste gelecek şekilde kuyruk veya deney hayvanı hayvan refahı dikkate alınarak döndürülür. Tespit işlemini dikkatlice yaptıktan sonra 25-26 G numaraları kanül kullanılarak 45 derecelik açı ile kuyruk venasına girilir. İğne ucuna karşı direncin azalmasını hissedilmesi ile venin içine girildiğinin işareti olup metodun uygun yapıldığı anlaşılır. Uygulamadan sonra kanülün girdiği yerdeki kanamayı durdurmak için pamukla veya gazlı bezle bir iki dakika tampon yapılır. İnt-ravenöz ilaç uygulaması, talep edilen yoğunlukta ve hızlıca yapılır uygulama zorluğu ve tecrübe gerektirmesi dezavantajdır (Durgut ve ark., 2007; Reagan-Shaw ve ark., 2008).

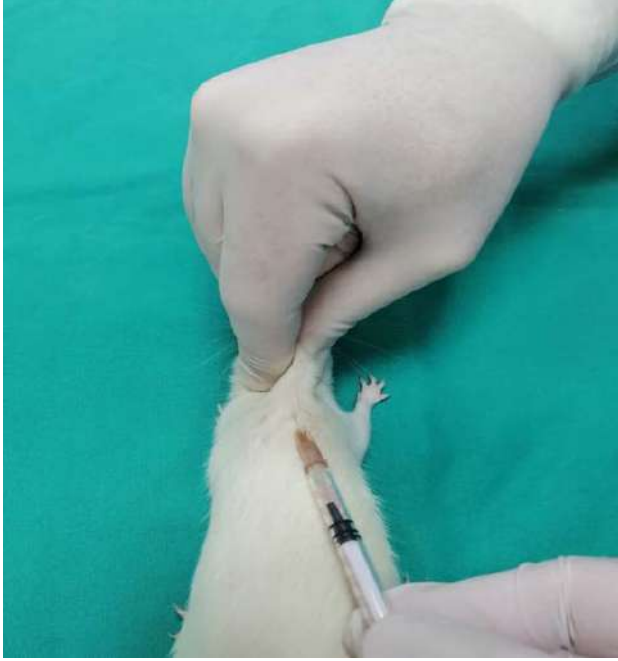
Şekil 3. Rat kuyruk venası ilaç uygulaması.



Şekil 4. Tavşan kulak venası ilaç uygulama yöntemi.**2.2.3. Deri altı yolla ilaç verme**

İlaç çözeltisi hayvan gövdesinin belli başlı yerlerine enjekte edildikten sonra deri altında bulunan yağ ve bağ dokuya yaygınlaşarak çabuk bir şekilde emilir. Çoğu deney hayvanında boyun derisi kullanılır ve bükümlü deri kavranarak uygulama yapılır. Kanülün gövdeye duvarlarına paralel kavranarak uygulama yapılması gerekir. Kanül ucu deriyi geçtikten sonra deri altı yolla kanül ucu uzunluğu kadar ilerlemeye devam edilir. Subcutan ilaç uygulama yönteminin en önemli avantajı yavaş yolla emilim gerçekleştirilmesidir. Bu yolla çoğu zaman yağlı çözeltilerin emilmesi zor olduğundan tercih edilmezler. Uygulanan teknik oldukça basit olup araştırmacılar tarafından oldukça rahatlıkla gerçekleştirilir. Tahriş edici ilaçlar için dezavantajlıdır fazla miktarda ilaç uygulanabilir (Bader, 1974;Worth ve ark., 1963; Reagan-Shaw ve ark., 2008).

şekil 5. Rat deri altı enjeksiyon yöntemi.



şekil 6. Fare deri altı enjeksiyon yöntemi.



2.2.4. Kas içi enjeksiyon

Deney hayvanlarında intramuskular enjeksiyonlar quadriceps muscularis, biceps femoris muscularis ve triceps muscularise yapılır. Biceps femoris kası deney hayvanlarında en az ağrıya ve sıkıntıya sebep olduğu için en uygun kastır. İlaç enjeksiyonu kasın en şişkin kısmına uygulanarak yapılır. Labotatuvar hayvanların da quadriceps kasına verilecek ilaçlar fazla acıya neden olur. Enjeksiyon tekniğinin ağır uygulanması ve az oranda likit verilmesi acıyı nisbeten azaltabilir. Kas içi enjeksiyonla sulu çözeltilerin emilmesi daha hızlı ve neredeyse tamdır. Yağlı çözeltilerin emilmesi oldukça yavaştır ve uzun sürer bu nedenle fazla tercih edilmez (Worth ve ark., 1963; Bader, 1974; Durgut ve ark., 2007; Reagan-Shaw ve ark., 2008).

Şekil 7. Tavşan kas içi enjeksiyon yöntemi.



şekil 8. Fare kas içi enjeksiyon yöntemi.



şekil 9. Rat kas içi enjeksiyon yöntemi.



2.2.5. Periton içi enjeksiyon

Rat ve farelerde anatomik olarak peritonun yaygın bir emilim yüzü oluşturması ilaç ve likitlerin emilmesini hızlandırır. Rat ve fare de periton içi ilaç uygulamasından önce deney hayvanı boyun ve sırt derisi sıkıca kavranıp zaptırıp altına alındıktan sonra diğer elle femur kemiğiyle aynı düzlemde enjektörü karnın sağ kısmı geri $\frac{1}{4}$ 'lük tarafından periton aralığına uygulanır. Periton içi uygulamada komplikasyon çok nadir şekillenir. Tekniğinin basit, büyük hacimde verilmesi ve emilimin hızlı olması periton içi ilaç enjeksiyonunun avantajlarıdır. Dezavantajları ise iritan ajanların verilmesi için kullanışlı olmamasıdır (Worth ve ark., 1963; Bader, 1974; Durgut ve ark., 2007; Reagan-Shaw ve ark., 2008).

Şekil 10. Rat periton içi enjeksiyon yöntemi.



Şekil 11. Fare periton içi enjeksiyon yöntemi.



2.2.6. Laboratuvar hayvanlarında kan hacmi ve alınabilecek kan örnekleri

Laboratuvar hayvanlarından kan alınarak birçok çeşitli bilimsel çalışmalar yapılabilir. Kan alma teknikleriyle ilgili birçok uygun yöntemler mevcuttur. Tekniğine uygun alınmayan kan örneklerinde hayvanlar strese sokabilir, araştırma verilerinin sonucu üzerindeki olumsuz etkisi kaçınılmazdır. Bu nedenle kan alma tekniğini uygulayan araştırmacının, yeterli eğitiminin ve tecrübesinin olması gereklidir (Hoff, 2000).

Laboratuvar hayvanlarında arasında kan alma için en uygun anatomik yerler farklılık gösterir. Tipik olarak küçük hayvanlar yüzeysel kan damarlarından yoksundur daha derin damarlarda genellikle yağ doku tarafından gizlenir ve kan almak oldukça zorlaşır. Yan saphenous ven ve sefalik ven gibi çeşitli periferik damarlar, bireysel türler için tarif edildiği gibi küçük kan örnekleri için uygun venler olabilir. Jugular veni çoğu türde daha büyük miktarda kan örnekleri için kullanılabilir, ancak uygun tutma konumlandırma stresli olabilir ve sedasyon veya anestezi gerektirebilir. Anatomik olarak tavşan için en uygun kan alma yeri marjinal kulak venidir (Thrall ve ark., 2004).

Mevcut kan hacminin sınırlı olmasından dolayı daha küçük deney hayvanlarından kan toplanması zordur ve örnek almak için kısıtlama veya sedasyon gerekli olduğundan bazı testlerin sonuçlarını değiştirebilir. Daha fazla kan alınması gerekli olduğunda kalpten kan alınır. Bu teknik genellikle deneyin sonlandırılmasında deney hayvanları anestezi ile uyutulduktan sonra uygulanır (Pilny, 2008).

Tek bir örnekte güvenli bir şekilde çekilebilen maksimum kan hacmi hipovolemik şok ve anemiden kaçınmak için genel bir temel yöntem ise hayvanın vücut ağırlığının yaklaşık % 1'i veya dolaşımdaki kan hacminin yaklaşık % 10'udur. Bu hacim, çoğu sağlıklı hayvanda 24 saat içinde kan bileşenlerini değiştirecektir, ancak tüm kan bileşenlerinin normal seviyelerine dönmesi 2 hafta kadar sürebilir (Thrall ve ark., 2004). Laboratuvar hayvanlarında bir standart, haftada alınan kanın toplam kan hacminin % 7,5'ini veya her 2 haftada bir toplam kan hacminin % 10'unu aşmaması gerektiğini belirtilir (McGuill ve ark., 1989).

Tablo 1. Deney hayvanlarında biyokimyasal parametreler için alınacak maximum kan hacimleri, Farklı türlerdeki deney hayvanlarının kan damarı içi kanülasyonu için kullanılan iğne büyüklüğü (Gad, 2007).

Hayvan Türleri	Ergin vücut ağırlığı(g)	Kullanılması Gereken iğne ucu	Ortalama erişkin kan volumü (ml)	Kan örneği için alınacak maksimum miktar(ml)	Alınabilecek en yüksek kan hacmi (ml)
Fare	25-40	23-25G	2,5	0,3	1,2
Sıçan	300-500	19-21G	30	2,5	12
Tavşan	2000-6000	19-21G	250	50	150
Kobay	700-1200	20-21G	60	5	30
Hamster	85-150	19-23G	9	0,5	3

Tablo 2. Laboratuvar hayvanlarında verilecek ilaç dozları ve iğne büyüklüğü (Durgut ve ark., 2007; Gad, 2007)

Hayvan Türleri	Deri altı	Kas içi	Periton içi	Damar içi
Fare	2-3 ml 20 numara	0,05ml 23 numara	2-3ml 21 numara	0,2ml 25 numara

Hayvan Türleri	Deri altı	Kas içi	Periton içi	Damar içi
Sıçan	5-10 ml 20 numara	0,3ml 21 numara	5-10ml 21 numara	0,5ml 23 numara
Tavşan	30-50ml 20 numara	0,5-1ml 20 numara	50-100ml 20 numara	1-5ml 21 numara
Kobay	5-10 ml 20 numara	0,3 ml 21 numara	10-15ml 21 numara	0,5ml 23 numara

SONUÇ

Çağdaş tıbbın ilerlemesinde hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların her zaman önemli bir yeri olmuştur. Deneysel çalışmalar bilimsel amaç, hipotezle ya da her ne şekilde olursa olsun tesadüfi yapılabilecek prosedürler değildir. Güncel olarak bazı ilkel omurgalıların kullanımında artışlar olsa da halen en fazla tercih edilenler bazı memeli türleridir. Kullanımda ise üst grupları oluşturanlar sınıflandırılırsa, en fazla kullanılanlar sıçan, fare, tavşan ve balık orta düzeyde kullanılanlar ise domuz, kobay, hamster ve maymundur. Deneysel hayvanları çok çeşitli alanlarda kullanılmakla birlikte en fazla sağlık bilimleri ilgili araştırmalarda olduğu gibi aşılar, ilaçlar ve tıbbi malzemelerle ilgili çok sayıda biyolojik testlerde de kullanılır.

Laboratuvar hayvanlarında ilaçlar oral gavaj sondası ile ağız yolu, damar içi, deri altı, kas içi ve periton içi yollarla verilebilir. Bazı özel çalışmalarda rektum içi ve intraserebrovetroküler yollar tercih edilir. Ancak bu yollarla çok az ilaç uygulanabilir. İlaçların verilme yolu verilecek ilaç türü, miktarı ve formu ile laboratuvar hayvanlarının canlı ağırlıkları göz önüne alınarak ayarlanmalıdır.

Laboratuvar hayvanlarından alınabilecek kan örnekleri hayvanların ortalama kan volümleri dikkate alınarak, uygun iğne ucu kullanılarak hayvan türlerine göre anatomik olarak en uygun bölgeden alınmalıdır.

Laboratuvar hayvanlarına ilaç verilmesi düşük dozlarda yavaş ve uygun iğne ucu veya kanül kullanılarak yapılır. Kas içi uygulama fazla tercih edilmez fakat tavşan için en uygun yöntem kas içi uygulamadır. Fare ve rat için en uygun ilaç uygulaması periton içidir. Periton içi ilaç enjeksiyonunun avantajları tekniğin basit, nisbeten büyük hacimde verilmesi, emilimin hızlı ve iritan olmamasıdır.

KAYNAKLAR

- Altuğ T. Hayvan Deneyleeri Etiği. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayınclılık 2009;53-68.
- Bader M, Klinger W. Intragastric and intracardial injections in newborn rats: Methodical investigation. Z Versuchstierk 1974;16:40-42.
- Durgut R, Yarsan E. Laboratuvar Hayvanları Hastalıkları ve Sağaltım. Medisan Yayınları 66. Baskı Ankara 2007;28-30.
- Fagen R. Animal Play Behaviour. Oxford University Press New York 1981;83-82.
- Gad SC. Animal Models in Toxicology. Taylor and Francis Group Boca Raton London 2007;187-200.
- Hoff, J., Methods of Blood Collection in the Mouse. Lab. Animal. 2000;29(10):47-53.
- McGuill MW, Rowan AN. Biological effects of blood loss; implications for sampling volumes and techniques. ILAR J 1989;31:5-20.
- Pilny, A.A., Clinical hematology of rodent species. Vet Clin North Am Exotic Anim Pract 2008;11:523-533.
- Reagan-Shaw, Nihal, S., Ahmad, N. Dose translation from animal to human studies revisited. The FASEB journal. 2008;22:659-661
- Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, DeNicola D, Fettman MJ, Lassen ED. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins Baltimore 2004;84-92.
- Worth HM, Kachmann C, Anderson RC. Intragastric injection for toxicity studies with newborn rats. Toxicol Appl Pharmacol 1963;5:719-727.

Türkiye’de Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler

Lale Duysak¹

Özet

Diyabet, dünya çapında yarım milyardan fazla insanı etkileyen kronik bir hastalıktır. Yapılan araştırmalara göre hastalığa maruz kalan insan sayısı her geçen gün ciddi sayıda artış göstermektedir. Hastalığın yaygınlığı nedeniyle araştırmacılar açısından konu dikkat çekicidir. Diyabet tedavisinde kullanılan insülin ve antidiyabetik ilaçların yan etkilerinden dolayı birçok alternatif tedavi yöntemi aranmaktadır. Bu nedenle, bitkilerin diyabet tedavisinde kullanılması ve bu yolla elde edilecek yeni ilaçların geliştirilmesi hastalığın tedavisi açısından çok önemlidir. İnsanların geleneksel yöntemlerle diyabet tedavisi için kullandıkları birçok bitki bulunmaktadır. Bu yönde yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları arasında bazı bitkisel uygulamaların kan şekeri seviyesini kontrol altında tuttuğu, bazı bitkisel uygulamaların ise diyabetik komplikasyonları rahatlattığı ya da önlediği tespit edilmiştir. Bu gelişmeler sonrasında hastalığın bitkisel ürünlerle tedavisi, dünyada ve ülkemizde tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir.

Türkiye’de diyabet tedavisinde ve takviye edici tedavi olarak kullanılan birçok bitki bulunmaktadır. Bu çalışma, Türkiye’de diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan zeytin, tarçın, çörek otu, çemen otu, soğan ve sarımsak bitkileri ile yapılan diyabet çalışmalarını içermektedir.

Diyabetin Tanımı ve Prevalansı

Diyabet, hiperglisemi ile kendini gösteren kronik metabolik bir hastalıktır ve Diabetes mellitus olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalığın ortaya çıkması birçok nedene bağlanabilmektedir. Hastalığın, dünyada yarım milyardan fazla insanı etkilediği belirtilmektedir. Yapılan araştırma bulgularına göre hastalığa maruz kalan insan sayısı her geçen gün ciddi sayıda artışlar göstermektedir. Hastalığın yaygınlığı nedeniyle konu dikkat çekilmesi gereken bir noktada konumlanmaktadır. [1]

1 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, lgozcu@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7872-3880

2000'li yılların başından bu yana dünya genelinde diyabet hastalığı ve bu hastalığın insan yaşamına olan olumsuz etkilerini asgari seviyede tutmayı ve iyileştirmeyi amaçlayan çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmalarda, hastalığın teşhis ve tedavisine yönelik bulgulara yer verilmekte, istatistiksel verileri içeren atlasların hazırlanmasına kaynak teşkil etmektedir. Bu alanda verileri içeren ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) tarafından hazırlanan 2021 yılı Diyabet Atlası'na göre, 2021 yılında dünya genelinde DM hasta sayısının 537 milyon olduğu belirtilmiştir. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2043 yılında ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmüştür. Verilerde öngörülen tarih aralıklarındaki dünya nüfus artış hızının % 20 olduğu varsayılmış, buna karşın diyabetli insan sayısının ise % 46 oranında artış gösterebileceği kaydedilmiştir. [2]

Hastalığın etkilediği insan sayısının bu denli büyük olması ve hasta sayısında beklenen büyük ölçekli artışlar, konuyu dikkat çekici bir hale getirmiştir. Bu alana yönelik çalışmalarda hasta sayısı ile doğru orantılı olarak her geçen gün artmaktadır. Bu araştırmaların birçoğu hastalığın teşhis ve tedavisini hedeflerken, öte yandan tedaviyi mümkün kılacak yeni ilaç araştırmaları da sürdürülmektedir. Hastalığın tedavisine yönelik kullanılan ve kimyasal olarak hazırlanan ilaçların yan etkileri nedeniyle alternatif arayışlar, çalışmaları doğal bitkilere yönelmiştir. Halk arasında diyabet hastalığına iyi geldiği yönünde yaygın kanaat uyandırmış olan birçok bitki türü de bu amaçla inceleme konusu yapılmıştır.

Bitkilerin diyabet tedavisinde kullanılması ve bu yolla elde edilecek yeni ilaçların geliştirilmesi çalışmaları 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamıştır. [3] Dünyanın pek çok yerinde farklı bitkiler, diyabetin tedavisi için geleneksel yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinde kullanılan bitki çeşitleri araştırmacıların dikkatini çekmekte ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bu alandaki çalışmalar desteklemektedir. Diyabet tedavisi için modern tıpta insülin ve antidiyabetikler kullanılmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu ilaçların temini, muhafazası ve kullanım sorunları gibi çeşitlik nedenlerden kaynaklanan alternatif arayışlar, çalışmaları; yeni, doğal veya sentetik antidiyabetik ilaçlarla tedaviye yönelmiştir. [4] Günümüzde 400'den fazla bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürünün yanı sıra birçok vitamin ve mineral diyabet hastalarına yönelik tedavilerde destekleyici unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Ülkemizde de bölgesel farklılıklar sergilemekle birlikte diyabet tedavisini amaçlayan geleneksel bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmektedir. Ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Bu yönde yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları arasında bazı bitkisel uygulamaların kan şekeri seviyesini kontrol

altında tuttuğu, bazı bitkisel uygulamaların ise diyabetik komplikasyonları rahatlatığı ya da önlediği görülmüştür. [5]

Bu çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar, yeni araştırmalarda bitkisel uygulamalara yönelmede motivasyon kaynağı oluşturmuştur. Bu gelişmeler sonrasında hastalığın bitkisel ürünlerle tedavisi, dünyada ve ülkemizde tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Belirtilen sebeplerle bu çalışmada, Türkiye’de diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan zeytin, tarçın, çörek otu, çemen otu, soğan ve sarımsak bitkileri ile yapılan diyabet çalışmalarına yer verilmiştir.

Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler

Zeytin (*Olea europaea* L.)

