

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE AKADEMİK ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖR  
DOÇ. DR. DENİZ ARIK



**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana**  
**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi**  
**Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2021**  
**ISBN • 978-625-7721-45-5**

**© copyright**

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing.

Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

**Serüven Yayınevi / Serüven Publishing**

**Türkiye Adres / Turkey Address:** Yalı Mahallesi İstikbal Caddesi No:6  
Güzelbahçe / İZMİR

**Telefon / Phone:** 05437675765

**web:** www.seruvenyayinevi.com

**e-mail:** seruvenyayinevi@gmail.com

**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# **Sağlık Bilimlerinde Akademik Araştırma ve Değerlendirmeler**

Editör

Doç. Dr. Deniz ARIK



# İÇİNDEKİLER

## **Bölüm 1**

|                                                                                                                                                                                           |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| SAKARYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK<br>YÜKSEKOKULU ÖĞRENCİLERİNİN İLETİŞİM BECERİ<br>DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA<br>Ömer ÖZİŞLİ & Sabiha Sevinç ALTAŞ ..... | 1 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## **Bölüm 2**

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK ARAŞTIRMALARINDA<br>KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ VE DAVRANIŞ<br>TESTLERİ<br>İlay Buran KAVURAN ..... | 17 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Bölüm 3**

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ENDODONTİDE KULLANILAN KALSİYUM SİLİKAT BAZLI<br>MATERYALLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ<br>Pelin TÜFENKÇİ..... | 35 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Bölüm 4**

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| MİKRODELESYON SENDROMLAR<br>Cemal EKİCİ ..... | 47 |
|-----------------------------------------------|----|

## **Bölüm 5**

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FLEPLERİN KRİTİK İSKEMİ VE İSKEMİ REPERFÜZYON<br>HASARINDAN KORUNMASINDA PREKONDÜSYON<br>STRATEJİLERİ<br>Ayşe İrem İSKENDEROĞLU ..... | 65 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Bölüm 6**

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ENDODONTİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI<br>Pelin TÜFENKÇİ, Hilal EKMEN, Hüda Melike BAYRAM, Emre<br>BAYRAM ..... | 75 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Bölüm 7**

### SİRİNGOMYELİ

Adem Doğan ..... 93

## **Bölüm 8**

### COVID-19 VE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Leyla BAHAR ..... 107

## **Bölüm 9**

### UTERİN KORPUSUN DÜZ KAS TÜMÖRLERİ

Deniz ARIK ..... 125

## **Bölüm 10**

### ADOLESAN VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Zehra Esra Önal ..... 149

## **Bölüm 11**

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VİTAMİN EKSİKLİLERİ

Tamay Gürbüz ..... 159

## **Bölüm 12**

### POSTMENOPUZAL KADIN SAĞLIĞINA BİR YAKLAŞIM: FİZİKSEL AKTİVİTE

Hale UYAR HAZAR & Fatih HAZAR ..... 173

# **Bölüm 1**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK  
HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU  
ÖĞRENCİLERİNİN İLETİŞİM BECERİ  
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ  
ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA**

*Ömer ÖZİŞLİ<sup>1</sup>*

*Sabiha Sevinç ALTAŞ<sup>2</sup>*

---

1 Öğr. Gör., Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, ORCID No: 0000-0003-0001-2776, omerozisli@sakarya.edu.tr

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, ORCID No: 0000-0003-2556-0357, sabihhas@sakarya.edu.tr

## 1.GİRİŞ

İnsanlar birbirleri ile sürekli etkileşim halindedirler. İnsanlar arasında bu etkileşimi sağlayan araç iletişimdir. İletişim, istenilen sonuçları elde etmek ve davranışlara yön vermek amacıyla sözlü ya da sözsüz farklı araçlarla sağlanabilmektedir. Örgütlerde iletişimin temel iki ana amacı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, ilgili çalışana eş güdümlenme ile örgütün amaçlarının anlatılması diğeri ise, çalışanların bu amaçlar doğrultusunda örgütsel planları istekli ve motivasyonlu bir şekilde canlı tutmasıdır (Can vd, 2016: 393-394). Toplumun özünü oluşturan tüm sistemlerin iletişim biçimi, kişilerin, ekip birlikteliğiyle çalışanların ve işletmelerin birbirleriyle koordineli bir şekilde ahenk yakalamalarını sağlayan bir durumdur. (Sabuncuoğlu ve Tüz, 2016: 152). Örgütsel iletişim, örgütün çevresiyle etkileşimi sonucu yaptığı mesaj alışverişleridir. Örgütsel iletişim dört özellik ile belirtilebilir. Bunlar sırasıyla kontrol fonksiyonu, bilgi fonksiyonu, heyecanlandırma fonksiyonu ve motivasyon fonksiyonlarıdır. Yöneticiler sorumluluklarını yerine getirirken, çalışanları, tedarikçileri, müşterileri ve aynı statüdeki diğer insanlarla sürekli iletişim halindedirler. Yönetici bu bağlamda örgütün amaçları ve paydaşlarının amaçlarını birleştirerek onlara gerekli olan bilgi ve sorumlulukları ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Bunu sağlamanın yolu ise etkili bir iletişimden geçmektedir (Tutar, 2016: 181).

İletişimin sosyal ihtiyaçların karşılanabilmesi için grup üyeleri ile örgüt arasında etkileşim sonucu bu ihtiyacı giderilmesine yardımcı olduğu söylenebilir. Örgüt üyelerinin uymak zorunda olduğu hiyerarşi ve formel kurallar iletişimin ayrıca denetim rolünü de örnek olarak teşkil etmektedir. Çalışanların örgüt içerisindeki çalışma grupları ile iletişimi onların iş tatminlerini, örgütlerine bağlılıklarını, davranış biçimlerini ve iletişim memnuniyetlerini etkilemektedir. Örgüt içerisinde talimat ve haberlerin yayılmasını sağlayan iletişim, kişilerin birbirleri ile bağlam kurma amaçlarının yanında duygu ve düşüncelerinin de yayılmasını sağlamaktadır (Sığırı ve Sait, 2017: 535-536). Bilginin çok önemli olduğu günümüz dünyasında, kişilerin bilinen bilgileri tam ve doğru bir iletişim yolu ile nasıl aktardığı önemlidir. Kendi mesajını doğru bir şekilde kurgulaması gerekmektedir. Kurgulama sonucunda kendisini ifade ederken olumlu ya da olumsuz etkenlerle karşılaşabilmektedir. Olumlu yönleri bireylerin kendi alanları ile ilgili bilgiye sahip olmaları, kendilerine güvenmeleri, sözlü veya sözsüz iletişim yöntemlerini etkili kullanabilmesi, kişilere ve topluma kendisini doğru bir şekilde ifade etmesidir. Olumsuz yönler ise, kişinin toplulukla ilk defa temas kurması, endişe içerisinde olup, ben merkezci bir yapıda olması ve yeterli ölçüde bilgiye sahip olmaması sayılabilir (Kaya, 2011: 105). Olumlu düşünmek, pozitif olarak düşünülenlerin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Konfüçyüs'ün "eğer sevdiğiniz işi yaparsanız, bir gün bile



çalışmış sayılmazsınız” sözü ile ve olumlu düşünmenin de işini severek yapmakla mümkün olduğu hatırlanmalıdır (Yalçın ve Dinçer, 2020: 194).

İletişimin özünü toplumdaki tüm bireylerin birbirleriyle kurdukları etkileşim sonucunda kurdukları iletişim oluşturmaktadır.

Toplumları bir arada tutan bir yapıştırıcı etkisi olan iletişim, karşılıklı bir anlayış çerçevesinde kişilerin karşılıklı olarak birbirlerini ikna etme ve etkileme çalışmaları olarak da ifade edilir (Judith, 2001:2; Hartley, 2010: 18). Astların yönetici ile kurdukları iletişim yukarı bir şekilde dikey, yöneticilerin astları ile gerçekleştirdikleri iletişim biçimi ise aşağıya doğru iletişimidir. İletişim farklı birimlerde fakat aynı ve farklı pozisyonlarda bulunan çalışanlarla gerçekleşiyorsa bu durumda çapraz bir iletişimden bahsedilir (Tengilimoğlu vd., 2015: 353-354).

Bu iletişim çeşitliliği uygulanırken, dinleme, göz teması kurma, karşı tarafın anlayabileceği bir dil kullanma ve beden dili ile ilişkilendirmek iletişim kavramı ile örtüşecek bir durum oluşmasına ayrıca katkı sağlamaktadır (Çankaya, 2011: 7). İnsanlar birbirleriyle konuşurken, bir şeyler yazarken, yazılanları okurken veya dinlerken iletişim süreci içerisinde bulunurlar. Başka bir ifade ile yaşayan insanların iletişim kurmaması söz konusu değildir. İletişim sürecinin sağlıklı bir şekilde işleyebilmesi için gönderici ve alıcının bir amaç birlikteliğinin olması önemlidir (Sığrı ve Gürbüz, 2017: 533).

Toplumların kültür yapılarına göre insanlar, inanç ve değerlerine göre iletişimde bulunduğu ortamda kendisini güçlü ve güvende olma algısını hissetmesi isteği iletişime sevk etmektedir. Aksi bir durumda ise birey etrafındaki insanlarla iletişim kuramadığı zaman kendisini dışlanmış, endişeli, zayıf ve pasif olarak görmektedir (Güney, 2007: 25-26). İnsan faaliyetlerini birbiriyle eşgüdüm sağlayan iletişim, kişilerin toplum içerisinde uyumlu olarak bir arada yaşaması için sahip oldukları yetenek ve becerileri ile özel hayatları ve çalışma ilişkilerindeki başarılarında da rol oynamaktadır (Can vd, 2006: 147-148). Kurumsal iletişim, iç ve dış paydaşlar ile beraber olumlu bir itibar oluşturma ve bunu sürdürülebilir kılmak amacıyla etkin bir koordinasyonun oluşturulmasını sağlayan bir yönetim fonksiyonudur. İtibara atfedilen önem bazen tam olarak anlaşılamamaktır. İletişimden sorumlu kişiler örgütün karını ve değerini düşürecek eylemlerden uzak durmak için uygun stratejiler belirleyebilirler. Kurumsal iletişim oldukça karışık ve kompleks bir durum olup yönetim açısından da profesyonellik gerektirir (Çimen ve Deniz, 2019: 12-13).

Sağlık hizmetlerinin düzenli işleyişi, sağlık çalışanlarının, yönetimin, hasta ve yakınlarının birbirleri ile etkileşimi sonucunda kurdukları sağlıklı iletişim ve sürdürülebilmesiyle mümkündür (Can vd, 2016: 393-394). Sağlık sorunları ile mücadele etmeyi amaçlayan sağlık iletişimi, toplum-

daki bireylerin sağlığı, ulusal ve küresel düzeyde sağlıkla ilgili programların hazırlanması ve kişilerin yaşam kalitesini artırmaya yönelik geniş kapsamlı sağlık iletişim konularını kapsamaktadır (Çınarlı, 2008: 2). İletişimin, sağlık hizmetlerinde çalışan tün iş görenlerin sağlık hizmetini sunmaları için ne derece önemli olduğu bilinmektedir. Hastanelerde birimler arasında koordinasyonun sağlanması ve hizmetin kesintisiz devam edebilmesi kompleks ve karmaşık olan sağlık hizmetlerinin sunumu ve kalitesi açısından iletişim oldukça öneme sahiptir.

İletişim, hastalıkların teşhis ve tedavisinde gerekli faaliyetlerle beraber hastanın değerlendirilmesi sürecine aktif katılımı, doğru bir şekilde yönlendirmesi ve yanlış anlaşılmalara sebep olmadan hastanın tedavisini güvenli bir şekilde kabullenip hayata tutunmasına destek olmasına yardımcı olmaktadır.

Kişiler iletişim kurarken geçmiş deneyimlerini de arkalarından getirdiklerinden sağlık çalışanları hastaları ile iletişim kurarken tamamlama yapmamaya özen göstermelidirler. Hastalar şikayetlerini sağlık çalışanına aktarırken hastanın cümlesinin bitmesini beklemeden anlatmak istediği durumun anlaşıldığı düşünülebilir. Bu bilgi eksikliğinden değil fazla bilgiye sahip olmaktan kaynaklanır. Bu sebeple alıcı, mesaja, önyargı ve çeşitli varsayımlar eklendiğinde, karşı tarafın iletmek istediği mesajın doğru aktarması da mümkün olmayabilir (Yalçın ve Dinçer, 2020: 182).

Sağlık çalışanlarının hastaları ile iletişim biçimi ağırlıklı olarak yardım etme düşüncesi ile olduğundan farklı olmalıdır. Bu yardımın gerçekleşebilmesi için hastalarının duygularını anlama ve sağlık çalışanlarının da kendi kişisel özelliklerini, zayıf ve güçlü yönlerini bilerek insanları anlama noktasında ihtiyaç duyacağı tüm donanıma sahip olması gerekmektedir. (İlhan, 2017: 203). Profesyonel olarak sağlık çalışanı hasta ile kendini özdeşleştirmeden objektifliğini de koruyacak bir iletişim yolu tercih etmesi sorunların etkili ve hızlı bir şekilde çözümüne olanak tanır. Sağlık çalışanlarının kendi bünyelerindeki iletişimle ilgili teknik ve uygulamaları bilmeleri akabinde karşı tarafa güven oluşturması, anlama ve anlaşılma açısından son derece önemlidir. Diğer sektörlerde görüldüğü gibi sağlık hizmetlerinde de iletişim yöneticiler ve çalışanlar ile çok boyutlu olarak gerçekleşmektedir.

İletişim becerisi, sağlık eğitiminde üzerinde durulması ve isteğe bağlı olmaksızın her kişinin alması gereken bir uygulama şeklidir. Sağlık alanında çalışacak öğrencilerin meslek hayatlarında ve gündelik yaşamlarında iletişim beceri düzeyleri ile gösterecekleri performans çıktılarında sağlık iletişimi konusunda yapılan çalışmalar ışık tutacaktır (Aşçı vd., 2015: 161).

## 2.YÖNTEM

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu 2005 yılında iki program ile eğitim öğretim hayatına Sakarya’da başlamıştır. Bu çalışmanın ana kütlesini 2020-2021 döneminde Sağlık Hizmetleri Ön Lisans programlarında öğrenim gören öğrenciler oluşturmaktadır. Kolayda örnekleme yöntemiyle Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik, Anestezi, İlk ve Acil Yardım, Optisyenlik, Yaşlı Bakım programlarından elde edilen verilerle yaş, cinsiyet, öğrenim türü, yaşanılan yer, çalışma durumları, ortalama uyku saatleri, anne ve babanın eğitim seviyesi, arkadaşları ile olan ilişkileri ve okudukları bölümü seçme biçimleri ile iletişim beceri düzeylerini arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

### 2.1. Ölçme Araçları

Araştırmanın verileri “Kişisel Bilgi Formu “ ve “ İletişim Becerileri Envanteri “aracılığı ile toplanmıştır. Kişisel Bilgi Formunda, öğrencilere ait cinsiyet, yaş gurupları, gelir seviyesi, ebeveynlerin eğitim düzeyleri gibi bilgileri belirlemeye yönelik 12 soru bulunmaktadır. Fidan Korkut (1996) tarafından geliştirilen “İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği (İBDÖ)” formu ise 42 sorudan oluşmaktadır.

### 2.2.Uygulama

Etik Kurul İzni (16.02.2021) alındıktan sonra araştırmanın uygulama kısmına başlanmıştır. Online anket çalışması uygulanmadan önce, ilgili programların öğrencilerine araştırmanın önemi anlatılarak, onay alınmıştır.

### 2.3.Değerlendirme

Online anket çalışması uygulanarak “İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği (İBDÖ)” ile “Kişisel Bilgi Formu” ile ulaşılan veriler, SPSS 25 İstatistik Programı ile değerlendirilmiştir. Frekans dağılımı, Kruskal-Wallis H (KW) ve Mann Whitney U(U) testleri uygulanmıştır. Uygulanan testlerin ardından bulgular yorumlanmıştır.

## 3.BULGULAR

*Tablo 1: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Sosyo-Demografik Özelliklerine İlişkin Frekans-Yüzde Dağılımı*

|                        |                                    | f   | %    |
|------------------------|------------------------------------|-----|------|
| <b>Cinsiyet</b>        | Kadın                              | 247 | 77,2 |
|                        | Erkek                              | 73  | 22,8 |
| <b>Okuduğu Program</b> | Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik | 101 | 31,6 |
|                        | Anestezi                           | 41  | 12,8 |
|                        | <b>İlk ve Acil Yardım</b>          | 70  | 21,9 |
|                        | Optisyenlik                        | 70  | 15,6 |
|                        | Yaşlı Bakım                        | 58  | 18,1 |

|                               |                             |                 |            |      |      |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------|------|------|
| <b>Sınıf</b>                  | 1.sınıf                     | 34              | 10,6       |      |      |
|                               | 2.sınıf                     | 286             | 89,4       |      |      |
| <b>Yaşanılan Yer</b>          | Evde Aile ile Beraber       | 302             | 94,4       |      |      |
|                               | Evde Arkadaşlarla Beraber   | 6               | 1,9        |      |      |
|                               | Yurt                        | 7               | 2,2        |      |      |
| <b>Gelir Getiren Bir İşte</b> | <b>Çalışan</b>              | 41              | 12,8       |      |      |
|                               | Çalışmayan                  | 279             | 87,2       |      |      |
| <b>Uyku Saatleri</b>          | 4- 6 saat                   | 38              | 11,9       |      |      |
|                               | 7-8 saat                    | 203             | 63,4       |      |      |
|                               | 9-10 saat                   | 72              | 22,5       |      |      |
|                               | 11 ve üstü                  | 7               | 2,2        |      |      |
| <b>Yaş</b>                    | 18-20                       | 196             | 61,3       |      |      |
|                               | 21-22                       | 106             | 33,1       |      |      |
|                               | 23-24                       | 5               | 1,6        |      |      |
|                               | 25 ve üstü                  | 13              | 4,1        |      |      |
| <b>Ailenin Yaşadığı Yer</b>   | Köy                         | 59              | 18,4       |      |      |
|                               | <b>İlçe</b>                 | 109             | 34,1       |      |      |
|                               | <b>İl</b>                   | 46              | 14,4       |      |      |
|                               | Büyükşehir                  | 106             | 33,1       |      |      |
| <b>Annenin Eğitim Düzeyi</b>  | Okur Yazar Değil            | 16              | 5,0        |      |      |
|                               | Sadece Okuryazar            | 7               | 2,2        |      |      |
|                               | <b>İlkokul</b>              | 71              | 22,2       |      |      |
|                               | Ortaokul                    | 165             | 51,6       |      |      |
|                               | Lise                        | 50              | 15,6       |      |      |
|                               | <b>Üniversite</b>           | 9               | 2,8        |      |      |
| <b>Babanın Eğitim Düzeyi</b>  | Lisansüstü                  | 2               | 0,6        |      |      |
|                               | Okur Yazar Değil            | 3               | 0,9        |      |      |
|                               | Sadece Okuryazar            | 4               | 1,3        |      |      |
|                               | <b>İlkokul</b>              | 78              | 24,4       |      |      |
|                               | Ortaokul                    | 121             | 37,8       |      |      |
|                               | Lise                        | 74              | 23,1       |      |      |
| <b>Arkadaşlarla İlişkiler</b> | <b>Üniversite</b>           | 35              | 10,9       |      |      |
|                               | Lisansüstü                  | 2               | 0,6        |      |      |
|                               | Olumlu ve Sakin             | 307             | 95,9       |      |      |
|                               | Sözel Tartışmalar           | 13              | 4,1        |      |      |
|                               | <b>Program Seçme Biçimi</b> | Kendi İsteğimle | Aile       | 214  | 66,9 |
|                               |                             | Etkisi ile      | Arkadaş ve | 30   | 9,4  |
| Dış Çevre                     |                             | <b>Öğretmen</b> | 7          | 2,2  |      |
| <b>Tavsiyesi</b>              |                             |                 | 14         | 4,4  |      |
| Diğer                         |                             |                 | 55         | 17,2 |      |
| Toplam                        |                             | 320             | 100,0      |      |      |

Öğrencilerin Tablo 1’de yer alan sosyo-demografik özellikleri incelendiğinde, anketi cevaplayan öğrencilerin %77,2’sinin kadın ve %22,8’inin erkek olduğu görülmektedir. Araştırmaya beş programdan %31,6 oranı ile en çok Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı katılım göstermiştir Araştırmaya katılanların %89,4’ü 2. Sınıf öğrencisidir ve %10,6’sı 1.sınıf öğrencisidir. Öğrencilerin büyük bir kısmı %94,4’ü ailesiyle birlikte evde yaşamlarını sürdürmektedir. Öğrencilerin %12,8’si öğrenimlerini sürdürürken gelir getiren bir işte çalışmaktadır. %87,2’si gelir getiren bir işte çalışmamaktadır. Öğrencilerin %63,4’ü günde ortalama 7-8 saat uyumaktadır. %61,2’si 18-20 yaş aralığında yer almaktadır. %34,1’i ilçede yaşamakta ve %33,1’i büyükşehirde yaşamaktadır. Katılımcıların annelerinin %51,6’sı ortaokul mezunudur. Katılımcıların babalarının %37,8’i ortaokul mezunudur. Öğrencilerin %95,9’u arkadaşları ile olumlu ve sakin ilişkiler sürdürmektedir. %66,9’u öğrenim gördükleri programı kendi istekleri ile seçerek gelmişlerdir.

*Tablo 2: Cinsiyete Göre İletişim Becerilerine İlişkin Mann Whitney-U Testi Analizi Sonuçları*

|                           | Cinsiyet | N   | U      | P               |             |
|---------------------------|----------|-----|--------|-----------------|-------------|
| İletişim Becerileri Puanı | Erkek    | 73  | 171,48 | <b>8214,000</b> | <b>,248</b> |
|                           | Kadın    | 247 | 157,26 |                 |             |

Öğrencilerin cinsiyetine göre “iletişim beceri düzeyi puanını” belirlemek adına Mann Whitney-U Testi uygulanmıştır. Tablo 2’de görüldüğü üzere erkeklerin puan ortalaması (=171,48), kadınların puan ortalaması ise (=157,26) olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgularda kadın ve erkek arasında “iletişim beceri düzeyi puanı” olarak herhangi bir fark tespit edilememiştir (U=8214,000 ve p>0,05).

*Tablo 3: Öğrencilerin Öğrenim Gördükleri Programa Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|                                          | Program                   | N   | SD     | P        |      |      |
|------------------------------------------|---------------------------|-----|--------|----------|------|------|
|                                          |                           |     |        | (P<0,05) |      |      |
| <b>İletişim<br/>Becerileri<br/>Puanı</b> | Tıbbi Dök. ve Sek.        | 101 | 157,76 | 4        | ,830 | ,934 |
|                                          | Anestezi                  | 41  | 169,95 |          |      |      |
|                                          | <b>İlk ve Acil Yardım</b> | 70  | 161,46 |          |      |      |
|                                          | Optisyonluk               | 50  | 153,86 |          |      |      |
|                                          | Yaşlı Bakım               | 58  | 163,16 |          |      |      |

Tablo 3’te öğrencilerin öğrenim gördükleri program türüne göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testi ile elde

edilen bulgular gösterilmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi Anestezi Programındaki öğrencilerin puanları ortalaması (=169,95) en yüksek iken, Optisyenlik Programındaki öğrencilerin puanları ortalaması (=153,86) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, ön lisans programlarında programlar arasında ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ sonuçları değerlendirildiğinde herhangi bir fark bulunamamıştır. (4) =,830 ve  $p>0,05$ ).

*Tablo 4: Sınıf Düzeyine Göre İletişim Becerilerine İlişkin Mann Whitney-U Testi Analizi Sonuçları*

|                                  | Cinsiyet | N   | U      | P                              |
|----------------------------------|----------|-----|--------|--------------------------------|
| <b>İletişim Becerileri Puanı</b> | 1.Sınıf  | 34  | 148,19 | <b>4443,500</b><br><b>,412</b> |
|                                  | 2.Sınıf  | 286 | 161,96 |                                |

Öğrencilerin sınıf düzeyine göre “iletişim beceri düzeyi puanına” ilişkin sonuçlarını görmek amacıyla Mann Whitney-U Testi uygulanmıştır. Tablo 4’te görüldüğü üzere 1. Sınıf öğrencilerinin puan ortalaması (=148,19), 2.sınıf öğrencilerinin puan ortalaması ise (=161,96) olarak bulunmuştur., 1. ve 2. Sınıf öğrenci grupları arasında “iletişim beceri düzeyi puanına” açısından istatistiksel olarak değerlendirebileceğimiz bir fark bulunamamıştır. (U=4443,500 ve  $p>0,05$ ).

*Tablo 5: Yaşanılan Yere Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|                                  | Yaşanılan Yer         | N   | SD     | P                                        |
|----------------------------------|-----------------------|-----|--------|------------------------------------------|
| <b>İletişim Becerileri Puanı</b> | Evde Aile ile Beraber | 302 | 160,42 | <b>2</b><br><b>6,025</b><br><b>0,049</b> |
|                                  | Evde Arkadaşlarla     | 6   | 78,17  |                                          |
|                                  | Beraber               | 7   | 120,50 |                                          |
|                                  | Yurt                  |     |        |                                          |

Tablo 5’te öğrencilerin yaşadıkları yere göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testi analizi sonuçları görülmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi evde aile ile kalanların puanları ortalaması (=160,42) en yüksek iken, evde arkadaşlar ile kalanların puanları ortalaması (=78,17) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, farklı yaşanılan yerler arasında ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ((2) =6,025 ve  $p>0,05$ ).

*Tablo 6: Gelir Getiren Bir İşte Çalışmaya İlişkin Mann Whitney-U Testi Analizi Sonuçları*

|                                 | Çalışma    | N   |        | U               | P           |
|---------------------------------|------------|-----|--------|-----------------|-------------|
| İletişim<br>Becerileri<br>Puanı | Çalışan    | 41  | 160,72 | <b>5628,500</b> | <b>,927</b> |
|                                 | Çalışmayan | 277 | 159,32 |                 |             |

Öğrencilerin gelir getiren bir işte çalışıp çalışmadıklarına göre “iletişim beceri düzeyi puanına” etki edebilecek sonuçları görebilmek amacıyla Mann Whitney-U Testi uygulanmıştır. Tablo 6’da görüldüğü üzere çalışan öğrencilerin puan ortalaması (=160,72), çalışmayan öğrencilerin puan ortalaması ise (=159,32) olarak bulunmuştur. Çalışan ve çalışmayan öğrenci grupları arasında “iletişim beceri düzeyi puanı” açısından bir değerlendirilmede anlamlı olarak söyleyebileceğimiz bir sonuç bulunmamıştır. (U=5628,500 ve p>0,05).

*Tablo 7: Uyku Saatlerine Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|                                 | Uyku Saati | N   |        | SD | P<br>(P<0,05) |
|---------------------------------|------------|-----|--------|----|---------------|
| İletişim<br>Becerileri<br>Puanı | 4- 6 saat  | 38  | 147,96 | 3  | 0,253         |
|                                 | 7-8 saat   | 203 | 156,11 |    |               |
|                                 | 9-10 saat  | 72  | 179,10 |    |               |
|                                 | 11 ve üstü | 7   | 164,50 |    |               |

Tablo 7’de öğrencilerin uyuma saatlerine göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testine ait tespit edilen sonuçlar yazılmıştır. Tabloda da görüldüğü gibi 9-10 saat uyuyanların puanları ortalaması (=179,10) en yüksek iken, 4-6 saat uyuyanların puanları ortalaması (=147,96) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, günlük uyuma saatleri ile ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ açısından istatistiksel olarak yorumlayabileceğimiz anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. ((3) =4,083 ve p>0,05).

*Tablo 8: Yaş'a Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|            | Yaşlar     | N   | SD     | P<br>(P<0,05) |
|------------|------------|-----|--------|---------------|
| İletişim   | 18-20      | 196 | 165,71 | 3<br>5,181    |
| Becerileri | 21-22      | 106 | 156,50 |               |
| Puanı      | 23-24      | 5   | 177,50 |               |
|            | 25 ve üstü | 13  | 108,00 |               |

Tablo 8’de öğrencilerin yaşlarına göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testine ait veriler gözükmemektedir. Tabloda da görüldüğü gibi 23-24 yaşındaki öğrencilerin puanları ortalaması (=177,50) en yüksek iken, 25 yaş ve üstü öğrencilerin puanları ortalaması (=108,00) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, öğrencilerin yaşları ile ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ açısından istatistiksel olarak değerlendirilebileceğimiz anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. ((3)=5,181 ve  $p>0,05$ ).

*Tablo 9: Ailenin Yaşadığı Yere Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|            | Yaşanılan Yer | N   | SD     | P<br>(P<0,05) |
|------------|---------------|-----|--------|---------------|
| İletişim   | Köy           | 59  | 164,69 | 3<br>1,202    |
| Becerileri | İlçe          | 109 | 156,90 |               |
| Puanı      | İl            | 46  | 150,66 |               |
|            | Büyükşehir    | 106 | 166,14 |               |

Tablo 9’da öğrencilerin yaşadığı yere göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testi analiz değerlendirme bulgularına ait veriler gösterilmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi Büyükşehirde yaşayan öğrencilerin puanları ortalaması (=166,14) en yüksek iken, ilde yaşayan öğrencilerin puanları ortalaması (=150,66) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, öğrencilerin yaşadığı yer ile ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözükmemektedir. (3)=1,202 ve  $p>0,05$ ).