Dünyada geniş yayılım gösteren, Oleaceae familyasına ait bir bitkidir.[6] Zeytinin ihtiva ettiği oleuropeinin maddesinin diyabetik etki sağladığı tespit edilmiştir. [7] Zeytin yaprağı kullananlarda, insülin salınımını arttırıp, insülinin periferde geri alınımının artmasına neden olabileceği bildirilmiştir.[8]

Yapılan bir çalışmada, alloksan ile indüklenen diyabetik tavşanlarda oksidatif stres ve hiperglisemiyi azaltmada oleuropein takviyesinin önemi değerlendirilmiştir. Yapılan deney sonucunda, diyabetik tavşanların 20 mg/kg oleuropein ile 16 haftalık tedavisi sonucunda, kan glukoz seviyesinde anlamlı bir azalma gözlenmesine rağmen kontrol grubundaki diyabetli tavşanlarda böyle bir azalma gözlemlenmemiştir.[9] Ağgül ve ark. yapmış oldukları çalışmada, Artvin ilinin, Yusufeli ilçesinden topladıkları zeytin yapraklarının etil alkol ekstresinin streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik ve sağlıklı kontrol sıçan gruplarında antidiyabetik etkileri araştırılmış, zeytin yaprağı etil alkol ekstresinin (0,25 ve 0,5 g/kg) 14 gün oral yol ile verilmesiyle diyabetik gruplarda kan glukoz seviyelerlerinin önemli derecede düştüğü gözlemlenmiştir.[10] Yapılan bir başka çalışmada, zeytin (*Olea europaea* L.) yapraklarının alkol ekstresi 0.10, 0.25 ve 0.50 g/kg dozda 14 gün boyunca sıçanlara uygulanmış ve antidiyabetik etkisi normal ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda araştırılmıştır. Deney sonucunda sıçaların serum insülin seviyesinde artış görülürken, serum glukoz, AST, ALT değerlerinde düşüş tespit edilmiştir. Sonuç olarak zeytin yaprağının alkol ekstresinin antidiyabetik olarak standart glibenklamid’ten daha etkili olduğu tespit edilmiştir.[11] Diğer bir çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstresinin glukoz metabolizmasında etkili olan karaciğer enzimleri üzerine etkisi incelenmiş, STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde sıçanlarda glukoz metabolizması ile ilişkili enzimlerin seviyesinde değişiklikler meydana

na getirdiği belirlenmiştir. Zeytin yaprağı ekstresinin uygulanması sonucunda, diyabetik gruplardaki enzim seviyelerini kontrol grubundaki sıçanların enzim seviyesine yaklaştırdığı ve diyabette iyileşme sağladığının söylenebileceği belirtilmiştir. Ayrıca zeytin yaprağı ekstresinin önceden alınmasının da hem kan şekerinin dengede tutulmasında hem de karaciğer enzim seviyeleri için olumlu sonuçlar doğuracağı düşünülmektedir.[12]

Zeytin yaprağı ekstresi kullanımında kan basınç değerini düşüren ilaçların etkisini artırabileceği için dikkatli kullanılması gerekmektedir. Eğer antidiyabetik ilaç kullanılıyorsa, antidiyabetik ilaçlarla etkileşip kan glukoz seviyesini daha çok değiştireceğinden dikkatli kullanılması gerekir. [6]

Tarçın (*Cinnamomum spp.*)

Tarçın defnegiller familyasından, aromatik kokulu bir ağaç türüdür. [6] Tarçın, antidiyabetik etkisini gösterirken, glikojen sentaz aktivitesini yükseltip, insülin reseptörlerini aktifleştirerek etki gösterir. [13, 14] Tarçın üzerine yapılan doz çalışmalarından elde edilen verilere göre hipoglisemik etkinin görülebilmesi için günlük en az 1 g toz tarçının kullanılması önerilmektedir. [3]

Yapılan bir derleme çalışmada, Tip 2 diabetes mellitusta glisemik kontrolü iyileştirmek için tamamlayıcı ve alternatif tıp müdahalelerini destekleyen klinik kanıtları gözden geçirmek istenmiş ve 1966 yılından 2008 yılına kadar sadece klinik insan deneyleri araştırılmıştır. Sonucunda ise tarçının kan glukoz seviyesini düşürdüğü ancak HbA1c seviyelerinde bir değişiklik yaratmadığını belirlemişlerdir. [13]

Bu derlemeden 4 yıl sonra, sadece tip 2 diyabetik hastalarını kapsayan başka bir derleme çalışması yapılmıştır. Tarçının 4-16 hafta süre ile 120 mg - 6 g arasında değişen değişik dozlarda kullanılmış ve sonuç olarak, 3- 6 g arasındaki dozların kullanıldığı çalışmalarda açlık kan glukoz düzeylerinde saptanan azalmanın daha fazla olduğu belirlenmiştir. HbA1c seviyelerinde ise ortalama %0.49 oranında düşüş olduğu tespit edilmiştir. [15] Yapılan bir çalışmada, farklı miktarlarda tüketilen tarçının sağlıklı yetişkin bireylerde kan şekeri ve lipidleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Günde 1 gr ve 3 gr tarçın tüketen bireylerin tüketime başlamadan önce, 20.gün ve 40.gün ortalama açlık kan şekeri ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmamıştır. Ancak, günde 6 gr tarçın tüketen bireylerin ortalama açlık kan şekeri ölçümleri arasında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Günde 1gr, 3 gr ve 6 gr tarçın tüketen bireylerin tüketime başlamadan önce, 20.gün ve 40.gün ortalama tokluk kan şekeri ölçümleri arasından istatistiksel açıdan farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir.[16, 17] Yapılan in-vivo çalışmalar

sonucunda, tarçının ana maddelerinden olan sinnamaldehitin ve tarçının doza bağımlı olarak glukoz seviyesinin kontrolünü sağlayabileceği tespit edilmiştir. [18, 19] Yapılan klinik bir çalışmada, günde 1, 3 veya 6 g tarçın alımının, tip 2 diyabetli kişilerde serum glukozunu, trigliseridi, LDL kolesterolü ve toplam kolesterolü azalttığını göstermekte ve tarçının insanların diyetine dâhil edilmesini önermektedir. [20] 15 polikistik ovaryum sendromlu kadın ile yapılan bir çalışmada; günlük tarçın ekstresi (1 g/gün) ve plaseboyu 8 hafta boyunca hastalara uygulamışlardır. Çalışma sonucunda tarçın ekstresi verilen hasta grubunda insülin direncinde belirgin bir düşme tespit edilmiştir. [21]

Çörek otu (*Nigella sativa* L.)

Doğal olarak yetişen ve yaygın bir şekilde kültürü yapılan Ranunculaceae familyasına ait bir bitkidir. Farmakolojik olarak uçucu yağdaki aktif antidiyabetik etkili bileşenleri timokinon, ditimokinon, timohidrokinon, timol'dür. [6]

Yapılan çalışmada çörek otunun ham sulu ekstraktınının bağırsak glukoz emilimi üzerine etkileri in vitro kısa- dolaşım akım tekniği kullanılarak ve in vivo OGTT kullanılarak araştırılmıştır. 6 haftalık *Nigella sativa* tedavisinden sonra (2 g/(kg gün)) ve metformin (300 mg/(kg gün)) ile karşılaştırılmıştır. *Nigella sativa* tedavisi, glikoz toleransını metformin kadar verimli bir şekilde iyileştirmiştir. *Nigella sativa* ve metformin de herhangi bir toksik etki göstermeden vücut ağırlığını azaltmıştır. Bu çalışma sonucunda, çörek otunun geleneksel olarak diyabet hastalarının diyetlerinde kullanması tavsiye edilebilmektedir. [22].

Diğer bir çalışmada, oral hipoglisemik ilaçlar alan tip 2 diyabetes mellitus hastalarına çörek otunun uzun süreli (bir yıldan fazla) kullanımı sonucunda glukoz düşürücü etkisini ve bu tür hastaların redoks durumu üzerindeki etkisini araştırmak için yapılmıştır. Çalışmanın sonunda çörek otu verilen grupta, tüm tedavi süresi boyunca insülin direnci anlamlı olarak düşükken, β -hücre aktivitesi başlangıç değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. [23] Bir çalışmada, farklı çörek otu tohum özlerinin insülin salgılanması üzerindeki etkisini araştırmak için yapılmış ve tohumun farklı fraksiyonları hazırlanmıştır. Çalışma sonucunda, yağsız tam ekstraktın ve bazik alt fraksiyonun inkübasyon ortamında adacıklardan insülin salgılanmasını artırdığını belirlemişlerdir. Asidik ve nötral alt fraksiyonlar konusunda ise bu bu etkinin daha yüksek konsantrasyonlarında (5 mg/ml) ortaya çıktığını tespit edilmiştir. [24] Yürütülen bir çalışmada, deneysel olarak indüklenmiş diyabetik tavşanlarda *Nigella sativa*'nın lipit peroksidasyonu azaltıp, antioksi-

dan savunma sistemini arttırıp arttırmadığını ve ayrıca lipit peroksidasyonun neden olduğu karaciğer hasarını önleyip önlemediğini araştırmak istemişlerdir. Çörek otunun tohum ekstraktları alloxana bağlı diyabetik tavşanlara oral yoldan 2 ay süreyle verilmiş ve deney sonucunda kontrol gruplarına kıyaslan kan şekeri seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir. [25] Yapılan bir çalışmada, çörek otu tohumlarının etanol ekstresinin pankreatik beta hücre kültürü, iskelet kas hücreleri ve yağ hücreleri üzerindeki antidiyabetik etkileri incelenmiş, çalışma sonunda antihiperlipidemik etki gösterdiği tespit edilmiştir.[26]

2002 yılında yapılan bir çalışmada, çörek otu yağının hamsterlarda STZ ve nikotinamide bağlı DM üzerine olası insülinotropik özelliklerini araştırmak için tasarlanmıştır. Çörek otu yağı ile oral tedavi, diyabetin başlamasından 4 hafta sonra başlamıştır. Çörek otu yağı ile 4 haftalık tedaviden sonra kan glukoz seviyesinde önemli bir azalma ve serum insülin seviyesinde ise önemli bir artma gözlemlenmiştir. [27]

Çemen otu (*Trigonella foenum-graecum* L.)

Baklagiller (Fabaceae) familyasına ait bir otsu bitki türüdür. [28] Çemen otu, karbonhidrat emilimini yavaşlatarak mide boşalmasını geciktirir, lifli yapısından dolayı glukoz taşınmasını inhibe etmektedir. Hipoglisemik etkili olduğu da bazı hayvan deneyleriyle ispatlanmıştır. [3, 29]

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, çemen otu tohumun diyabet üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma farklı dozlarda kullanılan çemen otunun açlık kan glukoz düzeylerinde ve HbA1c düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır. [30] Yapılan bir çalışmada, alloxanla diyabet oluşturulmuş köpeklere çemen otunun yağsız tohumu (günlük doz 1,5-2 g/kg) verilmiş ve sonuç olarak sağlıklı gruba kıyasla çemen otunun tokluk kan şekerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. [31] Başka bir çalışmada, alloxanla indüklenen diyabetik farelerde 2 ve 8 g/kg oral olarak alınan çemen otu bitki ekstresinin, doza bağımlı olarak kan glukoz seviyesinde düşüşe neden olmuştur. [32] Diğer bir çalışmada; insülin kullanan diyabetli bireylere günde 2 kez 50 g yağsız çemen otu tozu, insülin kullanmayan diyabetli bireylere ise 15 g öğütülmüş çemen otu tohumuyla birlikte su verilmiştir. İnsülin kullanan bireylerde kan şekerinin sabitlenmesinde önemli ölçüde azalma ve glukoz tolerans test sonuçlarında gelişme gözlemlenmiştir. Bununla birlikte 24 saatlik idrar glukoz boşaltımında % 54 oranında azalma, LDL ve VLDL kolesterol ayrıca trigliserit değerlerinde oldukça azalmalar belirlenmiştir. İnsülin kullanmayan bireylerde tokluk kan şekeri seviyesini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. [31] Klinik bir çalışmada, Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarının beslenmesinde çemen otunun rolü incelenmiştir. Tip 2 diyabet

hastası olan 21 kişiden 17'sinde, 15 g öğütülmüş çemen otu verilmesinin ardından yemekten 2 saat sonra serum glukoz seviyelerinde ortalama 30 mg/dL düşüş gözlemlenmiştir. [33] Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, 15 gün boyunca, 25 gr çemen içeren veya içermeyen diyetler, çapraz bir tasarımda her biri insüline bağımlı olmayan 10 diyabet hastasına rastgele verilmiştir. Her çalışma periyodunun sonunda yapılan intravenöz glukoz tolerans testi, diyetteki çemenin plazma glukoz eğrisi altındaki alanı, yarılanma ömrünü önemli ölçüde azalttığını ve metabolik klirens oranını arttırdığını göstermiştir. Ayrıca eritrosit insülin reseptörlerini arttırmıştır. Bu sonuçlar, çemen otunun, glukoz toleransında bir iyileşmeye katkıda bulunan periferik glukoz kullanımını iyileştirebileceğini göstermektedir. [34] Tip 1 diyabetli 10 hasta üzerinde 10 gün süren bir çalışmada, hastalara günlük 2 kez 50 g saponozit ve yağlarından arındırılmış çemen tohumu verilmiş ve süre sonunda yapılan OGTT testi sonuçlarına göre açlık kan glukoz seviyelerinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir. [35]

Soğan (*Allium cepa* L.)

Soğan, zambakgiller (Liliaceae) familyasındandır. [28] İnsülin salgılanmasını artırarak, indirgenmesini ise yavaşlatarak antidiyabetik etki göstermektedir.[29]

Soğanın eterde çözünen fraksiyonunun 0.25 mg/kg oral olarak normal tavşanlara uygulanması sonucunda kan şekerini düşürdüğü ve güçlü antioksidan aktivite sergilediği gözlemlenmiştir. [36] Yapılan bir çalışmada, oral glukoz tolerans testinin uygulandığı tavşanlar üzerinde 2 g/kg dozda soğan kullanımının hipoglisemik aktivite oluşturduğu tespit edilmiştir. [37] STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, dondurularak kurutulmuş soğan tozunun (%3) bir diyetle uzun süreli uygulanması sonucunda, anti-hiperglisemik, hipolipidemik ve antioksidan aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir. [38] Alloksan ile indüklenen diyabetik sıçanlara 4 hafta boyunca 0.4g/100g soğan suyu verilmiş, deney sonucunda sıçanlarda anti-hiperglisemik ve antioksidan etki göstermiş olduğu ve ayrıca alloksanın neden olduğu hepatik ve renal hasarı onardığı belirlenmiştir.[39] Yapılan bir çalışmada, 45 gün boyunca alloksanla oluşturulan diyabetli farelere 200 mg/kg uygulaması sonucunda, kan glukoz seviyesini dengede tuttuğu belirlenmiştir. [40, 41] Basit oral doz olan 50 g soğan suyu verilmesinin de diyabetli hastaların yemek sonrası glukoz seviyelerini önemli düzeyde dengede tuttuğu tespit edilmiştir. [32, 42] Yapılan bir başka çalışmada, uzun süre soğan içeren bir diyetin uygulanması sonucunda diyabetik sıçanlarda hipoglisemik ve antioksidan etki ortaya çıktığı belirlenmiştir. [43] Bir başka araştırmada da; etanol, petrol eteri, kloro-

form, asetonlu soğan ekstraktları kullanılmış ve tüm ekstraktların antidiyabetik-benzer aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. [44] STZ ile diyabetli hale getirilen fareler üzerinde soğanın antidiyabetik etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, soğan tozu takviyeli diyetle beslenen farelerin kan glikoz seviyeleri, kontrol diyeti ile beslenen farelere göre daha düşük düzeyde kaldığı tespit edilmiştir. [45]

Sarımsak (*Allium sativum* L.)

Türkiye de dâhil pek çok ülkede kültürü yapılan sarımsak Liliaceae familyasına aittir.[6] Pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını artırmasıyla antidiyabetik etki gösterir.[32] Tedavi için, günlük taze sarımsağın 2.5 g, kuru halde ise 2 g/gün dozda alınabileceği belirtilmiştir. [6] Sarımsağın içerdiği kükürtlü bileşikler ile hipoglisemik aktivite gösterdiği belirlenmiştir.[46]

Yapılan bir deneyde, 2 ay süre sükrözla beslenen tavşanlara oral yol ile sulu homojen sarımsak (10 ml/kg/gün) uygulaması sonucunda, sükröz kontrol grubuna kıyasla, açlık kan glikozu seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.[32] Sarımsakta bulunan allisin bileşiklerinin önemli düzeyde kan şekerini düşürme özelliğine sahip olduğu bulunmuştur. Kükürt içeren bileşiklerinden bazılarının ise şeker metabolizmasını düzenleme özelliği gösterir. Sarımsak, normal düzeydeki kan şekerini düşürücü bir etki göstermediği için hem yüksek hem de düşük kan şekerine sahip bireylerde önemli etkisi bulunmamaktadır. [47] Kükürt içeren S-alil sistein sülfoksit (SACS), allisin ve sarımsak yağının öncü maddesidir. [48] Diyabette yapılan deneysel çalışmalarla SACS'ın yararlı etkileri gösterilmiştir. [48, 49] Yapılan bir başka deneyde, alloksanla indüklenen diyabetik tavşanlarda 0,25 mg/kg dozda oral alınan sarımsağın etanol, petrol eteri ve etil asetat ekstraktlarının antihiperlisemik aktivitesi araştırılmıştır. Diyabetli tavşanlarda çeşitli sarımsak ekstraktlarının ürettiği hipoglisemik etkilerin, tolbutamid tarafından üretilenlere benzer olduğu tespit edilmiştir. Sarımsağın etil alkol, petrol ve etil eter özleri, alloksan diyabetik tavşanlarda standart doz tolbutamid ile karşılaştırıldığında %64.5, %61.0 ve %82.5 hipoglisemik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Sarımsaktan elde edilen etil eter ekstraktının ise maksimum hipoglisemik aktivite üreten en güçlü ve aktif madde olduğu bulunmuştur.[50] Sıçanlar üzerinde yapılan farklı çalışmalarda sarımsağın serum glukoz düzeyini düşürdüğü, insülin konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. [51, 52] Bir diğer çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara günlük oral olarak sarımsak ekstresi (100 mg/kg) verilmesi sonucunda, sıçanların plazma insülin seviyesinde artış, plazma glukoz seviyelerinde ise düşüş meydana gelmektedir. Bu çalışma sonunda, sarımsağın diyabetik kardiyovasküler komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılabileceği de belirtilmiştir. [53]

Kaynaklar

1. Duysak, L., *Streptozotosinle İndüklenen Diyabetik Ratlar Üzerinde Glisirizin İçeren Taşıyıcı Sistemlerin Etkilerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Atatürk Ünv. Sağlık Bilimleri Ens. Eczacılık-Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum 2022. 2022.
2. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas(2021)*. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
3. ORHAN, U.E.N. and M. ASLAN, *Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri*. Diyabet ve Obezite, 2010: p. 27.
4. *WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, Second Report. Technical Report Series 646. WHO, Geneva 1980, p: 61*
5. İnce, M., *Diyabet Hastalarının Beslenmesinde Besin Destek Ögesi Olarak Kullanılan Bitki Vē Baharatlar*. 2010.
6. Demirezer, L., et al., *FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler Genişletilmiş 2 Baskı*. 2011.
7. Ağgöl, A.G., F. Gür, and M. Gülaboğlu, *Streptozotocin-Induced Oxidative Stress in Rats: The Protective Role of Olive Leaf Extract*. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2021. **42**(2): p. 180-187.
8. Patel, D., et al., *An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property*. Asian Pacific journal of tropical biomedicine, 2012. **2**(4): p. 320-330.
9. Al-Azzawie, H.F. and M.-S.S. Alhamdani, *Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits*. Life sciences, 2006. **78**(12): p. 1371-1377.
10. Ağgöl, A.G., *Diabetli ratlarda zeytin yaprağı ekstresinin etkilerinin incelenmesi*. 2012, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
11. Eidi, A., M. Eidi, and R. Darzi, *Antidiabetic effect of Olea europaea L. in normal and diabetic rats*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2009. **23**(3): p. 347-350.
12. Yarim, Z., *Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstresinin glikoz metabolizmasında etkili olan karaciğer enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
13. Nahas, R. and M. Moher, *Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes*. Canadian Family Physician, 2009. **55**(6): p. 591-596.
14. Chase, C.K. and C.E. McQueen, *Cinnamon in diabetes mellitus*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2007. **64**(10): p. 1033-1035.

15. Costello, R.B., et al., *Do cinnamon supplements have a role in glycemic control in type 2 diabetes? A narrative review*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2016. **116**(11): p. 1794-1802.
16. Kızılaslan, N., *Sağlıklı yetişkin bireylerde, farklı miktarlarda tüketilen tarçının kan şekeri ve lipidleri üzerine etkisi*. 2016, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
17. Koyu, E.B., *Diyabette Kullanılan Bitkisel Desteklerin Etkinliği ve Güvenilirliği*. Beslenme ve Diyet Dergisi, 2019. **47**: p. 110-117.
18. Kim, S.H., S.H. Hyun, and S.Y. Choung, *Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice*. Journal of ethnopharmacology, 2006. **104**(1-2): p. 119-123.
19. Babu, P.S., S. Prabuseenivasan, and S. Ignacimuthu, *Cinnamaldehyde—a potential antidiabetic agent*. Phytomedicine, 2007. **14**(1): p. 15-22.
20. Khan, A., et al., *Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes*. Diabetes care, 2003. **26**(12): p. 3215-3218.
21. Wang, J.G., et al., *The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study*. Fertility and sterility, 2007. **88**(1): p. 240-243.
22. Meddah, B., et al., *Nigella sativa inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats*. Journal of ethnopharmacology, 2009. **121**(3): p. 419-424.
23. Kaatabi, H., et al., *Nigella sativa improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial*. PloS one, 2015. **10**(2): p. e0113486.
24. Rchid, H., et al., *Nigella sativa seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets*. Fundamental & clinical pharmacology, 2004. **18**(5): p. 525-529.
25. Meral, I., et al., *Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits*. Journal of Veterinary Medicine Series A, 2001. **48**(10): p. 593-599.
26. Benhaddou-Andaloussi, A., et al., *Antidiabetic activity of Nigella sativa. Seed extract in cultured pancreatic β -cells, skeletal muscle cells, and adipocytes*. Pharmaceutical biology, 2008. **46**(1-2): p. 96-104.
27. Fararh, K., et al., *Insulinotropic properties of Nigella sativa oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster*: Research in veterinary science, 2002. **73**(3): p. 279-282.
28. Akgül, A., *Baharat Bilimi ve Teknolojisi, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15*. Damla Matbaacılık ve Ticaret. Konya, 1993: p. 77-79.

29. Yeh, G.Y., et al., *Systematic review of herbs and dietary supplements for glycaemic control in diabetes*. Diabetes care, 2003. **26**(4): p. 1277-1294.
30. Gong, J., et al., *Effect of fenugreek on hyperglycaemia and hyperlipidemia in diabetes and prediabetes: a meta-analysis*. Journal of ethnopharmacology, 2016. **194**: p. 260-268.
31. Murray, M.T., *The Healing Power of Herbs*. New York, USA 1995; pp.355-361
32. Modak, M., et al., *Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes*. Journal of clinical biochemistry and nutrition, 2007. **40**(3): p. 163-173.
33. Shapiro, K. and W.C. Gong, *Natural Product Used for Diabetes*. J Am Pharm Assoc 2002; **42**: 217-26.
34. Raghuram, T., et al., *Effect of fenugreek seeds on intravenous glucose disposition in non-insulin dependent diabetic patients*. Phytotherapy Research, 1994. **8**(2): p. 83-86.
35. Gupta, A., R. Gupta, and B. Lal, *Effect of Trigonella foenum-graecum (Fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes*. J Assoc Physicians India, 2001. **49**: p. 1057-61.
36. Augusti, K., *Studies on the effects of a hypoglycemic principle from Allium Cepa Linn*. Indian Journal of Medical Research, 1973.
37. Gupta, R., S. Gupta, and K. Samuel, *Blood sugar lowering effect of various fractions of onion*. 1977.
38. Babu, P.S. and K. Srinivasan, *Influence of dietary capsaicin and onion on the metabolic abnormalities associated with streptozotocin induced diabetes mellitus*. Molecular and cellular biochemistry, 1997. **175**: p. 49-57.
39. El-Demerdash, F.M., M.I. Yousef, and N. Abou El-Naga, *Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats*. Food and chemical toxicology, 2005. **43**(1): p. 57-63.
40. Roman-Ramos, R., J. Flores-Saenz, and F. Alarcon-Aguilar, *Anti-hyperglycemic effect of some edible plants*. Journal of Ethnopharmacology, 1995. **48**(1): p. 25-32.
41. Kumari, K., B.C. Mathew, and K.T. Augusti, *Antidiabetic and hypolipidemic effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from Allium cepa Linn*. Indian J Biochem Biophys, 1995. **32**(1): p. 49-54.
42. Mathew, P.T. and K.T. Augusti, *Hypoglycaemic effects of onion, Allium cepa Linn. on diabetes mellitus - a preliminary report*. Indian J Physiol Pharmacol, 1975. **19**(4): p. 213-7.
43. Campos, K., et al., *Hypoglycaemic and antioxidant effects of onion, Allium cepa: dietary onion addition, antioxidant activity and hypoglycaemic effects on diabetic rats*. International journal of food sciences and nutrition, 2003. **54**(3): p. 241-246.

44. Jain, R. and C. Vyas, *Hypoglycaemia action of onion on rabbits*. British Medical Journal, 1974. **2**(5921): p. 730.
45. Bang, M.-A., H.-A. Kim, and Y.-J. Cho, *Alterations in the blood glucose, serum lipids and renal oxidative stress in diabetic rats by supplementation of onion (Allium cepa. Linn)*. Nutrition Research and Practice, 2009. **3**(3): p. 242-246.
46. Kumar, R., et al., *Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase-lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity*. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, 2013: p. 49-56.
47. Erol, A. and H.C. Alpsoy, *Sarımsak (Allium sativum) ve geleneksel tedavide kullanımı*. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2007. **31**: p. 145-149.
48. Sheela, C. and K. Augusti, *Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic Allium sativum Linn*. Indian journal of experimental biology, 1992. **30**(6): p. 523-526.
49. Augusti, K. and P. Mathew, *Effect of long-term feeding of the aqueous extracts of onion (Allium cepa Linn.) and garlic (Allium sativum Linn.) on normal rats*. Indian journal of experimental biology, 1973. **11**(3): p. 239-241.
50. Jain, R. and C. Vyas, *Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits*. The American journal of clinical nutrition, 1972. **28**(7): p. 684-685.
51. Hosseini, A. and H. Hosseinzadeh, *A review on the effects of Allium sativum (Garlic) in metabolic syndrome*. Journal of endocrinological investigation, 2015. **38**: p. 1147-1157.
52. Naderi, R., et al., *Preventive effects of garlic (Allium sativum) on oxidative stress and histopathology of cardiac tissue in streptozotocin-induced diabetic rats*. Acta physiologica hungarica, 2015. **102**(4): p. 380-390.
53. Patumraj, S., et al., *Comparative effects of garlic and aspirin on diabetic cardiovascular complications*. Drug Delivery, 2000. **7**(2): p. 91-96.

Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Kullanılan Bazı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri

İsmail Uysal¹

Bircan Yücekaya²

Özet

İlerleyen teknoloji modern tıbbın gelişimine katkıda bulunsa da, son dönemde dünya ile paralel olarak ülkemizde de alternatif tedaviler popülerlik kazanmaktadır. Özellikle ağrısı ve kronik hastalığı olan hastalar legal ya da illegal yollardan alternatif tedavileri tercih etmektedirler. Rehabilitasyon kavramı fiziksel, sosyal, psikolojik ve sosyal parametrelere sahip geniş bir alan olduğu için zaman kavramı da tedavi modalitelerine alternatif tıp kavramının eklenebileceği bazı sağlık profesyonellerince tartışılmaktadır. Tedaviye farklı açılardan bakan alternatif tıp uygulamaları, fizyoterapi ve rehabilitasyon gibi çok geniş bir çalışma perspektifi taşıyan uzmanlık alanlarından terapistler tarafından tercih edilebilmektedir. Bu bölümde en sık tercih edilen alternatif tedavilerden; batıda geliştirilen başlıca tedavi yöntemlerinden homeopatik tıp ve naturopatik tıp ile beraber batılı olmayan kültürlerde tercih edilen Hint kökenli ayurveda ve geleneksel Çin tıbbi irdelenmiştir. Bireylerin kültürleri ile uyumlu olması, düşük maliyeti, daha ulaşılabilir olması, girişimsel olmaması veya daha az girişimsel olması ve bazı hastalıkların tedavisinde umut olarak görülmesi alternatif tedavinin tercih edilme nedenlerindedir. Bu tedavileri alanında uzman kişilerin yapması gerektiği unutulmamalıdır.

Son zamanlarda daha sık ismini duymaya başladığımız alternatif tıp terimi, genel olarak ana akım biyomedikal tedavi yaklaşımlarından sayılmayan ve sağlık profesyonellerince fazla kullanılmayan veya önerilmeyen çok çeşitli tedavileri ve uygulamalarını ifade etmektedir. Bu anlamda bu tedavi yaklaşımları, normatif bir sosyal süreç aracılığıyla bir alternatif olarak tanımlanır. Eğer bir tedavi tekniği belirli bir ülke veya kültürdeki hakim biyomedikal

1 Öğr. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu / Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü / Yaşlı Bakımı Programı, ismailuysal@mu.edu.tr , Orcid: 0000-0001-9821-2180

2 Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi/Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, bircan.yucekaya@omu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-2015-2744

tedavi uygulayıcıları tarafından kabul edilip uygulanırsa, bu yaklaşım o toplumda “konvansiyonel” olarak kabul edilir; kabul edilmez ve uygulanmaz ise “alternatif” tedavi olarak kabul edilir. Örneğin bitkisel tedaviler gibi ABD’de alternatif olarak kabul edilen bazı tedaviler birçok Avrupa ülkesinde ana akım tıp pratiğinin bir parçasıdır. Bu yaklaşıma göre; Biofeedback gibi Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda (FTR) rutin olarak kullanılan bazı tedaviler, daha geniş sağlık grubu tarafından hala alternatif tedaviler arasında kabul edilebilmektedir (1).

Özellikle ağrı durumlarında daha sık tercih edilen alternatif tıp teriminin öne sürdüğü en az iki başka anlam vardır: (a) Hepsi olmasa da çoğu “alternatif” terapi, altta yatan bir eylem modelini veya vücudun fiziksel doğasının altını çizer ve insan vücudunun fizyolojisi ve anatomisi ile madde ve enerjinin doğası hakkındaki standart batılı bilimsel anlayıştan tamamen farklıdır. Sonuç olarak, Batı bilimsel düşüncesiyle tutarlı bir temel modele veya açık bir etki mekanizmasına sahip olmayan bu teknikler, çoğu zaman sadece hu- rafe olarak reddedilebilir. (b) Alternatif terimi sıklıkla geleneksel tıbbi tedavi yerine bir tekniğe atıfta bulunmak için kullanılır. Bu nedenle tamamlayıcı tıp terimi, tıbbi bir sorunun tedavisinde hem geleneksel hem de geleneksel olmayan birçok tedavinin birbirini tamamlamak üzere birlikte kullanılabileceği fikrini çağrıştırdığı için popüler hale gelmiştir. Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) ve geleneksel olmayan tedaviler, ülkemizde ana akım tıpta yaygın olarak kullanılmayan uygulamalara ve terapilere atıfta bulunmak için birbirinin yerine kullanılacaktır. Başka bir terim olan bütünleştirici (integratif) tıp, geleneksel tıp pratiğine TAT felsefelerinin/modalitelerinin dahil edilmesini ifade eder(1,2).

İkinci Dünya Savaşı’ndan sonra, FTR’nin ayırt edici alanı, ana akım tıbbın kas-iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemlerinde yaralanan hastalar için yeterli bakım ve tedavi sağlamadığı gerçeğine yanıt olarak gelişmiştir. Öncü kitabı “The Knife Is Not Enough”da Dr Henry H. Kessler, günümüzde tamamlayıcı ve alternatif tedaviler olarak adlandırılan tedaviye duyulan ihtiyacı savunmuştur. Multidisipliner yaklaşımına yalnızca fiziksel ve diyet müdahalelerini dahil etmekle kalmamış, aynı zamanda maneviyatın şifada oynadığı kritik rolü de kabul etmiştir. Bu yaklaşım, FTR için TAT’ ler diğer sağlık alanlarından daha fazla açıklıkla belirtilmiştir (2).

Bahsedilecek olan TAT alanındaki geniş tedavi yelpazesi nedeniyle, bu bölüm öncelikle yaygın kas-iskelet sistemi ve nörolojik durumlara uygulananlara odaklanacaktır. Bu bölümün amaçları şunlardır: (a) konu ortaya çıktığında fizyoterapistin bunları hastalarla bilgili bir şekilde tartışabilmesi için rehabilitasyon hastaları tarafından kullanılacak başlıca alternatif tedavi-

lere kısa bir giriş sağlamak; (b) böyle bir çalışmaya konu olan teknikler için daha yaygın olarak karşılaşılan bazı geleneksel olmayan tedavilerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili araştırma durumunun özetlerini sağlamak. Tekniğin belirtilmesi, bir tavsiye veya, etkinlik ve güvenlik araştırma kanıtlarının herhangi bir onayını teşkil etmemektedir.

Rehabilitasyon sürecinde uygulanan çeşitli tamamlayıcı ve alternatif teknikler rehabilitasyon programının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu teknikler, tüm TAT tedavilerinin bir alt kümesini temsil eder. Biz bu bölümde Alternatif tıbbi sistemler, Geleneksel yerli sistemler, Geleneksel olmayan Batı sistemlerinden bahsedeceğiz.

Tablo 1: Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (National Center for Complementary and Alternative Medicine) (NCCAM) tarafından kullanılan sistem

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kategorileri	
1) Alternatif tıbbi sistemler Geleneksel yerli sistemler Geleneksel olmayan Batı sistemleri	Ayurveda tıbbı, Kızılderi tıbbı, geleneksel Çin tıbbı, Homeopati, naturopati, antroposofik tıp vb.
2) Zihin-beden müdahaleleri Akıl yöntemleri Vücut/hareket yöntemleri	Meditasyon, hipnoz, biofeedback, destek grupları, müzik terapi, sanat terapi, Yoga, t'ai chi, Feldenkrais yöntemi, Alexander tekniği, Pilates yöntemi, beden-zihin merkezi, dans terapisi vb.
3) Biyolojik temelli terapiler Otlar, fitoterapi, takviyeler, diyet tedavisi Vitaminler ve takviyeler	Ginkgo biloba ekstresi, ateş otu, Doğu bitkileri, CoQ10, glukozamin/kondroitin gibi bitki tedavi yöntemleri
4) Manipülatif ve vücut temelli yöntemler	Osteopati, kayropratik, İsveç temelli yöntemler, shiatsu, refleksoloji, kraniyosakral terapi, polarite terapisi, yapısal entegrasyon (Rolfing) vb.

5) Enerji terapileri Biyoelektromanyetik tabanlı terapiler	Trager terapisi Dua, terapötik dokunuş, qigong, polarite, jin shin jyutsu, reiki, Elektriksel ve manyetik stimülasyonun terapötik kullanımı
---	--

TIBBİ UYGULAMALARDA ALTERNATİF SİSTEMLER

Alternatif tedavi sistemleri genellikle, farklı yöntemleri içeren ve geleneksel tıbbi modellere karşılık gelen veya gelmeyen, altta yatan bir iyileşme süreci modeline dayanan bir dizi uygulama ve iyileştirmeyi sağlamaya çalışır. Alternatif tıp, hem eski kültürlerden (Ayurveda veya Hindistan'dan tıp geleneği; Çin tıbbi ve Kızılderili tedavi yöntemleri) hem de Kuzey Amerika ve Avrupa kültürlerinden (naturopatik tıp ve homeopati) temel alan uygulamaları içerir. Her sistem, altta yatan sağlık teorileriyle ilişkili çok sayıda modalite içerir. Örneğin, Ayurveda bitkisel ilaç, masaj, biyoenerji iyileştirme, meditasyon ve hareket terapisi (yoga) uygulamalarını içerir ve natüropat homeopati, beslenme ve bitki bilimi kullanabilir. Konuyu basitleştirmek için, ülkemizdeki FTR uygulamasıyla en ilgili olan ve yaygın olarak kullanılan belirli tedavi tekniklerine odaklanacağız. Spesifik teknikleri tek tek irdelenirken, bu sistemlerin çoğunun temeli olan bütüncül yaklaşım göz ardı edilebilir(3).

Çin Tıbbi

Çin tıbbi 3.000 yıldan daha eskidir ve fizyolojik işleyişi destekleyen vital bir yaşam gücünün (qi) olduğu teorisine dayanır. Qi, vücutta longitudinal uzanan ve meridyen adı verilen 12 çift yönlü yolak veya kanalda yoğunlaşmıştır. Sağlık, qi'nin bol ve uyumlu bir şekilde aktığı durumdur ve hastalığın bu enerjinin uygun olmayan miktarı veya dağılımından kaynaklandığına inanılır (3). Batı tıbbi açısından bu meridyenlerin bilinen herhangi bir anatomik veya fizyolojik sisteme karşılık geldiği gösterilememiştir. Akupunktur, anormal enerji akışını düzenlemek için bu meridyenler boyunca cilt altına belirli akupunktur noktalarına ince iğnelerin saplanmasıdır. Alternatif Tıbbi Sistemler başlığı altındaki tüm modaliteler arasında akupunktur, FTR'de en yaygın kullanılanıdır. Bir hareket terapisi olan T'ai chi, Çin bitki bilimi ve bir enerji terapisi olan qigong, bu konseptte dayalıdır ve ayrı alternatif tıp bölümlerinde sınıflandırılmışlardır(4).

Akupunkturun FTR'de çok sayıda uygulaması vardır. Akut ve kronik kas-iskelet sistemi ve nörolojik problemlerde etkilidir. İğneler hem lokal olarak problemin anatomik yerinin yakınına hem de vücudun diğer bölgelerine yerleştirilir. Bir akupunktur seansı, muayene ve iğneleme dahil olmak üzere

30 ila 60 dakika sürer. Gereken seans sayısı, hastalığın yoğunluğu ve kronikliğinin yanı sıra hastanın yaşı ve genel sağlığına bağlıdır. Genç ve sağlıklı bir bireyde akut sırt spazmı için bir ila iki seans yeterli olabilirken; seans sayısı yaşlı bir bireyde serebrovasküler olaya bağlı uzun süreli devam eden lomber spinal stenoz veya hemiplejide, en iyi sonuçları elde etmek için farklı sıklıkta 20'ye kadar uzayabilir(5).

Pratikte akupunktur, osteoartrit, lomber spinal stenoz, gerilim baş ağrıları, kas ve bağ burkulmaları, karpal tünel sendromu, lateral epikondilit, inme sonrası motor iyileşme, nörojenik ağrı, omurilik yaralanmasını takiben bağırsak ve mesane disfonksiyonu dahil olmak üzere birçok durumu tedavi etmek için kullanılır. Bazı uygulamalar klinik çalışmalarla desteklenmektedir. Laboratuvar çalışmaları akupunkturun endorfin, serotonerjik ve hormonal mekanizmalarla çalıştığını göstermiştir (4,5). Hayvan modellerinin kullanıldığı araştırmalar, elektroakupunktur uygulanan farelerin, tedavi uygulanmayan gruba kıyasla rejenerasyon oranında %14 ila %30'luk bir artışla, kopmuş siyatik sinir dokusunda spontan filizlenme sergilediğini bildirmiştir (6). Birkaç akupunktur noktası tetik noktalara, sinir çıkış ve giriş noktalarına ve sinir pleksisine yakındır. Yine de, henüz keşfedilmemiş başka nörohümorale veya anatomik ilişkilerin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (7). Çalışmalar akupunkturun osteoartrit (8), inme (9,10,11), omurilik yaralanması sonrası nörojenik ağrı (12), nörojenik mesane (13), lateral epikondilit, bağımlılık, baş ağrısı, tenisçi dirseği, fibromiyalji, miyofasyal ağrı, bel ağrısı ve karpal tünel sendromu (4) tedavilerinde kullanılabileceğini belirtmektedir.

Akupunktur genellikle güvenli bulunmuştur. Nadir görülen komplikasyonlar lisanslı uygulayıcılar kullanılarak en aza indirilebilir (14). Bir çalışma, omurilik yaralanmalı hastalarda akupunktur uygulanırken kan basıncının izlenmesi gerektiğini söylemektedir Genel olarak, akupunktur, FTR ortamında yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Akupresür, meridyenler ve akupunktur noktaları kavramına dayalı bir tekniktir, ancak akupunktur noktasına iğne sokmak yerine basınç uygulanır. Uygulamada, akupresür akupunkturun daha zayıf bir şekli olarak kabul edilebilir. Rehabilitasyon sürecini geliştirmek için hastalara ev egzersiz programlarının bir parçası olarak akupresür noktalarına basınç uygulama verilebilir(15).

Homeopati

Homeopati, bir hastalığın semptomlarını vücudun homeostazı yeniden kazanma girişimlerinin bir yansıması olarak gören Alman doktor Samuel Hahnemann tarafından geliştirilen teşhis ve tedavi sistemidir. "Bu semptomları yeterince yorumlanabildiğinde, vücudun homeostatik mekanizmalarını

hastalığı iyileştirmeye yönlendirebileceğini” varsaymıştı. Hahnemann, sağlıklı bir kişiye küçük bir test dozunda biyolojik bir madde verildiğinde, ön-görülebilir bir dizi belirti ve semptom ortaya çıkardığını keşfetti. Yüzlerce madde bu şekilde test edildi (buna “kanıtlama” denir) ve Homeopatik Materia Medica’da tanımlandı. Homeopatik teori, bu maddenin seyreltik bir miktarının vücudun doğuştan gelen iyileştirme mekanizmalarını dengeye yönlendirmeye yardımcı olacağını belirtir. Bir hasta hastalandığında semptomlar kaydedilir ve sağlıklı bir insanda benzer semptomlara neden olan materyalle yakından eşleştirilir. Homoeopat, homeopatik bir tedavi reçetesi yazmak için bu bilgiyi geçmiş tıbbi ve sosyal geçmiş ve muayene ile birleştirir. Homeopatide ilaçların reçetelenmesi; hastanın zihinsel/duygusal modeli, genel sağlık düzeyi ve belirli fiziksel özelliklerinin tümü dikkate alındığından oldukça bireyselleştirilmiştir. Altta yatan teori, çözümün vücudu homeostaziye geri döndürmeye yardımcı olacaktır (16). Şu anda Almanya, Fransa ve Büyük Britanya’daki doktorların %25 ila %40’ı homeopati kullanmakta veya hastaları homeopatik tedavi için sevk etmektedir (17,18,19). Homeopati, FTR alanında akupunkturdan çok daha az sıklıkla kullanılmaktadır.

Mevcut çift-kör, plasebo-kontrollü yöntemleri kullanan homeopati araştırmaları oldukça zordur. Aynı allopatik tanıya sahip iki hasta, hasta homeopatik açıdan incelendiğinde tamamen farklı iki semptom kompleksine sahip olabilir. Sonuç olarak, aynı alopatik tanıya sahip iki hastaya iki farklı homeopatik ilaç reçete edilebilir. Bununla birlikte, hafif travmatik beyin hasarının (TBI) (20) ve bazı kas-iskelet sorunlarının (21,22,23) tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Homeopatide 107 klinik çalışmanın bir meta-analizi, %77’sinin sonuçta önemli bir fark gösterdiğini belirtmiştir (24).

Ayurveda

Hindistan’a özgü doğal şifa sistemi olan Ayurveda, “yaşam bilimi” olarak tercüme edilir. Ayurveda’nın temel ilkeleri, enerji ve maddenin birbirine dönüştürülebilirliğini ve tüm yaşamın birbirine bağlı olmasını içerir. Ayurveda, FTR alanı gibi (fiziksel, duygusal, zihinsel ve ruhsal açıdan) hastalık ve şifanın her seviyede meydana geldiğini öğretir. Evrendeki her şeyin, beş element olan toprak, hava, su, ateş ve uzayın değişen oranlarına sahip olduğuna inanılır. Ayurveda’ya göre, bu elementler, işlevsel olarak doshalar olarak sınıflandırılan tipler halinde gruplandırılmış, değişen oranlarda insanlarda da bulunur. Bu oranlar, bireyin prakritisini veya bireysel yapısını oluşturur ve her bireyin zihinsel ve fiziksel yapısını belirler. Doshalarda bir dengesizlik olduğunda hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Her dosha, dengesizlik sırasında ortaya çıkan semptomlara ve hastalıklara sahiptir. Tedaviler yapısal tipe göre bireyselleştirilir ve şifalı bitkiler, yoga duruşları, diyet, pranayama

veya nefes alma teknikleri, arınma teknikleri, meditasyon ve mantraları içerir (25). Ayurveda, ülkemizde popülerlik kazanmaya yeni başlıyor ve bu nedenle henüz FTR ortamına tam olarak entegre değildir. Bununla birlikte, Ayurvedik uygulayıcıların kullandığı bir araç olan yoga daha sık kullanılmaktadır.

Natüropati

Natüropati, hasta eğitimi ve kişinin sağlığı için sorumluluk kabulü yoluyla sağlığın korunmasına ve hastalıkların önlenmesine vurgu yapan bir sistemdir. Natüropatik tıptaki çeşitli tedavilerin altında yatan, doğanın iyileştirici gücüne ve vücudun doğuştan gelen zekasına olan inançtır. Natüropatik doktorlar tıp bilimlerinde ve bitki bilimi, beslenme, homeopati ve akupunktur gibi disiplinlerin kombinasyonlarında eğitilirler. Natüropatik bir doktor ND derecesine sahiptir ve dört yıllık bir eğitimi vardır, ardından bir stajyerlik yapar. Natüropatik doktorlar bazı eyaletlerde ve illerde lisanslıdır ve bazılarının uygulama kapsamı sınırlı ilaç reçetelerini içerir (26).