*Tablo 10: Annenin Eğitim Düzeyine Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|                                 | Program           | N   |        | SD           | P<br>(P<0,05) |
|---------------------------------|-------------------|-----|--------|--------------|---------------|
| İletişim<br>Becerileri<br>Puanı | Okur Yazar Değil  | 16  | 126,50 | <b>6</b>     | ,334          |
|                                 | Sadece Okuryazar  | 7   | 136,00 | <b>6,862</b> |               |
|                                 | <b>İlkokul</b>    | 71  | 161,78 |              |               |
|                                 | Ortaokul          | 165 | 163,91 |              |               |
|                                 | Lise              | 50  | 160,59 |              |               |
|                                 | <b>Üniversite</b> | 9   | 191,83 |              |               |
|                                 | Lisansüstü        | 2   | 48,50  |              |               |

Tablo 10’da öğrencilerin annelerinin öğrenim durumuna göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testi analizi sonuçları görülmektedir. Yukarıda da görüldüğü gibi lisans mezunu olan öğrenci annelerinin öğrenci üzerindeki puan ortalaması (=191,83) en yüksek iken, annesi lisansüstü mezunu olan öğrencilerin puanları ortalaması (=48,50) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, öğrencilerin annelerinin öğrenim durumu ile ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ((6) =6,862 ve p>0,05).

*Tablo 11: Babanın Eğitim Düzeyine Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları*

|                              | Program          | N   |        | SD            | P<br>(P<0,05) |
|------------------------------|------------------|-----|--------|---------------|---------------|
| İletişim Becerileri<br>Puanı | Okur Yazar       | 3   | 35,17  | <b>6</b>      | ,112          |
|                              | Değil            | 4   | 223,75 | <b>10,322</b> |               |
|                              | Sadece Okuryazar | 78  | 165,31 |               |               |
|                              | İlkokul          | 121 | 160,09 |               |               |
|                              | Ortaokul         | 74  | 145,34 |               |               |
|                              | Lise             | 35  | 172,57 |               |               |
|                              | Üniversite       | 2   | 171,26 |               |               |
|                              | Lisansüstü       |     |        |               |               |

Tablo 11’de öğrencilerin babalarının öğrenim durumuna göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testine ait sonuçlar görülmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi babası sadece okur yazar olan öğrencilerin puanları ortalaması (=223,75) en yüksek iken, babası okuryazar olmayan öğrencilerin puanları ortalaması (=35,17) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, öğrencilerin babalarının öğrenim durumu ile ‘iletişim becerileri düzeyi puanını’ dikkate aldığımızda istatistiksel değerlendirmede bir farklılık bulunmamıştır. (6) =10,322 ve p>0,05).

Tablo 12: Arkadaşlarla İlişkiye İlişkin Mann Whitney-U Testi Analizi Sonuçları

|            | İlişki Durumu     | N   | U      | P               |             |
|------------|-------------------|-----|--------|-----------------|-------------|
| İletişim   | Olumlu ve Sakin   | 307 | 159,22 | <b>1604,000</b> | <b>,230</b> |
| Becerileri | Sözel Tartışmalar | 13  | 190,62 |                 |             |
| Puanı      |                   |     |        |                 |             |

Öğrencilerin arkadaşları ile geliştirdikleri ilişki durumuna göre “iletişim beceri düzeyi puanına” ilişkin anlamlı bir farklılık olup olmadığının belirlenmesi için Mann Whitney-U Testi uygulanmıştır. Tablo 12’de görüldüğü üzere olumlu ve sakin bir ilişki sürdürenlerin puan ortalaması (=159,22), sözel tartışmalarda bulunanların puan ortalaması ise (=190,62) olarak bulunmuştur. İlişki durumuna göre öğrenci grupları arasında “iletişim beceri düzeyi puanına” göre istatistiksel olarak değerlendirilebileceğimiz bir farklılık tespit edilememiştir ( $U=1604,000$  ve  $p>0,05$ ).

Tablo 13: Program Seçimine Göre İletişim Becerilerine Yönelik Kruskal-Wallis Testi Analizi Sonuçları

|            | Program Seçimi            | N  | SD     | P            |      |
|------------|---------------------------|----|--------|--------------|------|
|            |                           |    |        | ( $P<0,05$ ) |      |
| İletişim   | Kendi İsteğimle           | 24 | 161,61 | 4            | ,506 |
| Becerileri | Aile Etkisi ile           | 30 | 153,22 | 3,319        |      |
| Puanı      | Arkadaş ve Dış Çevre      | 7  | 212,29 |              |      |
|            | <b>Öğretmen Tavsiyesi</b> | 14 | 172,89 |              |      |
|            | Diğer                     | 55 | 150,42 |              |      |

Tablo 13’te öğrencilerin öğrenim gördükleri programı seçme biçimine göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanına’ ilişkin Kruskal -Wallis testi verileri görülmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi arkadaş ve dış çevre etkisiyle seçim yapan öğrencilerin puanları ortalaması (=212,29) en yüksek iken, diğer sebeplerle programını seçen öğrencilerin puanları ortalaması (=150,42) ise en düşüktür. Bu sonuçlara göre, öğrencilerin öğrenim gördükleri programı seçme biçimine göre ‘iletişim becerileri düzeyi puanı’ açısından baktığımızda istatistiksel olarak yorumlayabileceğimiz bir farklılık bulunmamaktadır ( $(4)=3,319$  ve  $p>0,05$ ).

Tablo 14: Öğrencilerin İletişim Becerilerine Yönelik Puanları

|        | Öğrenci Sayısı (N) | En Düşük Puan | En Yüksek Puan | Aritmetik Ortalama | Standart Sapma (SS) |
|--------|--------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Toplam | 320                | 58.00         | 142.00         | 116,3094           | 9,76212             |

Yapılan araştırmada öğrencilerin iletişim becerilerine yönelik bulguların oluşturduğu Tablo 14 incelendiğinde en düşük puanın 58, en yüksek puanın 142 olduğu ve aritmetik ortalamının (=116,3094) olduğu görülmektedir.

#### 4.TARTIŞMA

Bu çalışmada öğrenim görülen program, sınıf, gelir getiren bir işte çalışma, uyku saatleri, yaş, ikamet edilen yer, öğrenci ebeveynlerinin eğitim seviyesi, arkadaşlarla ilişkiler, program seçme biçimi arasında iletişim beceri düzeyi puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Sadece yaşanılan yer ile iletişim beceri puanı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Öğrencilerin ortalama iletişim beceri puanı (=116,3094) oldukça yüksek bir oran olarak bulgulanmıştır. Elde edilen bulguların ilgili yazın ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Araştırmanın bu bölümünde farklı üniversitelerde sağlıkla ilgili farklı programlarda okuyan öğrencilerin iletişim beceri düzeyleri üzerine yapılan çalışmalara değinilmiştir. İrak, Taşcıoğlu, Dal ve Tunç (2018) tarafından yapılan çalışmada, Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda okuyan öğrencilerin iletişim beceri düzeyleri ile araştırmamızda kullanılan değişkenler arasında istatistiksel olarak olumlu yorumlayabileceğimiz anlamlı bir fark tespit edilememiştir (İrak vd., 2017: 187). Erigüç ve Eriş (2011) yılında Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda öğrencilerin demografik özellikleri ve iletişim becerileri üzerine elde ettikleri sonuç, erkek öğrencilerin, iletişim beceri düzeylerinin kadın öğrencilerle kıyaslandığında daha aşağı bir seviyede iletişim yetkinlikleri olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, program düzeyi ve sınıf düzeyinde bir farklılık bulunmamıştır. 18-20 yaş aralığındaki öğrencilerin davranışsal iletişim beceri düzeyleri diğer yaş gruplarına göre daha olumlu olduğu sonucu çıkmıştır. İlaveten baba ve annenin eğitim düzeyleri araştırmaya katılan öğrencilerin iletişim beceri düzeyleri üzerinde anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır (Erigüç ve Eriş, 2013: 232).

Akyurt (2008), Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencileri üzerine yaptığı araştırmada, öğrenim gören öğrencilerin program ve bölüm bazında değerlendirildiğine, iletişim beceri düzeyleri ile istatistiksel değerlendirmede bir fark olduğu bulunmuş olup alt boyutlar düzeyinde ise, zihinsel ve davranışsal boyutta iletişim becerilerini ölçen soruların genel toplamından kaynaklandığı tespit edilmiştir. (Akyurt, 2009: 15). Bu araştırmada ise Anestezi Programı öğrencilerinin iletişim beceri düzeyleri en yüksek olarak tespit edilmiştir. Optisyenlik Programı öğrencileri iletişim beceri düzeyleri en düşüktür.

Arslan (2019), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda 2018-2019 yılında eğitim gören öğrenciler üzerine yaptığı araştırmada soruları cevaplayan öğrencilerin iletişim becerilerinin mezun oldukları okul türü, cinsiyetleri ve branşlarına göre anlamlı farkların olduğu sonucuna ulaşmıştır (Arslan, 2019: 146).

Korkmaz ve Yalçın (2015), yapmış oldukları çalışmalarında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda 340 öğrencinin vermiş oldukları cevaplar neticesinde, kız öğrencilere göre erkek öğrencilerin duygusal iletişim yetkinliklerinin daha başarılı olduğu tespit edilmiş olup program bazında ise öğrencilerin iletişim becerileri çerçevesinde anlamlı farkların da olduğu görülmüştür. İletişim becerileri ölçeğinin alt boyutları ile diğer değişkenler arasındaki ilişkisinin artı yönde değerlendirilebilecek bir ilişkisi olduğu açıklanmıştır. (Korkmaz ve Yalçın, 2018: 367).

Araştırmamız Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda öğrenim gören öğrenciler baz alınarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma sonuçları çerçevesinde iletişim beceri düzeylerinin artırılması için eğitim programlarının planlanması ve uygulanması, okul müfredatlarında bulunan iletişim ile ilgili ders sayılarının artırılması ve özellikle öğrenci katılımının teşvik edilmesi, doğru ve güvenli bir iletişim koridorunun kurulması için önemlidir. Bu bağlamda tüm programlar düzeyinde iletişim dersleri ana ders şeklinde müfredata konularak herkese verilmesi elzem bir durumdur. Ayrıca konuyla ilgili farklı araştırmaların farklı kesimlerde de yapılarak literatüre katkı sağlayacağı ve toplum nezdinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

#### 4.REFERANSLAR

- Akyurt, Nuran (2009). Sağlıkta İletişim ve Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İletişim Becerileri, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, Cilt:4, Sayı:11, s, 15
- Arslan, Ayşe (2019). Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İletişim Becerileri ve Öz-Yeterlik Algılarının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi, On dokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 38(1), s, 146
- Aşçı, Özlem. Hazar, Güleser ve Yılmaz, Meliha (2015). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin İletişim Becerileri ve İlişkili Değişkenler, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3), 161
- Can, Halil. Kavuncubaşı, Şahin ve Yıldırım, Selami (2016). Kamu ve Özel Kesimde İnsan Kaynakları Yönetimi, Ankara: Siyasal Kitapevi
- Can, H., Asan O. ve Aydın, M.E. (2006). Örgütsel Davranış. İstanbul: Arıkan Basım Yayım Dağıtım Ltd. Şirk.
- Çimen, Mesut ve Deniz, Serkam (2019). Sağlık Kurumları Yönetiminde Örgütsel Davranış Konuları, Ankara, Nobel Yayınevi
- Çankaya, C.Z. (2011). Kişilerarası İletişimde Dinleme Becerisi. Geliştirilmiş 2. Basım. Ankara: Nobel Yayınları.
- Erigüç, Gülsün ve Eriş, Hüseyin (2013). Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İletişim Becerileri: Harran Üniversitesi Örneği, Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, Cilt 12, sayı16, s, 232
- Guney, S. (2007). Yönetim ve Organizasyonun Bazı Temel Kavramları, Yönetim ve Organizasyon. Editor: Salih Güney, Genişletilmiş ve Gözden Geçirilmiş 2. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 25-58.
- Hartley, P. (2010). Kişilerarası İletişim. Ülkü Doğanay ve diğerleri (çev.), 1. Basım, Ankara: İmge Kitabevi.
- İrak, Hakan. Taşçıoğlu, Raci. Dal, Mustafa ve Tunç Yunus (2017). Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İletişim Becerileri: Iğdır Üniversitesi Örneği, Atatürk İletişim Dergisi, Sayı 14 / 2017 Sağlık İletişimi Özel Sayı
- Judith, L. (2001). İletişim Bilimi, (Çev: Cengiz Anık), Ankara: Vadi Yayınları.
- Kaya, Alim (2011). Kişilerarası İlişkiler ve Etkili İletişim, Ankara: Pegem Akademi
- Korkmaz, Zeynep ve Yalçın, Bahar (2018). Sağlık Hizmetlerinde İletişim Becerilerinin Önemi ve Sosyo-Demografik Değişkenler Açısından Analizi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi – Cilt: 16, Sayı: 4, s, 367

Sabuncuoğlu, Zeyyat ve Tüz, Vergiliel Melek (2016). Örgütsel Davranış, Bursa: Alfa Aktüel Yayınları

Tutar, Hasan (2016). Örgütsel Davranış, Ankara: Detay Yayınları

Sığrı, Ünsal ve Gürbüz, Sait (2017). Örgütsel Davranış, İstanbul: Beta Yayınları

Tengilimoğlu, Dilaver. Akpolat, Mahmut ve Işık, Oğuz (2015). Sağlık İşletmeleri Yönetimi, Ankara: Nobel Yayınevi

Yalçın, Yusuf ve Dinçer, Süleymanoğlu, Roza (2020). Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik El Kitabı, İstanbul: Hiper Yayınevi

# **Bölüm 2**

## **MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ VE DAVRANIŞ TESTLERİ**

*İlay Buran KAVURAN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr., Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Elazığ/  
Türkiye, e-mail: ilayburan@hotmail.com/iburan@firat.edu.tr, ORCID ID:  
0000-0002-2890-3952

## 1. Giriş

Majör depresif bozukluk (MDB), yaygınlığı tüm dünyada hızla artan, biyolojik, çevresel ve genetik gibi farklı faktörlerin sebep olabildiği, beyin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları ile ilişkilendirilen oldukça karmaşık bir duygudurum bozukluğudur (Çelik & Hocaoğlu, 2016). Majör depresif bozukluk tanısı, DSM-V kriterlerine göre, üzüntülü duygu durumu başta olmak üzere, kognitif semptomlar (suçluluk, aşırı düşünme, intihar eğilimi), duygusal semptomlar (anhedoni), homeostatik veya nörovejetatif semptomlar (uyku, iştah, kilo ve enerjide anormallikler) ve psikomotor ajitasyon veya retardasyon gibi çok çeşitli semptomlar dizisine dayalı olarak konulmaktadır (Koç & Şahin, 2018; Black & Grand, 2014). Günümüzde depresyon tedavisine yönelik çeşitli türlerde antidepresan ilaçlar geliştirilmiştir ancak yapılan çalışmalarda hastalarının yaklaşık %50'sinin tedaviye cevap verdiği, %10-15 oranında hastanın ise tedaviye hiç yanıt vermediği ve hastalığın yüksek oranlarda tekrarladığı belirlenmiştir (Akkaya vd., 2014; Karamustafalıoğlu & Yavuz, 2011). Etkili bir şekilde tedavi edilemeyen depresyon hastalarının % 15'inin intihar ederek öldüğü bilinmektedir (Gonda vd., 2007). Son yıllarda MDB'nin patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili bilgi birikimi oldukça artmış olsa da, hastalığın tedavisinde hala yeterli düzeyde yanıt alınamaması bu alanda daha ileri preklinik çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Depresyonun insanlarda deneysel olarak oluşturulmasının ve ilaçların değerlendirilmesiyle ilgili yöntemlerin etik açıdan uygun olmaması nedeniyle bu araştırmaların önemli bir kısmı insanlar üzerinde yapılamamaktadır (Atamer-Şimşek, 1993). Bu nedenle MDB hayvan modelleri, depresyonla ilişkili biyolojik mekanizmaların ve davranış değişikliklerinin birlikte değerlendirilebileceği tek araştırma aracıdır (Planchez vd., 2019; Başar & Ertuğrul, 2005). Her ne kadar MDB'nin birçok temel semptomu hayvan modellerinde gözlenebilse de değersizlik, suçluluk duygusu veya intihar düşüncesi/girişimi gibi insana özgü bazı semptomlar kemirgenlerde gözlenememektedir (Planchez et al., 2019). Günümüzde kullanılmakta olan modeller, depresyonun sadece belirli özelliklerinin hayvanlarda taklit edilebilmesine olanak tanımaktadır (Uzbay, 2004).

Kemirgenlerde yapılan MDB çalışmaları çevresel, genetik, farmakolojik ve cerrahi şekillerde oluşturulabilen farklı modeller kullanılarak yürütülebilmektedir (Becker vd., 2021, Abelaira vd., 2013). Ayrıca MDB modeli oluşturulan hayvanlarda araştırılmak istenen ilaçların etkinliği ya da deneyden önce ve sonra oluşabilecek anksiyete, anhedoni, uyku ve iştah değişiklikleri gibi MDB semptomları çeşitli davranış testleri ile değerlendirilebilmektedir (Aykaç vd., 2015). Ancak deney hayvanları üzerinde yapılan depresyon çalışmalarında çoğunlukla “model” ve “test” kavramları arasındaki ayrım net değildir. Örneğin; zorunlu yüzme (ZYT) ve kuyruk-



tan asma (KAT) gibi testler, MDB hayvan modeli oluşturmak için kullanılsa da genellikle çeşitli etkenlerin davranışlar üzerinden test edilmesi için uygulanmaktadırlar (Koç & Şahin, 2018). Model kavramı, belirli bir derecede tahmini geçerliliği sağlayan, insandaki patolojik durumları yineleyen insan dışı bir organizma veya bir organizmadaki belirli bir durum olarak tanımlanmaktadır. Test ise, genetik, farmakolojik veya çevresel manipülasyonların etkilerini değerlendirmek için tasarlanan davranışsal veya fizyolojik ölçümleri sağlamaktadır. Yapılacak araştırmalarda, incelenecek temel hedefler belirlenerek, bu hedefe uygun spesifik model ve davranış testlerinin seçilmesi güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır (Koç & Şahin, 2018).

## **2. Hayvan Modelleri**

### **2.1. Çevresel Manipülasyon Modelleri**

#### **2.1.1. Kronik Öngörülemez Hafif Stres**

Kronik öngörülemez hafif stres (KÖHS) (chronic unpredictable mild stress) modeli 1981 yılında Katz tarafından geliştirilmiş ve daha sonra Willner tarafından yeniden tasarlanmıştır (Katz vd., 1981, Willner, 1987). Bu model kemirgenlerde, hem insanlarda görülen MDB'nin ana semptomlarından olan umutsuzluk, anhedoni, psikomotor bozukluklar, anksiyete, uyku ve yeme bozuklukları, sosyal geri çekilme ile hem de nörobiyolojik değişiklikler ile paralel değişimler göstermektedir (Willner 2005; Willner, 2017; Yan vd., 2010). Bu nedenle kemirgenler üzerinde yapılan MDB çalışmalarında sıklıkla kullanılan modellerden biridir. Kronik öngörülemez hafif stres oluşturmak amacı ile deney hayvanları, genellikle 5-9 hafta süre ile rastgele olarak günlük bir kaç stres faktörüne maruz bırakılırlar (Willner 1987). Referans protokollerde genellikle susuz bırakma, boş suluk verme, aç bırakma, gece aydınlıkta bırakma, gündüz karanlıkta bırakma, 45° eğik kafes, sosyal izolasyon, nemli talaş, kuyruktan asma, yabancı cisim, beyaz ses, parlak ışık gibi çeşitli stres faktörleri uygulanmaktadır (Hu vd., 2017). Deney hayvanlarının uygulanan stres faktörüne alışmaması ve öngörememesi için aynı stres faktörü iki gün üst üste uygulanmamaktadır (Başar & Ertuğrul, 2005). Yapılan çalışmalarda genellikle deney hayvanlarının KÖHS öncesi sağlıklı bir duygu durumunda olup olmadığı ve modelin doğru bir şekilde oluşup oluşmadığı sükröz tercih testi (STT) yapılarak değerlendirilmektedir (Willner 1987). KÖHS uygulamasının sonunda deney hayvanları çeşitli davranış testlerine tabi tutularak depresif davranışlar ve kullanılan ilaçların bu davranışlara etkisi değerlendirilebilmektedir.

#### **2.1.2. Kronik Kısıtlama Stresi**

Kronik kısıtlama stresi (chronic restraint stress) uygulanan deney hayvanlarının davranış testlerinde sosyal etkileşimde azalma, anhedoni, ank-

siyete gibi MDB benzeri fenotip sergiledikleri ayrıca serum kortikosteron seviyelerinin arttığı ve hipokampal hücrelerinde hasar olduğu bildirilmektedir (Becker vd., 2021; Wang vd., 2017). Kronik kısıtlama stresi için, hayvanlar 14 ila 21 gün boyunca, deneğin nefes almasını sağlayacak delikler bulunan ve vücudunun tüm hareketini kısıtlayan plastik şeffaf bir tüp şeklindeki özel bir aparat kullanılarak günde minimum 2 saat fiziksel olarak kısıtlanmaktadır. Bu stres modeli, insanların her gün yaşadığı sürekli, öngörülebilir stresleri taklit etmektedir (Becker vd., 2021).

### 2.1.3. Öğrenilmiş Çaresizlik

İlk olarak Seligman ve ekibi (1975) tarafından köpeklerde geliştirilen bu model, pek çok hayvan türünde de denenmiştir. Elektrik şoku gibi kontrol edilemeyen ve kaçınılmaz bir strese maruz kalan hayvanlar, kaçabileceği bir ortam oluşturma dahi maruz kaldığı etkenden kaçamayacağı düşüncesi ile “öğrenilmiş çaresizlik” durumu geliştirmektedirler (Seligman vd., 1975). Öğrenilmiş çaresizlikle ilgili protokoller genellikle iki bölmeli düzeneğin bir bölmesinde hafif elektrik şoku uygulanırken, diğer bölmede şok uygulanmaması veya tek bir bölmede deneğin müdahalesiyle şoku sona erdirecek bir pedal yerleştirilmesi şeklinde kurgulanabilmektedir. Şok öncesinde tekrarlı olarak ışık ya da ses uyarısının verilmesi ile hayvanlar şoka engel olmayı öğrenebilmektedirler. Kontrol edemedikleri strese maruz kalan hayvanlar, MDB semptomlarına benzer şekilde REM uyku değişiklikleri, kilo kaybı, azalmış cinsel davranış, kortikosteron artışı gibi belirtiler göstermektedirler Antidepresan tedavi uygulanması, kaçma davranışında meydana gelen gecikmeyi azaltsa da geçerliliği yüksek bir model değildir (Nestler vd., 2002; Başar & Ertuğrul, 2005).

### 2.1.4. Predatöre Maruziyet

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan MDB çalışmalarında deneklerin kedi gibi bir predatöre maruz bırakılması en sık kullanılan stres etmenlerinden biridir. Çalışmalarda, deney hayvanlarının kedi gibi bir predatörün idrarı, dışkısı, tüyü veya doğrudan kendisine maruz kalmasının depresyon benzeri davranışların ve nöroendokrinale değişimlerin oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (Wu vd., 2019). Test aşamasında deneğin zarar görmeyeceği şekilde demir parmaklıklar ile ayrılmış aparatın bir tarafına predatör diğer tarafına ise deney hayvanı koyulmaktadır. Deney hayvanının predatörün bulunduğu yerdeki demir parmaklıklara temas sayısı, koklama, saklanma, donma gibi davranışları değerlendirilmektedir (Koç & Görmüş, 2018).

### 2.1.5. Erken Yaşam Stresi

Yaşamın erken dönemlerinde strese maruz kalmanın, beyin gelişimini olumsuz etkilediği, özellikle de anksiyete ve depresyona yatkınlığı arttırdığı rapor edilmiştir. Anne ve yavru arasındaki bağlanmayı içeren erken sos-

yal etkileşimlerin, sosyal davranış ve normal fizyolojik gelişim için kritik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, çevresel strese erken maruz kalmanın yaşamın sonraki dönemlerinde fizyolojik ve davranışsal işlevler üzerindeki etkilerini incelemek için, maternal separasyon (MS) yaygın şekilde kullanılmaktadır (Dallé & Mabandla, 2018). Deney hayvanlarının özellikle yaşamın erken dönemde annesinden ayrı tutulması MDB benzeri nöroendokrin ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır ve bu değişiklikler erişkinliğe kadar devam etmektedir (Mumtaz vd., 2018). Yapılan çalışmalarda MS'nin, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenin hiperaktivitesine ayrıca uzun süreli MS'nin beyinde serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik ve endokannoboid sistemler ile BDNF miktarlarında kalıcı değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir (Ekici & Balkaya, 2016). Bu model, annesinden ayrılan yaklaşık 10 günlük yavru sıçanların çıkardığı ve insanların duyamadığı ultrasonik vokalizasyonların sıklık ve şiddeti kaydedilerek değerlendirilebilmektedir (Küçük & Gölgeci, 2005).

### 2.1.6. Ultrasonik Işınlama

Morozova ve ekibi tarafından 2013 yılında geliştirilmiş yeni bir yöntemdir. Bu yöntemde göre, sıçan veya fareler 20-45 kHz frekansa sahip ultrasonik ışınlamaya (Ultrasonic Irradiation) 3 hafta süre ile maruz bırakıldığında davranışsal ve moleküler olarak MDB benzeri davranışlar sergilemektedirler. Ultrasonik ışınlamaya maruz kalan sıçanların ve farelerin ZYT'de hareketsizlik süresinde artış, sükröz tercihinde, lokomotor aktivite ve sosyal keşif isteğinde azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca ultrasonik ışınlamanın etkilerinin, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin ile ortadan kaldırılabildiği belirlenmiştir (Morozova vd., 2016; Zorkina vd., 2019).

### 2.2. Genetik Modeller ve Soy Farklılıkları

Genetik biliminin gelişmesiyle, çeşitli hastalıklarda rol oynayan genlerin tespiti ve farelerin insanlarla %90 oranında gen homolojisine sahip olduğunun keşfi ile hastalıklarla ilişkili genler hedef alınarak hayvan modelleri oluşturulmaya başlanmıştır. Depresyon gibi bir bozukluğa neden olduğundan şüphelenilen bir genin işlevini belirlemek için yaygın olarak ilgili gen, organizmadan homolog rekombinasyonla silinmektedir (nakavt/null) (Becker vd., 2021). Depresyonda serotonin (5-HT) seviyelerinin azalmasının patofizyolojik rolünün olması ve 5-HT ajanlarının depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle çoğu genetik depresyon modeli serotonerjik sistemi manipüle etmeye dayanmaktadır. Triptofan hidroksilaz 1/2 (Tph1/Tph2) nakavt farelerin beyinlerinde 5-HT seviyelerinin azaldığı ve KAT'da hareketsizlik sürelerinin arttığı bildirilmiştir. Veziküler monoamin taşıyıcı 2'nin (Vmat2) heterozigot nakavtının beyin

5-HT, dopamin ve norepinefrin seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Fon vd., 1997). Ayrıca, Vmat2 +/- farelerin, ZYT ve KAT'da hareketsizlik süresinde artış olduğu, STT'de anhedonik tepkiler gösterdiği ve öğrenilmiş çaresizlik paradigmasında daha yüksek duyarlılık ile karakterize bir fenotip sergilediği bildirilmektedir (Wang vd., 2017). Benzer şekilde, depresyon patofizyolojisinde rolü olduğu bilinen, çeşitli nörotransmitter reseptörlerini ve taşıyıcılarını, BDNF gibi nörotrofik faktörleri, HPA eksen aktivitesini veya monoamin teorilerini hedef alan genetik modeller oluşturulabilmektedir (Özkartal, 2017).

Soy farklılıkları gibi genetik faktörlerin, KÖHS gibi depresyon modellerinde kemirgenlerin davranışsal performansını etkileyebileceği belirtilmektedir. KÖHS uygulanan outbred soy C57BL/6 farelerde, ICR inbred soy farelere göre davranış testlerinde depresyon benzeri davranışların daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (Jung vd., 2014). Benzer şekilde inbred Fischer (F344) sıçanların, inbred Lewis ve outbred Sprague–Dawley (SD) sıçanlara göre KÖHS'e karşı daha hassas olduğu belirtilmektedir (Wu & Wang, 2010). Genel olarak SD sıçanlar genetik manipülasyon (knock-in / knock-out), kronik kısıtlama stresi, kronik öngörülemez hafif stres gibi davranış testleri için seçilse de, genetik olarak depresif fenotipe daha yatkın olan Holtzman albino muadillerine kıyasla, öğrenilmiş çaresizliğe karşı daha büyük bir direnç oranına sahip oldukları için bu tür paradigmlar için tercih edilmemektedir. Benzer şekilde, Wistar sıçanlarının da stres kaynaklı davranışsal depresyona karşı dirençli olduğu bilinmektedir (Wang vd., 2017).

Flinders-hassas seri (Flinders Sensitive Line (FSL)) sıçanlar, aşırı aktif kolinerjik sistemin depresyona neden olduğu bilgisi doğrultusunda, depresyon çalışmalarında kullanılmaktadırlar (Overstreet, 1993). FSL sıçanlarının çeşitli davranış testlerinde depresyon benzeri davranışlar gösterdiği ayrıca serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerinde değişimlerin olduğu gösterilmiştir (Wang vd., 2017). Benzer şekilde, trombositlerinde anormal derecede serotonin depolanan Fawn-Hooded sıçanların, ZYT'de yüksek seviyede hareketsizlik davranışı gösterdiği bilinmektedir (Becker vd., 2021; Rezvani vd., 2002). Son yıllarda Wistar Kyoto (WKY) sıçanlarının da strese karşı aşırı hassas olup çeşitli davranış testlerinde depresyon benzeri davranışlar sergilediği bildirilmiştir (Solberg vd., 2001). WKY sıçanlarının, psikomotor gerilik, öğrenilmiş çaresizlik, sosyal geri çekilme ve fizyolojik işlev bozukluğu gibi klinik MDB semptomlarıyla benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir. Bu sıçanların, tedaviye dirençli depresyon için kişiselleştirilmiş antidepresan tedavilerin geliştirilmesinde faydalı bir model olabileceği düşünülmektedir (Wang vd., 2017).