KAYNAKLAR

1. Jonas, W. Office of Alternative Medicine. Advisory Council Address. Complementary and alternative medicine at the NIH. 1996,3:1.
2. Kessler HH. The knife is not enough. New York: WW Norton, 1968.
3. DeLisa, J. A., Gans, B. M., & Walsh, N. E. (Eds.). (2005). Physical medicine and rehabilitation: principles and practice (Vol. 1). Lippincott Williams & Wilkins. 465-478
4. Anon. NIH Consensus Development Panel on Acupuncture. Acupuncture. JAMA 1998;280:
5. Helms J. Acupuncture energetics. Berkeley, CA: Medical Acupuncture Publishers, 1995:20-49.
6. Bensoussan A. Does acupuncture therapy resemble a process of physiological relearning? Am J Acupunct 1994;22:137-144.
7. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, et al. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:2670-2673.
8. Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. Rheum Dis Clin North Am 2000;26:103-115.
9. Johansson K, Lindgren I, Widner H, et al. Can sensory stimulation improve the functional outcome in stroke patients? Neurology 1993;43:2189-2192.
10. Naeser MA, Alexander MP, Stiassney-Eder D, et al. Acupuncture in the treatment of paralysis in chronic and acute stroke patientsâimprovement correlated with specific CT scan lesion sites. Acupunct Electrother Res 1994; 19:227-249.
11. Magnusson M, Johansson K, Johansson BB. Sensory stimulation promotes normalization of postural control after stroke. Stroke 1994;25:1176-1180.
12. Nayak S, Shiflett S, Schoenberger N, et al. Is acupuncture effective in treating chronic pain after spinal cord injury? Arch Phys Med Rehabil 2001;82: 1578-1586.
13. Cheng PT, Wong MK, Chang PL. A therapeutic trial of acupuncture in neurogenic bladder of spinal cord injured patientsâa preliminary report. Spinal Cord 1998;36: 476-480.
14. Shiraiishi S, Gotu I, Koroiwa Y. Spinal cord injury as a complication of an acupuncture. Neurology 1979;29:1180-1182.
15. Averill A, Cotter AC, Nayak S, et al. Blood pressure response to acupuncture in a population at risk for autonomic dysreflexia. Arch Phys Med Rehabil 2000;81:1494-1497.

16. Jacobs J, Chapman E, Crothers D. Patient characteristics and practice patterns of physicians using homeopathy. *Arch Fam Med* 1998;7:537-540.
17. Bouchayer F. Alternative medicines: a general approach to the French situation. *Complem Med Res* 1990;4:4-8.
18. Wharton R, Lewith G. Complementary medicine and the general practitioner. *Br Med J* 1986;292:1498-1500.
19. Frye J. Homeopathy in office practice. In: Randolph J, Lazar J. *Prim Care* 1997;24: 845-865.
20. Chapman EH, Weintraub RJ, Milburn MA, et al. Homeopathic treatment of mild traumatic brain injury. A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *J Head Trauma Rehabil* 1999;14:521-542.
21. Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopathy and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:117-123.
22. Van Haselen RA, Fisher PAG. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2000;39: 714-719.
23. Stam C, Bonnet MS, van Haslet RA. The efficacy and safety of a homeopathic gel in the treatment of acute low back pain: a multicentre, randomized double blind comparative trial. *Br Homeopath J* 2001;90:21-28.
24. Kleinjen J, Knipschild P, Reitter G. Clinical trials of homeopathy. *Br Med J* 1991;302: 316-323.
25. Chopra A. Ayurvedic medicine and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:133;144.
26. Hechtman, L. (2018). *Clinical naturopathic medicine*. Elsevier Health Sciences.

Preterm Eylemin Biyobelirteçleri

Özgür Şahin¹

Dilara Sarıkaya Kurt²

Özet

Bu bölüm, preterm eylemin (PE) tanısında ve öngörülmesinde kullanılan biyobelirteçlere odaklanmaktadır. Preterm eylem, kompleks bir durum olup, farklı etyolojilere sahip olmasına rağmen, sonuçta uterus kontraktilesinin, servikal değişikliklerin ve membran rüptürünün neden olduğu erken doğumla sonuçlanır. Preterm eylemde doğru tanı ve öngörü, uygun müdahalelerin uygulanmasını sağlar. Bu bölümde PE öngörülmesinde kullanılan servikal sıvı, amniyotik sıvı veya maternal serumdaki biyobelirteçler hakkında bilgi verilmektedir. Fetal fibronektin (fFN) gibi belirli biyobelirteçlerin kullanımı vurgulanmaktadır. fFN, servikovajinal sıvıda bulunan bir protein olup, erken doğum tehdidi olan kadınlarda servikovajinal sıvıda bulunması preterm doğum riskini artırabilir. Ancak, fFN sonuçları tek başına yararlı değildir ve diğer biyobelirteçlerin de araştırılması gerekmektedir. Bu metin, PE'nin öngörülmesinde farklı biyobelirteçlerin araştırılması ve birleştirilmesinin gerekliliğine de dikkat çekmektedir.

İkinci trimesterde yapılan amniyosentezlerin, PE riski açısından önemli biyobelirteçler sağlayabileceği düşünülmektedir. Düşük amniyotik sıvı glukozu ve yüksek IL-6 seviyeleri, erken doğum riski ile ilişkilendirilirken, maternal serum ferritin seviyeleri artmakta, serum albumin seviyeleri azalmaktadır. Ayrıca, amniyotik sıvı ve servikovajinal sıvıdaki yüksek IL-1 β seviyeleri, PE için bir belirleyici olarak önerilmiştir. Amniyotik sıvıdaki VEGF ve PGF seviyeleri artarken, sFlt-1 seviyeleri azalmaktadır. Nötrofil elastaz seviyeleri, acil serklaj sonrası PE riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Son olarak, amniyotik sıvıdaki IL-8 ve Annexin-A2 seviyelerinin bir kombinasyonu, preterm erken membran rüptürü ile birlikte veya olmadan PE gelişimini öngörmek için kullanılabilir.

1 İstanbul Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi-Taşkent, drozgursahin@gmail.com, Orcid: 0000 0002 5443 5080

2 Etilik Şehir Hastanesi-Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, dilarasarkaya30@gmail.com, Orcid: 0000 0002 14920305,

Preterm doğum riskinin belirlenmesi için kullanılacak bazı maternal serum biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalar hala devam etmekte olup, ilişkisi saptanan biyobelirteçler şunlardır:

Maternal serum calponin1, preterm doğum yapacak kadınlarda yüksek bulunmuştur.

Maternal serum alfa fetoprotein (AFP) / amniyotik sıvı AFP oranı, intrauterin büyüme geriliği ve PE için bir belirteç olabilir.

Maternal serumda progesterone induced blocking factor (PIBF), PE öncesi dönemde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Preterm doğum yapan kadınlarda maternal trombosit sayısı yüksek bulunmuştur.

25-34 haftalarda ölçülen maternal tükürük estriol, preterm doğum yapmayacak kadınları belirlemede kullanılabilir.

Ayrıca, erken müdahalelerin PE riskini azaltabileceği, gebeliğin erken döneminde risk faktörlerinin tanımlanmasının önemli olduğu ve PE 'nin çoklu etiyolojik yolların neden olduğu karmaşık bir durum olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmaların sonuçlarındaki değişkenliğin farklı çalışma tasarımlarından ve çalışma popülasyonundaki çeşitlilikten kaynaklanabileceği ve bir biyobelirtecin etkinliğini doğrulamak için büyük bir örneklem üzerinde çalışmanın gerektiği belirtilmektedir.

GİRİŞ

Spontan preterm eylem, çok faktörlü bir etyolojiye sahip kompleks bir durumdur. Bununla birlikte patofizyoloji farklı olsa da, 37 hafta öncesinde progresif uterus kontraktilesinin, servikal değişikliklerin ve membran rüptürünün nihai ortak sonucu aynıdır ve bu nedenle "Preterm Eylem" olarak adlandırılır

Preterm eylemdeki hastaların doğru bir şekilde tanımlanması, neonatal sonucu iyileştirebilecek müdahalelerin uygun şekilde uygulanmasına izin verir. Antenatal kortikosteroid tedavisi, erken başlayan neonatal grup B streptokok enfeksiyonuna karşı antibiyotik profilaksisi, magnezyum sülfat nöroproteksiyon ve annenin uygun seviyede yeni doğan bakımı olan bir tesise nakli (gerekirse) önemlidir. Gebelikte preterm eylem en yaygın hastaneye yatış nedenlerinden biri olmasına rağmen, sadece erken kasılmaları olan hastalara göre belirlenmesi hatalı bir seçimdir. Kasılmaları olan ancak erken doğum eyleminde olmayan hastaların da doğru bir şekilde tanımlanması aynı derecede önemlidir. Doğru bir tanı ile erken doğum eyleminden şüphelenilen ancak tokolitik tedavi almadan daha sonra miadında doğum yapan hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde gereksiz ve maliyetli müdahalelerden kaçınılması sağlanır [2] .

Spontan preterm doğum ve preterm eylem (PE) etiyojisi çok faktörlü olduğundan[3] ; genetik yatkınlık, inflamasyon/enfeksiyon, alerji, uterin gerilme, vasküler bozukluklar ve stres ile ilgili olarak, belirli bir gebelik haftasında tek bir biyobelirteç testinin kesin prediktif test olarak ortaya çıkması olası değildir. Bu bağlamda , farklı gebelik yaşlarında farklı biyobelirteçleri araştırmak ve bunları, tek tek ya da yerine göre kombinasyon halinde, spontan preterm doğuma yol açan PE 'nin öngörüsü için daha faydalı olabilecek şekilde birleştirmek gerekli olacaktır [4].

Her bölümden klinisyenler, temel bilim adamları ve alandaki diğer uzmanlar tarafından yapılan çalışmalar ve çalışmalardaki teknolojilerin potansiyelini, fizibilitesini, kapasitesini vurgulamak ve önceliklendirmek PE ile spontan preterm doğumun öngörüsünde genel bir bakış sağlar [4]. Bölümümüzde PE' nin öngörüsünde faydalı olabilecek biyobelirteçlerdeki son gelişmeleri özetlemeyi hedefliyoruz.

1. Servikal sıvı

Fetal Fibronektin

1980'lerin ortalarında keşfedilen [5,6] Fetal fibronektin(fFN), desidua-koryonik arayüzde bulunan bir hücre dışı matriks proteindir. Subklinik enfeksiyon veya inflamasyon, abrupsiyon veya uterin kontraksiyonlar nedeniyle bu arayüzün bozulması fFN'yi servikovajinal sekresyonlara salar, bu da spontan preterm doğumu öngörmek için bir belirteç olarak kullanımının temelidir [7] .

Normalde 22. gebelik haftasından önce servikovajinal sıvılarda bulunur, ancak 24. ve 34. gebelik haftaları arasında servikovajinal sıvıda bulunması PE için bir risk olduğunu gösterir. Sistemik bir derlemede, fetal fibronektinin spontan PE'yi öngörmedeki doğruluğunun değişken olmasına rağmen, testten sonraki 7-10 gün içinde ileri servikal dilatasyon olmaksızın erken doğum tehdidi olan kadınlarda erken doğumu öngörmede daha doğru olduğunu bildirdi [8].

Ancak, fFN sonuçları tek başına yararlı değildir [9,10]. Erken doğum tehdidi olan toplam 546 hastanın fFN sonuçları çift kör 6 randomize çalışmanın sistematik bir derlemesinde, klinisyenlerin fFN'e ilişkin sonuçları gebelerin hastaneye yatış oranlarını (risk oranı [RR] 1,06 , %95 GA 0.79-1.43) veya erken doğum <34 hafta (RR 1.09, %95 GA 0.54-2.18) oranlarını azaltmadı [11]. Tokolitik ve betametazon kullanımı, doğumdaki gebelik yaşı, respiratuvar distress sendromu oranı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gün sayısı her iki grup için benzerdi [9]. Beklenmeyen bir

diğer bulgu, rapor edilen grupta maliyetlerin daha yüksek olmasıydı, bu da hekimlerin negatif sonuçlara göre pozitif test sonuçlarına daha fazla önem verdiklerini ve bunun da sağlık hizmetlerinden yararlanmada genel bir artışa yol açtığını gösteriyor. Derleme, yaklaşımımız olan hem fFN hem de sonografik servikal uzunluğun kullanımını içeren yaklaşımı dışladı. Yerine servikal uzunluğu 20 ila 30 mm olan hastalarda fFN' nin seçici olarak alınmasıyla sınırlandırdı [12].

Kalitatif fFN — Kalitatif fFN sonuçları pozitif veya negatif olarak rapor edilir. Pozitif bir fFN testi , gebeliğin 22+0 ve 34+6 haftaları arasında membranları intakt , servikal dilatasyonu <3 cm olan ve bariz vajinal kanaması olmayan hastalarda servikovajinal sıvıda ≥ 50 ng/mL fFN konsantrasyonu anlamına gelir. Pozitif bir fFN sonucu, yedi gün içinde artan erken doğum riski ile ilişkilidir.

Preterm eylem belirtileri ve semptomları olan hastalarda, preterm doğumu tahmin etmek için servikovajinal fFN'yi değerlendiren beş randomize çalışmanın ve 15 tanısal test doğruluk çalışmasının sistematik bir derlemesi, bulguları aşağıdaki şekilde rapor etmiştir [13] :

- Testten sonraki 7 ila 10 gün içinde doğum – Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 76,7 ve 82,7
- Doğum (<34 gebelik haftası) – Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 69,1 ve yüzde 84,4
- Doğum (<37 gebelik haftası) – Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 60,8 ve yüzde 82,3

Pozitif ve negatif prediktif değerler, popülasyondaki erken doğum prevalansına bağlıdır [14].

Son 24 saat içinde koitus, ejakülat, çok kanlı bir örnek veya dijital servikal muayene nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir [15-17]. Teorik olarak, TVUS incelemesi yanlış bir pozitif sonuca neden olabilir, ancak bir çalışmada başlangıçta fFN testi negatif olan 25 hastanın hepsinde ultrason sonrası ikinci fFN testi yine negatif sonuçlandı [18]. Kayganlaştırıcılar, ilaçlar veya duş gibi intravajinal maddelerin uygulanması testi etkileyebilir [19].

Kantitatif fFN — fFN 'nin kantitatif ölçümününün, 50 ng/mL eşik kullanan kalitatif test kullanımına kıyasla öngörü değerini iyileştirdiği görülmektedir [20-22]. Semptomatik hastalarda, prospektif çift kör bir çalışmada 10, 50, 200 ve 500 ng/mLlik fFN eşiklerinin 14 gün içinde erken doğum için pozitif prediktif değerleri sırasıyla yüzde 11, 20, 37 ve 46 idi [20]. 34 haftadan küçük preterm doğum için, aynı eşikler için pozitif prediktif değerler

sırasıyla yüzde 19, 32, 61 ve 75 idi. fFN ‘nin kantitatif ölçümü için araçlar ülkemizde ticari olarak mevcut değildir.

Semptomatik hastalarda kantitatif fFN testi ve servikal uzunluk ölçümünün kombinasyonu prediktif değeri artırır [23]. Kantitatif fFN ve servikal uzunluğu, demografik bilgileri ve obstetrik geçmişi (önceki spontan preterm doğum/preterm prematür membran rüptürü veya şüpheli preterm eylem) birleştiren bir algoritma, Avrupa’da tahmin için Prediction of preterm birth (QUiPP) Uygulamasının nicel bölümüne dahil edilmiştir.[24-27].

Diğer Laboratuvar Testleri

Vajinal veya servikal sekresyonlarda fFN, plasental alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1) [28-30] veya insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) [31] gibi fetal membranlar (membranların preterm rüptürü [PROM] veya doğum) ve artmış preterm doğum riskinin potansiyel belirteçleridir. Bu testler tipik olarak EMR tanısı için kullanılırken, erken doğum tahmini için faydaları; büyük veya randomize klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Preterm eylem belirtileri ve semptomları olan 796 hastayı içeren en büyük çalışmada, yedi gün içinde spontan preterm doğum için PAMG-1 ve fFN’nin duyarlılıkları sırasıyla yüzde 50 (3/6) ve yüzde 67 (4/6) idi. Özgüllükler ise sırasıyla yüzde 98.4 (619/629) ve yüzde 85.7 (539/629) idi [30]. Zarları bozulmamış, dilatasyonu ≤ 3 cm ve servikal uzunluğu 15 ila 30 mm olan erken doğum eylemindeki hastalarda PAMG-1 ile pIGFBP-1’i karşılaştıran prospektif bir çalışmada, her iki test de yedi içindeki doğum için benzer duyarlılığa sahipti (yüzde 75 ila 85); ancak PAMG-1 daha spesifikti (yüzde 95’e karşı yüzde 77) [32].

Servikovajinal sıvıdaki IL-6 ve IL-8 seviyeleri; 7 gün içinde PE ile ilişkilendirildi ve özellikle servikal uzunluk ile birleştirildiğinde daha başarılı olduğu saptandı. IL-8 seviyeleri ve servikal uzunluğun kombinasyonu, 7 gün içinde PE’yi öngörmek için %92.8’lik bir özgüllüğe sahipti; ancak nispeten düşük duyarlılığı (%56.4) klinik kullanımı için bir sınırlamadır [33].

PE’li hastaların servikal sıvılarında önemli ölçüde daha yüksek oranlarda pozitif olan İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1(IGFBP-1), PE öngörüsünde bir belirteç olarak çalışıldı[34]. Serbest ve Total IGFBP-1 ve IL-6’nın üçünü biyobelirteç olarak içerecek şekilde geliştirilen Premaquic©, 7 gün içinde PE’yi öngörmeye %87,1 duyarlılık, %92,4 özgüllük, %84,4 Pozitif prediktif değer, %100 negatif prediktif değer ve %95 doğrulukla başarılı bir test olarak rapor edildi. [35]. Servikal uzunluk ile birleştiril-

diğinde, 7 gün içinde doğum yapma riski olan kadınları belirlemek için fetal fibronektine alternatif olarak Actim Partus testi (IGFBP-1) önerildi [36]. Başka bir çalışma, IGFBP-1 için yatak başı testinin, PE'yi öngörmekte fetal fibronektin testinden daha güvenilir olduğunu bildirmiştir [37].

Semptomatik kadınlarda PAMG-1, fetal fibronektin ve fosforile (IGFBP-1) 'i karşılaştıran yeni bir meta-analiz, PAMG-1'i en yüksek pozitif prediktif değerine ve pozitif olasılık oranına sahipken, negatif prediktif değer için de benzer şekilde yüksek olduğunu izledi[38].

2. Amniyotik sıvı

Düşük amniyotik sıvı glukozu, standart endikasyonlar için gebeliğin 16-22. haftalarında amniyosentez yapılan hastalarda erken doğum ile ilişkili bulunmuştur [39]. İkinci trimesterde amniyotik sıvıdaki interlökin-6 (IL-6) ile doğumdaki gebelik yaşı arasında negatif korelasyon bulundu [40]. Buna karşılık, başka bir prospektif çalışma, ikinci trimester amniyotik sıvısında IL-6, matriks metaloproteinaz-9 (MMP-9), glikoz ve C-reaktif protein (CRP) açısından anlamlı fark bulmadı [41]. Maternal serum akut faz reaktanları, erken doğum tehdidi olan kadınlarla sağlıklı gebeleri karşılaştırdığında, erken doğum tehdidi olan kadınlarda daha düşük serum albumin ve daha yüksek serum ferritin seviyeleri bildirildi [42]. Amniyosentez yapılan asemptomatik ikinci trimester kadınlarda, hızlı yatak başı matriks metaloproteinaz-8 (MMP-8) testinin spontan preterm doğumların yaklaşık yarısını öngördüğü bildirilmiştir [43].

Amniyotik sıvıda 16-19. gebelik haftalarında damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PGF) artmış, çözünebilir VEGF reseptörü-1 (sFlt-1) azalmış olup bunlar anjiyogenez ve inflamasyon eğilimini göstermektedir. [44].

Amniyotik sıvıda ve servikovajinal sıvıda olası enfeksiyon veya inflamasyon nedeniyle yüksek interlökin-1 β (IL-1 β) seviyeleri, PE'nin potansiyel bir belirleyicisi olarak öne sürülmüştür. Bununla birlikte, araştırmaların klinik uygulamada PE'nin öngörülmesinde henüz aktif bir rolü yoktur ve PE'nin önlenmesi için IL-1 odaklı klinik tedavilerin kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [45].

Amniyotik sıvıdaki nötrofil elastaz seviyeleri, acil serklajdan sonra PE'yi öngörmek için araştırıldı [46]. Acil serklaj sonrası amniyon sıvısında nötrofil elastaz düzeyleri < 180 ng/mL olan hastalarda gebelik süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir.

IL-8 ve Annexin-A2 seviyeleri, preterm erken membran rüptürü (PPROM) ile birlikte veya olmadan 32 haftadan önce gelişen PE'de amniyotik sıvıda ölçüldü; ve amniyotik sıvı IL-8 ve Annexin A2 kombinasyonunun 2 hafta içinde PE'yi öngörmek için %81.25 duyarlılığa, %88.89 özgüllüğe ve %92.86 pozitif prediktif değere (PPV) sahip olduğu bildirilmiştir [47].

3. Maternal Serum Belirteçleri

Maternal serum biyobelirteçler için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir ve ilişkisi saptanan biyobelirteçler ise şunlardır;

Maternal serum calponin 1, 7 hafta içinde preterm doğum yapan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [48].

Maternal serum alfa fetoprotein (AFP)/amniyotik sıvı AFP oranının, küçük örneklemlerle bir çalışmada intrauterin büyüme geriliği ve preterm doğum için potansiyel bir belirteç olduğu öne sürülmüştür [49].

Maternal serumda progesterone induced blocking factor (PIBF), PE 'den önceki 5 gün içinde hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [50].

Preterm doğum yapan hastalarda maternal trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu; %95.6 duyarlılık ve %87.5 özgüllük değeri bildirilmiştir [51].

25-34 haftalarda ölçülen maternal tükürük estriol, preterm doğum yapmayacak kadınları belirlemede %82 negatif prediktif değere sahipti ve bu, PE 'yi önlemek için gereksiz müdahalelerden kaçınmak için kullanılabilir [52].

4. Moleküler Teknikler

16-17. gebelik haftalarında maternal serumda yapılan moleküler analizde antioksidan enzimler, şaperonlar, hücre iskeleti proteinleri, hücre adezyon molekülleri ve anjiyogenez, proteoliz, transkripsiyon, çeşitli ligandların inflamasyonu, bağlanması ve taşınması ile ilişkili proteinlerde bazı değişiklikler saptandı [53]. Bu, PE' yi destekleyen değişikliklerin ikinci trimester kadar erken başladığı anlamına gelir.

Ayrıca, amniyotik sıvının metabolik profilinin, PE riskinin yanı sıra bronkopulmoner displazi geliştirme riski taşıyan fetüslerin belirlenmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [54].

Preterm SAMBA çalışmasının amacı, spontan PE'nin etiyojisinde altta yatan henüz aydınlatılmamış çoklu karmaşık belirleyicileri araştırmak için çok ırklı popülasyonlarda metabolomik teknikleri incelemektir [55].

Plasenta, fetoplazental membranlar ve dokular; gebeliğin sürdürülmesinde, term ve preterm doğumun başlamasında önemli roller oynar [56,57]. Bu durum, fetomaternal patofizyolojiyi belirlemek için yararlı öngörücü biyobelirteçler içerebilecekleri hipotezini destekler. Son zamanlarda, fetal anomalilerin teşhisinde anne kanından izole edilen fetal hücreleri kullanan hücre bazlı non-invaziv prenatal test (cbNIPT) yaklaşımları benzersiz bilgiler sağlamıştır [58,59]. Araştırmacıların, bireysel analizde fetal, plasental ve fetal membran türevlerini belirlemek için izole hücrelerin özgülüğünü doğrulaması gerekir. Bu yaklaşım PE'nin tahminine yeni bir yaklaşım sunabilir ve spontan preterm doğum ve PE için yeni bir biyobelirteç sağlayabilir.

Sonuç

Maternal risk faktörleri, ultrason belirteçleri ve maternal serum, amniyotik sıvı veya servikal sıvıdaki biyobelirteçler gibi PE'yi öngörmeye etkili olabilecek birçok bulgu literatürde tanımlanmıştır [60]. Asemptomatik düşük riskli popülasyonda PE taraması için önerilen rutin bir yöntem yoktur. Transvajinal ultrason ile servikal uzunluğun ölçülmesi, PE öyküsü olan veya PE tehdidi semptomları olan kadınlarda uygun maliyetli tek yöntemdir. Ancak erken doğum riski belirlense bile gerçekleşmesi kesin olarak önlenememektedir.

Erken müdahaleler PE riskini azaltmada etkili olabileceğinden, gebeliğin erken döneminde risk faktörlerinin tanımlanması klinik obstetrik bakımın temel bir bileşenidir [61]. PE'yi önleyecek en iyi stratejiyi değerlendirmek için risk faktörlerinin şiddetinin farklılaştırılması önemlidir. PE'nin önlenmesi, bebek ve çocukluk morbidite ve mortalitesini azaltmayı amaçlayan önemli bir halk sağlığı önceliğidir. Bu sonucu incelemadaki en büyük zorluklardan biri, PE'nin çoklu etiyolojik yolların neden olduğu karmaşık bir durum olmasıdır [62].

Son zamanlarda, yüksek PE riski olan kadınlarda progesteron, pesser ve serklajın profilaktik kullanımının PE insidansını azalttığı ve neonatal sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, hamileliğin erken döneminde önleyici stratejiler oluşturmak için tahmin modellerinin önemini vurgulamaktadır. Şu anda, PE'ye duyarlı kadınların erken öngörülmesini sağlayan hiçbir araç yoktur ve profilaktik tedaviden fayda görebilecek kadınları belirlemek amacıyla yeni stratejiler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaların sonuçlarındaki değişkenlik, farklı çalışma tasarımlarından ve çalışma popülasyonundaki çeşitlilikten kaynaklanabilir. Bir biyobelirtecin etkinliğini doğrulamak için büyük bir örneklem üzerinde çalışma gereklidir. PE'nin tahmini için standart bir biyobelirteç veya kombinasyonu ortaya

konulabilirse hastane yatış maliyetleri azaltılabilir ve gereksiz tedaviler kısıtlanabilir.[63]

Ancak daha önce bildirilen tarama testlerinin hiçbiri ideal tarama testi kriterlerini karşılamamaktadır. Bu nedenle, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile preterm eylemi tahmin eden biyobelirteçlerin ve diğer tarama yöntemlerinin prediktif değerini araştıran daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. R. Romero, J. Espinoza, J.P. Kusanovic, F. Gotsch, S. Hassan, O. Erez, T. Chaiworapongsa, M. Mazor, The preterm parturition syndrome, *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 113 (Suppl 3) (2006) 17–42.
2. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:585.
3. R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher, Preterm labor: one syndrome, many causes, *Science* 345 (6198) (2014) 760–765.
4. R.F. Lamont, L.S. Richardson, J.J. Boniface, T. Cobo, M.M. Exner, I.B. Christensen, *et al.* Commentary on a combined approach to the problem of developing biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labor that leads to preterm birth. *Placenta*, 98 (2020), pp. 13-23.
5. H. Matsuura, S. Hakomori, The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82 (19) (1985) 6517–6521.
6. H. Matsuura, T. Greene, S. Hakomori, An alpha-N-acetylgalactosaminylation at the threonine residue of a defined peptide sequence creates the oncofetal peptide epitope in human fibronectin, *J. Biol. Chem.* 264 (18) (1989) 10472–10476.
7. Feinberg RE, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991; 138:537.
8. Honest H. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 325(7359):301–301.
9. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:431.
10. Chuck AW, Thanh NX, Chari RS, et al. Post-Policy Implementation Review of Rapid Fetal Fibronectin (fFN) Testing for Preterm Labour in Alberta. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38:659.
11. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7:CD006843.
12. Chiossi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using Cervical Length Measurement for Lower Spontaneous Preterm Birth Rates Among Women With Threatened Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2018; 132:102.
13. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini E, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17:1.

14. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114:631.
15. McKenna DS, Chung K, Iams JD. Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin. *J Reprod Med* 1999; 44:796.
16. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, et al. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:89.e1.
17. Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T, et al. Cervical fluid oncofetal fibronectin as a predictor of early ectopic pregnancy. Is it affected by blood contamination? *J Reprod Med* 2002; 47:640.
18. Ben-Haroush A, Poran E, Yogev Y, Glezerman M. Vaginal fetal fibronectin evaluation before and immediately after ultrasonographic vaginal cervical length measurements in symptomatic women at risk of preterm birth: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:854.
19. http://www.ffntest.com/pdfs/rapid_ffn_product_insert_lettersize.pdf (Accessed on May 04, 2015).
20. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, et al. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:122.e1.
21. Kuhrt K, Unwin C, Hezelgrave N, et al. Endocervical and high vaginal quantitative fetal fibronectin in predicting preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:1576.
22. Kuhrt K, Hezelgrave N, Foster C, et al. Development and validation of a tool incorporating quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:210.
23. Bruijn MM, Kamphuis EI, Hoesli IM, et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:793.e1.
24. Kuhrt K, Smout E, Hezelgrave N, et al. Development and validation of a tool incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:104.
25. www.QUiPP.org.
26. Watson HA, Carter J, Seed PT, et al. The QUiPP App: a safe alternative to a treat-all strategy for threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50:342.
27. Dehaene I, Steen J, Vandewiele G, et al. The web-based application “QUiPP v.2” for the prediction of preterm birth in symptomatic women is not yet

- ready for worldwide clinical use: ten reflections on development, validation and use. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306:571.
28. Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, et al. Placental α -Microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. *Am J Perinatol* 2016; 33:208.
 29. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med* 2015; 43:395.
 30. Wing DA, Haeri S, Silber AC, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2017; 130:1183.
 31. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:399.
 32. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:610.e1.
 33. Jung E. Y., Park J. W., Ryu A., Lee S. Y., Cho S.-H., Park K. H. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(2):158–165.
 34. Mesic Ethogic L., Micic D., Omeragic F., Kovac R., Fazlagic S. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth. *Medicinski Glasnik : Official Publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*. 2016;13(2):118–124.
 35. Eleje G. U., Ezugwu E. C., Eke A. C., et al. Accuracy of a combined insulin-like growth factor-binding protein-1/interleukin-6 test (Premaquick) in predicting delivery in women with threatened preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(8):915–924.
 36. Bruijn M. M. C., Vis J. Y., Wilms F. E., et al. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;206:220–224.
 37. Tripathi R., Tyagi S., Mala Y. M., Singh N., Pandey N. B., Yadav P. Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth fac-

- tor-binding protein 1 and fetal fibronectin to predict preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;135(1):47–50.
38. Melchor J. C., Khalil A., Wing D., Schleussner E., Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using placental alpha-microglobulin-1, fetal fibronectin and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 tests: systematic review and meta-analysis stratified by risk. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018
 39. Ozgu-Erdinc A. S., Cavkaytar S., Aktulay A., Buyukkagnici U., Erkaya S., Danisman N. Mid-trimester maternal serum and amniotic fluid biomarkers for the prediction of preterm delivery and intrauterine growth retardation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(6):1540–1546.
 40. Oz M., Polat B., Ozgu E., Seckin K. D., Tasin C., Danisman N. Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2015;42(6):801–804.
 41. Kesrouani A., Chalhoub E., El Rassy E., et al. Prediction of preterm delivery by second trimester inflammatory biomarkers in the amniotic fluid. *Cytokine*. 2016;85:67–70.
 42. Cetinkaya S., Ozaksit G., Biberoglu E. H., Oskovi A., Kirbas A. The value of acute phase reactants in predicting preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1–8.
 43. Kim S. M., Romero R., Lee J., Chaemsaitong P., Lee M. W., Chaiyasit N., et al. About one-half of early spontaneous preterm deliveries can be identified by a rapid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) bedside test at the time of mid-trimester genetic amniocentesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(15):2414–2422.
 44. Lee S. E., Kim S. C., Kim K. H., Yoon M. S., Eo W. K., Kim A., et al. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;55(4):539–544. doi: 10.1016/j.tjog.2015.04.007.
 45. Nadeau-Vallee M., Obari D., Quiniou C., Lubell W. D., Olson D. M., Girard S., et al. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016;28:37–51.
 46. Hatakeyama Y., Miura H., Sato A., et al. Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016;95(10):1136–1142.

47. Jia X. Value of amniotic fluid IL-8 and Annexin A2 in prediction of preterm delivery in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2014;59(3-4):154–160.
48. Cetin O., Karaman E., Boza B., Cim N., Sahin H. G. Maternal serum calponin I level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2017;26:1–10.
49. Sharony R., Dayan D., Kidron D., et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;293(4):767–770.
50. Hudić I., Stray-Pedersen B., Szekeres-Bartho J., et al. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015;109:36–40.
51. Isik H., Aynioglou O., Sahbaz A., et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;35(7):676–680.
52. Soghra K., Zohreh S., Kobra A. K., Reza M. M. Single measurement of salivary estriol as a predictor of preterm birth. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2014;17(5):730–734.
53. Gunko V. O., Pogorelova T. N., Linde V. A. Proteomic profiling of the blood serum for prediction of premature delivery. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(6):829–832. doi: 10.1007/s10517-016-3522-z.
54. Baraldi E., Giordano G., Stocchero M., et al. Untargeted Metabolomic Analysis of Amniotic Fluid in the Prediction of Preterm Delivery and Bronchopulmonary Dysplasia. *PLoS ONE*. 2016;11(10):p. e0164211. doi: 10.1371/journal.pone.0164211.
55. Cecatti J. G., Souza R. T., Sulek K., et al. Use of metabolomics for the identification and validation of clinical biomarkers for preterm birth: Preterm SAMBA. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1)
56. R. Menon, L.S. Richardson, M. Lappas, Fetal Membrane Architecture, Aging and Inflammation in Pregnancy and Parturition, *Placenta* 79 (2018) 40–45.
57. L.S. Cox, C. Redman, The role of cellular senescence in ageing of the placenta, *Placenta* 52 (2017) 139–145, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.116>.
58. L. Hatt, M. Brinch, R. Singh, K. Moller, R.H. Lauridsen, J.M. Schlutter, N. Ulbjerg, B. Christensen, S. Kolvraa, A new marker set that identifies fetal cells in maternal circulation with high specificity, *Prenat. Diagn.* 34 (11) (2014) 1066–1072.

59. R. Singh, L. Hatt, K. Ravn, I. Vogel, O.B. Petersen, N. Uldbjerg, P. Schelde, Fetal cells in maternal blood for prenatal diagnosis: a love story rekindled, *Biomarkers Med.* 11 (9) (2017) 705–710.
60. Elovitz M. A., Anton L., Bastek J., Brown A. G. Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2015;212(6):782–782.e5.
61. Koullali B., Oudijk M. A., Nijman T. A., Mol B. W., Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2016;21(2):80–88.
62. Varol F, Er N., Süt N., Sayin C. N. A local study on antenatal features of preterm births at 26-32 versus 33-36 weeks of pregnancy. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine.* 2018;24(1):1–6.
63. Kaplan Z.A.O., Ozgu-Erdinc A.S. Prediction of preterm birth: Maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: An updated overview. *J. Pregnancy.* 2018;2018:8367571.

Yaşlı Bireylerde Çift Görevin Mobilizasyon Üzerindeki Etkileri

İsmail Uysal¹

Bircan Yücekaya²

Özet

Yaşlanmayla sürecinde birçok kompleks faktör ile beraber (kronik hastalıklar, yaşlılığa bağlı normal fizyolojik değişimler vb.) mobilitede düşüş yaşanmaktadır. Günlük yaşamda mobilite; birçok temel faktör ile (fiziksel kırılgnalık, kuvvet kaybı, düşmeler, aktivite limitasyonu ve azalmış sosyal katılım düzeyleri vb.) ilişkili olduğundan yaşam kalitesi ve sağlık durumunun bir göstergesidir. Motor görev olarak yürüme ve denge aktiviteleri günlük yaşamda pek çok aktivite gerçekleştirilirken beraber meydana gelir. Bunun gibi en az iki aktivitenin aynı anda yapılmasına çift görev yöntemi denir ve bilişsel görev ile motor görevlerde bu tanımlamaya dâhildir. Postüral kontrolde bilişsel fonksiyonların etki düzeyini araştırmak için bu yöntem geliştirilmiştir. Özellikle 65 yaş üzeri bireylerde yaşlılık süreci meydana gelen problemlerin artmasıyla iki veya daha fazla görev vererek azalan postural stabilitenin artırılması hedeflenmektedir. Eş zamanlı olarak birden fazla görevi dikkatli bir şekilde yapabilmek çift görev yönteminin temel noktasıdır. Literatürde yaşlılarda denge aktivitelerine ek olarak yapılan kognitif aktivitelerin, yalnızca denge aktivitelerini içeren egzersizlere göre kognitif durumu daha fazla geliştirdiği gösterilmiştir.

Çift Görev

Çift görev kavramı bilişsel ve fiziksel etmenler arasındaki ilişki olarak tanımlanarak bu sistemlerin etkileşimleri ile ortaya çıkmıştır. Birey günlük yaşamda birçok aktiviteyi gerçekleştirirken, bilişsel aktivitelerle fiziksel aktiviteleri aynı anda gerçekleştirmektedir. Bu durum “çift görev” olarak tanımlanmaktadır. Bu görevler içerisinde bilişsel fonksiyonlar (yürütücü fonksiyonlar, dikkat, vb.) ve motor hareketler şeklinde olabilir (1). Merkezi sinir sistemi aynı

1 Öğr. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu / Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü / Yaşlı Bakımı Programı, ismailuysal@mu.edu.tr , Orcid: 0000-0001-9821-2180

2 Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi/Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, bircan.yucekaya@omu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-2015-2744

anda iki görev meydana gelirken verilen cevabı azaltma veya uzatma şeklinde sağlamaktadır. Bu teori “Şişe Boynu” teorisi olarak adlandırılmaktadır. Burada işlemci görevlerden birini seçerek sadece bir uyarana cevap vermektedir. Eş zamanlı iki görev esnasında sadece bir göreve yanıt verilirken; ilk görev yanıtı sonlanana kadar diğer göreve verilecek yanıt işlemci tarafından bekletilmektedir (2,3). Örnek olarak yaşlı çift görev yapmaya çalışırken adım almaya başlamada gecikme yaşayacaktır. Yürüme aktivitesi eğer ki başlamış ise yürüme hızını azaltarak görevi devam ettirecektir (4,5).

Çift görev çalışmaları, bilişsel ve motor işlerin eş zamanlı devam ettirilmesi esasına dayanan bir yöntemdir (6). Bu yöntemde ilk olarak vücut dengesinin statik ya da dinamik olarak sağlandığı (yürüme, ayağa kalkma vb.) esnada sekonder olarak bilişsel veya motor olarak başka bir görevin tanımlanabilmesidir (7,8). Günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) hemen hemen hepsinde eş zamanlı olarak birden fazla görevi yerine getirme durumu mevcuttur. Bu aktiviteler esnasında odaklanma ve dikkat birlikte yerine getirilmesi gereken yürütücü fonksiyonlardır (9). Çevreyi gözlemleme, iletişim kurma ve bir objeyi kaldırıp taşıma gibi görevleri yürürken ikinci bir görev olarak yapabilme yeteneği çok önemlidir (6).

Yapılan çalışmalar gençler ve yaşlılarda yürümeyi bilişsel fonksiyonların motor fonksiyonlara göre daha çok etkilediği belirtilmiştir (10,11). Sekonder bir bilişsel çift görev yaşlılarda postüral instabiliteye neden olmakta ve bu sebeple adım atma esnasında harekette yavaşlamaya neden olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur. Herhangi bir aktiviteyi gerçekleştirirken devam ettirilmesi gereken postüral kontrol ve denge; işitsel, görsel ve duyuşal girdilerin integrasyonu ile meydana gelir ve çevresel değişimlere de uyumlu olmalıdır. Denge ve postürün korunup devam ettirebilmesi yüksek bir duyuş-algı-motor integrasyonu ile meydana gelir (122).

Yaşlılar iki görevi aynı anda yapabilmek için daha fazla proprioseptif, vizüel girdi ve konsantrasyona ihtiyaç duyarlar, bundan dolayı da yaşlılarda dikkat bölünmesi dengeyi devam ettirmede zorluklara neden olabilir (13,6). İşte yaşlılarda özellikle fonksiyonellik, bağımsızlık ve dengeyi olumlu yönde arttırdığı için çift görev çalışmalarının önemi artmıştır. Yapılmış çalışmalar bilişsel fonksiyonların kognitif eğitim ve fiziksel aktivite ile geliştirilebileceğine değinmişlerdir. Bu durum özellikle yaşlı popülasyonda morbidite ve mortaliteye neden olan düşme riskini azaltabilir. Bilişsel ve motor çift görev egzersizlerine örnek olarak şarkı söyleyerek yürüyüş, aritmetik işlemler yaparken sıçramak gibi aktiviteler verilebilir (14).

Yaşlarda Bilişsel Fonksiyonlar ve Çift Görev Arasındaki İlişki

Yaşlılık sürecinde merkezi sinir sistemindeki nöron sayısındaki azalma ile beraber korteks, prefrontal korteks, substantia nigra, hipokampus, kaudat çekirdek ve putamen gibi yapılarda atrofi gelişebilmektedir. Bu durumda dikkat, öğrenme, hafıza gibi kognitif beceriler ve mobilizasyonda sıkıntılara yol açabilir (169). Çevreye adaptasyon, planlama, akıl yürütme gibi yüksek üst merkez integrasyonu gerektiren bilişsel fonksiyonlarda etkilenebilir (16).

Hafif kognitif bozukluğu olan yaşlılarda yürüme hızı kadans, çift destek süresi, adım süresi gibi yürüme parametrelerinde değişimler görülmüştür ve Süreli kalk Yürü testinde de kötü performans ortaya koydukları saptanmıştır (17,18,19). Bu yürüyüş parametreleri bilişsel bir görev esnasında olumsuz bir şekilde değişebilir. Yaşlıya yürüyüş esnasında verilen motor görev adım uzunluğunda azalmaya yol açabilir. Ayrıca çift görev sırasında denge ve yürüme aktivitelerindeki değişiklikler bireyin yaşadığı kognitif problem ve düşme korkusu ile de ilişkili bulunmuştur (20).

Motor Öğrenme ve Çift Görev Arasındaki İlişki

Motor öğrenme hareket yeteneğinde beceri gerektiren, tecrübe veya pratikle oluşan kalıcı değişimleri içeren bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Motor öğrenmenin boyut içerir. Birinci boyutta öğrenme, becerikli hareket için yeteneğin kazanılması durumudur. İkinci boyutta öğrenme, tecrübe ile oluşarak gelişir. Üçüncü boyutta öğrenme kavramı doğrudan ölçülemez, bunun yerine davranış öğrenmeyle ilgili dönüt verir. Dördüncü boyutta öğrenme, davranışlarda kalıcı farklılıklar meydana getirdiği içi; kısa süreli değişimler öğrenme olarak değerlendirilmez (21).

Motor öğrenme konseptinde fonksiyon ve hareket kadar duyular içinde yeni yöntemler geliştirmeyi içerir. Bu yüzden motor öğrenme, motor kontrol gibi, algı/kognisyon/hareket süreçleri kompleksinden oluşur. Motor öğrenme sürecini, bireyin yapacağı görev ve çevresindekilerle etkileşiminden dolayı ortaya çıkan görev çözümleri olarak tanımlanabilir. Görev çözümleri, algılama ve hareket için geliştirilen yeni stratejilerdir. Birey uygulamaya aktif katılır, uygulama sırasında anlamlı amaçlar planlar ve bol tekrarlar öğrenmenin temelini oluşturur. Kişi yeni bir hareket öğrenirken otomatik seviyelere kadar ilerleyen birçok aşamalardan geçer (22).