## 2.3. Farmakolojik Modeller

### 2.3.1. Psikostimülan Yoksunluğu

Memelilerde kullanılan çoğu ilaç ve uyuşturucu maddenin, çeşitli davranışsal ve nörokimyasal etkilere neden olduğu bilinmektedir. Psikostimülanlar olarak bilinen uyuşturucu sınıfı, davranışsal ve bilişsel aktivitenin artmasına neden olan çok çeşitli psikoaktif bileşikleri içermektedir. Bununla birlikte, bu tür ilaçların çoğunda ortak olan bir özellik, ilaç uygulamasının sona ermesinden kaynaklanan yoksunluk sendromu olgusudur. Çoğu ülkede yasal olarak mevcut olan sık kullanılan psikostimülanlar arasında kafein ve nikotin bulunurken, yasadışı psikostimülanlar arasında ise kokain, amfetamin gibi maddeler bulunmaktadır. Psikostimülan yoksunluğu durumunda kemirgenlerde, MDB semptomlarına benzer şekilde lokomotor aktivitede azalma, uyku ve yeme düzensizlikleri ayrıca nörotransmitter ağ ve HPA ekseninde bozulmalar gözlenmektedir (Barr vd., 2002; Günay & Tütüncü, 2012).

### 2.3.2. Rezerpin Uygulaması

Depresyon, monoamin metabolitlerinin eksikliği, artan inflamatuvar faktör konsantrasyonu ve azalmış BDNF seviyesi gibi çeşitli biyokimyasal değişikliklerle ilişkilidir. Bu nedenle, belirli moleküllerin konsantrasyonunu değiştirerek MDB hayvan modelleri oluşturmak mümkündür. Rezerpin gibi antihipertansif ilaçların, monoaminlerin presinaptik depolarını boşalttığı bilinmektedir. Bir vezikül geri alım inhibitörü olan rezerpin, presinaptik membranın geri alım sürecini durdurabilmektedir (Hao vd., 2019). Yapılan çalışmalarda rezerpin uygulanan farelerin beyinlerinde 5-HT ve dopamin seviyelerinin azaldığı ayrıca lokomotor aktivitenin azalması gibi depresyon benzeri davranışlar gösterdiği bildirilmiştir (Ikram & Haleem, 2017). Antidepresan tedavisi ile rezerpinin etkileri tersine çevrilebilmektedir. Bu model, kısa vadede oluşturulabilmesi ve yüksek tahmin geçerliliği nedeniyle ilaçların antidepresan etkinliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Günay & Tütüncü, 2012). Ancak, katekolaminlerin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin gibi) ve serotoninin (5-HT) tükenmesi hayvanlarda pitoz, hipotermi ve motor inhibisyon dahil morfolojik değişikliklere yol açabilmektedir (Hao vd., 2019). Bu nedenle rezerpin uygulaması, Parkinson diskinezisine benzer motor bozukluklara, artmış nosiseptif duyarlılığa ve hipotermiye neden olabildiği için bazı çalışmalar için tercih edilmemektedir (Becker vd., 2021).

### 2.3.3. Kortikosteron Uygulaması

Yüksek düzeylerde uygulanan glukokortikoidin, kronik strese benzer etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Kronik kortikosteron uygulamasının, kemirgenlerde, ZYT'de hareketsizlik davranışında artış, tımarlanma-

da azalma, Morisin su tankında ve T labirentinde hafızada bozulma, açık alan ve aydınlık/karanlık testinde anksiyete ve STT’de anhedoni benzeri davranışlar görülmesi gibi çeşitli davranışsal anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, uzun süreli uygulanan kortikosteroidin, hipokampal hacmin azalması ve amigdala hacminin artması gibi kemirgenlerin beyinlerinde yapısal değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Fluoksetinin, bu kortikosteron kaynaklı depresyon benzeri fenotipi tersine **çevirdiği gösterilmiştir** (Becker vd., 2021).

### 2.3.4. Sitokin Etkisi

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlar, norepinefrin, serotonin ve dopaminin sinaptik seviyelerini arttırdığı ve bu bileşiklerin ayrıca pro-inflamatuar sitokin üretimini (interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) bastırdığı ve anti-inflamatuar sitokin salınımını (örneğin IL-10) uyarabildiği bilinmektedir. Bu veriler, nöroimmün ve nöroendokrin sistem bozukluklarının, MDB etiolojisinde muhtemelen önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Garza, 2005). Ayrıca immun sistem bozukluğu görülen hastaların depresyona daha yatkın olması, interferon gibi sitokinlerle tedavi edilen hastalarda depresif semptomlar gelişmesi ve bu hastaların antidepresan tedavilerine cevap vermesi, MDB ve sitokin ilişkisine odaklanılmasına neden olmuştur (Günay & Tütüncü, 2012).

Lipopolisakkaritin (bakteriyel endotoksin) genellikle 0,5 ila 0,83 mg/kg arasında enjeksiyonu kemirgenlerde inflamasyon aracılı MDB modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Lipopolisakkarit enjeksiyonunun, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinlerin beyinde ifadelerini artırarak depresyona neden olduğu ve antidepresan tedavisi ile durumun tersine çevrildiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, sitokin artışı görülen deneklerde, sükröz tercihinin azaldığı, ZYT’de hareketsizliğin arttığı, uyku ve yeme düzensizliklerinin geliştiği, lokomotor aktivitede, sosyal etkileşimde ve cinsel davranışta azalma olduğu, ayrıca monoamin seviyelerinin değiştiği, prefrontal korteks ve hipokampusta BDNF seviyelerinin azaldığı ve kortikostreon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Garza, 2005).

## 2.4. Cerrahi Modeller

### 2.4.1. Olfakter Bulbektomi

Koku alma kemirgenler için temel duyu modalitesidir (Başar & Ertağrul, 2005). Kemirgenlerdeki koku alma sistemi, amigdala ve hipokampusun davranışın duygusal ve bilişsel bileşenlerine katkıda bulunduğu limbik bölgenin bir parçasını oluşturmaktadır (Song & Leonard, 2005). Kemirgenlerin olfakter bulbuslarının bilateral alınması, hayvanlarda koku duyusunun kaybının neden olduğu duygusal yoksunluğa bağlı olarak majör depresyona benzer davranışsal, nörokimyasal, nöroendokrin ve nöroim-

mun değişikliklere sebep olmaktadır. Erkeklerde koku ampullerinin yok edilmesi, artan açık alan aktivite seviyeleri, düşük kilo alımı ve düşük performans dahil olmak üzere çok çeşitli değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ön beyin ve limbik bölgelerde 5-HT ve noradrenalin (NA) seviyelerinde azalma, ön beyin ve limbik bölgelerde 5-HT ve NA reseptör bağlanması ve kortikosteron seviyelerinde artma olduğu bildirilmiştir. Bunların yanında Olfaktör bulbektominin MDB'li bireylere benzer immünojenik işlevlerde değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir (Stock & Wilson, 2000). Bu etkilerin, trisiklik antidepresanların kullanımı ile tersine çevrildiği bildirilmektedir (Günay & Tütüncü, 2012; Leonard & Tuite, 1981).

### 3. Davranış Testleri

#### 3.1. Sükroz Tercih Testi

Kemirgenler doğuştan tatlı yiyeceklere veya solüsyonlara ilgi duymaktadırlar. Bu bilgi doğrultusunda geliştirilen STT (sucrose preference test), MDB'nin temel semptomlarından biri olan anhedoninin tespiti için kullanılan, ödül temelli bir testtir. Özellikle KÖHS ile oluşturulan depresyon modelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Test temel olarak deney hayvanının içme suyu veya şeker (sükroz) içeren çözeltiyi tercih etmesi temeline dayanmaktadır (Serchov vd., 2016). Sükroza olan ilginin % 65'den daha az olması, anhedoni göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hesaplamalar ( $\% \text{ sükroz tercihi} = (\text{sükroz tüketimi} / (\text{Su} + \text{Sükroz tüketimi}) \times 100)$ ) formülüne göre yapılmaktadır (Strekalova vd., 2004).

#### 3.2. Zorunlu Yüzme Testi

Zorunlu yüzme testi (forced swimming test), kemirgenlerle yapılan MDB çalışmalarında en çok kullanılan, güvenilirliği yüksek bir hayvan modelidir (Abdelhamid vd., 2014; Costa vd., 2013). Zorunlu yüzme testi ilk olarak Porsolt ve arkadaşları tarafından 1977'de uygulanmıştır (Porsolt vd., 1977). Bu test, kaçamayacağı bir strese maruz bırakılan hayvanın kaçma çabasının sona ererek öğrenilmiş çaresizliğe benzer bir davranış göstermesi temeline dayanmaktadır. Test için, fare ve sıçanlara göre farklı ebatlarda hazırlanabilen, silindirik şeklindeki pleksiglas konteynerlar kullanılmaktadır. Deney hayvanları alıştırmaya için ilk gün 15 dakika yüzdürülür. 24 saat sonra denekler 6 dakika zorunlu yüzmeye bırakılarak video kaydı alınır. Tarafsız bir gözlemci tarafından veya çeşitli yazılımlar kullanılarak hayvanın yüzme, tırmanma ve hareketsizlik süreleri hesaplanır. Hareketsizlik, davranışsal umutsuzluk olarak yorumlanmaktadır (Başar & Ertuğrul, 2005). Çeşitli çalışmalarda antidepresan ilaç verilen deneklerin hareketsizlik davranışında azalma, tırmanma ve yüzme davranışlarında ise artış olduğu gözlemlenmiştir (Costa vd., 2013).



### 3.3. Kuyruktan Asma Testi

Kuyruktan asma testi (tail suspension test), Steru ve arkadaşları (1985) tarafından geliştirilmiştir (Steru vd., 1985). Hayvanların sestene ve görsellikten yalıtılmış bir kabin içinde kuyruklarından havada asılı tutulup hareketsiz kalma süresinin ölçüldüğü bu test, davranışsal umutsuzluk üzerine kurulması bakımından ZYT'ye benzemektedir. Hem sıçanlarda hem de farelerde uygulanabilmekle birlikte daha çok farelerde kullanılması tavsiye edilmektedir (Başar & Ertuğrul, 2005;). Fareler sestene ve görsellikten yalıtılmış kabin içinde yaklaşık 70 cm yükseklikten kuyruklarının 1 cm ucundan yapışkan bir bantla 6 dk asılarak video kaydı yapılır. Total hareketsizlik süresi skorlanır (Chahardehi vd., 2014). Bu test, ZYT'ye göre, hipotermi riskinin olmaması ve hayvanın enerjisini değerlendirme imkanının olması bakımından daha avantajlıdır (Belovicova vd., 2017).

### 3.4. Açık Alan Testi

Açık alan testi (AAT) (open field test), deney hayvanının duyu durumuna göre sergilediği farklı davranışların değerlendirilebildiği basit ve güvenilir bir düzenektir (Küçük & Gölgeli, 2005). Hall tarafından 1934 yılında daire şeklinde geliştirilen düzenek daha sonra Soubrie tarafından 1971 yılında, kare şeklinde yeniden tasarlanmıştır (Hall, 1934; Soubrie, 1971). Hayvanın alıştığı ortamından alınıp, tek başına bilmediği bir ortama bırakılması ve doğuştan gelen açık alan korkusu anksiyete davranışının gelişmesine neden olmaktadır. Kurulan düzenekte hayvanın düzeneğin kenarında ve merkezinde geçirdiği süre, geçtiği kare sayısı, defekasyon sayısı, iki arka ayağı üzerine kalkarak etrafı inceleme hareketi (şahlanma; rearing) değerlendirilmektedir. Kenarda geçirilen sürenin, hareketsizliğin ve defekasyonun artması, şahlanma sayısının azalması insanlarda görülen MDB semptomlarından biri olan anksiyetenin göstergesi olarak sayılmaktadır (Erdoğan vd., 2007).

### 3.5. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Pellow ve arkadaşları (1985) tarafından, Montgomery (1955) ve Handley'in (1984) çalışmalarından geliştirilen yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) (elevated plus maze test), duygusal aktiviteyi test ederek ilaçların davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için kullanılmaktadır (Montgomery, 1955; Handley & Mithani, 1984; Pellow vd., 1985). Fare ve sıçanlar için farklı ebatlarda hazırlanabilen, yerden belirli bir yükseklikte iki açık ve iki kapalı kolu olan artı şeklinde bir deney düzeneğidir. (Küçük vd., 2005; Pellow vd., 1985). Deney hayvanının kapalı kol üzerinde geçirdiği zamanın ve hareketsizlik süresinin artması, açık kola giriş sayısının, arka ekstremite üzerine kalkıp havayı koklama sayısının ve merkezi alanda gezinme süresinin azalması, insanlarda MDB semptomlarından olan anksiyetenin göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Erdoğan vd., 2007).



### 3.6. Aydınlik-Karanlık Kutu Testi

Kemirgenlerin kafesinden alınarak ışıklandırılmış, farklı bir çevreye bırakılmasının anksiyeteye neden olduğu bilinmektedir. Bu bilgi doğrultusunda, 1980 yılında Crawley ve Goodwin tarafından tanımlanan Aydınlik-Karanlık Kutu Testi, sıçan ve farelerde, MDB semptomlarından olan anksiyetenin davranışsal olarak değerlendirilmesinde diğer testlerle birlikte sıklıkla kullanılmaktadır (Crawley & Goodwin, 1980). Test aparatı, iki eşit büyüklükte aydınlık ve karanlık bölmelerde oluşan dikdörtgen kapalı bir kutudur. Testte deney hayvanı kutunun aydınlık bölümüne bırakılarak, aydınlık/ karanlık bölmeye toplam geçiş sayısı, aydınlık/ karanlık bölmeye ilk giriş süresi, katettiği mesafe ve her bir bölmede geçirdiği süre parametreleri özel yazılım programları ile veya tarafsız gözlemciler tarafından skorlanarak kaydedilir. Karanlık bölmenin tercih edilmesi ve aydınlık bölmede şahlanma gibi keşif davranışlarının az olması anksiyete belirtisi olarak kabul edilmektedir. Tedavi olarak kullanılan anksiyolitik ajanlar aydınlık alanda geçen süreyi arttırmakta anksiyojenik ajanlar ise azaltmaktadır ((Koç & Görmüş, 2018; Çalışkan vd., 2017).

### 3.7. Ultrasonik Vokalizasyon Testi

Kemirgenler, farklı duygudurumlarında (korku, ağrı, stres, keyif vb.) türe özgü bazı sesler çıkartırlar. Bu sesler, depresyon çalışmalarında deney hayvanlarının davranışlarını değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Çıplak kulakla duyulamayan ultrasonik sesler, laboratuvarlarda USV detektör sistemleri kullanılarak analiz edilebilmektedir. Yetişkin sıçanlar “22-kHz ve 50-kHz olmak üzere iki tip ultrasonik vokalizasyon çıkartmaktadırlar. Sıçanlar 22-kHz vokalizasyonları olumsuz durumlarda (stres, korku, vb.) çıkartırlarken, 50-kHz vokalizasyonları ise olumlu davranışsal durumlar sırasında (cinsel davranış, oyun vb.) çıkartmaktadırlar (Portfors, 2007).

### 3.8. Sosyal Etkileşim Testi

Depresyon çalışmalarında deney hayvanlarını sosyal etkileşimlerinin insana benzer şekilde depresyona bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Ji vd., 2019). Bu bağlamda geliştirilen sosyal etkileşim testinde (social interaction test) birbirine yabancı sıçan çifti, zıt köşede olacak şekilde kafese yerleştirilerek 10 dk. süreyle sosyal etkileşim (yaklaşma, koklama, yanına uzanma, birbiri üzerine tırmanma vb.) süreleri ve lokomotor aktiviteleri ölçülmektedir. Test sonunda, deneklerin toplam etkileşim sayısı, aktif temasların toplam süresi ve toplam katettiği mesafe parametreleri kaydedilerek değerlendirilmektedir. Locomotor aktivitenin değişmediği ve sosyal etkileşim süresinin arttığı durumlar anksiyetede azalma olarak yorumlanmaktadır (Koç & Görmüş, 2018). Dişi sıçanların ortama uyum sağlamada zorlanması nedeniyle sosyal etkileşim testinin erkek sıçanlar

için daha uygun bir test olduğu belirtilmektedir. Ayrıca farelerin sıçanlara göre daha agresif olması nedeniyle bu testin sıçanlarla yapılan depresyon çalışmalarında uygulanmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir (Küçük & Gölge, 2005).

## Kaynaklar

- Abelaira, H. M., Réus, G. Z., & Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, 112-120.
- Abdelhamid, R. E., Kovács, K. J., Nunez, M. G., & Larson, A. A. (2014). Depressive behavior in the forced swim test can be induced by TRPV1 receptor activity and is dependent on NMDA receptors. *Pharmacological Research*, 79, 21-27.: 21-7.
- Akkaya, C., Saygın Eker, S., Sarandöl, A., Cangür, Ş., & Kırlı, S. (2014). Majör Depresif Bozuklukta Düzelmenin Öngörücüleri. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 52(2), 122-129.
- Aykaç, A., Süer, K., & Taşkiran, C. (2015). Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. *Marmara Medical Journal*, 28(1), 1-7.
- Barr, A. M., Markou, A., & Phillips, A. G. (2002). A ‘crash’ course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends in pharmacological sciences*, 23(10), 475-482.
- Başar, K., & Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 8(3), 123-134.
- Becker, M., Pinhasov, A., & Ornoy, A. (2021). Animal models of depression: what can they teach us about the human disease?. *Diagnostics*, 11(1), 123.
- Belovicova, K., Bogi, E., Csatlosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 10(1), 40-43.
- Black, D. W., & Grant, J. E. (2014). DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Pub.
- Chahardehi, A. M., Ibrahim, D., Abolhassani, F., & Sulaiman, S. F. (2014). Antidepressant-like Effects of *Elatostema umbellatum* and *Urtica dioica* in Mice Using Forced Swim Test and Tail Suspension Test. *Annual Research & Review in Biology*, 2396-2405.
- Costa, A. P. R., Vieira, C., Bohner, L. O., Silva, C. F., da Silva Santos, E. C., De Lima, T. C. M., & Lino-de-Oliveira, C. (2013). A proposal for refining the forced swim test in Swiss mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 150-155. 2013; 45: 150-5.
- Crawley, J., & Goodwin, F. K. (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13(2), 167-170.
- Çalışkan, H., Cihan, K. H., Osmanov, Z., Kılınç, S., Öztürk, M. C., Kılıçdağı, M., Zaloğlu, N. (2017). Aydınlık Karanlık Kutusu Testi’nin Biyolojik ve Biyo-

lojik Olmayan Faktörler Açısından İncelenmesi. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 16(2), 33-42.

Çelik, F. H., & Hocoğlu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66.

Dallé, E., & Mabandla, M. V. (2018). Early life stress, depression and Parkinson's disease: a new approach. *Molecular brain*, 11(1), 1-13.

De La Garza II, R. (2005). Endotoxin-or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 761-770.

Ekici, M., & Balkaya, M. Erken Yaşam Stresi ve Etkileri: Maternal Separasyon. *Animal Health Production and Hygiene*, 5(2), 454-466.

Erdoğan, F., Küçük, A., Gölgeci, A., Liman, N., & Sağsöz, H. (2007). Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan kindlingin davranış ve emosyonel öğrenme üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Epilepsi*, 13(2-3), 66-72.

Fon, E. A., Pothos, E. N., Sun, B. C., Killeen, N., Sulzer, D., & Edwards, R. H. (1997). Vesicular transport regulates monoamine stor

Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Kaprinis, G., & Rihmer, Z. (2007). Prediction and prevention of suicide in patients with unipolar depression and anxiety. *Annals of general psychiatry*, 6(1), 1-8.

Günay H, Tütüncü R. (2012). Depresyon Hayvan Modelleri, İstanbul: Sage Yayıncılık.

Hall, C. S. (1934). Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative psychology*, 18(3), 385.

Handley, S. L., & Mithani, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 327(1), 1-5.

Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an appropriate animal model of depression. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4827.

Hu, C., Luo, Y., Wang, H., Kuang, S., Liang, G., Yang, Y., ... & Yang, J. (2017). Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PLoS One*, 12(9), e0185129.

Ikram, H., & Haleem, D. J. (2017). Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 30(3).

Ji, M. J., Zhang, X. Y., Chen, Z., Wang, J. J., & Zhu, J. N. (2019). Orexin prevents depressive-like behavior by promoting stress resilience. *Molecular psychiatry*, 24(2), 282-293.

- Jung, Y. H., Hong, S. I., Ma, S. X., Hwang, J. Y., Kim, J. S., Lee, J. H., ... & Jang, C. G. (2014). Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression and anxiety in mice. *Biomolecules & therapeutics*, 22(5), 453.
- Karamustafalıoğlu, O., & Yavuz, B. G. (2011). Major depresif bozukluk tedavisinde yetersiz yanıtın yönetimi ve yeni tedavi seçenekleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21(sup1), 20-25.
- Katz, R. J., Roth, K. A., and Carroll, B. J. (1981a). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 5(2), 247–251.
- Koç, A., & Görmüş, Z. I. S. (2018). Deney hayvanlarında anksiyete çalışmaları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 11(2), 51-57.
- Koç, A., & Şahin, Z. (2018). Deney Hayvanlarında Depresyon Çalışmaları. *İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi*, 3(1), 1-6.
- Küçük, A., & Gölgeci, A. (2005). Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri Ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(3), 209-217.
- Küçük, A., Gölgeci, A., Arslan, M. (2005). Depresyon oluşturulan sıçanlarda yaşın açık alan parametrelerine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 27(3), 110-114.
- Leonard, B. E., & Tuite, M. (1981). Anatomical, physiological, and behavioral aspects of olfactory bulbectomy in the rat. *International review of neurobiology*, 22, 251-286.
- Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory drive. *Journal of comparative and physiological psychology*, 48(4), 254.
- Morozova, A., Zubkov, E., Strekalova, T., Kekelidze, Z., Storozeva, Z., Schroeter, C. A., ... & Chekhonin, V. (2016). Ultrasound of alternating frequencies and variable emotional impact evokes depressive syndrome in mice and rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 68, 52-63.
- Nestler, E. J., Gould, E., & Manji, H. (2002). Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological psychiatry*, 52(6), 503-528.
- Overstreet, D. H. (1993). The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(1), 51-68.
- Özkartal, C. (2017). Sıçanlarda Oluşturulan Depresyon Modelinde Nod Benzeri Reseptör Proteini 3 İnflamazomu Aracılı İnflamatuvar Yolaklar Ve Nitri-derjik Sistem Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 14(3), 149-167.

- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, 126(11), 1383-1408.
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. L. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.
- Portfors, C. V. (2007). Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46(1), 28-34.
- Rezvani, A. H., Parsian, A., & Overstreet, D. H. (2002). The Fawn-Hooded (FH/Wjd) rat: a genetic animal model of comorbid depression and alcoholism. *Psychiatric genetics*, 12(1), 1-16.
- Seligman, M. E., Rosellini, R. A., & Kozak, M. J. (1975). Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility. *Journal of comparative and physiological psychology*, 88(2), 542.
- Serchov, T., van Calker, D., & Biber, K. (2016). Sucrose preference test to measure anhedonic behaviour in mice. *Bio-protocol*, 6(19), e1958-e1958.
- Solberg, L. C., Olson, S. L., Turek, F. W., & Redei, E. (2001). Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(3), 786-794.
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 627-647.
- Soubrie, P. (1971). Open-Field In Rat-Inter Relationships Between Locomotion, Exploration And Emotivity. *Journal de pharmacologie*, 2(4), 457.
- Steru L., Chermat R., Thierry B. et al. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology* 85-, 307-370,
- Stock, H. S., Ford, K., & Wilson, M. A. (2000). Gender and gonadal hormone effects in the olfactory bulbectomy animal model of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 67(1), 183-191.
- Strekalova, T., Spanagel, R., Bartsch, D., Henn, F. A., & Gass, P. (2004). Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 2007-2017.
- Uzbay, İ. T. (2004). Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. *Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi*.
- Wang, Q., Timberlake II, M. A., Prall, K., & Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 99-109.
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural/neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 52(2), 90-110.

- Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of stress*, 6, 78-93.
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. A. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93(3), 358-364.
- Wu, H. H., & Wang, S. (2010). Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression. *Behavioural brain research*, 213(1), 94-102.
- Wu, Y. P., Gao, H. Y., Ouyang, S. H., Kurihara, H., He, R. R., & Li, Y. F. (2019). Predator stress-induced depression is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis in adult male mice. *Neural regeneration research*, 14(2), 298.
- Yan, H. C., Cao, X., Das, M., Zhu, X. H., & Gao, T. M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neuroscience bulletin*, 26(4), 327-337.
- Zorkina, Y. A., Zubkov, E. A., Morozova, A. Y., Ushakova, V. M., & Chekhonin, V. P. (2019). The comparison of a new ultrasound-induced depression model to the chronic mild stress paradigm. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 146.





# **Bölüm 3**

## **ENDODONTİDE KULLANILAN KALSİYUM SİLİKAT BAZLI MATERYALLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

*Pelin TÜFENKÇİ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Pelin Tüfenkçi, Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği  
Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Serinyol/HATAY, <https://orcid.org/0000-0001-9881-5395>

## GİRİŞ

Biyoseramik materyaller, insanlık tarihinin en eski doğal kaynaklara dayalı sentetik malzemelerindendir ve uzun süredir tıpta kullanım alanı bulmuşlardır. 1960'lı ve 1970'li yıllarda bu malzemeler, eklem replasmanı, kemik plakaları, bağlar ve tendonlar, damar protezleri, kalp kapakları, koklear replasmanlar, kontak lensler gibi kullanım alanlarına sahip olmuştur. Bioseramikler, alümina ve zirkonya, biyoaktif cam, kaplamalar ve kompozitler, hidroksi apatit ve emilebilir kalsiyum fosfat içeren inorganik, metalik olmayan, biyouyumlu olan malzemelerdir. Kimyasal olarak organik doku ile etkileşime giren, aşınmayan ve stabil materyallerdir.<sup>1</sup>

Biyoseramikler;

- Biyo inert (biyolojik sistemlerle etkileşimi olmayan),
- Biyoaktif (çevreye dokular ve etkileşime dayanıklı),
- Biyolojik olarak parçalanabilir, çözünabilir veya yeniden emilebilir (sonunda dokuların yerini alır veya dâhil edilir) olarak sınıflandırılır.

Diş hekimliği ve tıpta halen kullanılmakta olan birçok biyoseramik bulunmaktadır. Alümina ve zirkonya, protez de kullanılan biyo inert seramiklerdir. Biyoaktif cam ve cam seramikler diş hekimliğinde çeşitli ticari isimler altında kullanılmak üzere mevcuttur. Kemik defektlerini kapatmak için kalsiyum fosfat bazlı malzemeler gibi gözenekli seramikler kullanılmıştır. İlk olarak 1993'te Mahmoud Torabinejad tarafından kök ucu dolgu materyali olarak tanıtılan biyoseramik esaslı kalsiyum silikat içeren materyal Mineral Trioxide Aggregate (MTA; Dentsply Tulsa Dental Specialties, Johnson City, TN, USA)'tır.<sup>1-3</sup>

MTA, Portland simanının formülasyonunun geliştirilmesiyle oluşturulmuştur. İlk olarak 1878'de tri- ve dikalsiyum silikatın meydana getirdiği Portland simanı diş hekimliğinde kullanılmıştır.<sup>4</sup> Kan, tükürük ihtiva eden ağız ortamında nem varlığının sertleşme reaksiyonuna izin vermesi, apatit oluşumunu aktive etmesi Portland simanı ve MTA kullanımını önemli kılmaktadır.<sup>5</sup> Orijinal MTA gri renktedir ve 1998'de ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa Dental, Johnson City, TN, USA) ismiyle piyasaya sürülmüştür.<sup>6</sup> MTA, %20 oranında bizmut oksit, %5 oranında alçı tozu, %75 oranında Portland simanından oluşmaktadır (ProRoot MTA için).<sup>7</sup> Portland simanının ise ana bileşenleri trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, tetrakalsiyum alüminoferrit'tir ve trikalsiyum silikat %68'ini oluşturmaktadır.<sup>8</sup>

Endodontide pratik uygulamalarda biyoseramik esaslı materyallerin kullanımını takiben, özellikle tamir materyali olmak üzere çeşitli uygulama-

malar için MTA fiziksel, kimyasal, biyolojik özellikleri göz önüne alındığında altın standart olarak kabul görmüştür.<sup>9,10</sup> Son zamanlarda ideal materyale ulaşmak amacıyla benzer özelliklere sahip yeni biyoseramik esaslı materyaller üretilmektedir.

Endodontide kullanılan biyoseramik materyallerin nem ve kan kontaminasyonundan etkilenmediği, boyutsal stabilitesini koruduğu ve hafif bir ekspansiyon gözlendiği belirtilmiştir. Sertleşme sırasında gözlenen hidrasyon reaksiyonu ile pH 12 üzerine çıkması sonucu, biyoseramikler önce kalsiyum hidroksit formuna sonrasında kalsiyum ve hidroksit iyonlarına ayrıştığı gözlenmiştir. Biyoseramik maddeler doku sıvılarıyla temas ettiği, doku sıvılarındaki fosfatlar ile etkileşebilen kalsiyum hidroksiti serbest bırakarak hidroksiapatit oluştururlar. Biyoseramikler osteoblast, fibroblastlar, sementoblastlar, odontoblastlar, pulpa hücreleri ve birçok kök hücrenin farklılaşmasını arttırır.<sup>1-3</sup>

Bu nedenle biyoseramikler; kuafaj ve pulpatomide, apeksi açık olan dişler apikal bariyer olarak, apeksogenezis tedavisinde, retrograd dolgu materyali olarak, perforasyon tamir materyali olarak ve kök kanal dolgu maddesi olarak kullanılabilir.<sup>1</sup>

### **Vital Pulpa Tedavilerinde Kullanımı**

Pulpa kaplama materyalinin seçimi vital pulpal tedavilerinin başarısını etkileyen önemli bir faktördür. İdeal bir pulpa kaplama materyalinde istenen özellikler diş pulpa hücrelerinin farklılaşmasını ve onarıcı dentinin oluşumunu indüklemeye yeteneğine sahip olması, güçlü antibakteriyel etki ve biyouyumluluktur.

TheraCal LC (Bisco Inc, Schamburg, IL, ABD) direkt ve indirekt kuafaj tedavisi için tasarlanmış ışıkla sertleşen modifiye kalsiyum silikat malzemesidir. Yapılan çalışmalarda, diğer ışıkla sertleşen materyallerden daha az sitotoksik olduğu ve daha fazla kalsiyum iyonu salınımı sağladığı rapor edilmiştir. Işıklı sertleştirmeden önce sıvı benzeri bir kıvamda olduğundan, rezin simanın yeni oluşan kan pıhtısının üzerine doğrudan yerleştirilmesi uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Koronal restorasyon zaman kazanmak için aynı seansta yapılabilir.

Gandolfi ve ark.<sup>11</sup>, kalsiyum hidroksit içeren materyallerin ile biyoseramik esaslı materyallerin (ProRoot MTA, MTA Angelus, MTA Plus, Biodentine, Tech Biosealer capping, TheraCal) porözitesini, çözünürlüğünü ve biyoaktivitesini yaptıkları çalışmalarında karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, yapılan bu çalışmada kalsiyum silikat içerikli olan materyallerin yüksek porözite gösterdiğini, Tech Biosealer capping, MTA Plus jel ve MTA Angelus porözite, su emme ve çözünürlük değerlerini en yüksek gösterirken, TheraCal'in en düşük olduğunu ifade etmişlerdir.

Tüm kalsiyum silikat içerikli malzemeleri daha fazla kalsiyum açığa çıkardığını, Tech Biosealer capping, MTA Plus jel ve Biodentin en yüksek, Lime Lite en düşük kalsiyum salınım gösterdiğini belirtmişlerdir.

Natale ve ark.<sup>12</sup>, kuafaj tedavisinde kullanılan kalsiyum hidroksit içerikli materyalin (Dycal), iki farklı biyoseramik esaslı materyalle (MTA Angelus, Biodentine) iyon salınımını karşılaştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada araştırmacılar, kullanılan tüm materyallerde 28 gün boyunca sabit  $Ca^{+2}$  iyon seviyeleri gözleendiği, Dycal'ın pH koşullarına bağlı olarak Biodentine ve MTA Angelus'tan anlamlı derecede daha düşük iyon açığa çıkardığını belirtmişlerdir.<sup>12</sup>

Pulpa kaplama materyali olarak biyoseramik materyallerin (iRoot BP Plus, MTA) özelliklerini in vivo ve in vitro inceledikleri bir çalışmada araştırmacılar, iRoot BP Plus materyalinin onarım dentin köprüsü oluşturduğunu ve aynı zamanda proliferasyonu MTA'dan daha da fazla gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir.<sup>13</sup> In vitro yapılan başka bir araştırma, iRoot BP Plus'ın mükemmel apatit oluşturma kabiliyeti sergilediğini ve iRoot BP Plus'ın dentin pulpa hücrelerinin yapışmasını, göç etmesini ve bağlanmasını sağladığını göstermiştir ve bunlar diş pulpa tamirinin başlangıç aşaması olarak bilinir. iRoot BP Plus'ın MTA'ya göre daha güçlü apatit oluşturma kapasitesine sahip olması, materyallerin içeriklerine, parçacıkların boyutlarına ve biyoaktivitedeki farklılıklara dayandırılabilir.<sup>14</sup>

Parsiyel pulpotomi tedavisinde TheraCal'in, Biodentin'in ve ProRoot MTA'nın klinik etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Biodentin grubundaki tüm dişlerde tam dentin köprüsü oluşumu gözlenirken, TheraCal grubunda bu oran %11 ve ProRoot MTA grubunda ise %56 olarak rapor edilmiştir.<sup>15</sup> Bakhtiar ve ark.<sup>15</sup>'nin yaptıkları bu çalışmada araştırmacılar, parsiyel pulpotomi ajanı olarak kullandıkları Biodentin'in ve MTA'nın, TheraCal'den daha iyi sonuçlar gösterdiği belirtmişlerdir.

De Souza Costa ve ark., kalsiyum hidroksit ve gri MTA'nın pulpa hücrelerine sitotoksitesini değerlendirdikleri in vitro bir çalışmanın ve pulpotomi sonrası pulpal cevabın değerlendirildiği in vivo çalışmalarının sonucunda kalsiyum hidroksitin daha sitotoksik olduğu ve hücrelerde metabolik aktiviteyi gri MTA'ya kıyasla üç kat daha fazla düşürdüğünü bildirmişlerdir.<sup>16</sup>

### **Apeksogenezis, apeksifikasyon, pulpa revaskülarizasyonu, apikali açık dişlerin tedavisi**

Periapikal lezyonları olan ve nekrotik pulpalı olgunlaşmamış köklerde sert bir doku bariyerinin indüksiyonu ile apikal kapanmayı sağlamak için kalsiyum hidroksit ( $Ca(OH)_2$ ) kullanılıyordu. Dişlerin kalsiyum hid-

roksit ile tedavisinde, tedavi protokolünde seans sayısının fazla olması ve hastanın randevularına uyumu gereklidir.<sup>17</sup>

Yapılan çalışmalarda, kök kanallarında kalsiyum hidroksitin uzun süreli varlığı sonucunda kök dentininin mekanik kuvvetlere karşı zayıfladığı ve bu nedenle dişin kırılmaya daha yatkın olduğu belirtilmiştir.<sup>17</sup> Yapılan çalışmalar olgunlaşmamış dişlerin apikal bölgelerinde MTA kullanımının kök üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu, MTA'nın biyoyumlu olduğunu, sementin MTA üzerinde büyümesine ve periodontal doku ile yeniden birleşmesine izin verdiği rapor edilmiştir. Ayrıca MTA'nın periapikal dokulardan taşması durumunda, kök kanal dolgu maddeleri taşıdığına oluşan konak hücre cevabının oluşmadığı ve periapikal dokunun iyileşmesine engel olmadığı belirlenmiştir.<sup>17,18</sup>

Apeksifikasyonda kullanılan ProRoot MTA'nın, kalsiyum hidroksit ile kıyaslandığında, radyografilerde gözlenen lamina dura oluşumu ve apikal sert doku bariyeri oluşumu için geçen ortalama sürenin anlamlı olarak daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir.<sup>19</sup>

Kök ucu kapatma materyali olarak kullanılan biyoseramik esaslı materyaller temel olarak etkili ve dayanıklı bir kapaticılık özelliği gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, biyoseramiklerin, amalgam, rezin içerikli simanlar, cam iyonmer simanlar, çinkoksit simanlar, IRM, SuperEBA vb. gibi materyallerden daha biyoyumlu olduğu rapor edilmiştir.<sup>20</sup>

Kök ucu kesilmiş dişlerde iRoot BP, iRoot BP Plus ve MTA'nın antibakteriyel etkisini değerlendirdiği bir çalışmada araştırmacılar, kullanılan materyallerin *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* üzerinde benzer antibakteriyel sonuçlar elde ettiğini ve kullanılan tüm materyallerin organizmaların büyümesini tamamen inhibe ettiğini belirtmiştir.<sup>21</sup>

Pulpal revaskülarizasyonda, kontaminasyonu önlemek ve mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını kolaylaştırarak yeni diş dokuları üretilmesi amacıyla kan pıhtısına koruyucu bir malzeme konur. Mineral trioksit agregası (MTA) pıhtı koruması için tercih edilen malzeme olmasına rağmen, kondenzasyon sırasında pıhtı ile kolaylıkla yer değiştirebilir.<sup>22</sup> Bortoluzzi ve ark., kalsiyum silikat simanların insan diş pulpası kök hücrelerinin (hDPSC'lerin) canlılığı ve osteojenik farklılaşması üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, Biodentine'nin pulpa revaskülarizasyon için kan pıhtı koruyucu materyal olarak kullanılmasının olumlu bir doku tepkisi oluşmasına neden olacağını belirtmiştir.<sup>22</sup>

Yapılan birçok çalışmada araştırmacılar, kök ucu kapanmamış, nekrotik pulpaya ve periapikal lezyonlara sahip dişlerde apikal tıkaç olarak kullanılan ProRoot MTA, beyaz MTA Angelus ve Bioaggregate

materyallerinin özelliklerinin belirli sınırlar içerisinde kaldığını belirtmişlerdir. Bu sınırlamaları sebebinin; apikal tıkaçı yerleştiren kişinin tecrübesi, kısa takip süreleri, küçük örneklem büyüklüğü, gerçekleştirilen diş hekimleri arasında kalibrasyon eksikliği, kök dolgularının kalitesine ilişkin veri eksikliği, düşük geri çağırma oranları gibi metodolojik sorunlarla ilgili olabileceği söylenmiştir.<sup>23</sup>

Biyoseramik materyaller revaskülarizasyonun uygulandığı endodontik tedavilerde iskele gibi koronal bölgeye yerleştirilir ve koronal restorasyon ile kök kanalını ayırır. Biyoseramik materyaller, osteokondüktif yeteneği nedeniyle kök hücreler ve iskele ile etkileşime geçme potansiyeli vardır. Mineral trioksit agregası, biyolojik uyumluluk, sızdırmazlık kabiliyeti ve marjinal adaptasyon nedeniyle revaskülarizasyon tedavilerinde koronal tıkaç için kullanılan en popüler materyal olmuştur.<sup>23</sup>

Revaskülarizasyon prosedürleri veya MTA'nın apikal tıkaç olarak uygulandığı dişlerin başarı oranı, kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna kıyaslandığında önemli derecede fazla olarak belirtilmiştir.<sup>23</sup> Yapılan birçok araştırmada koronale MTA yerleştirilen revaskülarizasyon prosedürlerinin apikal periodontitisi iyileştirebileceği kabul edilir bir görüş olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle, endodontik revaskülarizasyon protokolleri sırasında koronal tıkaç seçimi olarak MTA kullanılması diğer biyoseramik materyallere avantaj olarak görülmektedir.<sup>24,25</sup>

### **Perforasyonların tamiri**

Perforasyonların tamiri için önerilmiş Amalgam, IRM, kalsiyum hidroksit ve cam iyonomer siman gibi eski materyallerin osteojenik, sementojenik veya antibakteriyel özelliklere sahip olmaması, sızdırmazlık sağlayamaması nedeniyle, endodontik bir kök perforasyonunu onarmak için kullanılacak ideal bir materyal özelliklerini karşılamamaktadır.<sup>20</sup>

Holland ve ark.<sup>26</sup>, köpek dişleri üzerinde koronal kök bölgesinde oluşturdukları bir perforasyon alanına kalsiyum hidroksit ile MTA uyguladıkları çalışmalarında, MTA'nın daha iyi bir histolojik performans gösterdiğini belirtmişlerdir. Mente ve ark.<sup>27</sup>'nin yaptıkları bir çalışmada, enfekte olan perforasyon alanlarının iyileşme oranı %57 iken, enfekte olmayan perforasyonlardaki (kemik lezyonu yoksa) iyileşme oranının %88.9 olduğunu bildirilmiştir. Main ve ark.<sup>28</sup>'da benzer sonuçlar rapor etmişlerdir.

Hakkı ve ark.<sup>29</sup>'nin beyaz ProRoot MTA'yı rezin esaslı materyallerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, beyaz ProRoot MTA'nın fibroblast hücrelerinin periodontal ligamente yapışması ve büyümesi için daha uygun ortam sağladığını ortaya koymuşlardır. De Deus ve ark.<sup>30</sup>, iRoot BP Plus ve ProRoot MTA'nın insan osteoblastlarındaki kök tamir malzemeleri

olarak biyoyumluluklarını karşılaştırmışlar ve iRoot BP Plus'ın, Pro-Root MTA'nın in vitro biyoyumluluk modelini başaramadığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada, kök tamir materyali olarak geliştirilen biyoseramik esaslı materyal olan EndoSequence Bioceramic'in, ProRoot MTA'ninkine benzer sitotoksosite seviyeleri gösterdiğini rapor etmişlerdir.<sup>31</sup>

Aggarwal ve arkadaşlarının<sup>32</sup> Biodentine, ProRoot MTA ve MTA Plus ile yaptıkları bir çalışmada, MTA'nın ilk 24 saatte Biodentine'e göre daha az push-out bağlanma dayanımı gösterdiğini rapor etmişlerdir. Guner ve ark.<sup>33</sup>'ün yaptıkları bir çalışmada araştırmacılar, yine benzer bir sonuç olarak Biodentine'in MTA'ya göre daha fazla push-out bağlanma dayanımı gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca amalgam, IRM ve Biodentine'in sodyum hipoklorit, klorheksidin ya da salin ile temas ettiğinde push-out bağlanma dayanımının etkilenmediğini, MTA'nın klorheksidin ile karşılaştığı örneklerde bağlanma dayanımının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir.

Jeevani ve ark.<sup>34</sup>, çalışmalarında MM-MTA, Endosequence ve Biodentine'nin furkasyon perforasyonlarındaki sızdırmazlığını %2' lik metilen mavisi kullanarak incelemişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmanın sonucunda Endosequence'in, MM-MTA ve Biodentine'e göre daha az sızdırmazlık gösterdiğini ve en fazla sızıntının Biodentine'de gözlemlendiğini rapor etmişlerdir.

### **Kök kanal dolgusu**

Endodontik tedavide kullanılan kök kanal patları, kanal boyunca apikal dahil olmak üzere sıvı geçirmez veya hermetik bir tıkama elde etmek için kullanılırlar. Birçok vaka sunumu ve vaka serisi, nekrotik pulpalarla, kapalı veya açık apeksli primer ve daimi dişlerde kök dolgu maddesi olarak MTA Angelus, ProRoot MTA, Biodentine, BioAggregate ve CEM simanın kullanılması ile başarılı tedavi rapor etmişlerdir.<sup>23</sup>

ProRoot MTA'nın propilen glikol ile karıştırıldığında, gutta-percha ve AH Plus veya Tubliseal kök kanalı dolgu patlarına kıyasla, klinik ve radyografik sonuçlar açısından anlamlı farklılığı olmadığı bildirilmiştir.<sup>23</sup> Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları (EndoSequence BC sealer, MM-MTA, ProRoot white MTA) ile epoksi rezin içerikli (MM seal) ve çinko oksit (Endoseal) öjenol içerikli patların antibakteriyel etkisinin E. faecalis üzerinden değerlendirildiği bir çalışmada, biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının yüksek pH seviyesine bağlı olarak E. Faecalis gibi bakterilerin yok edilmesini sağladığı belirtmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, EndoSequence BC Sealer'ı, rezin ve çinko oksit-öjenol esaslı kök kanal dolgu patlarına kıyasla, daha iyi bir endodontik sızdırmazlık maddesi olarak rapor etmişlerdir.<sup>35</sup> Bu çalışma, biyoseramik esaslı materyallerle



yapılan birçok çalışmayla benzerlik göstermektedir.<sup>36-38</sup>

Endosequence BC kök kanal dolgu patı ile AH Plus kök kanal dolgu patını sitotoksitelerini ve antibakteriyel etkilerini karşılaştırıldığı bir çalışmada araştırmacılar, biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patının AH Plus'tan, *E. faecalis*'e karşı daha az sitotoksitite gösterdiğini ve benzer antibakteriyel etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir.<sup>39</sup> Ayrıca araştırmacılar, *E. faecalis*'i ortadan kaldırmada agar difüzyon testi kullandıklarında AH Plus'ın, Endosequence BC'dan anlamlı derecede yüksek olduğunu; her iki materyalin de önemli antibakteriyel etki gösterdiğini ve biyoseramik esaslı kök kanal dolgu maddesinin sadece 24 saat sonra tüm bakteri hücrelerini öldürebildiğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları Zhang ve ark.<sup>40</sup>'nın yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermiştir.

Ustun ve ark.<sup>41</sup>'nin dört farklı kök kanal dolgu patınının (AH Plus, EndoRez, MTA Fillapex, iRoot SP) antibakteriyel etkililiğininin *E. faecalis*'i öldürme zamanı olarak *in vitro* değerlendirdiği bir çalışmada, MTA esaslı sealer'ın 20 dakika sonra etkisiz kaldığını, buna karşın biyoseramik esaslı ve epoksi rezin içerikli kök kanal dolgu patınının bakterisit olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, 7 gün ve 30 gün sonra, MTA esaslı kök kanal dolgu patınının bakterisit ve diğer tüm kök kanal dolgu patlarınının ise bakteriyostatik olduğunu rapor etmişlerdir.

EndoSequence BC Sealer ile AH Plus'ın push-out bağlanma dayanımını smear tabakasının varlığında veya yokluğunda karşılaştırdıkları çalışmalarında smear tabakasının varlığı veya yokluğunun, kök kanal dolgularınının bağlanma gücünü etkilemediğini rapor etmişlerdir.<sup>42</sup>

ProRoot beyaz MTA, beyaz MTA Angelus, Biodentine ve BioAggregate dişlerin renklenme üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tüm kalsiyum silikat esaslı malzemeler klinik olarak algılanabilir renk değişiklikleri sergilediğini fakat Proroot MTA'nın en fazla renk değişikliğine neden olduğu rapor edilmiştir.<sup>43</sup>

## SONUÇ

Biyoseramik esaslı materyallerin dentin remineralizasyonu, vital pulpa tedavisi ve kemik yenilenmesi / iyileşmesi için yeni bir tedavi yaklaşımı tanımlamaktadır. Bu simanlar, sayısız değişiklikler ve iyileştirmeler için uygundur, bu nedenle biyoseramik tabanlı materyallerin gelecek kuşakları günlük klinik uygulamaların geliştirilmesinde bazı yenilikçi roller oynamalıdır. Bazı biyoseramik materyaller klinik uygulamalarda umut verici sonuçlar ortaya koymasına rağmen, bunları değerlendiren araştırmaların sayısı düşüktür ve uzun süreli etkinlikleri bilinmemektedir. Yüksek kanıta dayalı ve özenli metodolojilere sahip daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



**KAYNAKLAR**

- 1- Debelian, G., & Trope, M. (2016). The use of premixed bioceramic materials in endodontics. *Giornale Italiano Di Endonzia*, 30(2), 70-80.
- 2- Atmeh, A. R., Chong, E. Z., Richard, G., Festy, F., & Watson, T. F. (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *Journal of Dental Research*, 91(5), 454-459.
- 3- Koch, K. A., & Brave, D. G. (2012). Bioceramics, part I: the clinician's viewpoint. *Dentistry Today*, 31(1), 130-135.
- 4- Witte, D. R. (1878). The filling of a root canal with Portland cement. *German quarterly for dentistry. J Cent Assoc Ger Dent*, 18, 153-4.
- 5- Gandolfi, M. G., Van Landuyt, K., Taddei, P., Modena, E., Van Meerbeek, B., & Prati, C. (2010). ESEM-EDX and Raman techniques to study MTA calcium-silicate cements in wet conditions and in real-time. *J Endod*, 36(5), 851-7.
- 6- Primus, C.M. (2011). *Dental Material*, US Patent 7,892,342.
- 7- Sarkar, N. K., Caicedo, R., Ritwik, P., Moiseyeva, R., & Kawashima, I. (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 31(2), 97-100.
- 8- Camilleri, J. (2011). Characterization and hydration kinetics of tricalcium silicate cement for use as a dental biomaterial. *Dental Materials*, 27(8), 836-844.
- 9- Camilleri, J., & Pitt Ford, T. R. (2006). Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *International Endodontic Journal*, 39(10), 747-754.
- 10- Pariookh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *Journal of Endodontics*, 36(1), 16-27.
- 11- Gandolfi, M. G., Siboni, F., Botero, T., Bossù, M., Riccitiello, F., & Prati, C. (2015). Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 13(1), 43-60.
- 12- Natale, L. C., Rodrigues, M. C., Xavier, T. A., Simões, A., De Souza, D. N., & Braga, R. R. (2015). Ion release and mechanical properties of calcium silicate and calcium hydroxide materials used for pulp capping. *International Endodontic Journal*, 48(1), 89-94.
- 13- Liu, S., Wang, S., & Dong, Y. (2015). Evaluation of a bioceramic as a pulp capping agent in vitro and in vivo. *Journal of Endodontics*, 41(5), 652-657.

- 14- Zhu, L., Yang, J., Zhang, J., Lei, D., Xiao, L., Cheng, X., ... & Peng, B. (2014). In vitro and in vivo evaluation of a nanoparticulate bioceramic paste for dental pulp repair. *Acta Biomaterialia*, 10(12), 5156-5168.
- 15- Bakhtiar, H., Nekoofar, M. H., Aminishakib, P., Abedi, F., Moosavi, F. N., Esnaashari, E., ... & About, I. (2017). Human pulp responses to partial pulpotomy treatment with TheraCal as compared with Biodentine and ProRoot MTA: a clinical trial. *Journal of Endodontics*, 43(11), 1786-1791.
- 16- de Souza Costa, C. A., Duarte, P. T., De Souza, P. P., Giro, E. M., & Hebling, J. (2008). Cytotoxic effects and pulpal response caused by a mineral trioxide aggregate formulation and calcium hydroxide. *American Journal of Dentistry*, 21(4), 255-261.
- 17- Mente, J., Hage, N., Pfefferle, T., Koch, M. J., Dreyhaupt, J., Staehle, H. J., & Friedman, S. (2009). Mineral trioxide aggregate apical plugs in teeth with open apical foramina: a retrospective analysis of treatment outcome. *Journal of Endodontics*, 35(10), 1354-1358
- 18- Pace, R., Giuliani, V., Nieri, M., Di Nasso, L., & Pagavino, G. (2014). Mineral trioxide aggregate as apical plug in teeth with necrotic pulp and immature apices: a 10-year case series. *Journal of Endodontics*, 40(8), 1250-1254.
- 19- Damle, S., Bhattal, H., & Loomba, A. (2012). Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 36(3), 263-268.
- 20- Prati, C., & Gandolfi, M. G. (2015). Calcium silicate bioactive cements: Biological perspectives and clinical applications. *Dental Materials*, 31(4), 351-370.
- 21- Damlar, I., Ozcan, E., Yula, E., Yalcin, M., & Celik, S. (2014). Antimicrobial effects of several calcium silicate-based root-end filling materials. *Dental Materials Journal*, 33(4), 453-457.
- 22- Bortoluzzi, E. A., Niu, L. N., Palani, C. D., El-Awady, A. R., Hammond, B. D., Pei, D. D., ... & Tay, F. R. (2015). Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. *Dental Materials*, 31(12), 1510-1522.
- 23- Torabinejad, M., Parirokh, M., & Dummer, P. M. H. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview—part II: other clinical applications and complications. *International Endodontic Journal*, 51(3), 284-317.
- 24- Kontakiotis, E. G., Filippatos, C. G., Tzanetakos, G. N., & Agrafioti, A. (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *Journal of Endodontics*, 41(2), 146-154.
- 25- Wigler, R., Kaufman, A. Y., Lin, S., Steinbock, N., Hazan-Molina, H., & Torneck, C. D. (2013). Revascularization: a treatment for permanent teeth

- with necrotic pulp and incomplete root development. *Journal of Endodontics*, 39(3), 319-326.
- 26- Holland, R., Ferreira, L. B., de Souza, V., Otoboni Filho, J. A., Murata, S. S., & Dezan Jr, E. (2007). Reaction of the lateral periodontium of dogs' teeth to contaminated and noncontaminated perforations filled with mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 33(10), 1192-1197.
- 27- Mente, J., Hage, N., Pfefferle, T., Koch, M. J., Geletneky, B., Dreyhaupt, J., ... & Staehle, H. J. (2010). Treatment outcome of mineral trioxide aggregate: repair of root perforations. *Journal of Endodontics*, 36(2), 208-213.
- 28- Main, C., Mirzayan, N., Shabahang, S., & Torabinejad, M. (2004). Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study. *Journal of Endodontics*, 30(2), 80-83. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>
- 29- Hakki, S. S., Bozkurt, S. B., Ozcopur, B., Purali, N. U. H. A. N., & Belli, S. (2012). Periodontal ligament fibroblast response to root perforations restored with different materials—a laboratory study. *International Endodontic Journal*, 45(3), 240-248.
- 30- De-Deus, G., Canabarro, A., Alves, G. G., Marins, J. R., Linhares, A. B. R., & Granjeiro, J. M. (2012). Cytocompatibility of the ready-to-use bioceramic putty repair cement iRoot BP Plus with primary human osteoblasts. *International Endodontic Journal*, 45(6), 508-513.
- 31- Damas, B. A., Wheeler, M. A., Bringas, J. S., & Hoen, M. M. (2011). Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials. *Journal of Endodontics*, 37(3), 372-375. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>
- 32- Aggarwal, V., Singla, M., Miglani, S., & Kohli, S. (2013). Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 16(5), 462.
- 33- Guneser, M. B., Akbulut, M. B., & Eldeniz, A. U. (2013). Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *Journal of Endodontics*, 39(3), 380-384.
- 34- Jeevani, E., Jayaprakash, T., Bolla, N., Vemuri, S., Sunil, C. R., & Kalluru, R. S. (2014). Evaluation of sealing ability of MM-MTA, Endosequence, and biodentine as furcation repair materials: UV spectrophotometric analysis. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 17(4), 340.
- 35- Singh, G., Gupta, I., Elshamy, F. M., Boreak, N., & Homeida, H. E. (2016). In vitro comparison of antibacterial properties of bioceramic-based sealer, resin-based sealer and zinc oxide eugenol based sealer and two mineral trioxide aggregates. *European Journal of Dentistry*, 10(03), 366-369.

- 36- McHugh, C. P., Zhang, P., Michalek, S., & Eleazer, P. D. (2004). pH required to kill *Enterococcus faecalis* in vitro. *Journal of Endodontics*, 30(4), 218-219.
- 37- Lovato, K. F., & Sedgley, C. M. (2011). Antibacterial activity of endo-sequence root repair material and proroot MTA against clinical isolates of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*, 37(11), 1542-1546.
- 38- Charland, T., Hartwell, G. R., Hirschberg, C., & Patel, R. (2013). An evaluation of setting time of mineral trioxide aggregate and EndoSequence root repair material in the presence of human blood and minimal essential media. *Journal of Endodontics*, 39(8), 1071-1072.
- 39- Candeiro, G. T. M., Moura-Netto, C., D'Almeida-Couto, R. S., Azambuja-Júnior, N., Marques, M. M., Cai, S., & Gavini, G. (2016). Cytotoxicity, genotoxicity and antibacterial effectiveness of a bioceramic endodontic sealer. *International Endodontic Journal*, 49(9), 858-864.
- 40- Zhang, H., Shen, Y., Ruse, N. D., & Haapasalo, M. (2009). Antibacterial activity of endodontic sealers by modified direct contact test against *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*, 35(7), 1051-1055.
- 41- Ustun, Y., Sagsen, B., Durmaz, S., & Percin, D. (2013). In vitro antimicrobial efficiency of different root canal sealers against *Enterococcus faecalis*. *European Journal of General Dentistry*, 2(2), 134.
- 42- Shokouhinejad, N., Gorjestani, H., Nasseh, A. A., Hoseini, A., Mohammadi, M., & Shamshiri, A. R. (2013). Push-out bond strength of gutta-percha with a new bioceramic sealer in the presence or absence of smear layer. *Australian Endodontic Journal*, 39(3), 102-106.
- 43- Keskin, C., Demiryurek, E. O., & Ozyurek, T. (2015). Color stabilities of calcium silicate-based materials in contact with different irrigation solutions. *Journal of Endodontics*, 41(3), 409-411.

# Bölüm 4

## MİKRODELESYON SENDROMLAR

*Cemal EKİCİ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr.Öğr. Üyesi Cemal EKİCİ, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Orcid:0000-0003-1872-3138, Mail:ce-malekici@yahoo.com

Mikrodelesyon sendromları bir veya birkaç gen içeren ancak ışık mikroskopu ile tespit edilemeyecek kadar küçük olan kromozomal parça kayıplarına denir. Kromozomun ilgili segmentin monozomisi ile karakterize mikrodelesyonlar her biri kendine özgü fenotipleri ile tanınan ve toplumda belirli sıklıklarda görülen sendromlara yol açar. Mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar low copy repeat (LCR) aracılıklı homolog olmayan rekombinasyon sonucunda resiprokal olarak ortaya çıktıkları düşünülen kromozomal olaylardır. Genellikle de novo olarak meydana gelirler ve LCR gen kümelerinin homolog rekombinasyonu nedeniyle aynı bölgelerde tekrarlanma eğilimindedirler. Toplumda en sık karşılaşılan ve tipik fenotipleri olan mikrodelesyon sendromları şunlardır; Prader Willi, Angelman, Williams, Miller-Dieker, Smith-Magenis, Wolf-Hirschhorn. Bu sendromların her biri ilk önce ortak klinik ve fenotipik özelliklere dayalı olarak tanımlandı ve altta yatan ilişkili kromozomal bozukluk daha sonra tespit edildi. Standart ışık mikroskopu ile yapılan karyotip analizleri en iyi şartlarda kromozomların 5 Mb kayıp ve kazanımlarını saptayabilmektedir. Karyotip analizi yeterli çözünürlüğe sahip olmadığı için, klinik olarak şüphelenilen bir mikrodelesyonun teyidi, floresan in situ hibridizasyon(FISH) yöntemi kullanılarak yapılır. Kromozomal mikroarray ve yeni nesil dizileme gibi tekniklerin son yıllarda hızla gelişmesi ile tüm genomun hızlı bir şekilde tarama imkanını sağladı. Moleküler sitogenetikteki bu muazzam gelişmeler yüzlerce yeni mikrodelesyonun tespit edilmesine ve hastalıklarla ilişkisinin kurulmasına olanak sağladı. FISH yöntemi ile genomun tek bir bölgesine spesifik problemler yerine tüm genomu hızlı bir şekilde tarama imkanı sağladı.