Yaşlı bireylerde çift görev esnasında prefrontal korteks aktivitesinin değiştiği; dikkatin yönlendirildiği göreve göre yürüyüşün bileşenlerinde de değişimler olduğu tanımlanmıştır. Yine yaşlı bireylerde yürüyüş esnasında

konuşma eylemi yürüme ile aynı anda yapılırken, dikkatin konuşmaya verildiği sırada yürüyüş hızı ve kadansta olumsuz etkilenme belirlenmiştir (23).

Motor öğrenme nöral plastisite ile beraber gerçekleştiği için yetişkin bir bireyin beyinde yeni beceriler öğrenme esnasında, sinir sisteminin kapasitesinde de olumlu değişimler meydana gelir. Çift görev ile motor öğrenme arasında ki ilişki bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve ve motor öğrenmeyi geliştirdiği görüşü benimsenmiştir. Yaşlı birey herhangi bir motor görevi gerçekleştirirken verilen zor bir ikinci görev hareketin hazırlık safhasında motor öğrenmeyi arttırırken, verilen kolay bir ikinci görev hareketin uygulanması sırasında motor öğrenmeyi geliştirmiştir. Motor öğrenme için optimal seviyede zorluk derecesine sahip ikinci görev faydalı olabilir (24).

Kognitif Sistem ve Yürüyüşte Yaşla İlişkili Değişiklikler

Mobilizasyon ve ambulasyon GYA esnasında dikkati iki ya da daha fazla göreve odaklayabilmektedir. Yaşlılarda yürüyüş esnasında verilen 2. görevin fonksiyonel kapasiteyi baskıladığı, böylelikle yürüyüş ya da sekonder görevde problemlere yol açabildiği belirtilmiştir. Bu durumun yaşlıların ya bilgi işleme kapasitesindeki limitasyonlardan kaynaklandığı ya da daha fazla dikkat kaynağına ihtiyaç duyan herhangi bir görevi yerine getirirken sınırlı kapasiteye sahip olmasından olduğu düşünülmüştür. Bu şekilde bir durumun gelişmesi halinde ise iki görev arasında dikkati etkili bir şekilde dağıtma da zorluklar yaşandığı bildirilmiştir (25).

Dengeli Yürüyüş ve Çift Görev Performansında Yaşla İlişkili Değişiklikler

Eichorn ve ark.(1998) ileri yaştaki kişilerin sabit bir hızda yürüme esnasında ikincil bir görev yaparken dikkat ile ilgili problemin olup olmadığını belirlemek için yaşlı (ortalama yaş: 73) ve genç (ortalama yaş: 24) bireylerden istedikleri hızda yürürken verilen bir sesli uyarana karşı mümkün olduğunca çabuk sözel tepki vermeleri istenmişlerdir. Yaşlıların yürüyüş esnasındaki ses görevindeki reaksiyon zamanı anlamlı derecede azalırken, genç bireylerde bu reaksiyon zamanında azalmanın görülmediği saptanmıştır (25,26). Başka çalışmalar ise kognitif görev tipinin, yürüme esnasında ikili görev karışıklığının önemli bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (26,27).

KAYNAKLAR

1. Uysal, İ. (2020). Hafif kognitif bozukluğu olan yaşlılarda egzersiz eğitiminin kognitif durum, mobilite, fiziksel performans, duyu durumu ve yaşam kalitesi üzerine etkileri (Doctorate thesis, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
2. Ruthruff, E., Pashler, H. E., and Klaassen, A. (2001). Processing bottlenecks in dual-task performance: Structural limitation or strategic postponement? *Psychonomic Bulletin & Review*, 8(1), 73-80.
3. Tombu, M., and Jolicoeur, P. (2003). A central capacity sharing model of dual-task performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(1), 3.
4. Melzer, I., and Oddsson, L. I. (2004). The effect of a cognitive task on voluntary step execution in healthy elderly and young individuals. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(8), 1255-1262.
5. Schrodt, L. A., Mercer, V. S., Giuliani, C. A., and Hartman, M. (2004). Characteristics of stepping over an obstacle in community dwelling older adults under dual-task conditions. *Gait & Posture*, 19(3), 279-287.
6. Mercan, F. (2014). Multipl sklerozlu hastalarda motor-motor ve motor-kognitif dual taskların dengeye etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 23.
7. Konak, H. (2015). Denge bozukluğu olan osteoporoz hastalarında tekli-görev (single-task) ve ikili-görev (dual-task) denge eğitiminin denge performansı üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 24.
8. Plummer-D'Amato, P., Altmann, L. J., Saracino, D., Fox, E., and Behrman, A. L., and Marsiske, M. (2008). Interactions between cognitive tasks and gait after stroke: a dual task study. *Gait & Posture*, 27(4), 683-688.
9. Sethi, V., and Raja, R. (2012). Effects of Dual task training on balance and activities of Daily Livings (ADLs) in patients with Parkinsonism. *International Journal of Biological & Medical Research*, 3(3), 1359-1364.
10. Snijders, A. H., Van De Warrenburg, B. P., Giladi, N., and Bloem, B. R. (2007). Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *The Lancet Neurology*, 6(1), 63-74.
11. Beauchet, O., Dubost, V., Gonthier, R., and Kressig, R. (2005). Dual-task-related gait changes in transitionally frail older adults: the type of the walking associated. *Gerontology*, 51(1), 48-52.
12. Pichierri, G., Coppe, A., Lorenzetti, S., Murer, K., and de Bruin, E. D. (2012). The effect of a cognitive-motor intervention on voluntary step execution under single and dual task conditions in older adults: a randomized controlled pilot study. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 175.

13. Woollacott, M., and Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait & Posture*, 16(1), 1-14.
14. Poyraz, T. (2017). Yaşlılarda ikili görevle yapılan denge egzersizlerinin kognitif durum ve fonksiyonelliğe etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 18-19.
15. Holtzer, R., Epstein, N., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., and Blumen, H. M. (2014). Neuroimaging of mobility in aging: a targeted review. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(11), 1375-1388.
16. Beurskens, R., and Bock, O. (2012). Age-related deficits of dual-task walking: a review. *Neural Plasticity*, 2012, 131608.
17. Dorfman, M., Mirelman, A., Hausdorff, J. M., and Giladi, N. (2014). Gait disorders in patients with cognitive impairment or dementia. In: *Movement disorders in dementias*. Springer; London, pp. 17-44.
18. Moretti, E., De Ronchi, D., Palmer, K., Forlani, C., Morini, V., Ferrari, B., Dalmonte, E., and Atti, A. R. (2013). Prevalence and characteristics of mild cognitive impairment in the general population. Data from an Italian population-based study: the Faenza Project. *Aging & Mental Health*, 17(3), 267-275.
19. Allali, G., Annweiler, C., Predovan, D., Bherer, L., and Beauchet, O. (2016). Brain volume changes in gait control in patients with mild cognitive impairment compared to cognitively healthy individuals; GAIT study results. *Experimental Gerontology*, 76, 72-79.
20. Brustio, P. R., Magistro, D., and Liubicich M. E. (2015). Changes in temporal parameters during performance of the Step Test in older adults. *Gait & Posture*, 41(1), 217-221.
21. Schmidt, R. A., Lee, T. D., Winstein, C. J., Will, G., and Zelaznik, H. N. (2018). *Motor control and learning a behavioral emphasis*. Sixth Edition, Champaign, IL: Human Kinetics.
22. Newell, K. M. (1991). Motor skill acquisition. *Annual Review of Psychology*, 42(1), 213-237.
23. Verghese, J., Kuslansky, G., Holtzer, R., Katz, M., Xue, X., Buschke, H., and Pahor, M. (2007). Walking while talking: effect of task prioritization in the elderly. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(1), 50-53.
24. Guadagnoli, M. A., and Lee, T. D. (2004). Challenge point: a framework for conceptualizing the effects of various practice conditions in motor learning. *Journal of Motor Behavior*, 36(2), 212-224.

25. Lindenberger, U., Marsiske, M., and Baltes, P. B. (2000). Memorizing while walking: increase in dual-task costs from young adulthood to old age. *Psychology and Aging*, 15(3), 417.
26. Faulkner, K. A., Redfern, M. S., Cauley, J. A., Landsittel, D. P., Studenski, S. A., Rosano, C., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Shorr, R. I., and Ayanayon, H. N. (2007). Multitasking: association between poorer performance and a history of recurrent falls. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(4), 570-576.
27. Motor Kontrol Araştırmanın Klinik Uygulamaya Aktarılması, Güçlü-Gündüz, A., Bilgin, S., Öksüz. Ç., Ertekin, Ö., İyigün, G.,(2018). Hipokrat Yayınevi, Ankara

Gıda Kaynaklı *Bacillus cereus* İntoksikasyonları

Aykut Arslan¹

H. Yeşim Can²

Özet

Gıda kaynaklı patojen bakteriler arasında yer alan *Bacillus cereus*, önemli bir gıda intoksikasyon ve toksin-enfeksiyon etkeni olup, başta toprak olmak üzere, çeşitli çevresel kaynaklarda bulunabilmektedir. Sporlu bir bakteri olması ve sporlarının ısıya direnç göstermesi, buzdolabı sıcaklığında gelişebilmesi ve toksin üretebilmesi nedeniyle gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından potansiyel bir tehlike oluşturmaktadır.

GİRİŞ

Dünya genelinde ortaya çıkan 200'ün üzerinde hastalık gıdaların kimyasal maddelerle ya da bakteri, virüs, parazit gibi çeşitli mikroorganizmalarla kontaminasyonu ve kontamine olan gıdaların tüketilmesi sonucunda meydana gelmektedir. Bilindiği üzere, gıdaların üretim, dağıtım ve tüketim zinciri halkalarının herhangi birisinde ortaya çıkan kontaminasyonlar gıda kaynaklı hastalıklara neden olabilmektedir. Kontaminasyon toprak, su ve hava kirliliği gibi çevresel faktörlerin yanı sıra, gıdaların uygun olmayan koşullarda üretimi, muhafaza ve nakliye koşullarından kaynaklanabilir. Gıda kaynaklı hastalıklar çoğunlukla gastrointestinal semptomlar ile kendini göstermekle birlikte, nörolojik, immünolojik ve üreme sistemi ile ilgili sorunların da kaynağı olabilirler. Bu nedenle, gıda kaynaklı hastalıklar diyareden kansere kadar çok çeşitli hastalık yelpazesinde değerlendirilmelidir (WHO 2022). Bugüne kadar gastrointestinal hastalıkların nedenlerine ilişkin çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, bu hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynayan mikrobiyal etkenlerle ilgili bilgilerin halen sınırlı düzeyde olduğu ve intestinal enfeksiyon etkenlerinin %50-60 düzeyinde tanımlanamadığı belirtilmektedir (Tewari ve Abdullah 2015).

1 Adana Gıda Kontrol ve Müfrez Komutanlığı; aykutarслан0601@gmail.com, Orcid: 0000-0001-8542-6614

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

Gıda kaynaklı patojen bakteriler arasında yer alan *Bacillus cereus*, önemli bir gıda intoksikasyon ve toksin-enfeksiyon etkeni olup, başta toprak olmak üzere, çeşitli çevresel kaynaklarda bulunabilmektedir. Sporlu bir bakteri olması ve sporlarının ısıya direnç göstermesi, buzdolabı sıcaklığında gelişebilmesi ve toksin üretebilmesi nedeniyle gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından potansiyel bir tehlike oluşturur (Wijnands ve ark. 2002, Zhang ve ark. 2016). Bununla birlikte, oluşturduğu semptomların genellikle hafif seyretmesi ve kısa süreli olması nedeniyle, *B. cereus* bir gıda patojeni olarak yeterince önemsenmeyerek, neden olduğu gıda enfeksiyonları da düşük düzeylerde rapor edilmektedir (Eglezos ve ark. 2004, Tewari ve Abdullah 2015).

1. GENEL BİLGİLER

1.1. *Bacillus* Genusuna Ait Bakterilerin Genel Özellikleri

Yapılan filogenetik sınıflandırmada, *B. cereus*, *Bacilli* sınıfının *Bacillales* takımında ve *Bacillaceae* familyasında yer almaktadır. *Bacillaceae* familyasına bağlı *Bacillus* genusu ilk defa 1872 yılında Ferdinand Cohn tarafından tanımlanmıştır. *Bacillus* genusu, doğada her yerde yaygın olarak bulunan heterojen bir taksondur (Alina ve ark. 2015). *Bacillus* genusunda 50'den fazla bakteri türü bulunmakla birlikte, bu genusta yer alan *B. cereus* grubu (*B. cereus sensu lato*) 21 adet *Bacillus* türünü kapsamaktadır. Bu grupta bulunan *Bacillus* cinsi bakteriler, *B. albus*, *B. anthracis*, *B. bombysepticus*, *B. cereus*, *B. nitratreducens*, *B. pacificus*, *B. paramycoides*, *B. paranthracis*, *B. proteolyticus*, *B. pseudomycoides*, *B. samanii*, *B. thuringiensis*, *B. cytotoxicus*, *B. tropicus*, *B. wiedmannii*, *B. toyonensis*, *B. gaemokensis*, *B. luti*, *B. manliponensis*, *B. mobilis*, *B. mycoides* olarak bildirilmiştir (Schoch ve ark. 2020).

Bu grupta yer alan *B. anthracis*, *B. cereus*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides* ve *B. pseudomycoides* insan ve hayvanlarda hastalık oluşturan önemli etkenlerdir. Gıda kaynaklı enfeksiyon ve intoksikasyonlar ile gıdalardaki bozulmalarla ilişkilendirilen en önemli *Bacillus* türü ise *B. cereus*'tur. Bu genusta ait bakteriler genellikle ubiquiter özellikte olup, doğada (toz, toprak, hava ve suda) yaygın olarak bulunabilmekte ve çeşitli besin maddelerini kullanabilen kemoheterotroflardır. Gram pozitif, çomak yapısında olup, aerob veya fakültatif anaerob olarak gelişme gösterirler. Çoğu suşları peritrik flagellaları ile hareketlidir (Tablo 1) (Alina ve ark. 2015). Genellikle mezofilik olmakla beraber, üreme sıcaklığı 4-50 °C'ler arasında olup, türlerin içerisinde termofil, psikrofil ve psikrotrof özellikte suşlar da vardır. Mezofilik suşların üremesi için gerekli optimum sıcaklık 30-37 °C'ler arasında olmakla birlikte, psikrofil ve psikrotrof özellikteki suşların maksimum üreme sıcaklıkları 37 °C olup,

10 °C'nin altında da üreyebilmektedirler (Fernandez ve ark. 1999, Wijnands ve ark. 2002, Pexara ve Govaris 2010, Çöl 2014).

Bacillus'lar endospor oluştururlar. Endosporları inaktif yapılar olup, üreme özelliği göstermezler. Doğada besin olmadan canlılığını sürdürebilir ve aşırı kimyasal ve fiziksel maddelere karşı direnç gösterebilirler. Endosporları hücre içinde farklı lokasyonlarda bulunabilir. Sporlar hücre içerisinde merkezde ya da merkeze yakın şekilde konumlanabilir (Kalkan 2006, Alina ve ark. 2015).

Turnbull ve Kramer (1991)'in yaptıkları bir çalışmaya göre, spor ve sporangiyumun morfolojik yapıları temel alınarak *Bacillus* türleri arasındaki farklılıklar ortaya koyulabilmektedir. Bu araştırmaya göre, *Bacillus*'lar 3 farklı gruba ayrılmaktadır (Turnbull ve Kramer 1991). Birinci gruptaki *Bacillus*'lar A ve B olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Bu gruplarda sporangia şişmemiş, sporları uçta ya da merkezde konumlanmış, sporların şekilleri ise elips veya silindriktir. A grubu ile B grubu arasındaki fark, A grubundaki hücre genişliğinin $< 1 \mu\text{m}$, B grubunda ise $> 1 \mu\text{m}$ büyüklüğünde olmasıdır. A alt grubunda *B. megaterium* ve *B. cereus*; B alt grubunda ise *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. firmus*, *B. pumilus* ve *B. coagulans* yer alır. İkinci gruptaki *Bacillus*'larda sporangia şişmiş, sporları uçta ya da merkezde, sporların şekilleri ise eliptir. Bu grubun *Bacillus* türlerine *B. circulans*, *B. polymyxa*, *B. stearothermophilus*, *B. macerans*, *B. alvei* ve *B. brevis* örnek verilebilir. Üçüncü gruptaki *Bacillus*'larda sporangia şişmiş, sporların konumu uçta ya da uca yakın, sporları ise küresel şekillidir. Bu gruba *B. sphaericus* örnek olarak verilebilir (Kalaylı ve Beyatlı 2003, Kalkan 2006).

Tablo 1. *B. cereus*'un genel mikrobiyolojik özellikleri (Wijnands ve ark. 2002, Kalaylı ve Beyatlı 2003, Ehling-Schulz ve ark. 2004)

Özellik	<i>Bacillus cereus</i>
30 °C'de üreme	+
Hareketlilik (35 °C'de)	+
Anaerobik üreme	+
Oksidaz	-
Fosfolipaz	+
Proteaz	+
Amilaz	+
Jelatinaz	+

Özellik	<i>Bacillus cereus</i>
Katalaz	+
Lesitinaz	+
Glikoz kullanımı	+
Mannitol kullanımı	-
Laktoz kullanımı	-
Hemoliz	+
Nitrata indirgeme	+
Lizozim reaksiyonu	+
Penisilin direnci	+

1.2. *Bacillus cereus*'un Gelişme Özellikleri

B. cereus ilk olarak topraktan izole edilerek 1887 yılında tanımlanmıştır (Frankland ve Frankland 1887). *B. cereus*, 1947-1949 yılları arasında Norveç'te vanilya sosu tüketimi sonucunda 600 kişiyi etkileyen gıda zehirlenme vakasından sorumlu tutularak, Hauge (1955) tarafından ilk defa gıda intoksikasyon etkeni olarak bildirilmiştir. Lubenau 1906 yılında bir hastanede akşam yemeğinden kısa süre sonra 300 kişide akut gastrointestinal semptomların geliştiğini ve yemekte tüketilen köftelerin spor formunda bir bakteri ile kontamine olduğunu, bunun büyük olasılıkla *B. cereus*'tan kaynaklanabileceğini bildirmiştir (Te Giffel ve Beumer 1999).

B. cereus çomak yapısında, Gram pozitif, hareketli, aerob ya da fakültatif anaerob, spor oluşturan bir bakteridir. Vejetatif hücreler $0.3-2.2 \mu\text{m}$ ile $1.2-7.0 \mu\text{m}$ çapındadır. Bakteri sadece oksijen varlığında sporangium içerisinde sporlanır (Alina ve ark. 2015). *B. cereus*'un sporlu bir bakteri olması ve endosporların çevresel stres faktörlerine (ısı, radyasyon, kurutma, kimyasal dezenfektanlar) karşı dirençli olması ile toksin oluşturma yeteneği sebebiyle gıda güvenliği ve halk sağlığı yönünden önem kazanmıştır (Alina ve ark. 2015, Tewari ve Abdullah 2015). *B. cereus*, diğer birçok basil gibi karmaşık besin gruplarına gereksinim duymadan gelişebilmekte ve bu sayede doğada ve farklı gıdalarda yaygın olarak bulunmaktadır (Kotiranta ve ark. 2000). Çoğu *Bacillus* türü için doğal yaşam alanı toprak olup, bu nedenle özellikle bitkisel gıdaların toprakla direkt teması *B. cereus*'un neden olduğu gıda kaynaklı infeksiyon ve intoksikasyonlar ile gıdaların bozulması açısından potansiyel bir tehlike oluşturur (Wijnands ve ark. 2002).

B. cereus aside dirençli bir mikroorganizma olmayıp, üremesi ve gelişmesi için pH değeri 4,75 ile 9,3 arasında, su aktivite değeri 0,92'den yüksek ve mezofilik suşlar için sıcaklık 10 °C - 42 °C'ler arasında olmalıdır (Wijnands ve ark. 2002). *B. cereus*'un vejetatif hücre ve spor formu olup, spor formu inaktif yapıda ve vejetatif hücre içerisinde gelişmektedir. Endosporları elips şeklinde ve hücre merkezinde bulunur. Bakterinin olumsuz koşullara karşı daha dirençli olmasını sağlayarak, metabolik faaliyet göstermeden uzun yıllar canlılığını koruyabilir. *B. cereus* suşları genellikle birçok agarda 20-37 °C'de 1-3 günlük inkübasyonun sonunda sporlanabilir ve sporlanan hücreler faz-kontrast mikroskop altında gözlemlenebilir (Henriques ve Moran 2007). Sporlarının pastörizasyona ve gama radyasyona dirençli olması ve hidrofobik özelliği sayesinde yüzeylere tutunarak biyofilm oluşturması nedeniyle gıda zincirinden *B. cereus*'u elimine etmek zor olmaktadır (Bottone 2010).

1.3. *Bacillus cereus*'un Neden Olduğu Hastalıklar

B. cereus'un neden olduğu hastalıklar, gastrointestinal ve non-gastrointestinal hastalıklar olmak üzere, iki grupta incelenmektedir (Te Giffel ve ark. 1997, Ehling-Schulz ve ark. 2004).

1.3.1. Non-Gastrointestinal Hastalıklar

B. cereus gıda zehirlenmesi dışında, immun sistemi baskılanmış veya immun yetmezlik görülen bireylerde sistemik ve lokal non-gastrointestinal enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Bu duruma yaygın olarak enfekte olan yenidoğanlarda, damar içi uyuşturucu kullananlarda, travmatik veya cerrahi yaraları olanlar ile kalıcı kateter kullanan hastalarda gözlenmektedir (Hilliard ve ark. 2003). Fırsatçı bir patojen olarak kabul edilmekte (Pei ve ark. 2108) ve septisemi, menenjit, gingival ve oküler enfeksiyonlar, endokardit, solunum yolu hastalıkları gibi ciddi seyirli klinik problemlere yol açabilmektedir (Park ve ark. 2009). Klinik örneklerden (kan, balgam, yara vb.) izole edildiğinde hastane ortamında bir kontaminasyonu işaret etmekte ve bu durumda özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda nazokomiyal enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Hastane ortamında hava filtreleri ve ventilasyon aletleri etken ile kontamine olabilmekte, ayrıca çalışan personelin elleri ile el yıkama solüsyonları, örnek alma tüpleri, intravenöz kateterler de etkenin rezervuarı konumundadır (Bottone 2010).

Ayrıca, *B. cereus*' un koyun, keçi ve at gibi hayvanlarda aborta ve ineklerde akut gangrenli mastitite neden olduğu belirlenmiştir (Rowan ve ark. 2003).

1.3.2. Gastrointestinal Hastalıklar

Yapılan çalışmalar, gıdadaki *B. cereus* düzeyinin $>10^5$ kob/g olduğunda gıda zehirlenmesinin meydana geldiğini göstermektedir. *B. cereus* ile kontamine gıdaların pişirilmesinde yetersiz ısı işleminin uygulanması ile pişirildikten sonra oda sıcaklığında uzun süre bekletilmesi, hızlı bir şekilde soğutulmaması ya da gıdaların hazırlanması ile tüketimi arasında uzun bir sürenin geçmesi sonucunda, etkenin ısıya dirençli olan sporları germine olarak, vegetatif forma dönüşür ve bu sayede gıdada çoğalarak toksin sentezler ve gıda zehirlenmesine neden olabilir (Kalkan 2006). *B. cereus*, diyarel sendrom ve emetik sendrom olarak adlandırılan iki farklı tipte gıda zehirlenmesine sebep olmaktadır (Andersson ve ark. 1998, Fernandez ve ark. 1999). Diyarel forma, ısıya duyarlı özellikte ve farklı tipte enterotoksinler neden olmaktadır. Bu enterotoksinler bakteri tarafından intestinal kanalda gelişirken oluşturulmaktadır. Emetik form ise ısıya dayanıklı bir toksin olan ve 'cereulide' olarak adlandırılan emetik toksin tarafından meydana gelmekte ve emetik toksin bakteri tarafından gıdalarda sentezlenmektedir (Tablo 2) (Granum ve Lund 1997, Çöl 2014).

Tablo 2. *B. cereus*'un neden olduğu emetik ve diyarel formun farklılıkları (Granum ve Lund 1997).

Özellikler	Emetik form	Diyarel form
Toksinin üretildiği yer	Gıdada	Konakçının ince bağırsağı
İnfektif doz	$10^5 - 10^8$ kob/g	$10^5 - 10^7$ kob (total)
İnkübasyon süresi	30 dakika-6 saat	8-16 saat
Semptomlar	Mide bulantısı, kusma, halsizlik	Karın ağrısı, sulu diyare
Hastalık süresi	6-24 saat	12-24 saat
Toksinin ısıya direnci	150 °C 60 dk	60 °C 1-2 dk
Sorumlu olan gıda	Pişmiş pirinç, makarna, pastacılık ürünleri, Çin makarnası (noodle)	Protein bakımından zengin gıdalar, çorba çeşitleri, sebzeler, soslar, süt ürünleri, et ürünleri

1.3.2.1 Diyarel Form

Hastalığın diyarel formu, *B. cereus* ile kontamine olan gıdaların tüketilmesi sonucunda 8-16 saat içerisinde ortaya çıkan karın ağrısı ve diyare gibi semptomlar ile karakterizedir. Belirtilen semptomlar genellikle 12-24 saat içerisinde kaybolmaktadır. Ancak, bazen şiddetli olgularda semptomlar daha

uzun sürebilir (Andersson ve ark. 1998, Logan 2012). Proteince zengin gıdalar, sebzeler ve bunlardan yapılan yemekler, et ürünleri, süt ürünleri ve soslar zehirlenmeye sebep olabilecek gıdalar arasında gösterilmiştir. Diyarel form enterotoksinler tarafından oluşturulan bir toksin-infeksiyon olup, *Clostridium perfringens*'in neden olduğu gıda zehirlenmesine benzemektedir (Kotiranta ve ark. 2000, Ehling-Schulz ve ark. 2004, Tewari ve Abdullah 2015). *B. cereus* ile kontamine olan gıdanın tüketimi ile mideden bağırsaklara ulaşan sporlar veya vejetatif hücreler infeksiyona neden olmaktadır, ancak mide tarafından vejetatif hücrelerin inaktive olduğu dikkate alındığında, vejetatif hücrelerin infeksiyonun oluşmasında spor formuna göre daha az önem arz ettiği belirtilmektedir. *B. cereus* sporları diğer basil türlerinin sporları ile kıyaslandığında daha fazla hidrofobik ve adeziv özellik göstermektedir. Ayrıca, spor formun yüzey alanı birtakım uzantıları içermekte olup, bu durum spor formunun epitel hücrelere adezyonunu kolaylaştırmaktadır (Andersson ve ark. 1998). Enterotoksinleri incebağırsak epitel hücrelerindeki elektrolit dengesini bozarak aşırı miktarda sıvı salgılanmasına ve diyareye neden olmaktadır (Çöl 2014).

Enterotoksinlerin bakteri tarafından incebağırsakta sentezlenerek diyarel infeksiyonlara yol açtığı ve gıdalarda sentezlenmediği bildirilmiştir (Granum ve Lund 1997). Bu görüşe ek olarak, *B. cereus* enterotoksinlerinin gıdaların tüketiminden önce de oluşabildiklerini, ancak bunun diyarel infeksiyona sebebiyet verecek kadar risk teşkil etmediği ile ilgili değerlendirmeler de vardır (Pexara ve Govaris 2010). Diyarel tip gıda zehirlenmelerinde infeksiyon dozunun 10^5 - 10^7 kob arasında olduğu bildirilmektedir (Granum ve Lund 1997).

1.3.2.2. Emetik Form

Emetik sendromun hastalık oluşturma mekanizması diyarel formdan farklıdır. Toksin, bakteri tarafından gıdada sentezlenir ve gıdanın tüketilmesinden sonra 30 dakika- 6 saat içerisinde semptomlar görülmeye başlanır. Tipik semptomlar mide bulantısı ve kusma şeklinde olup, sık olmamakla beraber karın ağrısı ve diyare de görülebilmektedir. Genellikle ortaya çıkan semptomlar 24 saat içerisinde ortadan kalkmaktadır. Emetik sendrom tipik bir gıda intoksikasyonudur. Yeterli düzeyde toksin sentezi için, gıdadaki hücre sayısının 10^5 - 10^8 kob/g düzeyinde olması gerektiği ve toksin üretiminde gıda matrisinin etkili olduğu bildirilmektedir (Granum ve Lund 1997, Ehling-Schulz ve ark. 2004, Logan 2012). İnkübasyon periyodu ve meydana gelen semptomlar dolayısıyla *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu gıda ze-

hirlenmesi ile benzerlik göstermektedir (Ehling-Schulz ve ark. 2004, Tewari ve Abdullah 2015).

1.3.2.3. *B. cereus* Toksinleri

B. cereus bilinen 5 farklı enterotoksin (Hemolizin BL (HBL), nonhemolitik enterotoksin (Nhe), sitotoksin K (CytK), enterotoksin T (BceT), enterotoksin FM (entFM)) ile emetik toksini (cereulide) sentezlemektedir. Enterotoksin HBL, Nhe ve CytK *B. cereus*'un neden olduğu diyarel infeksiyondan sıklıkla sorumlu tutulmakta, ancak BceT ve entFM enterotoksinleri daha az toksik etkili olup, genellikle diyarel infeksiyonla ilişkilendirilmemektedir. Enterotoksinleri (HBL, nhe, cytK) sitotoksik özellikte olup, hücre membranında porlar oluşturarak etkilerini göstermektedirler (Kotiranta ve ark. 2000, In't Veld ve ark. 2001, Ehling-Schulz ve ark. 2004, Pexara ve Govaris 2010). Birçok *B. cereus* suşu tarafından enterotoksin sentezinin 6-21 °C'lerde, pH 6.0-8.5 arasında gerçekleştiği belirtilmektedir. Enterotoksinleri ısıya duyarlı olup, 56 °C'de 5 dakika içerisinde inaktive olabilmektedir. Ayrıca, enterotoksinleri düşük pH'ya ve proteolitik enzimlere karşı da duyarlı olup, dolayısıyla midenin asit ortamında inaktive olurlar (Pexara ve Govaris 2010). Enterotoksin sentezinin eksponansiyel üreme fazında en yüksek düzeyde gözleendiği, ancak emetik toksin ise stasyonere fazda üretildiği bildirilmektedir (Granum ve Lund 1997, Kotiranta ve ark. 2000). Tablo 3'te *B. cereus*'a ait toksinlerin kimyasal yapısı ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 3. *B. cereus*'a ait toksinlerin sınıflandırılması ve özellikleri (Granum ve Lund 1997, Lund ve ark. 2000, Ehling-Schulz ve ark. 2005, Park ve ark. 2009, Pexara ve Govaris 2010, Logan 2012).

Toksin	Kimyasal yapı	Moleküler ağırlık	Isıya ve aside duyarlılık
Enterotoksin HBL	Protein	L1 (36 kDa), L2 (45 kDa), B (35 kDa)	Duyarlı
Enterotoksin NHE	Protein	NheA (45 kDa) NheB (39 kDa) NheC (37 kDa)	
Sitotoksin K	Protein	CytK (34 kDa)	
Enterotoksin T	Protein	BceT (41 kDa)	
Enterotoksin FM	Protein	EntFM	
Emetik toksin	Siklik peptit	Ces (1.2 kDa)	Dirençli

1.3.2.3.1. Enterotoksin HBL (Hemolizin BL)

Hemolizin BL, hemolitik ve dermonekrotik özellik taşımaktadır. Önemli bir virülens faktörü olup, *B. cereus*'un neden olduğu diyareten sorumludur. Hemolizin BL'yi oluşturan protein bileşenleri B, L1 ve L2 olarak adlandırılmaktadır. B bileşeni 35 kDa molekül ağırlığında olup, *hblC*, *hblD* ve *hblA* genleri tarafından kodlanır ve hedef hücreye bağlanmayı sağlamaktadır. L1 ve L2, hedef hücreyi lize eden bileşenlerdir ve molekül ağırlıkları sırasıyla 36 kDa ve 45 kDa'dır. Enterotoksijenik aktivite ise, üç bileşenin de bir arada olmasıyla meydana gelmektedir (Kotiranta ve ark. 2000, Lund ve ark. 2000, Pexara ve Govaris 2010, Tewari ve Abdullah 2015).

1.3.2.3.2. Enterotoksin NHE

Non-hemolitik enteretoksin (NHE)'de hemolizin BL'ye benzer şekilde üç protein bileşenli (NheA, NheB, NheC) bir enterotoksindir (Wijnands ve ark. 2002). NheA, 45 kDa molekül ağırlığında ve lize edici özelliindedir. NheB ve NheC sırasıyla 39 kDa ve 37 kDa molekül ağırlığında olup, hedef hücreye bağlanmayı sağlar. Bu proteinler bileşenleri *nheA*, *nheB*, *nheC* genleri tarafından kodlanırlar ve üç gen de tek bir operon üzerinde bulunmaktadır (In't Veld ve ark. 2001, Park ve ark. 2009, Logan 2012). Transkripsiyonları

PlcR (phospholipase C Regulator)'nin kontrolü altındadır (Agaisse ve ark. 1999). Non-hemolitik enterotoksinin membranlarda por oluşturma yeteneğine sahip olması, epitel hücrelerinin ozmotik şişmesine ve plazma membranının lizisine neden olmaktadır (Fagerlund ve ark. 2008).

1.3.2.3.3. Sitotoksin K (CytK)

Sitotoksin K, tek bileşenli ve moleküler ağırlığı 34 kDa olup, nekrotik, sitotoksik ve hemolitik etki göstermektedir. *Clostridium perfringens* tip C tarafından sentezlenen ve nekrotik enteritise yol açan beta-toksini ile sekans benzerliği göstermektedir (Wijnands ve ark. 2002, Park ve ark. 2009, Tewari ve Abdullah 2015). CytK, ilk olarak Fransa'da nekrotik enteritis ile seyreden ve üç kişinin ölümüne yol açan bir gıda zehirlenmesi salgınından sorumlu tutulan *B. cereus* suşundan izole edilmiştir. İnsanlarda Caco-2 epitel hücresine (bağırsak epitel hücresi) yüksek düzeyde sitotoksik etki gösterdiği ve kanlı diyareye neden olduğu bulunmuştur (Lund ve ark. 2000). Diğer enterotoksinlere (HBL, Nhe) benzer şekilde hücre zarında por ya da kanallar oluşturmaktadır (Pexara ve Govaris 2010). Bu toksinin sentezi *cytK-1* ve *cytK-2* genlerinin kontrolü altında olmaktadır (Logan 2012).

1.3.2.3.4. Emetik Toksin (Cereulide)

Emetik toksini 'cereulide' olarak da adlandırılmaktadır. Üç özdeş tetrapeptit parçasından oluşan döngüsel bir hidrofobik yapıya sahip olan dodekadepsipeptittir. Dört adet aminoasitin (D-O-Lösin-D-Alanin-L-O-Valin-L-Valin) 3 tekrarlı birleşiminden oluşmaktadır ve 1.2 kDa mol kütesine sahiptir (Agata ve ark. 1994, Granum ve Lund 1997, Ehling-Schulz ve ark. 2005, Logan 2012). Emetik toksini aside ve proteolitik enzimlere karşı oldukça dayanıklı olup, mide asit ortamında (pH = 2 ve altında) ve bağırsakta stabil yapısını korumaktadır (Ehling-Schulz ve ark. 2004). Isıya oldukça dayanıklı olan bir toksindir ve sterilizasyon işleminden sonra da aktivitesini korumaktadır. Isı işlemi görmüş gıdalarda *B. cereus* düzeyi düşük (10^2 kob/g) olmasına rağmen, bu gıdalardan kaynaklanan gıda zehirlenmesi genellikle emetik toksin ile ilişkilendirilmektedir (Pexara ve Govaris 2010). Geniş pH aralıklarında sentezlenebildiği ve 150 °C' de 60 dakikada inaktive olduğu belirtilmiştir (Rajkovic ve ark. 2008). Enterotoksinlerden farklı olarak, emetik toksinin antijenik özelliği zayıf olup, bu durum immunokimyasal yöntemlerle saptanmasını güçleştirmektedir (Kotiranta ve ark. 2000).

Emetik toksinin sentezinden, non-ribosomal peptid sentetaz enzimi sorumlu olup, bu enzim *ces* geni tarafından kodlanmaktadır (Ehling-Schulz ve ark. 2005). Emetik toksin bakteri tarafından aerob ve mikroaerob koşullarda, logaritmik üreme fazının sonunda ya da stasyoner fazda üretilmektedir.

Düşük inkübasyon sıcaklıklarında (12-22 °C) toksin sentezinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (Kotiranta ve ark. 2000, Logan 2012). Emetik toksini, sindirim sistemindeki 5-HT3 reseptörlerine bağlanarak, vagus sinirinin afferent lifini uyarak etkisini göstermektedir (Granum ve Lund 1997, Ceuppens ve ark. 2011).

1.4. Farklı Gıdalarda *B. cereus* Varlığı

Bacillus soyundaki bakteriler kompleks besin gruplarına gereksinim duymadan doğada rahatlıkla gelişebilirler (Kotiranta ve ark. 2000, Logan 2012). *B. cereus* esasen bir toprak saprofiti olup, başta bitkisel gıdalar olmak üzere, çok farklı gıda ve ürünlerinde bulunabilmektedir (Granum ve Lund 1997, Zhang ve ark. 2016). *B. cereus*'un neden olduğu gıda zehirlenmeleri genellikle pirinç pilavı, makarna çeşitleri, et ürünleri, kanatlı etleri, sebzeler ve bunlardan yapılan yemekler, çorba çeşitleri, süt ürünleri, bazı baharatlar ve soslar tarafından gerçekleşmektedir (Souza ve Abrantes 2011).

B. cereus'un spor formunda çiğ sütte bulunabileceği ve sporlarının pastörizasyondan sonra canlılığını devam ettirebileceği ve bu sporların uygun koşullarda germine olabileceği belirtilmektedir. Sporları süt işletmelerinde alet ve ekipman yüzeylerine tutunarak biyofilm tabakası oluşturmaktadır (Kotiranta ve ark. 2000). Sporları uzun ömürlü steril süt üretiminde yıkımlanabilmekle beraber, proteolitik ve lipolitik enzimleri aktif kalmakta ve soğukta muhafaza sırasında süütün yapısını bozmaktadır. Bu nedenle, hem halk sağlığını tehdit ettiği, hem de ekonomik kayıplara yol açtığı bildirilmiştir (Te Giffel ve ark. 1997, Özdemir 2003, Logan 2012).

Ankara'da yaz aylarında satışı yapılan 5 farklı firmaya ait 120 pastörize süt örneğinde yapılan çalışma sonucunda 56 örnekte (% 46.6) *B. cereus* tespit edilmiştir ve bakteri sayısı ortalama $1.0 \times 10^1 - 1.6 \times 10^3$ kob/ml olarak bulunmuştur (Özdemir 2003).

Ankara'da yürütülen başka bir araştırmaya göre, çiğ süt örneklerinin % 90 düzeyinde, beyaz peynir örneklerinin ise % 70 düzeyinde *B. cereus* ile kontamine olduğu bulunmuştur (Gundogan ve Avcı, 2014).

Yıbar ve ark. (2017) tarafından Bursa ilinde analize alınan 53 adet çiğ süt, 50 adet pastörize süt ile 106 peynir örneğinde *B. cereus*'u sırasıyla % 3.8, % 26, % 10.4 düzeylerinde tespit ettiklerini, ancak UHT süt örneklerinde *B. cereus*'un saptanmadığını belirtmektedirler.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ahmed ve ark. (1983) tarafından 5 aylık periyotta incelenen 400 adet süt ve ürünlerinde, *B. cereus* sırasıyla çiğ süt, pastörize süt, peynir ve dondurmada sırasıyla % 9, % 35, % 14 ve % 48 dü-

zeylerinde saptanırken, yoğurtta belirlenememiştir. Te Giffel ve ark. (1997), Hollanda'da analize alınan toplam 334 pastörize süt örneğinin 133'ünden (% 40) *B. cereus*'un izole edildiğini bildirmektedirler. Danimarka'da yürütülen çalışma sonucunda, 257 adet pastörize süt ürününün % 56'sında *B. cereus* tespit edilerek, kontaminasyon düzeyinin yaz mevsiminde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Larsen ve Jorgensen 1997). *B. cereus* rekabetçi yeteneği zayıf bir bakteri olmasına rağmen, sütün pastörizasyonunda uygulanan ısı işlemi rekabetçi floranın baskılanmakta ve pastörizasyona dayanıklı *B. cereus* sporları ortamda rekabetçi floranın bulunmaması sayesinde uygun koşullarda gerimine olabilmektedir.

Van'da tüketime sunulan çeşitli gıdalarda (tatlı çeşitleri, paket çorba, paket toz dondurma, tahıl ve baklagiller) *B. cereus* varlığı yönünden yapılan analiz sonucunda, *B. cereus* ile kontaminasyon düzeyi tatlı çeşitlerinde % 14, paket çorbalarda % 1.1, tahıl ve baklagillerde % 18.7 olarak bulunmuştur. Paket toz dondurmaların hiçbirinden etkenin saptanamadığı belirtilmiştir (Ağaoğlu ve ark. 1999).

Bursa'da ambalajlı veya açık ortamda satışı yapılan çeşni verici ot ve baharatlarda yapılan toplam 105 örneklili çalışma sonucunda, *B. cereus* sayısı 10^2 - 10^5 kob/g bulunmuştur ve örneklerin 84'ünde (% 80) *B. cereus* tespit edilmiştir (Temelli ve Anar 2003).

Et ve et ürünlerinde yapılan 100 örneklili bir çalışmaya göre, tüm örneklerde aerob bakteri sayısının çok yüksek düzeyde olduğu ve çiğ et, çiğ kıyma, sucuk ve pastırma örneklerinin sırasıyla % 56, % 40, % 16 ve % 4 oranında *B. cereus* ile kontamine olduğu tespit edilmiştir (Güven ve ark. 2006).

Ankara'da farklı yerlerden toplanan 50 çiğ köfte örneğinde yapılan çalışmaya göre, örneklerin 23'ünde (% 46) *B. cereus* tespit edilmiştir ve ortalama *B. cereus* sayısı 10^2 - 10^4 kob/g olarak bulunmuştur (Küplülü ve ark. 2003).

Hatay'da 2018-2020 yılları arasında rastgele toplanan 35 çiğ süt, 30 peynir örneği, 45 çiğ piliç eti, 55 baharat, 35 meze örneği üzerinde yapılan çalışmaya göre, peynir, çiğ süt, meze, baharat ve piliç eti örneklerinden *B. cereus*'un sırasıyla % 16.6, % 34.2%, % 42.8, % 49 ve % 55.5 düzeyinde tespit edildiği bildirilmiştir (Can ve ark. 2022).