Mikrodelesyon sendromları, kromozomun kayıp bölgesine göre interstisyel, telomerik ve subtelomerik mikrodelesyonlar olarak adlandırılabilir. İntersisyel mikrodelesyonlar kromozomun uzun(q) veya kısa(p) kollarındaki kayıplar ile karakterizedir, kromozomların uç kısımlarında kayıp söz konusu değildir. Telomerik veya subtelomerik mikrodelesyonlarda ise kromozomların kısa veya uzun kolunun uç kısımlarında kayıp söz konusudur.

### **Toplumda Sık Görülen Mikrodelesyon Sendromları**

Toplumda sık görülen mikrodelesyon sendromlarından her biri kendine özgü fenotipik özellik gösterirler, bundan dolayı birçoğu etiyolojik nedenin mikrodelesyon olduğu moleküler sitogenetik yöntemlerle keşfedilmeden çok önce klinik olarak tanımlanmışlardır.

#### **22q11.2 Delesyon Sendromu**

Daha önce DiGeorge sendromu (DGS), velokardiyofasiyal sendrom (VCFS), Shprintzen sendromu, CHARGE sendromu (kolobom, kalp anomalisi, koanal atrezi, retardasyon, genital ve kulak anomalisi) gibi bir çok

isimle adlandırılmış ama son zamanlarda “22q11.2 delesyon sendromu” olarak adlandırılmıştır. Toplumda en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Sıklığı yaklaşık 1:4000 kadardır ama bazı kaynaklarda klinik yelpazesinin geniş olması nedeniyle tanısı konulamayan ve erken bebeklikte ağır konjenital kalp hastalığı nedeniyle kaybedilen hastalar da göz önüne alınacak olursa toplumda daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir. 22. Kromozom uzun kolunda yaklaşık 1-3 Mb arasında değişen bir delesyon söz konusudur. 22q11.2 delesyon sendromu heterojen bir klinik yelpazeye sahiptir, aynı anda bir çok organ ve sistem etkilenmiştir.

Kardiyak ve damak anomalileri, bağışıklık ve otoimmün patolojiler, endokrin, genitoüriner ve gastrointestinal problemler, nöromotor gelişim bozukluğu, nöropsikiyatrik hastalıklar(anksiyete ve şizofreni gibi) birçok fenotipik bulgu ile karşılaşılmaktadır. Bu hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiş fiziksel, gelişimsel ve davranışsal klinik özelliklerin sayısı yaklaşık 180 civarındadır. Bu bulguların hiç biri %100 sıklıkla görülmez yani olmazsa olmazımız yoktur, bu bulgulardan birkaçı bir arada bulunabilmektedir dolayısı ile klinik tanısı zorlaşmaktadır. Aslında 22q11.2 delesyon sendromu damak anomalilerinin en sık nedeni, konjenital kalp hastalıklarının ve gelişme geriliğinin ise en sık ikinci nedenidir. 22q11.2 delesyon sendromuna bağlı olarak meydana gelen 3 Mb’lık 22q11.2 lokusunun genom yapısını incelediğimizde yaklaşık 90 gen içerdiği, protein kodlayan 46 gen, 10 kodlamayan RNA ve 27 yalancı gen içerdiği belirtilmektedir(Guna et al.,2015). 22q11.2 delesyon bölgesi ile ilgili yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur ki en önemli gen T-box transkripsiyonunu kodlayan *TBX1*’dir. *TBX1* geni LCR22A-LCR22B bölgesinde yer almaktadır(Merscher et al.,2001). 22q11.2 lokusu ile ilgili başka önemli bir gen ise *DGCR8*’dir. Bu gen mikroRNA(miRNA)’ların biyogenezine aracılık eden çift sarmallı bir RNA bağlayıcı proteini kodlar. miRNA’lar, ekspresyonu düzenleyen küçük kodlayıcı olmayan RNA’lardır, transkripsiyon esnasında mRNA’lardaki belirli bölgelere bağlanarak mRNA’yı baskılar ya da bozar(Stark et al.,2008). Bu lokusta yer alan diğer önemli genler *CRKL*, *SNAP29*, *CEDNIK*, *SCARF2*, *COMT* ve *PRODH* gibi genlerdir(McDonald-McGinn et al.,2015).

22q11.2 delesyon sendromunun klinik tanısı konulurken belirtiler yaşa göre değişir. Bebeklik veya çocukluk döneminde bulgular değişir, bebeklik döneminde daha çok konjenital kalp hastalıkları ve damak patolojileri önemli iken, çocukluk döneminde davranış bozukluğuna dikkat edilmelidir. Tipik semptomlar doğuştan kalp anomalileri, kronik enfeksiyon, hipernazal konuşma, hipokalsemi, beslenme güçlükleri, gelişme geriliği, konuşma bozukluğu, davranış farklılıkları ve öğrenme güçlükleri gibi bozukluklardır. İlâveten böbrek anomalileri, laringo-trakeo-özofageal anomalilikler, hipotiroidizm, intrauterin büyüme geriliği, boy kısalığı, omurga

anomalileri gibi iskelet displazileri, çarpık ayaklar, polidaktili ve skolyoz, trombositopeni, iştme kaybı, mikrosefali, idiyopatik nöbetler ve hipotoni gibi belirtiler de görülür (McDonald-McGinn et al.,1997). Diğer sendromlara göre daha sık tespit edilen kalp anomalileri arasında sağ aortik ark, çift aortik ark gibi aortik ark anomalileri, ventriküler septal defekt, pulmoner atrezi veya stenoz, Fallot tetralojisi ve trunkus arteriozus yer alır. Timus hipoplazisi ve bozulmuş T hücre üretimi nedeniyle immün yetmezlik 22q11.2 delesyon sendromu hastalarının %75'ini etkiler. Kronik enfeksiyonlar bu hastalar için en önemli belirtidir. Aşılarla zayıf yanıt veren humoral (antikor) bağışıklık, IgA eksikliği, alerjik astım, juvenil romatoid artrit, idiyopatik trombositopeni, hemolitik anemi ve tiroid hastalıkları normal popülasyona göre daha sık görülür (Piliero et al.,2004). 22q11.2 delesyon sendromu ile bağlantılı olarak gelişimsel ve eğitimsel kaygılar sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bebeklerde ve küçük çocuklarda kaba ve ince motor hareketlerde zorlanılmaktadır ve konuşma bozukluğu ve gecikmesi sık karşılaşılan sorunlardandır. 22q11.2 delesyon sendromlu çocuklar sıklıkla dil başlangıcında önemli bir gecikme gösterirler; bazı çalışmalar çocukların yaklaşık %70'inin konuşmadığını veya 24 aylık veya daha büyükken sadece birkaç kelime konuştuklarını göstermiştir (Solot et al.,2000). 22q11.2 delesyon sendromlu bireyler, çeşitli psikiyatrik bozukluklar geliştirme riski altındadır; anksiyete, dikkat eksikliği ve otizm spektrum bozukluklarının prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir. 22q11.2 delesyon olan yetişkin bireylerin yaklaşık %25'ine şizofreni ve anksiyete teşhisi konulmaktadır (Schneider et al.,2014).

22q11.2 delesyon sendromlu olan bebek veya yetişkinlerin yönetimi, hastanın klinik özelliklerini göz önünde bulundurarak, bireyselleştirilmiş, çok disiplinli ve koordineli bir bakım planı gerektirir. Örneğin kardiyak bir patoloji varsa, kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi veya bir damak problemi varsa plastik cerrahi ve kulak borun boğaz bölümleri ile koordineli bir şekilde takibi yapılmalıdır. 22q11.2 delesyon sendromu hastaları yönetmek için, sıklıkla değişen klinik tablo bağlamında ve sosyal ve/veya öğrenme güçlükleri bağlamında, esnek ve kolaylaştırıcı bir yaklaşım gereklidir. 22q11.2 delesyon sendromunun taraması prenatal aşamada başlanmalıdır. Özellikle 20. haftalarda yapılan ayrıntılı fetal ultrasonografide kardiyak patolojiler, yarı damak dudak gibi majör bulgular 22q11.2 delesyonunu düşündürmelidir. Prenatal tanıda amniyosentez ve kordosentez gibi girişimsel tarama testlerinin yanında günümüzde sık kullanılan anne ve fetüse bir zararı olmayan serbest fetal DNA (cffDNA) testi gibi non-invaziv prenatal test (NIPT) testler de düşünülmelidir. Toplumda 22q11.2 delesyonu sık görüldüğü için kardiyak patolojilerin eşlik ettiği yeni doğan bebeklerde ilk düşünülmesi gereken 22q11.2 delesyon sendromu olmalıdır. 22q11.2 delesyon sendromlu vakaların çoğu her ne kadar de novo olarak meydana



gelse de az bir kısmı da otozomal dominant kalıtım paterni göstermektedir, dolayısı ile 22q11.2 delesyonu çocukları olan bireylerde anne ve babanın da taranması gerekmektedir. Ayrıca aileye hem bireyin hastalığı hakkında hem de kalıtım paterni hakkında detaylı bir genetik danışma verilmelidir.

### **Prader Willi sendromu**

Prader-Willi sendromu(PWS) ilk olarak Prader ve arkadaşları tarafından 1956'da tanımlanmış olup ilk tanımlanan mikrodelesyon sendromudur. PWS'de paternal 15. kromozomun uzun kolunun proksimal bölgesinin(15q11-13) delesyonu, bu bölgenin maternal uniparental dizomisi(her iki kopyanın maternal olarak kalıtılması) yada imprinting center mutasyonları, delesyonları veya translokasyon gibi yeniden düzenlenmeleri ile ilişkili olarak paternal ekspresyonun kaybı meydana gelir. Normalde beklediğimiz 15q11-13 bölgesindeki genlerin bir kopyasının anneden bir kopyasının da babadan aktarılması ve her iki ebeveynenden aktarılan genlerin normal bir şekilde çalışmasıdır, ancak babadan aktarılan genlerin delesyona uğraması veya başka bir nedenle inaktive olması sonucu PWS meydana gelmektedir. PWS yeni doğan hipotonisi, beslenme problemi ve hipogonadizm ile karakterize olup gelişimin ilerleyen evrelerinde hiperfaji ve fiziksel inaktivite nedeniyle obezitenin görüldüğü nadir bir genetik hastalıktır. Klinik yaşa göre değişmektedir; bebeklik döneminde hipotoni, beslenme problemleri ve gelişme geriliği sık karşılaştığımız bir problemken, çocukluk döneminde hiperfaji, obezite, hormonal bozukluklar, mental retardasyon ve davranış bozuklukları sık karşılaştığımız problemlerdir. Toplumda yaklaşık 1:10.000–1:30.000 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. PWS, yaşamı tehdit eden obezitenin en sık sendromal nedenidir ve genomik imprinting ile ilişkisi kurulan ilk hastalıktır(Angulo et al., 2015). Tüm açıklanamayan neonatal hipotoni vakalarında PWS düşünülmelidir. Yenidoğan döneminde not edilen diğer özellikler şunlardır; uyuşukluk, beslenme güçlüğü, artan baş/göğüs çevresi oranı, her iki cinsiyette küçük genital, erkeklerde kriporşidizm. Obezitesi olan tedavi edilmemiş daha büyük çocuklarda ise gelişimsel gecikme, boy kısalığı ve/veya büyüme hızında azalma, bifrontal darlık, badem şeklinde palpebral fissürler, ince üst dudak, aşağı dönük ağız, küçük eller ve ayaklar, ellerin ulnar ve bacakların iç tarafında düzlük gibi dismorfik özellikler bulunur.

Kısa boy, PWS'li bireylerin temel özelliğidir. Tedavi edilmeyen PWS'li çocuklar ergenlik döneminde yeterli büyüme ivmesini gösteremeyip final boyları kızlarda 148 cm erkeklerde 155 cm dir. PWS olmayan obez çocuklarda büyüme hormonu(GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-(IGF-1) seviyeleri normal olduğu için final boyları cinsiyetleri ile aynıdır. Ancak PWS'li çocuklarda GH ve IGF-1 salınımları az olduğu için final boyları tedavi edilmedikleri takdirde kısadır. Yapılan bazı çalışmalarda erken dönemde büyüme hormonu ile tedavi edilen PWS'li çocukların

final boylarının hem cinsleri ile aynı olabileceği gösterilmiştir(Cassidy et al., 2012). Hipogonadizm PWS'li bireylerde her iki cinsiyet için ortak bir özelliktir. Kadınlarda klitoral ve labia minör hipoplazisi ve erkeklerde hipoplastik skrotal keseli mikropenis doğumda belirgindir. Tek taraflı veya iki taraflı kriptorşidizm erkeklerin %80-90'ında bulunur. PWS'li vakalarda hipogonadizmin etyolojisi araştırıldığında klasik olarak hipotalamik olduğu düşünülmektedir ancak yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda primer gonadal yetmezlik olduğu tespit edilmiştir. Fakat çok az erkek vakada yapılan çalışmalar da birleşik bir resim göstermiştir. Nispeten düşük LH ile hipogonadotropik hipogonadizm düzeyleri ve düşük inhibin B ile primer hipogonadizm ve nispeten yüksek FSH seviyeleri saptanmıştır(Radicioni et al., 2012). PWS'li hastalarda saptanan başka bir endokrinolojik bozukluk hipotiroidizm ve adrenal yetmezliktir.

Prader-Willi sendromunun genetik altyapısını incelediğimiz zaman altta yatan önemli üç mekanizmanın olduğunu görmekteyiz. Paternal delesyon, maternal uniparental dizomi(UPD) ve imprinting hatalarıdır.

**Paternal Delesyon;** Prader-Willi ve Angelman sendromu vakalarının yaklaşık %70-75 nedeni 15q11-q13 bölgesindeki mikrodelesyondur, iki proksimal (BP1 ve BP2) ve bir distal(BP3) kırılma noktalarındaki kırılmalardan meydana gelmektedir. En çok delesyonlar BP1 ve BP2 bölgelerinde görülmektedir. Dört gen; *GCP5*, *CYFIP1*, *NIP1* ve *NIP2* iki proksimal kırık noktaları arasındaki genomik alanda bulunur. Bu genler yüksek oranda beyinde ifade edilir. Örneğin; *NIP1* geni mutasyona uğradığında spasite ve parapleji gibi beyin rahatsızlıklarına yol açar. Daha büyük Tip I delesyonu olan PWS bireylerin obsesif kompulsiyon bozukluğuna daha yatkın olduğu bildirilmiş ve görsel işlevlerdeki kusurlara ek olarak kendine zarar verme(cilt yolma), düşük akademik performans gibi patolojiler görülmektedir(Bittel et al., 2006).

**Maternal uniparental dizomi(UPD);** PWS'de en sık görülen ikinci genetik nedendir, mayoz bölünme esnasında bir hata meydana gelir ve en yaygın olarak karşılaşılan anneye ait 15. Kromozomdan yumurtada iki tane bulunması ve normal bir sperm tarafından döllenmesidir.Bu olay trizomi 15'e yol açar, trizomi 15 yaşam ile bağdaşmaz ve fetüs gebeliğin ilk haftalarında düşükle sonuçlanır. Eğer bir trizomi 15 rescue olayı meydana gelir, daha sonra 15. kromozomlardan biri kaybolursa, kromozom sayısı normal olan bir fetüse dönüşecek ve hamileliğin devamı sağlanmış olacaktır. Eğer babanın 15. kromozomu kaybolursa zigot annenin çift 15. kromozomundan meydana gelmiş olacak dolayısı ile maternal UPD meydana gelmiş olacaktır. Ancak doğan bireyin kromozomları normal olsa da her iki kromozom anneden geldiği için PWS kliniği oluşacaktır. Maternal UDP'nin üç tipi bulunmaktadır; heterodizomi, izodizomi ve crossing-over sonucu 15. kromozomun bir parçasının her iki kopyasının anneden gelme-

si(Cassidy et al., 1992).

İmprinting kusurları; PWS'li bireylerin yaklaşık %5'i imprinting hatalarından dolayı meydana gelir. Bazı ailelerde kusurlu bir epimutasyondan veya eşey hücre mayozunda babanın imprinting merkez genlerini kodlayan DNA da bir delesyon meydana gelmesinden dolayı oluşur(Buiting et al., 2003).

### **Angelman sendromu**

1965'te İngiliz bir çocuk doktoru olan Harry Angelman, benzer bulguları olan üç çocuğu "Kukla Çocukları" olarak adlandırdı. Bu çocukları öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, ataksik ve sarsıntılı hareketler ve mutlu bir sosyal eğilime sahip olma semptomları ile tanımladı. Daha sonra Angelman sendromu(AS) olarak değiştirildi. AS nadir görülen bir nörogelelimsel bozukluktur ve prevalansının 1:22.000 ve 1:52.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. AS'li bireyler, ileri derecede gelişime geriliğine sahiptir ve bu gelişme geriliği motor ve bilişsel gelişmelerinde de geriliğe neden olmaktadır özellikle dil becerileri yok yada çok azdır. Dil becerilerindeki gelişme motor becerilerine göre çok geri olduğu için işaret dili ile iletişim konuşmaya göre daha iyidir. Davranış profilleri kolayca tetiklenen kahkahalar atma, mutlu bir yüz ifadesi, sudan etkilenme, anlamsız ağız ve dudak hareketleri, saç çekme gibi uygunsuz hareketlerdir. Ayrıca çoğu AS'li bireyde gece sık uyanma, uykuya dalamama gibi uyku bozukluğu tespit edilmektedir. Diğer nörolojik bozukluklar bebek ve çocuklarda genel hipotoni, genç bireylerde periferik hipertoni, ileri yaş yetişkinlerde ataksi, epilepsi ve titreme gibi semptomlardır(Tan and Bird, 2016).

AS'nin karakteristik belirtisi yeni doğan dönemde hipotoni, emmede güçlük ve yutma güçlüğü iken bunların dışında diğer belirtiler çok siliktir. Bebeklikteki gelişimsel sorunlar spesifik olmadığından hastalığın tanısı karakteristik özelliklerin belirgin hale geldiği 3-7 yaşları arasında konur. AS dismorfolojik belirtilerin yayında davranışsal problemlerin ön planda olduğu bir sendromdur.

AS'li kişilerde %100 görülen belirtiler; şiddetli gelişimsel gecikme, konuşma bozukluğudur. Bu bireylerde sözsüz iletişim becerileri daha yüksektir. Bu sendromda görülen tipik davranış bozuklukları şunlardır; hareket bozukluğu, genellikle ataksik ve/veya uzuvların titrete hareketi gibi davranışsal özellikler, sık ve uygunsuz kahkahalar, genellikle kolayca heyecanlanabilen kişilik(el çırpma gibi). Hastaların %80'nin de görülen başka bir önemli özellik nöbetlerdir, nöbetlerin başlangıcı genellikle 3 yaşından öncedir. Bu hastalarda karakteristik bir elektroensefalogram(EEG) paterni mevcuttur; büyük boyutlu, yavaş sivri ve trifazik dalgalar söz konusudur. Daha az sıklıkla görülen belirtiler ise düz oksiput, çıkıntılı dil, dil çıkarma, emme/yutma bozuklukları, bebeklik döneminde beslenme sorunları, hi-

potoni, prognati, geniş ağız, geniş aralıklı dişler, sık salya akması, aşırı çiğneme ve şaşılıktır. Hipopigmentasyona bağlı açık ten, saç ve göz rengi (ailenin diğer bireyleri ile karşılaştırıldığında), hiperaktif alt ekstremitelerde tendon refleksleri, ısıya karşı artan hassasiyet, uyku bozuklukları, suya ilgi/büyülenme gibi semptomlar görülmektedir(Bunello et al., 2017).

AS genetik alt yapısına baktığımız zaman birkaç neden altta bulunmaktadır; Maternal 15q11-13 delesyon, paternal uniparental disomy, imprinting hataları, *UBE3A* gen nokta mutasyonları, diğer kromozomlarla yeniden düzenlenmeler ve nedeni bilinmeyenler olarak sınıflandırılabilir. AS'nin en sık nedeni anneden aktarılan 15. kromozom'un 15q11-13 lokusunda 4 Mb'lık delesyon meydana gelmesidir, bu patoloji tüm AS bireylerin yaklaşık %70-75'inde görülmektedir. AS'nin en sık ikinci nedeni *UBE3A* geninde meydana gelen nokta mutasyonlardır. *UBE3A* tarafından kodlanan enzim ubikuitin-proteazom yolağında yer alır, tüm hücreler için çok önemli olan bu yolak özellikle beyin hücreleri için çok önemlidir. Bu yolak sayesinde beyin nöronlarında seçilen proteinler parçalanır ve protein döngüsünde bir denge sağlanır. Normalde 15q11-13 bölgesinde bulunan *UBE3A* geni biri anne diğeri baba tarafından aktarılır. Ancak anneden aktarılan *UBE3A* genin delesyona uğraması, nokta mutasyonu veya imprinting hataları nedeniyle inaktive olur ve yeterince protein sentezlenemez. Bu enzim fonksiyonunun kaybı ile AS'nin altta yatan moleküler mekanizması ortaya çıkar ve klinik tablo oluşur. Yapılan bazı çalışmalarda 15q11-13 delesyonu olan bireylerdeki klinik tablonun sadece *UBE3A* nokta mutasyonu olan bireylere göre daha ağır seyrettiği gösterilmiştir(Beaudet, 2011).

### **Williams sendromu**

Williams sendromu(WS), Williams\_Beuren sendromu olarak da adlandırılan bir çok sistemin etkilendiği bir hastalıktır. WS toplumda yaklaşık 1:7500 sıklığında görülen, nispeten nadir bir mikrodelesyon bozukluğudur. Delesyonun boyutu WS'li çoğu kişide benzerdir ve 7. kromozom 7q11.23 bölgesindeki 27 geni içeren yaklaşık 1,5 Mb bir delesyondan kaynaklanmaktadır. Hastalığın kendine özgü bulguları arasında, kardiyovasküler hastalık yer alırken özellikle karakteristik olarak büyük arterlerin stenozu ve en önemlisi supralvar aort stenozu en belirleyici özelliğidir. Ayırt edici bir başka özellik kraniyofasiyal görünüm, bilişsel ve davranışsal profil, zihinsel engellilik ve aşırı sosyallik içerir(sürekli insan yüzüne bakmaları). WS fenotipin ortaya çıkmasında en önemli gen elastini kodlayan *ELN* genidir. WS tipik bulgularının ortaya çıkmasına neden olan damar ve bağ doku patolojilerinin nedeni elastin proteindir. Ayrıca 7q11.23 bölgesinde bulunan ve transkripsiyon genlerinden olan *GTF2I* ve *GTF2IRD1* genleri entelektüel yeteneği, sosyal işlevsellik ve anksiyeteyi etkilemektedir(Kozel et al., 2021).

WS'li bireylerin klinik özellikleri yaş ile değişmektedir, bebeklik ve çocukluk döneminde, gençlik döneminde ve ileri yaşlarda farklı bulgularla karşımıza çıkabilirler. Bebeklerde ve küçük çocuklarda belirgin özellikler geniş bir alın, peri-orbital dolgunluk, düz burun köprüsü, dolgun yanaklar, uzun filtrum ve küçük hassas çene olarak dikkat çekmektedir. Ergenler ve yetişkinlerde genellikle mikrognati olmakla beraber yüz zamanla uzar, dolgun yanaklar ve geniş ağız en belirgin yüz bulgularıdır. WS'li çocuklarda en belirgin özellikler supralavüler aort stenozu, hipokalsemi ve tipik yüz bulgularıdır

WS'nin tipik kardiyovasküler hastalıkları, yenidoğan döneminde kalp üfürümü ile kendini gösterir. Yapılan değerlendirme sonucunda bebek veya çocuklarda en sık supralavüler aort stenozu ve/veya pulmoner arterlerin ana veya dallarında stenoz tespit edilmektedir. Pulmoner damar hastalık genellikle yaşlı bireylerde daha az belirgindir. Daha az sıklıkla görülen diğer kardiyovasküler anomaliler; septal defektler, hipertansiyon, vasküler sertlik veya elektrokardiyografi(EKG) anormallikleridir.

Gelişimsel gecikme neredeyse tüm WS'li kişilerde meydana gelmektedir, final boyları yaşıtlarına göre daha geridir. Büyük çocukların ve yetişkinlerin %75'inde entelektüel engellilik(IQ) 70'in altında iken geri kalan bireylerin entelektüel engellilik(IQ) 70-79 arasındadır(Morris and Braddock, 2020). WS'li çocuk sahibi olan birçok deneyimli ebeveyn bebeklerindeki meydana gelen motor veya gelişimsel farklılıkları hemen fark eder. Ancak diğer ebeveynler çocuklarının WS'li olduğunu özellikle konuşama veya yürümede gecikme gibi semptomlarla çok sonra fark edebilir.

Bugüne kadar yalnızca *ELN*, *GTF2I* ve *GTF2IRD1* genleri ile WS fenotipine neden olan genler arasında ilişki kurulabilmişken diğer 23-24 genin fenotip üzerine etkilerinin olup olmadığı hala araştırılmaktadır(Li et al., 1998). WS'li çoğu vaka de novo olarak meydana gelmekte iken çok az bir kısmı anne veya baba kaynaklı da meydana gelmektedir. Anne veya babadan her hangi biri WS ise çocuklarına aktarma riskleri her gebelik için %50'dir. Bu tür ailelere iyi bir genetik danışmanlık verilerek tüp bebek ve eş zamanlı olarak embriyolarda yapacakları preimplantasyon genetik tanı ile sağlıklı çocuk sahibi olabilecekleri anlatılmalıdır(Scherer et al., 2005).

### **Miller-Dieker sendromu**

Miller-Dieker Sendromu(MDS) 17.kromozomun kısa kolundaki 17p13.3 bölgesinde meydana gelen delesyon sonucu oluşan bir bitişik gen delesyon sendromudur. *LIS1(PAFAH1B1)* genini içeren bu mikrodelesyon sendromunda lisensefaliye eşlik eden dismorfik özellikler vardır. Çok nadir görülen bir sendromdur. Prevelansı hakkında net bilgiler yoktur ama bazı çalışmalarda izole lisensefali tip1 in %25-30 oranında MDS'den kaynaklandığı tahmin edilmektedir(Allanson eal., 1998).

Hamilelik esnasında anne adaylarında polihidramnios, intrauterin büyüme geriliği ve azaltılmış fetal hareketler tarif edilmiştir. MDS li çocuklarda ciddi gelişme geriliği mevcuttur. Genellikle 3-6 ay içinde kaybedildikleri için bebeklik döneminde birçok gelişim basamakları tespit edilmez. Hipotoni, spastisite ve epilepsi ilk aylarda görülür. Beslenme ve yutma sorunları yaygındır ve bunlara bağlı olarak aspirasyon pönomonisi gelişir. Tipik yüz bulguları arasında mikrosefali, yüksek alın, bitemporal alının çukurlaşması, düzleşmiş kulak helisleri, hafif hipertelorizm, epikantik kıvrımlar, kısa burun, depresif bir burun kökü ve antevort burun delikleri, yuvarlak bir filtrum ve küçük bir çene yer alır. Ek özellikler arasında erkeklerde kriporşidizm, kalp anomalileri ve omfalosel, yapısal böbrek anomalileri ve klinodaktili belirtilmiştir(Cardoso et al., 2003).

17p13.3 bölgesindeki mikrodelesyonlar için iki farklı klinik tablo söz konusudur, sadece *PAFAH1B1* geninde delesyon söz konusu ise klasik lisensefali (LIS) ile sonuçlanırken, daha büyük delesyonlar *PAFAH1B1* ve *YWHAE* genlerini içeriyorlarsa MDS ile sonuçlanır(Blazejewski et al., 2018).

### **Smith-Magenis sendromu**

Smith-Magenis sendromu(SMS) çok geniş bir klinik yelpaze ile karakterize karmaşık bir hastalıktır. Zeka geriliği, uyku bozukluğu, kraniyofasiyal ve iskelet anomalileri, kendine zarar verme ve dikkat çekme davranışları, konuşma ve motor gecikme bu bulgulardan bazılarıdır. SMS retinolitik asit1 (*RAI1*) genini kapsayan 17p11.2 delesyonu veya *RAI1* geni nokta mutasyonlarının neden olduğu bir sendromdur. SMS insidansı yaklaşık1:15 000–25 000 olarak tahmin edilse de, genellikle yetersiz teşhis nedeniyle daha yüksek olduğu düşünülmektedir(Greenberg et al., 1991).