Avustralya'da marketlerde satışa sunulan toplam 1263 adet farklı gıda örneği *B. cereus* varlığı bakımından incelenmiştir. Çalışma kapsamında analize alınan yağsız süt tozu, sandviç, suşi, dana kıyma ve sos örneklerinde *B. cereus*'un tespit edilmediği belirtilmektedir. *B. cereus* yönünden pozitif bulunan örneklerin pişmemiş pizza (63 örneğin 1'inde), pişmiş pizza (175'in 8'inde), pişmiş etli turtalar (157'de 7 örnekte), pişmiş sosis ruloları (153'ün

5'inde), işlenmiş etler (350'de 1 örnekte) ve çiğ parçalanmış tavuk (55'te 3 örnekte) olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, kompleks yapıdaki gıdaların çok farklı bileşenlerden oluşması nedeniyle, *B. cereus* sporlarının bu gıdalara kolaylıkla bulaşabileceği belirtilmektedir (Eglezos ve ark. 2010). Bu kapsamda toz bebek formüllerinin üretiminde pastörizasyon ve sterilizasyon işlemleri uygulanmasına rağmen, bileşimlerinde çok çeşitli temel ve yardımcı maddelerin kullanılmasından dolayı, *B. cereus* yönünden potansiyel risk taşıyabileceği bildirilmektedir. Bebek formüllerinin kontaminasyon düzeyinin belirlenmesinde *B. cereus*'un bir indikatör olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (Pei ve ark. 2018).

Çin'de kırsal ve kentsel alandaki marketlerden toplanan 6656 adet toz halindeki bebek formülü ile devam formülü örneklerinin % 92.4'ünde *B. cereus* < 10 kob/g olarak saptanırken, mama örneklerinin % 7.5'unda \geq 10 kob/g ve % 1.1'inde ise > 100 kob/g düzeylerinde bulunmuştur (Pei ve ark. 2018).

Urhan (2022) analize alınan 30 adet toz mama örneğinde *B. cereus* yüzdesinin % 83.3 olarak tespit edildiğini belirtmektedir. Toz mamalardan elde edilen 25 izolattan 12 (% 48)'sinin enterotoksijenik özellikte olduğu ve *nhe* ya da *nhe* ile *cytK* genlerini taşıdığı bulunmuştur. Çalışmada tahıl bazlı örneklerin (un, nişasta, pirinç unu, irmik) % 100 düzeyinde *B. cereus* ile kontamine olduğu saptanmıştır. Tahıl bazlı ürünlerden izole edilen 25 izolattan 1 (% 4)'ünün enterotoksin genlerinden *nhe* ve *cytK*'yı birlikte taşıdığı bulunmuştur.

Kore'de analize alınan toplam 293 adet tahıl örneğinde (pirinç, arpa) % 25'inde *B. cereus* saptanmıştır. Elde edilen izolatlarda sırasıyla *nhe* (% 99), *hbl* (% 84) ve *cytK* (% 55) olmak üzere, enterotoksin sentezinden sorumlu genlerin varlığı tespit edilmiştir (Park ve ark. 2009).

Hindistan'da çiğ et (54 adet) ve ısı işlemleri görmüş et ürünlerinde (40 adet) *B. cereus* prevalansı toplamda % 30.9 olarak saptanırken, ısı işlemleri görmüş et ürünlerindeki *B. cereus* yüzdesi çiğ ettekinden daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Et ve et ürünlerinden elde edilen izolatların enterotoksijenik özelliği incelendiğinde, sırasıyla % 41.4 *cytK*, % 55.2 *hbl*, % 89.7 *nhe* ve % 93 *ent FM* genleri saptanmıştır (Tewari ve ark. 2015).

Çin'de Yu ve ark. (2020) tarafından 2011-2016 yılları arasında marketlerden toplanarak analize alınan toplam 860 tüketime hazır gıda (ready-to-eat) örneğinde *B. cereus* % 35 düzeyinde belirlenmiştir. İzolatların tamamında *ent FM* geninin saptandığı ve izolatlarda *hbl*, *cytK* ve *nhe* genlerinin sırasıyla % 39, % 68, ve % 83 düzeyinde bulunduğu bildirilmiştir.

Özetle, *B. cereus* varlığını ve toksijenik özelliğini araştırmak amacıyla birçok gıda üzerinde çalışmalar yapılmıştır. *B. cereus*'un bulunma düzeyi ve

sayısı ile ilgili olarak bazı çalışmalardan elde edilen bulgular Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Farklı çalışmalarda analize alınan örneklerde tespit edilen *B. cereus* yüzdesi ile sayısı.

Örnek	<i>B. cereus</i> sayısı (kob/g, kob/ml)	<i>B. cereus</i> pozitif (%)	Kaynak
Puding	1.0x10 ² - 2.3x10 ⁴	30	Ağaoğlu ve ark. (1999)
Sütlaç	4.0x10 ² - 1.6x10 ³	20	
Yaş pasta	2.0x10 ² - 6.0x10 ³	20	
Baharat ve otlar	10 ² -10 ³	58.08	Aksu ve ark. (2000)
Pastörize süt	1.0x10 ¹ -1.6x10 ³	46.6	Özdemir (2003)
Çiğ köfte	10 ² -10 ⁴	46	Küplülü ve ark. (2003)
Baharat	10 ² -10 ⁵	80	Temelli ve Anar (2003)
Çiğ et	8.0x10 ³	56	Güven ve ark. (2006)
Çiğ kıyma	1.05x10 ⁴	40	
Pastırma	5.0x10 ⁴	4	
Sucuk	1.4x10 ⁵	16	
Dondurma	2.0x 10 ¹ -4.0x10 ²	30.4	Cadırcı ve ark. (2018)
Çiğ süt	-	34.2	Can ve ark. (2022)
Peynir	-	16.6	
Meze	-	42.8	
Çiğ tavuk eti	-	55.5	
Baharat	-	49	
Toz mama	-	83.3	Urhan (2022)
Tahıl	-	100	
Tahıl	-	25	Park ve ark. (2009)
Çiğ tavuk eti	4.3 log	5.45	Eglezos ve ark. (2010)
Pişmiş sosis	2.6 log	3.26	
İşlenmiş et	3.3 log	0.2	
Çiğ pizza	2.0 log	1.58	
Pişmiş pizza	3.4 log	4.57	
Pişmiş etli börek	2.2 log	4.45	

Örnek	<i>B. cereus</i> sayısı (kob/g, kob/ml)	<i>B. cereus</i> pozitif (%)	Kaynak
Kavrulmuş, öğütülmüş kahve	10 ¹ -10 ³	56.7	Souza ve Abrentes(2011)
Çiğ et (tavuk, sığır, keçi)	6.40x10 ² -3.04x10 ⁴	27.8	Tewari ve ark. (2015)
Et ürünleri (ısı işlemi görmüş)	8.40x10 ² -3.90x10 ⁴	35	
Baharat	1.10-3.09 log	76	Fogele ve ark. (2018)
Şifalı otlar	1.40-2.98 log	24	
Pişmiş et	-	35	Yu ve ark. (2020)
Piring/noodle	-	50	
Sebzeli soslar	-	22	

1.5. Gıda Kaynaklı *B. cereus* İntoksikasyonlarının Kontrolü ve Önlenmesi

B. cereus ile gıdaların kontamine olması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan zehirlenmeler hem gıda güvenliği hem de halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. *B. cereus* rekabetçi yeteneği zayıf bir bakteri olmasına rağmen, etkeni gıda zincirinden tamamen elimine etmek ve doğada yaygın şekilde bulunan *B. cereus*'un gıdalarda meydana getirdiği kontaminasyonları engellemek mümkün olmamaktadır. Gıdalara uygulanan ısı işlemi yarışmacı floranın baskılanmasına, *B. cereus* sporlarının germinasyonuna neden olmaktadır (Granum ve Lund 1997). Bu nedenle, etkenin kontrol altına alınmasında, sporların germinasyonu ve vejetatif hale geçerek çoğalmasını önlemek amacıyla birtakım önlemlerin alınması realiteye uygun ve etkili bir yöntemdir (Ceuppens ve ark. 2011). *B. cereus* özellikle pastörize ürünlerde pastörizasyon sonrasında da sıklıkla bulunabilen bir gıda patojeni olarak bildirilmektedir (Pei ve ark. 2018). Dolayısıyla, ısı işlemi görmüş ve tüketime hazır gıdalarda vejetatif *B. cereus* hücrelerinin çoğalmasının engellenmesi gereklidir.

Isıya yüksek direnç gösteren *B. cereus* sporlarının gıdalardan tamamen yok edilebilmesinin konserve uygulamasıyla mümkün olabildiği bildirilmiştir (Fernandez ve ark. 1999).

Gıdada oluşan emetik toksinin dış etkenlere çok dayanıklı olması sebebiyle bilinen gıda işleme yöntemleriyle yıkınlanması mümkün olmamaktadır. Emetik toksinin pH=7'de 2 saat boyunca 121 °C'ye maruz kalmasına rağmen aktif kalabildiği belirtilmektedir (Rajkovic ve ark. 2008).

Gıdanın bileşimi, emetik toksin sentezinde etkili olup, özellikle su aktivitesi yüksek, asitlik düzeyi düşük ve nişasta bakımından zengin gıdalar bu kapsamda riskli olmaktadır. Emetik tip gıda zehirlenmesinden korunmak ve oluşmasını engellemek amacıyla, yapılması gereken temel kural sıcaklığın kontrol altında tutulmasıdır. Gıdaların pişirilmesini takiben mümkün olan en kısa zamanda sıcaklığın 55 °C'den 10 °C'ye düşürülmesi ve mümkünse ≤ 4 °C'de muhafaza edilmesi için tedbirler alınmalıdır. Pişirilen gıdalar kısa süre içerisinde tüketilmeli hemen tüketimi gerçekleşmeyecekse tüketimine kadar en az 63 °C sıcaklıkta bekletilmeli ve gıdaların içeriği ile özellikleri dikkate alınarak belirlenecek süre içerisinde tüketilmelidir. Ayrıca, emetik toksin (cereulide) sentezini spesifik olarak uyaran valin ve lösin gibi lezzet arttırıcıların gıda içeriğinde kullanılmasının engellenmesi gerekmektedir (Ceuppens ve ark. 2011).

SONUÇ VE ÖNERİLER

B. cereus toprakta bulunması ve sporlarının çevresel koşullara dayanıklı olması ile bazı suşlarının psikrotrof özellikte olması sebebiyle gıda zincirinden tamamen elimine edilmesi oldukça zor olmaktadır. Bu kapsamda, *B. cereus*'a bağlı gıda zehirlenmelerinden korunma ve kontrolde yapılabilecek en etkili yöntem, intoksikasyon için gerekli infeksiyon dozuna ulaşmasını engellemek ve bu yönde koruyucu önlemler almaktır. Bunu başarabilmek için, gıdaların üretiminden tüketimine kadar geçen süreçte hijyen kurallarına uyulması, bu zincirde çalışan her personelin aslında birer kritik kontrol noktası olduğu değerlendirilerek, eğitim ve takiplerine özen gösterilmeli, gıdaların muhafaza, servis ve tüketim aşamalarında gerekli kurallara uyularak *B. cereus*'un gelişimi önlenmelidir.

KAYNAKÇA

- Agaisse H, Gominet M, Okstad OA, Kolsto AB, Lereclus D. (1999). PlcR is a pleiotropic regulator of extracellular virulence factor gene expression in *Bacillus thuringiensis*. *Molecular Microbiology*, 32: 1043–1053.
- Agata N, Mori M, Ohta M, Suwan S, Ohtani I, Isobe M. (1994). A novel dodecadepsipeptide, cereulide, isolated from *Bacillus cereus* causes vacuole formation in HEP-2 cells. *FEMS Microbiology Letters*, 121(1): 31-34.
- Ağaoğlu S, Ekici K, Alemdar S. (1999). Van'da tüketime sunulan bazı gıda maddelerinde *Bacillus cereus*'un varlığı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 9(1): 1-4.
- Ahmed AA, Moustafa MK, Marth EH. (1983). Incidence of *Bacillus cereus* in milk and some milk products. *Journal of Food Protection*, 46(2): 126-128.
- Aksu H, Bostan K, Ergün Ö. (2000). Presence of *Bacillus cereus* in packaged some spices and herbs sold in İstanbul. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 3(5): 710-712.
- Alina SO, Constantinscu E, Petruta CC. (2015). Biodiversity of *Bacillus subtilis* group and beneficial traits of *Bacillus* species useful in plant protection. *Romanian Biotechnological Letters*, 20(5): 10737-10750.
- Andersson A, Granum PE, Rønner U. (1998). The adhesion of *Bacillus cereus* spores to epithelial cells might be an additional virulence mechanism. *International Journal of Food Microbiology*, 39(1-2):93-9.
- Bottone EJ. (2010). *B. cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2): 382-398.
- Cadırcı O, Gucukoglu A, Terzi Gulel G, Uyanik T. (2018). Enterotoxigenic structures of *Bacillus cereus* strains isolated from ice creams. *Journal of Food Safety*, 38: e12537.
- Can HY, Elmali M, Karagoz A, Disli HB. (2022). Psychrotrophic properties, toxigenic characteristics, and PFGE profiles of *Bacillus cereus* isolated from different foods and spices. *Ciencia Rural*, 52(4): e20210166.
- Ceuppens S, Rajkovic A, Heyndrickx M, Tsilia V, Van De Wiele T, Boon N, Uyttendaele M. (2011). Regulation of toxin production by *Bacillus cereus* and its food safety implications. *Critical Reviews in Microbiology*, 37(3): 188-213.
- Çöl BG. (2014). Çeşitli gıdalarda *Bacillus cereus* toksinlerinin varlığı ve tiplendirilmesi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Eglezos S, Huang B, Dykes GA, Fegan N. (2010). The prevalence and concentration of *Bacillus cereus* in retail food products in Brisbane, Australia. *Foodborne Pathogens and Disease*, 7(7): 867-70.

- Ehling-Schulz M, Fricker M, Scherer S. (2004). *Bacillus cereus*, the causative agent of an emetic type of food-borne illness. *Molecular Nutrition and Food Research*, 48(7): 479-487.
- Ehling-Schulz M, Vukov N, Schulz A, Shaheen R, Andersson M, Märtlbauer E, Scherer S. (2005) Identification and partial characterization of the non-ribosomal peptide synthetase gene responsible for cereulide production in emetic *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(1): 105-113.
- Fagerlund A, Lindbäck T, Storset AK, Granum PE, Hardy SP. (2008). *Bacillus cereus* Nhe is a pore-forming toxin with structural and functional properties similar to the ClyA (HlyE, SheA) family of haemolysins, able to induce osmotic lysis in epithelia. *Microbiology*, 154(3): 693-704
- Fernandez A, Ocio MJ, Fernandez PS, Rodrigo M, Martinez A. (1999). Application of non-linear regression analysis to the estimation of kinetic parameters for two enterotoxigenic strains of *Bacillus cereus* spores. *Food Microbiology*, 16(6): 607-613.
- Fogele B, Granta R, Valcia O, Bērziņš A. (2018). Occurrence and diversity of *Bacillus cereus* and moulds in spices and herbs. *Food Control*, 83: 69-74.
- Frankland GC, Frankland PE. (1887). Studies on some new microorganisms obtained from air. Royal Soc. London Phil. Trans., Ser. B, *Biology Science*, 178:257-287.
- Granum PE, Lund T. (1997). *Bacillus cereus* and its food poisoning toxins. *FEMS Microbiology Letters*, 157(2): 223-228.
- Gundogan N, Avcı E. (2014). Occurrence and antibiotic resistance of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus* in raw milk and dairy products in Turkey. *International Journal of Dairy Technology*, 67(4): 562-569.
- Güven K, Mutlu BM, Avcı Ö. (2006). Incidence and characterization of *Bacillus cereus* in meat and meat products consumed in Turkey. *Journal of Food Safety*, 26(1): 30-40.
- Hauge S. (1955). Food poisoning caused by aerobic spore-forming bacilli. *Journal of Applied Bacteriology*, 18(3): 591-595.
- Henriques AO, Moran, CP. (2007). Structure, assembly, and function of the spore surface layers. *Annual Review of Microbiology*, 61: 555-588.
- Hilliard NJ, Schelonka RL, Waites KB. (2003). *Bacillus cereus* bacteremia in a preterm neonate. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7): 3441-3444.
- In't Veld PH, Ritmeester WS, Delfgou-van Asch EH, Dufrenne JB, Wernars K, Smit E, van Leusden FM. (2001). Detection of genes encoding for enterotoxins and determination of the production of enterotoxins by HBL blood plates and immunoassays of psychrotrophic strains of *Bacillus cereus*.

- us isolated from pasteurised milk *International Journal of Food Microbiology*, 64 (1-2): 63-70.
- Kalaylı E, Beyatlı Y. (2003). *Bacillus* cinsi bakterilerin antimikrobiyal aktiviteleri, PHB üretimleri ve plazmid DNA'ları. *Orlab On-line Mikrobiyoloji Dergisi*, 1(12): 24-35.
- Kalkan S. (2006). Çiğ sütte *B. cereus* sayılması için yöntem modifikasyonları üzerine çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. (2000). Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes and Infection*, 2(2): 189-198.
- Küplülü Ö, Sarımehtemtoğlu B, Oral N. (2003). Ankara'da tüketime sunulan çiğ köftelerin mikrobiyal kalitesi. *Gıda*, 28(4): 379-384.
- Larsen HD, Jørgensen K. (1997). The occurrence of *Bacillus cereus* in Danish pasteurized milk. *International Journal of Food Microbiology*, 34(2): 179-86.
- Logan NA. (2012). *Bacillus* and relatives in foodborne illness. *Journal of Applied Microbiology*, 112(3): 417-429.
- Lund T, De Buyser ML, Granum PE. (2000). A new cytotoxin from *Bacillus cereus* that may cause necrotic enteritis. *Molecular Microbiology*, 38(2): 254-261.
- Özdemir H. (2003). Pastörize sütlerde *Bacillus cereus*'un varlığı. *Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları*, 28(6): 611-615.
- Park YB, Kim JB, Shin SW, Kim JC, Cho SH, Lee BK, Ahn J, Kim JM, Oh DH. (2009) Prevalence, genetic diversity, and antibiotic susceptibility of *Bacillus cereus* strains isolated from rice and cereals collected in Korea. *Journal of Food Protection*, 72(3): 612-7.
- Pei X, Yang S, Zhan L, Zhu J, Song X, Hu X, Liu G, Ma G, Li N, Yang D. (2018). Prevalence of *Bacillus cereus* in powdered infant and powdered follow-up formula in China. *Food Control*, 93:101-105.
- Pexara A, Govaris A. (2010). *Bacillus cereus*: an important foodborne pathogen. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 61: 127-132
- Rajkovic A, Uyttendaele M, Vermeulen A, Andjelkovic M, Fitz-James I, in 't Veld P, Denon Q, Vêrhe R, Debevere J. (2008). Heat resistance of *Bacillus cereus* emetic toxin, cereulide. *Letters in Applied Microbiology*, 46(5): 536-541.
- Rowan NJ, Caldow G, Gemmell CG, Hunter IS. (2003). Production of diarrheal enterotoxins and other potential virulence factors by veterinary isolates of *Bacillus* species associated with nongastrointestinal infections. *Applied Environmental Microbiology*, 69(4): 2372-2376.

- Schoch CL, Ciufu S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, Leipe D, Mcveigh R, O'Neill K, Robbertse B, Sharma S, Soussov V, Sullivan JP, Sun L, Turner S, Karsch-Mizrachi I. (2020). NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford), 2020:baaa062.
- Souza CMOCC, Abrantes SMP. (2011). Detection of enterotoxins produced by *B. cereus* through PCR analysis of ground and roasted coffee samples in Rio de Janeiro. *Brazil. Food Science and Technology*, 31(2): 443-449.
- Te Giffel MC, Beumer RR, Granum PE, Rombouts FM. (1997). Isolation and characterisation of *Bacillus cereus* from pasteurised milk in household refrigerators in the Netherlands. *International Journal of Food Microbiology*, 34 (3): 307-318.
- Te Giffel MC, Beumer RR. (1999). *Bacillus cereus*: A Review. *The Journal of Food Technology in Africa*, 4(1): 7-13.
- Temelli S, Anar Ş. (2003). Bursa'da tüketime sunulan baharat ve çeşni verici otlarda *Bacillus cereus*'un yaygınlığı. *Journal Faculty Veterinary Medical University Istanbul*, 28(2): 459-465.
- Tewari A, Abdullah S. (2015). *Bacillus cereus* food poisoning: international and Indian Perspective. *Journal Food Science and Technology*, 52(5): 2500-2511.
- Tewari A, Singh, SP, Singh R. (2015). Incidence and enterotoxigenic profile of *Bacillus cereus* in meat and meat products of Uttarakhand, India. *Journal of Food Science and Technology*, 52 (3): 1796-1801.
- Turnbull PCB, Kramer JM (1991). *Bacillus*. In: Balows A, Hausler Jr. WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology, 5th ed. American Society for Microbiology, Washington, 296-303.
- Urhan E. (2022). Bebek ve çocuk beslenmesinde kullanılan gıdalarda *Bacillus cereus* varlığı ile izolatların toksijenik özelliğinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Yıbar A, Çetinkaya F, Soyutemiz E, Yaman G. (2017). Prevalence, enterotoxin production and antibiotic resistance of *Bacillus cereus* isolated from milk and cheese. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23 (4): 635-642.
- Yu S, Yu P, Wang J, Li C, Guo H, Liu C, Kong L, Yu L, Wu S, Lei T, Chen M, Zeng H, Pang R, Zhang Y, Wei X, Zhang J, Wu Q and Ding Y. (2020). A Study on prevalence and characterization of *Bacillus cereus* in ready-to-eat foods in China. *Frontiers in Microbiology*, 10: 3043.
- WHO (2022). Health topics. Foodborne diseases. Erişim: https://www.who.int/health-topics/foodborne-diseases#tab=tab_1. Erişim tarihi: 24.09.2022.

- Wijnands LM, Dufrenne JB, van Leusden FM. (2002). Characterization of *Bacillus cereus*. Erişim: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/250912002.pdf>. Erişim tarihi: 24.12.2022.
- Zhang Z, Feng L, Xu H, Liu C, Shah NP, Wei H. (2016). Detection of viable enterotoxin-producing *Bacillus cereus* and analysis of toxigenicity from ready-to-eat foods and infant formula milk powder by multiplex PCR. *Journal of Dairy Science*, 99(2):1047-1055.

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-I

Editör: Dr. Enes Karaman

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-593-7



9 789754 475937