SMS klinik olarak fiziksel, gelişimsel, nörolojik ve davranışsal özellikler kapsayan bir sendromdur. Fiziksel özellikler; brakisefali, hipertelorizm gibi ayırt edici kraniyofasiyal anomaliler, yukarı eğimli palpebral fissürler, orta yüz hipoplazisi, basık burun köprüsüne sahip geniş kare şeklinde bir yüz, ‘çadırı’ bir görünüme sahip dışa dönük bir üst dudak ve çocukluk döneminde mikrognati(Allanson et al., 1999). Dış anomalileri özellikle küçük azı dişlerinin agenezisi, daha az sıklıkla yarı dudak ve/veya damak da belirtilmektedir. Gelişimsel özellikleri arasında gelişme geriliği, kısa boy(<5 persentil) yer almaktadır. Çocukluk döneminde obezite ile karşılaşılır. İskelet anomalileri arasında brakidaktili, skolyoz, beşinci parmak klinodaktili, 2/3 ayak parmağı sindaktili, önkol ve dirsek kısıtlılıkları, vertebral anomaliler ve polidaktili sayılabilir(Schlesinger et al., 2003). Kulak burun boğaz sorunları arasında işitme kaybı, velofaringeal yetmezlik, derin boğuk ses ve ses teli nodülleri ve polipleri sayılabilir. Oftalmolojik özellikler SMS’lerin %60’ında bulunur özellikle miyopi, iris



anomalileri gibi heterokromik irisler veya iris hamartomları, şaşılık, mikrokornea ve retina dekolmanı sayılabilir(Finucane et al., 1993).

Nörolojik ve gelişimsel özellikleri incelendiğinde çoğu SMS bireyde hafif-orta düzeyde zihinsel gerilik mevcuttur ve yaş ilerledikçe bu durum belirginleşir. Konuşma bozukluğu ve gecikmesi sık tespit edilen bulgularlardır. Beden dili ile iletişim kurma becerileri daha iyidir, çocukların çoğunda konuşma 7 yaşına kadar gecikebilir bu nedenle genellikle otistik tanısı konulur ama bir kez konuşmaya başladılar mı çok etkileşimli ve iletişimseldirler(Greenberg et al., 1996). Ayrıca gecikmiş ince/kaba motor beceriler, duygusal problemler ve adaptasyon sorunları yaşanmaktadır. Diğer nörolojik özellikler arasında pes kavus veya pes planus bulunmaktadır bu da denge sorunlarına neden olmaktadır, bu dönemde görülen başka bir nörolojik sıkıntı ağrı duyarlılığın azalması olup bu da kendilerine zarar verme potansiyelini artırmaktadır. Periferal nöropati SMS'nin tipik bir bulgusudur.

SMS'nin en erken tanı göstergelerinden biri uyku bozukluğudur, hemen hemen tüm hastalarda görülmektedir. Bebeklerde tipik olarak aşırı uyku hali erken dönem SMS için tanı koydurucudur. Daha büyük çocuklarda ise sıçrama bozuklukları, uykuya dalma güçlüğü, azalmış REM uykusu, azaltılmış gece uykusu, gece sık uyanmalar, sabah erken uyanma ve gündüz aşırı uyku hali gibi uyku bozuklukları karşımıza çıkmaktadır(Smith et al., 1998). Uyumsuz davranışlar büyük bir endişe nedenidir, öfke nöbetleri, saldırganlık, itaatsizlik, dikkat dağınıklığı ve kendine zarar verme eğilimi vardır. Bebeklerin yaklaşık ikili yaşlarında görülen davranış bozukluklarından birkaç tanesi kafa vurma, deri yolma, bilek ısırma, el ve ayak tırnaklarını çekme olup SMS'e özgü davranış bozukluklarıdır. SMS'e özgü stereotipik davranışlardan bazıları, kendi kendine sarılma, sayfa çevirme, sayfaları yalayıp çevirme gibi davranışlar heyecanın eşlik ettiği davranışlardır(Dykens et al., 1997).

SMS'lerin %30-40'ında iç organ anomalileri bulunur bunlar kardiyak, renal ve merkezi sinir sistemi anormallikleridir. Kardiyak patolojilerden bazıları ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, triküspit darlığı, mitral darlık, aort darlığı, pulmoner stenoz, mitral kapak prolapsusu, Fallot tetralojisi gibi patolojilerdir. Hipertrofik böbrekler, ektopik böbrekler ve tek taraflı böbrek agenezisi görülen böbrek patolojilerindedir. Beyin malformasyonları arasında ventrikülomegali, büyümüş sisterna magna, serebellar vermisin kısmi agenezisi ve frontal lob agenezisi sayılabilir(Greenberg et al., 1996).

SMS'li vakaların %90'ında 17p11.2 delesyonu, kalan %10'luk kısmında ise *RAI1* genindeki nokta mutasyon tespit edilmiştir. SMS'e özgü 17p11.2 delesyon bölgesinde 3 farklı LCR kopyası bulunmaktadır, bunlar

proksimal, orta ve distal LCR bölgeleridir. SMS'li vakaların büyük çoğunluğunda yaklaşık 1,5 Mb'lık bir delesyonun 17p11.2 bölgesinde meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu delesyona uğrayan genom bölgesinde 13 gen ve 6 genomik marker tespit edilmiştir(Lucas et al., 2001)

### **Wolf-Hirschhorn sendromu**

4p delesyonu ilk olarak 1961'de Cooper ve Hirschhorn tarafından orta hat füzyonu, düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği ve doğumdan hemen sonra başlayan nöbetleri olan bir çocukta tanımlanmıştır. Bu hastadaki parsiyel monozomi 4p insanlarda ilk tanımlanan monozomi örneğidir ve yaklaşık 4.kromozom p kolunun yarısı delesyona uğramıştır. Benzer özelliklere sahip ikinci bir hasta Wolf ve arkadaşları tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra parsiyel 4p monozomisi Wolf-Hirschhorn sendromu(WHS) olarak adlandırıldı(Wolf et al., 1965). 1970'lerden sonra sitogenetik bantlama tekniklerinin geliştirilmesiyle, daha küçük delesyonlar saptanabildi ve buda tipik WHS fenotipinin(doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği, bilişsel yetersizlik, nöbet bozukluğu ve tipik kraniyofasiyal özellikler) monozomi 4p16'dan kaynaklandığının belirlenmesine yol açmıştır. WHS mikrolelesyonu kritik bölgesi 4. kromozom 4p16.3 bölgeni kapsayan yaklaşık 1,5-1,6 Mb bir mikrolelesyondur. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık 1:50.000-1:100.000 olduğu tahmin edilmektedir( Battaglia et al., 2015).

WHS klinik bulguları gelişme geriliği, nöbetler, epilepsi, mental retardasyon, kas hipotonisi, konjenital kalp hastalıkları, mikrosefali, mikrognati, kısa filtrum, belirgin glabella, yüksek kemerli kaşlar, diş gelişiminde gerilik, kraniyal asimetri, yarık dudak ve/veya damak, yüksek alın, geniş burun kökü, geniş ağız, kısa üst dudak, koni şeklinde dişler, displastik kulaklar, periauriküler tag, işitme kaybı, solunum yolu enfeksiyonları, tekrarlayan otit, hipertelorizm, mikroftalmi, şaşılık, hipospadias, böbrek anomalileri (renal agenezi, mesane ekstrofisi vb.), immün yetmezlik(IgG, IgA), iskelet gelişiminde gecikme, sakral gamze, skolyoz, kafa derisi kusurları olarak karşımıza çıkmaktadır(Paradowska, 2014).

WHS, 4. kromozom parsiyel monozomisi veya WHS kritik bölge olarak adlandırılan 4p16.3 bölgesine meydana gelen yaklaşık 1,5-2 Mb'lık mikrolelesyon sonucu oluşur. Olguların çoğu kritik bölgede meydana gelen delesyonlar sonucu oluşur, parsiyel 4p monozomisi vaka sayıları çok azdır. Bu kritik bölgede tanımlanan en önemli genler *LEMT1* ve *WHSC1* genleridir. *WHSC1* geni Wolf- Hirschhorn kritik bölge telomerik uçta yer alan 90 kb'lık bir genomik bölgeyi kapsayan bir gendir. *WHSC1* geninin beynin normal gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir, delesyonlarında WHS kliniğinin ortaya çıkması muhtemeldir. *LEMT1* geni başlangıçta nöbetlerin nedeni olarak görülmüştür, sonra yapılan çalışmalarda, hemen hemen tüm etkilenen bireylerde *LEMT1* delesyonu saptandı



ve hücre sinyalizasyonunda ve enerji üretiminde potansiyel rolleri olan iyon değişimini gerçekleştirdiği tespit edildi(Battaglia et al., 2015).

### **Cri du Chat Sendromu**

İlk olarak 1963 yılında Lejeune tarafından tanımlanan Cri-du-Chat Sendromu(CdCS), 5. kromozom kısa kolunda (5p) meydana gelen delesyon sonucu oluşur. Prevalansının 1:15.000-1:50.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların yaklaşık % 90'ı ilk bir yıl içinde kaybedilmektedir ancak 50 yaşına kadar yaşayan vaka da bildirilmiştir(Niebuhr, 1978). Karakteristik özelliği erken bebeklik döneminde dikkat çeken kedi miyavlaması şeklinde ince sesli monoton bir ağlamadır. Gelişme ve zeka geriliği, düşük doğum ağırlığı sık rastlanan klinik bulgulardır. Mikrosefali, basık burun kökü, yuvarlak yüz, hipertelorizm, epikantal katlantılar, aşağı doğru eğik palpebral fissürler, strabismus, mikrognati, aşağı dönük ağız köşeleri, düşük kulak ve anormal dermatografikler (enine fleksiyon kırışıklıkları) görülür. Nöbetler sık karşılaşılan bir patolojidir(Mainardi, 2006). Malformasyonlar çok sık olmamakla birlikte nadiren görülürler: kardiyak, nörolojik ve renal anomaliler, preauriküler tag, sindaktili, hipospadias ve kriptorşidizm. Bebeklik döneminde tekrarlayan solunum ve bağırsak enfeksiyonları bildirilmekle birlikte enfeksiyonlara duyarlılık bildirilmemiştir.

CdCS hastaların psikomotor gelişim hakkında eldeki sınırlı veriye rağmen tüm hastalarda ciddi bir psikomotor ve zihinsel gerilik gösterdikleri tespit edilmiştir. Erken eğitim başlanan bireylerin prognozlarının daha iyi olduğu ancak sözel gelişimdeki ilerlemenin kısmen yavaş olduğu gösterilmiştir. Hastanın konuşmayı anlama yeteneği, iletişim kurma yeteneklerinden daha iyi tespit edilmiştir(Cornish et al., 1999.) CdCS çocukları çoğunlukla nazik ve sevecen bir kişiliğe sahiptir, hiperaktivite hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve bazen saldırganlıkla bir arada bulunur. Bilinçli ve etkin eğitim programları ile CdCS vakalarının gelişimlerin eskieye nazaran daha iyi olduğu görülmektedir.

CdCS hastalarında yapılan moleküler sitogenetik çalışmalarında üç farklı bölgenin delesyona uğradığı gösterilmiştir, bunlar 5p15.2 ve 5p15.1'de bölgelerindeki delesyonlar ile kısmen daha büyük bir delesyon olan 5p13 delesyonudur. CdCS kritik delesyon bölgesinde bu güne kadar birçok gen tanımlanmıştır bunlardan biri *FLJ25076/UBC-E2* bu gen 640 kb uzunluğundadır ve ubikuitini konjuge eden tip-2 enzimdir, daha çok göğüs ve kafa derisi dokularında eksprese edilmektedir. Başka genler *SEMAF* ve *CTNND2* genleridir, bu genlerden *CTNND2*'nin sinapsların morfolojisi ve işlevini düzenlediği ayrıca gelişim esnasında hipokampal nöronlarının normal işlev görmesi sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca *CTNND2* geninin spesifik nöronal proteinleri kodladığı, beyin gelişimine katkı sağladığı ve mental retardasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır(Santo et al., 2016)

### Langer-Giedion sendromu

Langer-Giedion sendromu(LGS) veya trikorhinofalangeal sendrom tip II(TRPS II), 8. kromozom 8q23.3–q24.11 lokusundaki delesyonların neden olduğu bir bitişik gen sendromudur. Bu delesyon bölgesi genellikle *EXT1* ve *TRPS1* genlerini içerir. LGS iki bağımsız hastalığın klinik özelliklerini içerir; TRPS Tip I ve TRPS tip II(LGS). TRPS tip I’de *EXT1* genindeki mutasyon veya delesyonların neden olduğu multiple hereditary exostoses(MHE) tablosu oluşur. TRPS tip I’in karakteristik özellikleri: iskelet anormallikleri, koni şekilli falanks epifizleri, kısa boy, seyrek ve yavaş büyüyen saçlar, kırılğan distrofik tırnaklar, soğan şekilli büyük bir burun, uzun düz filtrum, ince üst vermilyon, büyük çıkıntılı kulaklardır. TRPS Tip II veya LGS sendromunda *EXT1* ve *TRPS1* genlerinden her ikisinin delesyonu söz konusudur, yukarıdaki dismorfolojik bulguların yanında mental retardasyon da eşlik eder( Cappuccio et al., 2014)

### WAGR sendromu

WAGR sendromu, 11. kromozom 11p13 bölgesinde de novo olarak meydana gelen mikrodelesyon sonucu oluşan nadir bir genetik hastalıktır ve klinik olarak Willms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve zeka geriliği ilk harflerinden oluşan bir akronimle anılan bir mikrodelesyon sendromudur(W-A-G-R). Bu delesyon bölgesi temel olarak iki geni içerir; *WT1* ve *PAX6* genleri. Bir tümör süpresör gen olan *WT1* genindeki delesyon wilms tümörü ve erkek genital anomalilerine neden olurken, *PAX6* genindeki delesyon aniridiye ve gözün embriyonik gelişimi ile ilgili patolojilere neden olur. Mental retardasyonun bu delesyon bölgesinde yer alan başka genlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir(Cappuccio et al., 2014).

WAGR sendromunda yukarıda bahsedilen dört ana bulgu dışında daha az oranda görülen klinik bulgular da mevcuttur. Oküler sistemde aniridi dışında katarakt, Peters anomalisi, nistagmus, oküler hipotoni, retina dekolmanı görülmektedir. Genitoüriner bulgular: kriptorşidizm, hipospadias, böbrek kistleri, over kistleri, böbrek dokusu düzensizlik, ureter reflüsü, at nalı böbrek sayılabilir. Diğer sistem bulguları: hipotoni, hipertoni, epilepsi, obezite, hipotiroidizm, insülin direnci, akciğer hipoplazisi, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, saldırganlık, otizm spektrumu, uyku bozuklukları, osteokondrom, hipertrofik pilorik darlık, polidaktili makrosefali sayılabilir(Hol et al., 2021).

Aniridisi olan bebekler özellikle willms tümörü açısından takip edilmelidir, eğer aniridi WAGR sendromunun bir komponenti olarak meydana gelmiş ise willms tümörü gelişme olasılığı birkaç yıl içinde %60 civarındadır. Ayrıca bu bebeklerin genitoüriner patolojiler açısından iyi takip edilmesi gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

- Allanson J E, Ledbetter D H, Dobyns W B (1998) Classical lissencephaly syndromes: does the face reflect the brain? *J Med Genet.* doi: 10.1136/jmg.35.11.920.
- Allanson J E, Greenberg F, Smith A C (1999). The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. *J Med Genet.* 1999 May;36(5):394-7.
- Angulo M A, Butler M G, Cataletto M E (2015). Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Endocrinol Invest.* doi: 10.1007/s40618-015-0312-9. 11
- Battaglia A, Carey J C, South S T (2015). Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* doi: 10.1002/ajmg.c.31449.
- Beaudet A L (2011). Angelman syndrome: Drugs to awaken a paternal gene. *Nature* doi: 10.1038/nature10784.
- Bittel D C, Kibiryeveva N, Butler M G (2006). Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* doi: 10.1542/peds.2006-0424
- Blazejewski S M, Bennison S A, Smith T H, Toyo-Oka K(2018). Neurodevelopmental Genetic Diseases Associated With Microdeletions and Microduplications of Chromosome 17p13.3 *Front Genet,* doi: 10.3389/fgene.2018.00080.
- Bonello D, Camilleri F, Calleja-Agius J (2017). Angelman Syndrome: Identification and Management. *Neonatal Netw* doi: 10.1891/0730-0832.36.3.142.
- Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B (2003) Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet.* doi: 10.1086/367926.
- Cappuccio G, Genesio R, Ronga V, Casertano A, Izzo A, Riccio M P, ..., Melis D (2013). Complex chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: genotype-phenotype correlation and literature review. *Am J Med Genet A.* doi: 10.1002/ajmg.a.36326.
- Cardoso C, Leventer R J, Ward H L, Toyo-Oka K, Chung J, Gross A, ..., Ledbetter D H (2003) Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3 *Am J Hum Genet.* doi: 10.1086/374320.
- Cassidy S B, Lai L W, Erickson R P, Magnuson L, Thomas E, Gendron R, Herrmann J (1992) Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet* 1992 Oct;51(4):701-8.

- Cassidy S B, Schwartz S, Miller J L, Driscoll D J (2011). Prader-Willi syndrome. *Genet Med* doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
- Cornish K M, Bramble D, Munir F, Pigram J (1999). Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Dev Med Child Neurol*. doi: 10.1017/s0012162299000559.
- Dykens E M, Finucane B M, Gayley C (1997). Brief report: cognitive and behavioral profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord*. doi: 10.1023/a:1025800126086.
- Finucane B M, Jaeger E R, Kurtz M B, Weinstein M, Scott C I (1993). Eye abnormalities in the Smith-Magenis contiguous gene deletion syndrome. *Am J Med Genet*. doi: 10.1002/ajmg.1320450409.
- Greenberg F, Guzzetta V, Oca-Luna R M, Magenis R E, Smith A C, Richter S F, ..., Lupski J R (1991). Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet*. 1991 Dec;49(6):1207-18.
- Greenberg F, Lewis R A, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, Lupski J R (1996). Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet*. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960329)62:3<247::AID-AJMG9>3.0.CO;2-Q.
- Greenberg F, Lewis R A, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, Lupski J R (1996). Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet*. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960329)62:3<247::AID-AJMG9>3.0.CO;2-Q.
- Guna A, Butcher N J, Bassett A S (2015). Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. *J Neurodev Disord* doi: 10.1186/s11689-015-9113
- Hol J A, Jongmans M C J, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar G L, Chowdhury T, Rechnitzer C, ..., Heuvel-Eibrink M M (2020). Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer*. doi: 10.1002/cncr.33304.
- Kozel B A, Barak B, Kim C A, Mervis C B, Osborne L R, ..., Pober B R (2021). Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z.
- Li D Y, Brooke B, Davis E C, Mecham R P, Sorensen L K, Boak B B, ..., Keating M T (1998). Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature*. 1998 May doi: 10.1038/30522.
- Lucas R E, Vlangos C N, Das P, Patel P I, Elsea S H (2001). Genomic organization of the approximately 1.5 Mb Smith-Magenis syndrome critical interval: transcription map, genomic contig, and candidate gene analysis. *Eur J Hum Genet*. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200734.

- Mainardi P C (2006). Cri du Chat syndrome, *Orphanet J Rare Dis* doi: 10.1186/1750-1172-1-33.
- McDonald-McGinn D M, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, ..., Zackai E H (1997) The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test*. doi: 10.1089/gte.1997.1.99.
- McDonald-McGinn D M, Sullivan K E, Bruno M, Nicole P, Swillen A, Vorstman J A S, ..., Bassett A S (2015). 22q11.2 deletion syndrome *Nat Rev Dis Primers* doi: 10.1038/nrdp.2015.71
- Merscher S, Funke B, Epstein J A, Heyer J, Puech A, Lu M.M, ..., Kucherlapati R (2001). TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* doi: 10.1016/s0092-8674(01)00247-1
- Morris C A, Braddock S R (2020). Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome, *Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2019-3761.
- Niebuhr E (1978). The Cri du Chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features *Hum Genet*. doi: 10.1007/BF00394291.
- Paradowska-Stolarz A M (2014). Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med*. doi: 10.17219/acem/24111.
- Piliero L M, Sanford A N, McDonald-McGinn D M, Zackai E H, Sullivan K E (2003). T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome, *Blood*. doi: 10.1182/blood-2003-08-2824.
- Radicioni A F, Giorgio G Di, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, ..., Crinò A (2012). Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04161.x.
- Santo L D E, Moreira L M A, Riegel M (2016). Cri-Du-Chat Syndrome: Clinical Profile and Chromosomal Microarray Analysis in Six Patients. *Biomed Res Int*. doi: 10.1155/2016/5467083. Epub 2016 Apr 7.
- Scherer S W, Gripp K W, Lucena J, Nicholson L, Bonnefont J P, Pérez-Jurado L A, Lucy R (2005). Osborne, Observation of a parental inversion variant in a rare Williams-Beuren syndrome family with two affected children. *Hum Genet*. doi: 10.1007/s00439-005-1325-9.
- Schneider M, Debbané M, Bassett A S, Chow E W C, Fung W L A, Bree M, ..., E-liez S (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
- Smith A C, Dykens E, Greenberg F (1998). Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2). *Am J Med Genet*. 1998 Mar 28;81(2):186-91.

- Solot C B, Knightly C, Handler S D, Gerdes M, McDonald-McGinn D M, Moss E,..., Driscoll D A (2003). Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord.* doi: 10.1016/s0021-9924(00)00018-6.
- Stark K L, Xu B, Bagchi A, Lai W S, Liu H, Hsu R,...,Gogos J A (2008). Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet* doi: 10.1038/ng.138.
- Tan W-H, Bird L M (2016). Angelman syndrome: Current and emerging therapies *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* doi: 10.1002/ajmg.c.31536.
- Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schröter R, Baitsch H(1965). Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4 *Humangenetik.* 1965;1(5):397-413.

# **Bölüm 5**

## **FLEPLERİN KRİTİK İSKEMİ VE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDAN KORUNMASINDA PREKONDÜSYON STRATEJİLERİ**

*Ayşe İrem İSKENDEROĞLU<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Op. Dr. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanı, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Haydarpaşa, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul/Türkiye,

Orcid ID: 0000-0003-2972-0506

## **Flep Nedir?**

Flep, kan dolaşımı korunarak alıcı alandan verici alana aktarılabilen doku birimidir. Çok sayıda flep tipleri ve sınıflandırma şekilleri mevcuttur. Flepler içerdikleri dokulara (örneğin deri, kas-deri, kemik –deri), defektle olan özel ilişkilerine (lokal, bölgesel veya uzak), kan dolaşımına (random veya aksiyal) ve ilişkili defekti kapatmak için hareketine göre (ilerletme, transpozisyon) tanımlanabilir (Mathes, 2006). Flepler plastik cerrahinin temel esasları arasında yer alır. Greft dokusundan farklı olarak yaşamaları kendi kan dolaşımaları sayesinde olur. Greftler ise kendi vaskülaritesi gelişene dek çevre dokudan difüzyon yardımıyla beslenir. Fleplerin bu özellikleriyle pek çok kullanım alanları bulunmaktadır. Flep yaşayabilirliği kendi vaskülaritesine bağlı olduğundan vasküler fiziyojiyi anlamak ve optimize edebilmek bir flebin nasıl yaşadığını veya nasıl yetersiz beslenip başarısız olduğunu anlamamızı sağlar.

Bütün dokularda olduğu gibi fleplerin de dolaşım sal desteği makro ve mikrosirkülasyon sayesinde olur. Bunların her ikisi de intrinsek ve ekstrinsek faktörlerden etkilenip perfüzyonu ve buna bağlı olarak da flep yaşayabilirliğini etkileyebilir. Makrosirkülasyonun anatomisi flep tasarlama ve tanımlamada kullanılır.

Cerrahi bir flebi besleyen arterler deriye iki temel yolla ulaşırlar. Muskulokutan arterler üstte yerleşen derinin dolaşımına, altta yatan kas gövdeleri içerisinden dik olarak seyrederek ulaşırlar. En sık olarak gövdenin geniş ve yassı kaslarını (örnek olarak latissimus dorsi, rektus abdominis) örten derinin beslenme şekillerinde görülürler. Septokutan arterler, orijinal olarak segmental veya muskulokutan damarlardan köken alarak, deriye direkt olarak intermuskuler septal fasyadan ulaşırlar. Bu dağılım en sıklıkla ekstremitenin uzun ve ince kasları (örnek olarak radial önkol flebi, dorsalis pedis flebi) arasında görülür.

## **Anjiozom Kavramı**

Anjiozom, bilinen bir arter tarafından beslenen kompozit doku bloğudur. Bir arter tarafından cildin bir bölgesinin beslenmesi ilk defa 1889'da Manchot tarafından çalışılmıştır. Manchot'un çalışmaları 1930'ların başlarında Salmon tarafından, son zamanlarda Taylor ve Palmer tarafından genişletilmiştir (Mathes, 2006). Bir arterin anatomik bölgesi, etrafındaki damarlarla anastomoz yapmadan önceki alandır. Bir arterin dinamik bölgesi, intravasküler flourescein infüzyonundan sonra boyadığı alandır. Bir arterin potansiyel bölgesi, delay yapıldığında bir flebe dahil edilebilecek alandır. Anatomik bölgeler arasında anastomozu sağlayan damarlara 'choke' damarlar denir. Anjiozom kavramının klinik pek çok anlamı vardır. Örneğin; her anjiozom alttaki kaynak arter ve ven üzerinden kompozit flep olarak birlikte veya ayrı ayrı olarak aktarılacak doku



tabakalarının anatomik güvenli sınırını belirler. Ayrıca flep tasarımında genellikle komşu anjiozomdaki her dokunun anatomik adası güvenle birleştirilebilir. Komşu anjiozomlar arasındaki geçiş bölgesi genellikle daha çok derin dokularda kasların içinde görülür, bu kasları besleyen arter veya ven tıkanıldığında geçiş bölgeleri hayati anastomotik geçici bir yol sağlar (Richards, 2007). Benzer olarak bir çok kas iki veya daha fazla anjiozomda yer aldığından ve bunların hepsinden de beslendiği için komşu anjiozomun deri adası, kasın beslenmesi aracılığıyla fleplere dahil edilebilir. Bu anatomik bilgi birçok kas-deri flebinin tasarımı için temel oluşturur. Transvers rektus abdominis kas (TRAM) flebi anjiozom konsepti için iyi bir örnektir. Flep, 4 zondan oluşmuştur. Zon 1 derin inferior epigastrik arterden (DİEA) muskükökütan perforatörler alır, bu nedenle anatomik bir bölgedir. Zon 2 ve 3 için lateralden zon 1' e kadar olan cilt parçası süperfisyal sirkumfleks iliyak arterin (SCIA) anatomik bölgesidir. Kan aynı taraf DİEA' den buraya ulaşmak için 'choke' damarlar yoluyla hareket eder. Linea ablanın diğer tarafındaki cilt parçası, karşı taraf DİEA' nın anatomik bölgesidir. Bu alan karşı taraf DİEA tabanlı TRAM flepin de dinamik bölgesi olduğu için güvenli bir şekilde kaldırılabilir. Zon 4 ise pedikülden daha uzakta yer alır ve karşı taraf SCIA 'in anatomik alanıdır. Kan flep pedikülünden zon 4 'e geçerken iki 'choke' damarı geçer. TRAM flebin bu parçası en kötü kan desteğine sahiptir ve bu nedenle sıklıkla eksize edilir (Weinzweig, 2007).

### **Fleplerde Kan Akımının Kontrolü**

#### **Damar içindeki kanın basıncı (myojenik teori)**

Deri kan akımının kontrolünde sistemik ve lokal olarak birçok faktör rol oynamaktadır. Bayliss tarafından tanımlanan myojenik teoriye göre artmış lümen içi basınç, damarlarda daralmaya neden olur. Azalmış lümen içi basınç ise damarlarda genişlemeye neden olur. Bu mekanizma devamlı kan akımını korumaya yardımcı olur.

#### **Nöral innervasyon**

Arterioller, arteriovenöz anastomozlar ve prekapiller sfinkterler ağırlıklı olarak sempatik liflerce innerve edilir. Artmış arteriolar tonus kütanöz kan akımında azalmaya neden olur. Artmış prekapiller sfinkter tonusu, kapiller ağa olan kan akımını azaltır. Azalmış arteriovenöz anastomoz tonusu kapiller yatağın atlanıp besleyici olmayan kan akımının artmasına neden olur.

#### **Hümorale faktörler**

Epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) damarlarda vazokonstrüksiyona neden olur. Histamin ve bradikinin ise vazodilatasyona neden olur. Ayrıca serotonin, trombaksan A<sub>2</sub> ve prostaglandin F<sub>2α</sub>

vazokonstrüksiyon yaparken; prostaglandin  $E_1$ , prostaglandin  $I_2$  (prostosiklin) lökotrien  $C_4$  ve  $D_4$  vazodilatasyon yapar. Düşük oksijen saturasyonu, yüksek karbondioksit saturasyonu ve asidoz vazodilatasyona yol açar.

### **Isı**

Artan sıcaklık kutanöz vazodilatasyona ve bu sayede artan akım kapiller yataktan arteriovenöz anastomozlara daha çok geçişe neden olur.

Reolojik faktörler de kan akımını normal koşullar dışında etkileyebilir. Örneğin mevcut bir aneminin flep kan akımını arttırdığı ve distal flep yaşayabilirliğini iyileştirdiği gösterilmiştir. Polisitemi ve orak hücreli anemide ise özellikle flebin marjinal kısımlarında ciddi perfüzyon bozuklukları görülebilir. Epinefrin, cilt damarlarında vazokonstrüksiyona neden olurken, kaslarda ise vazodilatasyona yol açar. Endotel hücreleri, direk vazoaaktif madde salınımı ve bu maddelerin dolaşan akyuvarlar ve trombositler üzerine etkileri ile kan akımının kontrolünde kritik bir role sahiptir.

Flebin eleve edilmesi işlemi başlı başına dokunun kanlanmasını düzenleyen dengeleri etkiler. Sempatik innervasyon kaybı ile spontan vazokonstrüktör nörotransmitter salınımı olur. Perfüzyon basıncının da düşmesiyle beraber flebin periferik kısımlarında akut iskemi gelişir. Sonraki 24 saat boyunca mikrosirkülasyonun derecesi flebin periferik kısmında ne kadarlık bir alanın iskemiden etkileneceğini belirler.

### **İskemi – Reperfüzyon Hasarı**

İskemi-reperfüzyon hasarı, iskemi sonrası damarsal akımın yeniden sağlanması ile meydana gelebilen ve iskeminin kendisinin neden olduğu hasardan daha fazla ve ötesinde oluşan doku hasarlarını tanımlamaktadır. İskemik hasar ve reperfüzyon hasarı arasındaki fark, zayıflamaya bağlı olan hücresel ölüme karşılık bombalama şeklinde olan hücresel ölümler ile karakterizedir. İskemi; oksijen azalması, adenosin/trifosfat enerji azalması, kalsiyum azalması ve hücre membran disfonksiyonu gibi mekanizmalarla zayıflamaya bağlı ölümlere neden olur. Reperfüzyon ise; serbest radikal oluşumuna bağlı nötrofil respiratuar patlama (burst); hücre adezyon moleküllerinin up- regülasyonu ki, nötrofil degranülasyonu ve diapedezine neden olur; ve lökosit, trombosit ve endotelial hücrelerden peptid, lipid ve enflamasyon öncesi mediatörlerinin salınım mekanizmaları ile bombalama şeklinde ölümlere neden olur. Bu nedenle flep yaşamını arttırmayı amaçlayan deneysel ve klinik yaklaşımlar hem iskemi hem de reperfüzyon etkilerini göz önünde bulundurmaları zorundadırlar.

### **Kritik iskemi süresi**

Kritik iskemi süresi, belirli bir dokunun damarsal akımın sağlanmasından sonra halen yaşayabildiği ve dayanabildiği en fazla iskemi süresidir. Kritik iskemi, ısı ve doku bağımlı bir parametredir. Metabolik ihtiyaçları nedeniyle kaslar, iskemiyeye deriye göre daha duyarlıdırlar. Diğer metabolik olarak bağımlı dokular (beyin, kalp, böbrek gibi) hipoksi ve enerji kesilmesine daha da fazla duyarlıdırlar.

### **Flep Sağkalımını Arttırma Yöntemleri**

Plastik cerrahi pratiğinde flepler travma, tümör eksizeyonu, konjenital malformasyonlar gibi nedenlere bağlı olarak oluşan defektlerin kapatılmasında rutin olarak kullanılmaktadır. Son yirmi yılda katedilen çok büyük yola rağmen flep cerrahisinin halen morbiditesi yüksek seyretmektedir. Deneyimli ellerde dahi, serbest fleplerde parsiyel nekroz görülme oranı %7 -20 arasında, pediküllü fleplerde bu oran %20-33 arasında değişmektedir. Bu komplikasyonlar devamlı iskemiyeye birlikte hipoksiye ve geçici iskemi sonrası reperfüzyon hasarına bağlı gelişir. Mikrovasküler perfüzyon yetmezliği oksijen desteğinin azalmasına ve distal iskemik doku hasarına yol açar. Flep nekrozunun miktarı vasküler pedikülün flebin distal segmentlerini ne ölçüde perfüze edebildiği ile ilişkilidir. Buna karşılık, iskemi-reperfüzyon hasarında ise sadece flebin distal kısımları değil mikrosirkülasyon bozulduğundan tüm flep etkilenir. Hasar, erken reperfüzyon zamanında lökositik inflamatuvar yanıtla bağlı oluşan serbest oksijen radikalleriyle gelişir. Böylece hem iskemiye bağlı distal flep segmentleri, hem de reoksijenasyona bağlı inflamatuvar yanıtla birlikte tüm flep dokusu hasar görebilir. Flep nekrozunu azaltmak veya önlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış olup; flep cerrahisi öncesi dokuyu iskemi gibi strese hazırlamayı amaçlayan yöntemlere prekonduzyon yöntemleri denmektedir. Prekonduzyon ilk defa Murry ve arkadaşları tarafından myokard kasında afferent damarların tekrarlayan oklüzyonuyla kalpte olası bir iskemi epizodunda meydana gelebilecek geri dönüşümsüz hücre hasarının geciktiği, önlendiği gösterilerek ortaya konulmuştur (Harder ve ark. 2008). Prekonduzyonun temelinde dokuların iskemiye toleranslarını, iskemi de dahil olmak üzere çeşitli stres faktörleriyle arttırmak yatar. Bunlar arasında iskemi, hipotermi, hipertermi, çeşitli ilaçlar ve büyüme faktörleri yer alır.

### **Delay fenomeni**

Delay fenomeni, flebin kalıcı olarak kaldırılması ve taşınmasından önce, bir flebin vasküler beslenmesinin bir bölümünün kesilmesini içeren öncül bir cerrahi girişimdir. Delay fenomeni ilk tanımlanan prekonduzyon yöntemidir (Weinzweig, 2007). Sonuç olarak elde edilen kazanç delay fenomeni olarak adlandırılır. Bu durum, flebin damarsal pedikülünün

uzunlamasına olarak dokulara ulaşımını arttırır. Böylece, distalde daha fazla miktarda gelişigüzel bir kutanöz bileşkenin yaşamasına olanak tanıyarak, daha geniş bir flep alanı sağlar. Bu fenomenin mekanizması tartışmalıdır. Açıklamalar arasında, sempatektomi sonucu artmış damarlanma, uzunlamasına olan damarsal reoryantasyon, damarsal kalınlaşma, hipoksiye artmış doku toleransı (metabolik adaptasyon) ve komşu anjiozomlardan çalmayı sağlayan damarsal bölgeler arasındaki 'choke' damarlarda dilatasyon sayılabilir. Moleküler düzeyde ise delay fenomeninin prostosiklin, nitrik oksit, hem oksijenaz, ısı şok proteinleri ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi çeşitli intraselüler mediatörlerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Flep yaşayabilirliğini arttırmakla birlikte ek cerrahi prosedür gerektirmesi ve buna bağlı olarak komplikasyon riskinin ve maliyetin artması dezavantajlardır (Thorne ve ark., 2007). Bu sebepler yüzünden hiçbir zaman rutin bir yöntem haline gelememiştir.

### **İskemik prekonduşyon**

İskemik prekonduşyon, dokuya kısa süreli olarak iskemi ve reperfüzyon yaşatarak uygulanır (preclamping). Amaç; dokunun olası bir iskemi ve reperfüzyon sırasında dayanıklılığını arttırmaktır. Yine ilk olarak Murry ve arkadaşları tarafından myokard kasında gösterilmiş olup daha sonra Mounsey ve arkadaşları flep cerrahisinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (Harder ve ark. 2008). Daha sonra yapılan pek çok çalışma da bu görüşü doğrulamıştır. İskemik prekonduşyonun kritik iskemi süresini kas ve deri fleplerinde uzattığı çalışmalarla gösterilmiştir. Halen ne zaman, ne kadar süreyle ve kaç kere iskemi uygulanacağına dair tartışmalar bulunmaktadır. Etki mekanizması ise tam olarak anlaşılamamış olup arteriolar vazospazmda azalma, kan akım cevabında artma gibi birkaç farklı etkenin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Moleküler düzeyde ise, nitrik oksit salınımı, protein kinaz C, K-ATP kanallarını etkilediği sanılmaktadır. K-ATP kanallarının etkilenmesiyle kastaki ATP oranı artar, iskemi sırasında laktat oranı düşer ve reperfüzyon sırasında myeloperoksidaz aktivitesi azalır (Harder ve ark. 2008). Eğer iskemik prekonduşyon, iskeminin hemen öncesinde uygulanırsa dokuyu hem reperfüzyon sırasındaki lökositik inflamatuvar yanıtın hem de mikrosirkülatuar disfonksiyondan korur. Ancak iskemiden 24 saat önce uygulanırsa sadece dokuyu inflamatuvar yanıtın korur. Etkinliği her ne kadar deneysel çalışmalarla gösterilmiş olsa da iskemik prekonduşyon klinikte çok nadiren kullanılmaktadır.

### **Uzak iskemik prekonduşyon**

Uzak iskemik prekonduşyon, 1993 yılında Przyklenk ve arkadaşları tarafından ek cerrahi prosedür ve invaziv yaklaşımlara gerek kalmadan

uygulanabilecek bir prekondüsyon yöntemi olarak tanımlanmıştır (Harder ve ark. 2008). Uzak bir vasküler yatakta uygulanacak kısa epizodlar halindeki iskeminin, myokard kasını, olası bir koroner arter oklüzyonu sırasında iskemi ve reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir. Daha sonra Küntscher ve arkadaşları bu yöntemi flep cerrahisi için geliştirmişler ve flep sahasından uzakta bir bölgeye örneğin bir turnike uygulanmasının, iskemik prekondüsyonda olduğu gibi flebin pedikülünü klemlemek kadar etkin bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (Harder ve ark. 2008). Daha sonra da etkinliği ile ilgili pek çok deney yapılmasına karşın, etki mekanizması ile ilgili pek fazla çalışma yapılmamıştır. Ancak kapiller perfüzyonun artması, postkapiller inflamatuvar yanıtın azalması, nitrik oksit, adenosin reseptörleri, hümorale faktör salınımı, mitokondrial ATP bağımlı potasyum kanallarının açılması, reperfüzyon sırasında nötrofil birikiminin azalması gibi nedenlerle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Ne var ki klinik çalışmalar hala yetersiz kalmaktadır.

### **Hipertermik prekondüsyon**

Hipertermik prekondüsyon, dokunun yaklaşık 42°C' ye dek ısıtılarak ısı şok proteinlerinin up regülasyona uğratılmasıyla olur. Bu proteinler hücreleri nonspesifik çevresel öldürücü hasarlara karşı korumada oldukça etkindirler. Örneğin HSP-70 isimli bir protein DNA'nın yanlış katlanmasını önleyerek defektif protein sentezini engeller (Mathes, 2006). Ayrıca hem oksijenaz (HO-1) olarak bilinen HSP-32, hem katabolizmasında hız sınırlayıcı enzim olup; katalizlediği reaksiyonun metabolitlerinden olan biliverdin bir antioksidan; karbonmonoksit ise potansiyel bir vazodilatatördür. Deneysel olarak ilk kez Koenig ve arkadaşları suprafizyolojik ısılarda flep yaşayabilirliğinin arttığını göstermişlerdir (Harder ve ark. 2008). Yapılan çalışmalarda hiperterminin HSP-70, HSP-72 ve HSP-32 gibi ısı şok proteinlerinin up regülasyonunu sağladığı zannedilmektedir.

### **Hipotermik prekondüsyon**

Hipotermik prekondüsyonun hücresele metabolizmayı down regülasyona uğratarak ve yine hipertermik prekondüsyonda olduğu gibi ısı şok proteinlerini up regülasyona uğratarak etkili olduğu düşünülmektedir. Donski ve arkadaşları muskulokutanöz dokuların 6-7° C 'ye kadar soğutulduklarında kritik iskemi süresinin uzadığını göstermişlerdir (Harder ve ark. 2008). Ne var ki flep dokusunda ısı kaybı olması cerrahları endişelendirdiğinden etkinliği gösterilmiş olsa da hipotermik prekondüsyon kendine kullanım alanı oluşturamamıştır. 189 mikrovasküler flepte yapılan soğuk iskemi sonrası, flep boyutları ve cerrahi sonuçları inceleyen bir çalışmada, 4 saate kadar soğuk iskemi süresinin flepleri etkilemediği ancak bu sürenin uzamasının başarılı

serbest flep cerrahisinden uzaklaşmaya neden olduğu gösterilmiştir (Harder ve ark. 2008). Hipotermimin ısı şok proteinlerini arttırmasından dolayı belki flep cerrahisi sırasında değil de 24 saat önce uygulanabileceği düşünülmektedir.

### **Farmakolojik prekondüsyon**

Farmakolojik prekondüsyonun (farmakolojik delay) amacı iskemi ve iskemi-reperfüzyon sırasında flep yaşayabilirliğini arttırmaktır. Mikrosirkülasyon yetmezliğini önlemek, inflamasyonu önlemek, iskemik toleransı arttırmak gibi değişik mekanizmalarla farmakolojik prekondüsyon uygulanabilir. Noninvaziv ve kolay uygulanabilen yöntemlerdir. Örneğin dekstran ve heparin mikrosirkülasyonu güçlendirerek etkili olurken, beta-mimetik ajanlardan isoksuprin, kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve nitrik oksit vazodilatasyon yaparak etkili olur. Ayrıca antiinflamatuvar bir ajan olan adenozinin lokal olarak enjekte edilmesi de flep sağkalımını arttırır. Yine aynı şekilde antiinflamatuvar etkilerine prekondüsyon amacıyla kullanıldığı bildirilmiş farmakolojik ajanlar arasında uzun etkili prostaglandin analogları, prostaglandin I<sub>2</sub> analogu, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP), ksantin analogları, ksantin oksidaz inhibitörleri ve deksametazon yer alır (Weinzeig, 2007). Bu ajanların lökosit infiltrasyonu ve oksijen radikali üretimini azaltarak etki ettiği sanılmaktadır. Diğer antiinflamatuvar ajanlar arasında lipooksijenaz ve siklooksijenaz yollarını inhibe eden maddeler bulunmaktadır. Örnek olarak nonselektif bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin, trombaksan A<sub>2</sub> sentetaz inhibitörü, lökotrien B<sub>4</sub> antagonisti verilebilir. İmmünsüpresif ajanlar da prekondüsyon amacıyla kullanılabilmeyle beraber yan etkilerinin oldukça fazla olması kar/zarar oranını düşündürmektedir. Bu maddeler arasında siklosporinA, takrolimus sayılabilir (Thorne ve ark, 2007). Antiinflamatuvar yaklaşımların yanı sıra flep elevasyonundan önce immün sistemin hafif uyarılması da iskemik prekondüsyon gibi etki etmektedir. Bu amaçla nontoksik bir endotoksin olan monofosforil lipid A (MLA) kullanılmaktadır. Bu ajan iskemiye karşı dokuda çapraz tolerans gelişmesini sağlar. Son zamanlarda da antiinflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri de bilinen bir mediatör olan eritropoetin (EPO) kullanılmasının flep sağkalımını arttırdığını bildirmişlerdir (Harder ve ark. 2008). İlginç olan kronik eritropoetin tedavisinin hematopoez artışıyla hipertansiyon ve hematokrit artışına yol açarak flep sağ kalımını olumsuz etkilediği; ancak kısa süreli düşük dozlarda kullanımla antiinflamatuvar, anti-apoptotik, antioksidan etkilerle hematopoez etkisi otaya çıkmadan flep sağ kalımını arttırdığı belirtilmektedir. Flep sağkalımını arttıran farmakolojik prekondüktör ajanlardan birisinin de Botulinum A toksini olduğu söylenmektedir. Yapılan bir çalışmada iskemi reperfüzyon hasarına karşı botulinum toksin A enjeksiyonunun dokularda NO (nitrik oksit) seviyesin

arttırıp, MPO (myeloperoksidaz) seviyesini azaltarak koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (Derebaşınlioğlu ve ark., 2020).

### **Büyüme faktörleriyle prekondüsyon**

Büyüme faktörlerinin kullanımının neovaskülerizasyonu arttırmasıyla alternatif bir prekondüsyon yöntemi olabileceği varsayılmaktadır. 1989'da Höckel ve arkadaşları lokal intradermal anjiotropin enjeksiyonunun, birkaç yıl sonra da subkutanöz rekombinant insan temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) enjeksiyonunun yara iyileşmesini ve anjiogenezi hızlandırarak flep nekrozunu önlediğini göstermişlerdir (Harder ve ark. 2008). Bu amaçla plateletlerden derive büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) de kullanılmış ve yalnızca iskemik dokularda etkin oldukları görülmüştür. Tüm bu ajanların ve yöntemlerin yanı sıra, ayrıca elektriksel stimülasyonun da prekondüsyonda etkili olduğu düşünülmektedir.

### **Sonuç**

Tüm gelişmelere rağmen; distal flep alanlarında iskemi ve mikrovasküler fleplerde iskemi- reperfüzyon hasarı rekonstrüktif flep cerrahisi için birçok komplikasyon ve artmış morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu yüzden son 20 yılda flep nekrozunun mekanizmasını anlamaya ve iskemi-reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çalışmalara hız verilmiştir. Prekondüsyon yöntemleri arasında delay fenomeninin ve iskemik prekondüsyonun etkinliği kanıtlanmış, ancak zaman alan ve invaziv girişimler olduğundan klinikte kendilerine fazla kullanım alanı bulamamışlardır (Thorne ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarla bugün için amaçlanan hem acil hem de günlük klinik uygulamalarda kullanılabilecek bir yöntem geliştirilmesidir.

## KAYNAKLAR:

- S.J. Mathes, “Plastic Surgery”, 2 nd Edition, Elsevier, Volume 1:483-501 (2006).
- M. Richards, “Plastik Cerrahide Temel İlkeler”, Nobel Matbaacılık, (2007).
- J.Weinzweig, ‘Secrets of Plastic Surgery’, Nobel Matbaacılık, (2007)
- Y.Harder, M.Amon, M.W.Laschke, R.Shramm, M.Rücker, R.Wettstein, J.Ba-tiaanse, A.Frick, H.G.Machens, M.Küntscher, G.Germann, B. Vollmar, D.Erni, M.D.Menger,. (2008). ‘An old dream revitalised: preconditioning strategies to protect surgical flaps from critical ischaemia and ischame-ia-reperfusion injury’, JPRAS, 61,503-511,2008.
- C. H. Thorne, R. W. Beasley, S. J. Aston, S. P. Bartlett, G. C. Gurtner, S. L. Spear, “Grabb and Smith’s Plastic Surgery, Wolters Kluwer / Lippincott Willi-ams & Wilkins, Sixth Edition, 2007.
- Derebaşınıoğlu H., Demiröz A., Aydın Y., Ekmekçi H., Ekmekçi Ö. B., Aydın Ö., Cankorkmaz L.(2020). Comparison of ischemic preconditioning and BotulinumA Toxin injection for the prevention of ischemia-reperfusion injury in musculocutaneous flaps. Turkish Journal of Medical Sciences. 2020 (50): 1523- 1534.



# **Bölüm 6**

## **ENDODONTİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI**

*Pelin TÜFENKÇİ<sup>1</sup>, Hilal EKMEN<sup>2</sup>,  
Hüda Melike BAYRAM<sup>3</sup>, Emre BAYRAM<sup>4</sup>*

---

1 Pelin Tüfenkçi, Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Serinyol/HATAY, <https://orcid.org/0000-0001-9881-5395>.

2 Hilal Ekmen, Araş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı TOKAT, <https://orcid.org/0000-0003-1141-5984>

3 Hüda Melike Bayram, Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı TOKAT, <https://orcid.org/0000-0002-3508-8458>.

4 Emre Bayram, Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı TOKAT, <https://orcid.org/0000-0001-7672-250X>.

## GİRİŞ

Antibiyotikler, 1928'de Alexander Fleming tarafından penisilinin keşfedilmesinden bu yana, bütün sağlık sisteminde devrim yaratmıştır. Yıllar boyunca, birçok tıp ve diş hekimliği alanlarında antibiyotik reçete edilmiştir. Endodontik tedavi sırasında, antibiyotikler sistemik veya lokal olarak uygulanmaktadır. Sistemik antibiyotikler dental enfeksiyonlarda belirlenmiş bir endikasyon temelinde tedavi etmek için kullanılmaktadır. Lokal antibiyotik uygulaması endodontide etkili bir dezenfeksiyon şeklidir.<sup>1,2</sup>

Sistemik antibiyotiklerin, bazı cerrahi ve cerrahi olmayan endodontik prosedürlerde yardımcı olarak klinikte etkili olduğu görülmeye rağmen, bunların uygulanması; alerjik reaksiyonlar, toksisite ve mikroorganizmaların dirençli suşlarının gelişmesi gibi olumsuz etkilere neden olmuştur. Antibiyotik direnci, bir mikroorganizmanın, başlangıçta o mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için etkili olan bir antibiyotiğe toleranslıdır.<sup>3</sup>

Diş hekimleri birinci basamakta uygulanan antibiyotiklerin yaklaşık %10'unu reçete ettiğinden, diş hekimliği mesleğinin antibiyotiğe dirençli bakteri gelişimine potansiyel katkısını ciddi bir orandadır. Ağrı kesicilerden sonra, antibiyotikler diş hekimleri tarafından en çok reçete edilen ilaçlardır. Antibiyotikler, sistemik tutulum olmadan semptomatik apikal patolojisi olan dişlerden kaynaklanan ağrı veya şişliği azaltmaz.<sup>4</sup> Ayrıca yapılan sistematik bir derlemenin sonucunda, geri dönüşümsüz pulpitis ağrısının kesilmesi için antibiyotik kullanımını destekleyecek çalışma bulunamamıştır. Bu sistematik derleme neticesinde, enfeksiyonun sistemik olması gerektiği veya hastanın antibiyotik ihtiyacını haklı çıkarmak için ateşi olması ya da bağıışıklığı baskılanması gerektiği sonucuna varılmıştır.<sup>4,5</sup>

Endodontik enfeksiyonlarda dahil olmak üzere odontojenik enfeksiyonlar; gram pozitif, gram negatif, fakültatif anaeroblar ve anaerobik bakterilerin kombinasyonunu içerir. Bakteriler antibiyotiklere direnç gösterdiğinde, bu direnci değiştirebilme özelliğine de sahip olurlar.<sup>4,7</sup>

Antibiyotiklerin verildiği pulpal ve periapikal durumlar değişiklik göstermiştir. Yapılan bir çalışmada, Belçika'da diş hekimliği uygulamalarında antibiyotik reçetelenmesini analiz etmiş, antibiyotiklerin genellikle ateş yokluğunda (% 92.2) ve herhangi bir lokal diş tedavisi yapılmadan (% 54.2) verildiğini tespit etmişlerdir.<sup>8</sup> Rodriguez - Núñez ve ark.<sup>9</sup> İspanyol Endodonti Derneği (AEDE) üyelerinin antibiyotik reçete etme alışkanlıklarını incelediği bir çalışmada, geri dönüşümsüz pulpitis vakalarında, katılımcıların % 40'ının antibiyotik reçete ettiğini, nekrotik pulpalı, akut apikal periodontitis ve şişlik olmayan hastalarda,% 53 oranında antibiyotik reçete edildiğini belirtmişlerdir. Segura - Egea ve ark.<sup>10</sup>, İspanya Oral Cerrahi Derneği (SECIB) üyeleri arasında endodontik enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklerin kullanımını analiz etmişlerdir. Geri dönüşümsüz pulpitis vakalarında, ka-

tılımcıların %86'sı antibiyotik reçetelemiştir. Nekrotik pulpalı akut apikal periodontitis ve şişlik olmayan hastalarda katılımcıların %71 i antibiyotik reçete ettiğini belirtmiştir. Birçok Avrupalı diş hekimi küçük enfeksiyonları tedavi etmek için uygun olmayan antibiyotikler önermektedir.

## ENDODONTİK ENFEKSİYONLARDA SİSTEMİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Apse olan endodontik problemlerde ilk amaç drenajı sağlamak olmalıdır.<sup>8,11</sup> Lokalize şişliğin olduğu durumlarda, ilave ilaç tedavisine gerek kalmadan tek başına drenajın yeterli olduğu düşünülür.<sup>5</sup> Geri dönüşümsüz pulpitis, nekrotik pulpa ve lokalize akut apikal apselerde antibiyotikler gereksizdir.<sup>4,12,13</sup> Bu durumlarda kök kanalında kan dolaşımının olmaması antibiyotiklerin bölgeye ulaşmasını engeller; yani, mikroorganizmaların elimine edilmesinde etkisizdirler. Öte yandan, antibiyotikler, belirli vakalarda, enfeksiyonun yayılmasını engelledikleri için yardımcı maddelerdir.<sup>14</sup> Hekim tarafından bu vakalar doğru bir şekilde tanımlanmalı ve spesifik antibiyotik reçete edilmelidir. Tablo 1'de endodontik tedavi sırasında ek antibiyotik tedavisinin gerekli olduğu durumları ve antibiyotiklerin gerekli olmadığı vakaları özetlemektedir.

| Pulpa / Periapikal durum                   | Klinik ve radyografik veriler                                                   | Antibiyotik gerekliliği |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Semptomatik irreversible pulpitis          | Ağrı<br>Başka enfeksiyon belirtisi yok                                          | Hayır                   |
| Nekrotik pulpa                             | Devital diş<br>Periodontal aralıkta genişleme                                   | Hayır                   |
| Akut apikal periodontitis                  | Ağrı<br>Perküsyon ve ısırma ağrı<br>Periodontal aralıkta genişleme              | Hayır                   |
| Kronik apikal apse                         | Sinüsle bağlantılı dişler<br>Periapikal radyölüensi                             | Hayır                   |
| Sistemik tutulumu olmayan akut apikal apse | Lokalize fluktuasyon                                                            | Hayır                   |
| Sistemik tutulumlu akut apikal apse        | Sistemik tutulum                                                                | Evet                    |
| Sistemik tutulumu olan akut apikal apse    | Lokalize fluktuasyon<br>38 derece üzeri ateş                                    | Evet                    |
| İlerleyici enfeksiyonlar                   | Halsizlik<br>Lenfadenopati<br>Trismus                                           | Evet                    |
| Kalıcı enfeksiyonlar                       | Hızlı enfeksiyon başlangıcı (24 saatten erken )<br>Selülit<br>Osteomyelit       | Evet                    |
|                                            | Düzenli intrakanal prosedürler ve ilaçlar ile çözülemeyen kronik eksüda varlığı |                         |

Tablo 1

Hekim selülit konusunda çok dikkatli olmalıdır. Selülit tablosunda insizyon ve drenaj antibiyotiğin ilgili bölgeye difüzyonu için son derece önemlidir. Drenajın iki önemli etkisi olup bunlardan biri toksik ürünlerin uzaklaştırılması ile hastanın rahatlatılması, diğeri ise antibiyotiğin ilgili bölgeye difüzyonudur.<sup>11</sup> Başarılı bir drenaj sağlandığı zaman antibiyotiğin etkisi oldukça azdır.<sup>5</sup>

Spesifik antibiyotik seçimi izole edilen mikroorganizmaya göre yapılır. Duyarlılık test sonuçlarının çıkması birkaç hafta aldığı için bu süreçte geniş spektrumlu bir antibiyotik ile ampirik tedaviye başlanmalıdır.<sup>13</sup>

### **Travmatik Yaralanmaların Tedavisinde Sistemik Antibiyotik Kullanımı**

Travmatik yaralanma durumlarda, bakterilerin kontaminasyonunun önlenmesi, bakteriler yaralanma bölgesine erişebildiği ve iyileşmeyi tehlikeye attığı zaman, dramatik şekilde etkilenebileceği için büyük öneme sahiptir. Enflamatuar kök rezorpsiyonu travmatik yaralanmalarla ilgili en karmaşık komplikasyonlardan birisidir. Bu nedenle, iyileşme aşamasında bakteri yoğunluğunun azaltılması, travmatik yaralanmaların tedavisinde en iyi sonuçları elde etmek için mantıklı bir yaklaşımdır.<sup>15</sup> Dış inflamatuar rezorpsiyon, travmanın dişler üzerindeki potansiyel sonuçlarından biridir. Travma sonrasında diş kökünün dış yüzeyindeki hasar nedeniyle sementum kaybı olduğunda, dentinal tübüller açığa çıkmakta, kök kanal sistemi bakteri ile enfekte olmaktadır. Sementum kaybı, bakterilerin ve / veya endotoksinlerin periodontal ligamente daha kolay ulaşmasını sağlar ve enflamatuar resorptif durumun gelişmesine neden olabilir. Dış inflamatuar rezorpsiyon zamanında müdahale edilmezse diş kaybına neden olabilir. Rezorpsiyon sürecinin başladığı durumlarda, kök kanal tedavisi rezorpsiyonu durdurabilir ve sert doku onarımını teşvik edebilir. Bir kortikosteroid - antibiyotik kombinasyonu intrakanal ilacın kullanımının, enflamatuar rezorpsiyonun önlenmesinde ve yönetiminde faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Yapılan bir çalışmada sistemik antibiyotiklerin derhal kullanılması (penisilin ve streptomisin) enflamatuar rezorpsiyonu önlediğini bildirmiştir.<sup>17</sup> Kortikosteroidler enflamatuar rezorpsiyon üzerindeki etkileri açısından test edilmiştir. Kök yüzeyinde topikal olarak, sistemik olarak veya bir kök kanalı ilacı olarak kullanılabilirler. Bu ilaçlar güçlü enflamasyon inhibitörleridir ve aynı zamanda klastik hücrelerin doğrudan antiresorptif etkiye sahip olmasını da engellerler. Kök kanal tedavisi sırasında kortikosteroidler intrakanal bir ilaç olarak kullanıldığında, tipik olarak bir antibiyotik ile kombine edilirler.<sup>16</sup>

### **Daimi Dişlerde Lüksasyon Yaralanmaları**

Lüksasyon yaralanması, dişin alveol soketten eksensel yönde kısmi olarak yer değiştirmesini temsil eder. Koronal yer değiştirme derecesine

bağlı olarak, PDL liflerinin tamamen yırtılması ve pulpanın nörovasküler beslenmesinin bozulması söz konusudur.<sup>18</sup>

IADT rehberleri, lüksasyon yaralanmaları veya kök kırığı olan dişlerde sistemik antibiyotiklerin kullanılmasını önermemektedir. Öte yandan, yaralanmaya yumuşak doku travması eşlik ettiğinde antibiyotik uygulaması klinisyene bağlı olarak değişkenlik gösterilebilir. Bazı durumlarda, hastanın tıbbi durumu da antibiyotik verilmesini gerektirebilir.<sup>19</sup>

### **Avulse Dişlerin Replantasyonu**

Mevcut kılavuzlar, kalıcı bir dişin avulsiyonu olan hastalar için sistemik antibiyotik tedavisi önermektedir. IADT kılavuzları, sistemik antibiyotik kullanılmasının önemi ile ilgili henüz klinik çalışmalar göstermemesine rağmen, deneysel çalışmalarda, özellikle topikal uygulama yapılarak, periodontal ve pulpal iyileşmede pozitif etkilerin gösterildiğini belirtmektedir.<sup>20</sup>

### **Antibiyotik Profilaksisi ve Endodonti**

Dişhekimliği ve tıp meslek mensuplarından reçete edilen profilaktik antibiyotik ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır, ancak bu kılavuzların kabul edilmesi belirsizliğini korumaktadır.<sup>21,22</sup> Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre, dişhekimleri arasında eklem protezi yerleştirilmesi sonrası profilaktik antibiyotik kılavuzları ile ilgili karışıklık tespit edilmiştir; bununla birlikte, yakın tarihli çalışmaların hiçbirinde diş hekimlerinin diş tedavisi öncesi profilaktik antibiyotik reçetelemesi konusundaki bilgi ve uygulamaları karşılaştırılmamıştır.<sup>22</sup>

Antibiyotik profilaksisi gerekli ise, klinisyenin enfeksiyona duyarlı olduğu düşünülen hastaları, enfeksiyon riski taşıyan diş tedavilerini ve uygun bir antimikrobiyal rejimi tanımlayabilmesi gerekir. Koruyucu etki elde etmek amacıyla tedavi sırasında yeterli doku konsantrasyonlarını sağlamak için işlem öncesi antibiyotikler uygulanmalıdır. Profilaktik antibiyotiklerin en etkili kullanımı, kısa süreli, yaygın patojenlere karşı aktif olan yüksek dozaj rejimleridir.<sup>23,24</sup>

#### *Profilaktik Antibiyotik Rejimleri*

#### *Avulse Olup Yerleştirilmiş Dişler*

Avulse olmuş dişlerin yeniden yerleştirilmesinden sonra antibiyotik profilaksisinin önerildiği ve mümkün olan en kısa sürede başlanması gerektiği konusunda güçlü bir görüş vardır.<sup>25</sup> İdeal olarak, avulse olmuş diş yeniden yerine yerleştirmeden önce antibiyotik verilmelidir. Bu genellikle mümkün değildir ve prognozu olumsuz yönde etkileyebilir.<sup>26,27</sup> İşlem, hastayı hematojen enfeksiyon yayılması riski altında bırakıyorsa, dişlerin yeniden yerleştirilmesi düşünülmemelidir. Örnek olarak akut lösemili

veya HIV enfeksiyonu olan hasta verilebilir. Böyle durumlar söz konusu olduğu zaman prognozun uygun olması durumunda hastanın doktoruna danışılarak yerleştirilmelidir. Yeniden implante edilme kararı verildikten sonra, eğer ciddi sekellerden kaçınılması gerekiyorsa, antibiyotik profilaksisinin zamanlaması kritik öneme sahiptir. Operasyon sırasında yeterli antibiyotik serum seviyesini sağlamak için, implantasyondan önce antibiyotik profilaksisinin uygulanması mantıklı olacaktır. Kemiğe nüfuz eden hem fakültatif hem de anaerobik oral mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu bir antibiyotik kullanılmalıdır.

### *Flare Up*

Sistemik antibiyotiklerin kök kanal hazırlığı sonrasında ağrı ve şişlik semptomlarını önlemede etkili olduğuna dair çelişkili kanıtlar vardır.<sup>28-30</sup>

### *Tıbbi Olarak Profilaksi Gerektiren Durumlar*

Bu gruptaki hastalar iki ayrı kategoriye ayrılır. Birinci grup, enfeksiyon riskinin düşük olduğu, ancak enfeksiyon gerçekleştiği zaman sonuçlarının çok ciddi olduğu hastalardır. IE olan, osteoradionekrozise duyarlı olan ve endoprotezi olan hastalar bu kategoriye dahil edilmiştir. İkinci kategorideki hastalar fırsatçı enfeksiyonlardan dolayı potansiyel olarak risk altındadır. Renal diyaliz alan veya organ nakli geçiren hastalar bu gruba dahil edilir.<sup>31</sup>

### *İnfektif Endokardit*

Endokardiyumu hasar görmüş hastalar, İE'ye karşı daha fazla duyarlılığa sahiptir. Geçici bir bakteriyemiye neden olan dental prosedürlerin IE ile sonuçlanması olasıdır. Profilaksi IE riski taşıyan hastalarda cerrahi endodonti için tıbbi olarak gereklidir ve ulusal kılavuzlara uyulmalıdır.<sup>32</sup> Bazı diş tedavilerinin IE etiyojisindeki rolü son zamanlarda sorgulanmıştır. Bu grupta cerrahi olmayan endodontik tedaviler için antibiyotik profilaksisi tartışmalıdır.<sup>33</sup> Kanama ve bakteriyemiye neden olacak her endodontik tedavi için sistemik profilaksi uygulanması istenmez. İşlem öncesi ağız içinin klorheksidin ile dezenfekte edilmesi bakteriyemi riskini büyük oranda azaltır IE, kök kanal tedavisine bağlı olarak nadiren bildirilmiştir. İntrakanal enstrümantasyon bakteriyemiye neden olabilir ancak bununla ilgili kanıtlanmış bir IE hikayesi yoktur.<sup>33,34</sup> Amerikan Kalp Birliği 1997'deki tavsiyelerini değiştirerek ve IE açısından "risk altındaki" hastalarda overenstrümantasyon durumlarında sistemik profilaksi kullanılmasını tavsiye etmektedir.<sup>35</sup>

### *Radyoterapi*

Çene bölgesinde radyasyona maruz kalmış hastalar lokal enfeksiyona karşı hassas olabilirler. Radyoterapiden sonra, ilgili alanda, özellikle man-

dibulada vaskülarizasyonun azalması durumu söz konusudur. Vaskülarizasyonun azalması durumu ilerleyici bir risk tablosudur. Böyle hastalarda hastanın doktorundan osteonekroz riski açısından değerlendirme yapması istenmelidir. Enfeksiyon riski, diş çekiminde kök kanal tedavisinden çok daha fazladır, dolayısıyla cerrahi olmayan endodonti, radyoterapi hastalarında nekrotik bir pulpa için tercih edilen tedavidir.<sup>36,37</sup> Ekstraksiyon ve cerrahi için osteonekroz riski taşıyan hastalara antibiyotik profilaksisi vermek yaygın bir uygulamadır.<sup>37</sup> Özellikle mandibulada mukoperiosteal flebin kaldırılmasından kaçınılmalıdır çünkü bu vaskülarizasyonu daha da azaltır.<sup>31</sup>

### *Protez İmplantlar*

Birçok ortopedist, total eklem replasmanları olan hastalar için diş tedavilerinden önce antibiyotik profilaksisi önermektedir.<sup>38</sup> Kök kanal tedavisinin protetik eklem enfeksiyonlarını tetiklediğine dair bir kanıt yoktur. Profilaktik antibiyotikler varsayılan patojenleri, stafilokokları ve daha az miktarda oral streptokokları hedeflemelidir.<sup>39</sup> Field ve Martin profilaktik antibiyotik olarak amoksisilin yerine antistafilokokal etkiye sahip olduğu için sefradinin kullanımını tavsiye etmiştir.<sup>39</sup> Kalp pili, göz içi lensleri, meme implantları ve prostetik vasküler greftleri olan hastalar, diş bakteriyemi enfeksiyonlarına karşı duyarlı sayılmazlar.<sup>40</sup> İntravasküler erişim cihazları ve BOS şantları olan hastalarda antibiyotik profilaksisinin kullanımı tartışmalıdır.<sup>41</sup> Hastanın hekiminden, cerrahi endodonti yapılmadan önce profilaksi ihtiyacı konusunda tavsiyeler alınmalıdır. Cerrahi olmayan endodonti, BOS şantları olan hastalarda antibiyotik profilaksisi gerektirmez.<sup>31</sup>

### *Sistemi Baskılanmış Hastalar*

BSAC Çalışma Grubu, başka herhangi bir endikasyonun yokluğunda, organ nakli yapılmış veya kalıcı intraperitoneal kateterlere sahip olan immün sistemi baskılanmış hastaların diş tedavisi için antibiyotik profilaksisi gerekmediğini belirtir.<sup>31</sup> Bu nedenle nakil hastalarında endodontik tedavinin antibiyotik profilaksisi gerektirmediği sonucuna varılır. İmmün sistemi baskılanmış hastaları tedavi ederken, diş hekiminin, danışman hekim ile görüşerek profilaksi hakkındaki görüşlerini alması gereklidir. Profilaksi öneriliyorsa, tek bir doz rejimi ile, amoksisilin veya klindamisin preoperatif olarak uygun olacaktır. Bazı uzmanlar böbrek nakli hastalarında klindamisin yerine alternatif ajanlar önerebilir.<sup>31</sup>

## **ENDODONTİK ENFEKSİYONLARDA LOKAL ANTİBİYOTİK KULLANIMI**

Antibiyotik içeren preparatlar, endodontik tedavide lokal ajanlar olarak kullanılabilir. Mevcut antibiyotik preparatlarının sınırlı aktivite spektrumu, bakteriyel direnç potansiyeli, ilaç aşırı duyarlılığı riski ve belirli



etyolojik faktörleri maskeleyen potansiyeli yararlarını sınırlandırmaktadır. Kök kanal tedavisinde topikal antibiyotik kullanımı ile ilgili net bir bilimsel kanıt yoktur.<sup>31</sup> Endodontik lezyonların kaynakları olan hedef bakterileri yok etmek için lezyon sterilizasyonu ve doku tamir tedavisi kavramı altında bir antibiyotik ilaç kombinasyonu kullanımı esastır.<sup>18</sup>

Lokal antibiyotiklerin kullanımı, çeşitli endodontik tedaviler için önerilmiştir.<sup>42,43</sup>

### **Pulpa Kapatılması**

Dental pulpa kapatma prosedürleri, pulpanın normal fonksiyonunu geri kazanmasını ve korunmasını sağlamak için, pulpaya (direkt pulpa kuafajı) koruyucu bir ajanın uygulanmasını ve pulpa (indirekt pulpa kuafajı) üzerinde ince bir dentin tabakasının oluşmasını içerir.<sup>44</sup> Her ne kadar bazı klinisyenler ve araştırmacılar pulpa kapatmada topikal antibiyotik kullanmış olsalar da<sup>42,43</sup>, pulpa kapatma prosedürlerinde antibiyotiklerin kullanımını destekleyen bilimsel bir kanıt yoktur. Aksine, kalsiyum silikat bazlı materyaller, pulpadaki durum tespit edildikten sonra kullanılmalıdır.<sup>45</sup>

Hem triamsinolon (bir steroid) hem de demetilkortetrasiklin (bir antibiyotik) içeren Ledermix, pulpa kapatma maddesi olarak kullanılan topikal bir ajandır. Pat formunda daha fazla steroid içerdiğinden, ekspoze pulpada macun formu tercih edilir. Bu nedenle, diş hazırlığından sonra enfeksiyon kontrolünde etkili olup ağrı kesici için analjeziklere ihtiyaç duyma gereğini azaltır. Geri dönüşümsüz pulpitisin acil tedavisi için ajan, kök kanal tedavisi tamamlanana kadar ağrıyı hafifletir ve analjeziklere olan gereksinimi azaltır. Sement, ekspoze pulpayı kapatma ajanı seviyesi için mükemmel bir rehber olarak kullanılabilir.<sup>46</sup>

### **Kök kanal tedavisi**

Sistemik uygulamayı takiben yan etki riski, bazı pulpal ve periapikal koşullarda sistemik antibiyotiklerin etkisizliği, kök kanal tedavisinde antibiyotiklerin lokal olarak kullanılmasına neden olmuştur.<sup>47</sup> Postoperatif semptomları önlemek veya azaltmak için kök kanal tedavisinde topikal antibiyotik kullanımı önerilmiştir. Bununla birlikte, antibiyotikler semptomatik apikal patolojili dişlerden kaynaklanan ağrı ve şişliği azaltmaz.<sup>48,49</sup> Endodontik enfeksiyonların polimikrobiyal olduğu göz önüne alındığında, geniş mikroorganizma yelpazesine karşı etkili olan geniş spektrumlu antibiyotik grubu tetrasiklinler (tetrasiklin HCl, minosiklin, demeklosiklin, doksisisiklin) intrakanal topikal antibiyotik olarak önerilmiştir. Sato ve ark.<sup>50</sup>, daha önce ultrasonik olarak irriye edilen kök kanallarına yerleştirilmiş, bir minosiklin, tetrasiklin, siprofloksasin ve metronidazol karışımının antibakteriyel etkinliğini göstermiştir. Doksisisiklin, sitrik asit ve



bir deterjanın (Tween 80) karışımı olan BioPure MTAD, antimikrobiyal aktivite, dentine diffüze olma, biyoyumluluk özellikleri nedeniyle son bir irrigant olarak önerilmiştir.<sup>51</sup> Bununla birlikte, kök kanallarından izole edilen mikroorganizmalar bu antibiyotik grubuna karşı dirence sahiptir ve tetrasiklinler mantar üremesini teşvik edebilir.<sup>52,53</sup> Sınırlı antimikrobiyal aktiviteye ek olarak tetrasiklinler kök kanallarında kullanıldığında renklenmeye neden olabilir.<sup>51</sup> Abbott ve ark., kök kanalına yerleştirildiğinde, %3.2 demeclocycline'ın (Ledermix, Lederle Pharmaceuticals, Wolfratshausen, Almanya) konsantrasyonunun ve etkinliğinin, periferik dişlerde ve apikal üçlüde önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. İkili antibiyotik patı, neomisin ve polimiksin B sülfat içerir, ancak endodontik floraya karşı etkisi kalsiyum hidroksitten daha iyi değildir.<sup>54,55</sup>

### **Rejeneratif Endodontik Prosedürlerde Antibiyotik Kullanımı**

Rejeneratif endodontik prosedürleri (REP'ler), kök yapıları da dahil olmak üzere hasarlı yapıları ve pulpa-dentin kompleksi hücrelerini biyolojik açıdan kapsayan tedaviler olarak tanımlanmıştır. REP'lerin çoğu, kimyasal debridman ve dezenfeksiyon elde etmek için intrakanal ilaçların kullanılmasına dayanan, minimum mekanik preparasyon içerir.<sup>56</sup>

Açık apeksli ve nekrotik pulpalı olan olgunlaşmamış dişlerde, REP'ler kök gelişimini ve apikal kapanmayı teşvik eder.<sup>56</sup> Açık apeksli olgunlaşmamış daimi dişlerde kök kanal sisteminin enfeksiyonu ve sonrasında periapikal inflamasyon, hem aerobik hem de anaerobik bakterilerden oluşan karışık mikroorganizma topluluklarının neden olduğu hastalıklardır.<sup>6</sup> Olgunlaşmamış bir kök enfekte olduğunda, revaskülarizasyon potansiyelinin kaybolduğu düşünülmektedir. Sınırlı mekanik preparasyonla dezenfekte etme ve NaOCl ile irrigasyonun etkisiz olduğu kanıtlanmıştır, bu nedenle intrakanal bakterilerin yeterli oranda azalmasını sağlamak için bir ilacın yerleştirilmesi gerekmektedir. Bir antibiyotik kombinasyonu kullanımının, kanalı etkin bir şekilde sterilize etmesi ve ayrıca antibiyotik direnci gelişme olasılığını azaltması gereklidir.<sup>57</sup> REP, üçlü antibiyotik patınının (TAP) geleneksel kalsiyum hidroksit yerine bir pansuman malzemesi olarak kullanıldığı, kalsiyum hidroksitin oluşturduğu tepkimeye alternatif bir yöntem olarak dikkate alınmıştır.<sup>58,59</sup>

TAP veya '3mix' olarak bilinen siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinden oluşan antibiyotik karışımı bugüne kadar kullanılan en yaygın intrakanal ilacı olmuştur.<sup>60</sup>

Nitroimidazol bileşiği olan metronidazol, geniş spektrumlu ve anaerobik koklara karşı güçlü antibakteriyel aktivitesinin yanı sıra gram negatif ve gram pozitif basillere etkisiyle bilinir. Periodontolojide sıklıkla

hem sistemik hem topikal olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Metronidazol mekanizma olarak bakteri hücre zarlarına nüfuz eder, çekirdeğe ulaşır ve DNA'ya bağlanır, sarmal yapısını bozar ve çok hızlı bir şekilde hücre ölümüne neden olur. Metranidazol anaeroblara karşı mükemmel aktiviteye sahiptir. Yapılan araştırmalara göre Siprofloksasin ve metronidazol kombinasyonu, 1 günlük bakteriyel biyofilm miktarını azaltmada kayda değer bir etkiye sahiptir.<sup>61</sup> Başka bir çalışma, kronik apikal periodontitis tedavisinde metronidazol-klorheksidin karışımı uygulandığında % 97 iyileşme gösterdi.<sup>62</sup>

Tetrasiklin grubu antibiyotiklerden olan Minosiklin bakteriyostatik ve geniş spektrumlu bir ilaçtır. Tetrasiklinler hücre membranından dış zar boyunca pasif difüzyon ve ardından iç zar boyunca aktif taşıma yoluyla bakteri hücrelerine erişim sağlar. Daha sonra ribozomların yüzeylerinde protein sentezini inhibe ederek etki ederler. Minosiklin, benzer bir aktivite spektrumuna sahip, yarı sentetik bir tetrasiklin türevidir. Jel karışımlarından sürekli salım yapan mikro kürelere kadar birçok topikal formda mevcuttur.<sup>62</sup>

Siprofloksasin, 2. Kuşak florokinolon grubuna dahil olup bakterisit bir ilaçtır. DNA girazın inhibisyonu ile etki eder ve DNA'nın eksonükleazlar tarafından parçalanmasına neden olur. Bu bakterisidal aktivite sadece çoğalma safhasında değil, aynı zamanda bakterinin dinlenme safhasında da devam eder. Gram negatif patojenlere karşı etkili bir aktiviteye sahiptir, ancak aktivitesi gram pozitif bakterilere karşı sınırlıdır çoğu anaerobik bakteri siprofloksasine dirençlidir. Sonuç olarak, siprofloksasin, karma enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla metronidazol ile kombine edilir. Black ve ark. Düşük dozlarda uygulandığında ilacın klinik olarak güvenli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>63</sup>

REP'de intrakanal pansumanlar olarak antibiyotiklerin kullanılması birçok yan etkiye neden olabilir. Minosiklin içeren üçlü antibiyotik patının intrakoronel kullanımına sıklıkla eşlik eden sorun, dentinde meydana gelen renklenmedir.<sup>64</sup>

#### *Rejeneratif Endodontik Prosedurlerde Antibiyotik Kullanımının Klinik Etkileri*

Thibodeau & Trope, bu komplikasyondan kaçınmak için TAP birleşiminde minosiklinin yerine sefaklor önermiştir. Sefaklor kullanımı ile renklenmenin önüne geçilmiştir.<sup>65</sup> Reynolds ve ark.<sup>66</sup> minosiklinin renklenme etkisinin, pulpa odasındaki dentinal tübüllerin bir yapıştırıcı madde ile kaplanmasıyla en aza indirilebileceğini önerdi. Kahler ve Rossi Fedele tarafından yapılan incelemede, 379 tedavi görmüş diş dahil olmak üzere 80 REP çalışmasında diş rengi değerlendirilmiştir. Sonuçlar, TAP birleşiminde minosiklin kullanımı güçlü bir renk bozulması göstermiştir. Pulpa

odası duvarlarının TAP yerleştirilmeden önce sızdırmaz hale getirilmesinin, REP'den sonra koronal renk bozulmasını azalttı ancak önlemedi.<sup>67</sup>

### **Diş Avulsiyonu**

Avülsiyondan sonra sokete yerleştirilecek olan diş topikal antibiyotik uygulaması iyileşmeyi hızlandırmak için etkili bir tedavi yöntemidir. Avulsiyon vakalarında lokal antibiyotik kullanımının sistemik antibiyotiklere göre daha faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>68</sup> Bu yaklaşımla tetrasiklin grubu antibiyotiklerden olan Doksisisiklinin topikal olarak kullanımı ile inflamatuvar kök rezorpsiyonunun önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir.<sup>69</sup> Enflamatuvar kök rezorpsiyonu, replante edilmiş bir dişin tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli zorluklardan biri olup , lokal antibiyotik uygulaması bu istenmeyen komplikasyonun giderilmesine yardımcı olabilir.<sup>20</sup> Açık apeksli olgunlaşmamış dişlerde replantasyondan önce tetrasiklinlerin lokal olarak uygulanmasının pulpa revaskülarizasyonu ve periodontal dokuların iyileşmesinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>20</sup>

## KAYNAKLAR

1. Bansal, R., & Jain, A. (2014). Overview on the current antibiotic containing agents used in endodontics. *North American journal of medical sciences*, 6(8), 351.
2. Abbott, P. V. (2000). Selective and intelligent use of antibiotics in endodontics. *Australian Endodontic Journal*, 26(1), 30-39.
3. Miles, M. (1984). Anesthetics, analgesics, antibiotics, and endodontics. *Dental Clinics of North America*, 28(4), 865-882.
4. Fedorowicz, Z., van Zuuren, E. J., Farman, A. G., Agnihotry, A., & Al-Langawi, J. H. (2013). Antibiotic use for irreversible pulpitis. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).
5. Matthews, D. C., Sutherland, S., & Basrani, B. (2003). Emergency management of acute apical abscesses in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*.
6. Siqueira JR, J. F., & Rôças, I. N. (2014). Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic topics*, 30(1), 3-22.
7. Jungermann, G. B., Burns, K., Nandakumar, R., Tolba, M., Venezia, R. A., & Fouad, A. F. (2011). Antibiotic resistance in primary and persistent endodontic infections. *Journal of endodontics*, 37(10), 1337-1344.
8. Abbott, P. V. (2000). Selective and intelligent use of antibiotics in endodontics. *Australian Endodontic Journal*, 26(1), 30-39.
9. Rodriguez-Núñez, A., Cisneros-Cabello, R., Velasco-Ortega, E., Llamas-Carreras, J. M., Torres-Lagares, D., & Segura-Egea, J. J. (2009). Antibiotic use by members of the Spanish Endodontic Society. *Journal of endodontics*, 35(9), 1198-1203.
10. Segura-Egea, J. J., Velasco-Ortega, E., Torres-Lagares, D., Velasco-Ponferrada, M. D. C., Monsalve-Guil, L., & Llamas-Carreras, J. M. (2010). Pattern of antibiotic prescription in the management of endodontic infections amongst Spanish oral surgeons. *International endodontic journal*, 43(4), 342-350.
11. Baumgartner, J. C., & Smith, R. (2009). Systemic Antibiotics in Endodontic Infections In: Fouad AF. editor. *Endodontic Microbiology*. 2121 State Avenue, Ames.
12. Fouad, A. F., Rivera, E. M., & Walton, R. E. (1996). Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 81(5), 590-595.
13. Nagle, D., Reader, A., Beck, M., & Weaver, J. (2000). Effect of systemic penicillin on pain in untreated irreversible pulpitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(5), 636-640.

14. Wilson, W. (2008). American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 118, 887-896.
15. Andreasen, J. O., Bakland, L. K., & Andreasen, F. M. (2006). Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 3. A clinical study of the effect of treatment variables such as treatment delay, method of repositioning, type of splint, length of splinting and antibiotics on 140 teeth. *Dental Traumatology*, 22(2), 99-111.
16. Abbott, P. V. (2016). Prevention and management of external inflammatory resorption following trauma to teeth. *Australian Dental Journal*, 61, 82-94.
17. Andreasen, J. O., Andreasen, F. M., & Andersson, L. (Eds.). (2018). *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*. John Wiley & Sons.
18. Barnett, F. (2002). The role of endodontics in the treatment of luxated permanent teeth. *Dental Traumatology*, 18(2), 47-56.
19. DiAngelis, A. J., Andreasen, J. O., Ebeleseder, K. A., Kenny, D. J., Trope, M., Sigurdsson, A., ... & Tsukiboshi, M. (2012). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dental Traumatology*, 28(1), 2-12.
20. Andersson, L., Andreasen, J. O., Day, P., Heithersay, G., Trope, M., DiAngelis, A. J., ... & Tsukiboshi, M. (2012). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dental Traumatology*, 28(2), 88-96.
21. Baddour, L. M., Wilson, W. R., Bayer, A. S., Fowler Jr, V. G., Tleyjeh, I. M., Rybak, M. J., ... & American Heart Association Committee (2015). Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 132(15), 1435-1486.
22. Spittle, L.S., Muzzin, K.B., Campbell, P.R., DeWald, J.P., & Rivera-Hidalgo, F. (2017). Current prescribing Practices for Antibiotic Prophylaxis: A Survey of Dental Practitioners. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 18(7), 559-566.
23. Longman, L. P., & Martin, M. V. (1991). The use of antibiotics in the prevention of post-operative infection: a re-appraisal. *British dental journal*, 170(7), 257-262.
24. Keenan, J. E., Speicher, P. J., Thacker, J. K., Walter, M., Kuchibhatla, M., & Mantyh, C. R. (2014). The preventive surgical site infection bundle in

colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA surgery*, 149(10), 1045-1052.

25. Abbott, P. V., Hume, W. R., & Pearman, J. W. (1990). Antibiotics and endodontics. *Australian dental journal*, 35(1), 50-60.
26. Andreasen, J. O., & Hjørting-Hansen, E. (1966). Replantation of teeth. I. Radiographic and clinical study of 110 human teeth replanted after accidental loss. *Acta Odontologica Scandinavica*, 24(3), 263-286.
27. Andersson, L., Bodin, I., & Sörensen, S. (1989). Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. *Dental Traumatology*, 5(1), 38-47.
28. Mata, E., Koren, L. Z., Morse, D. R., & Sinai, I. H. (1985). Prophylactic use of penicillin V in teeth with necrotic pulps and asymptomatic periapical radiolucencies. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 60(2), 201-207.
29. Abbott, A. A., Koren, L. Z., Morse, D. R., Sinai, I. H., Doo, R. S., & Furst, M. L. (1988). A prospective randomized trial on efficacy of antibiotic prophylaxis in asymptomatic teeth with pulpal necrosis and associated periapical pathosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 66(6), 722-733.
30. Walton, R., & Fouad, A. (1992). Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *Journal of endodontics*, 18(4), 172-177.
31. Longman, L. P., Preston, A. J., Martin, M. V., & Wilson, N. H. F. (2000). Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. *Journal of dentistry*, 28(8), 539-548.
32. Littler, W. A., McGowan, D. A., & Shanson, D. C. (1997). Changes in recommendations about amoxicillin prophylaxis for prevention of endocarditis. *The Lancet*, 350(9084), 1100.
33. Duval, X., & Leport, C. (2008). Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *The Lancet infectious diseases*, 8(4), 225-232.
34. Martin, M. V., Butterworth, M. L., & Longman, L. P. (1997). Infective endocarditis and the dental practitioner: a review of 53 cases involving litigation. *British dental journal*, 182(12), 465-468.
35. Dajani, A. S., Taubert, K. A., Wilson, W., Bolger, A. F., Bayer, A., Ferrieri, P., ... & Zuccaro Jr, G. (1997). Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation*, 96(1), 358-366.
36. Lilly, J. P., Cox, D., Arcuri, M., & Krell, K. V. (1998). An evaluation of root canal treatment in patients who have received irradiation to the mandible

- and maxilla. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 86(2), 224-226.
37. Mealey, B. L., Semba, S. E., & Hallmon, W. W. (1994). The head and neck radiotherapy patient: Part 2--Management of oral complications. *Compendium (Newtown, Pa.)*, 15(4), 442-444.
  38. LaPorte, D. M., Waldman, B. J., Mont, M. A., & Hungerford, D. S. (1999). Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 81(1), 56-59.
  39. Field, E. A., & Martin, M. V. (1991). Prophylactic antibiotics for patients with artificial joints undergoing oral and dental surgery: necessary or not?. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(5), 341-346.
  40. Horstkotte, D., Follath, F., Gutschik, E., Lengyel, M., Oto, A., Pavie, A., ... & Vardas, P. (2004). Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 25(3), 267-276.
  41. Acs, G., & Cozzi, E. (1992). Antibiotic prophylaxis for patients with hydrocephalus shunts: a survey of pediatric dentistry and neurosurgery program directors. *Pediatric dentistry*, 14(4).
  42. Clarke, N. G. (1971). The corticosteroid-antibiotic dressing as a capping for inflamed dental pulps. *Australian dental journal*, 16(2), 72-76.
  43. Mjör, I. A., & Ostby, B. N. (1966). Experimental investigations on the effect of Ledermix on normal pulps. *Journal of oral therapeutics and pharmacology*, 2(5), 367-375.
  44. Miyashita, H., Worthington, H. V., Qualtrough, A., & Plasschaert, A. (2007). Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
  45. Li, Z., Cao, L., Fan, M., & Xu, Q. (2015). Direct pulp capping with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: a meta-analysis. *Journal of endodontics*, 41(9), 1412-1417.
  46. Cowan, A. (1966). Treatment of exposed vital pulps with a corticosteroid antibiotic agent. *British dental journal*, 120(11), 521-532.
  47. Mohammadi, Z., & Abbott, P. V. (2009). Antimicrobial substantivity of root canal irrigants and medicaments: a review. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 131-139.
  48. Keenan, J. V., Farman, A. G., Fedorowicz, Z., & Newton, J. T. (2006). A Cochrane systematic review finds no evidence to support the use of antibiotics for pain relief in irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 32(2), 87-92.

49. Cope, A., Francis, N., Wood, F., Mann, M. K., & Chestnutt, I. G. (2014). Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (6).
50. Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., Iwaku, M., & Hoshino, E. (1996). Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International endodontic journal*, 29(2), 118-124.
51. Torabinejad, M., Khademi, A. A., Babagoli, J., Cho, Y., Johnson, W. B., Bozhilov, K., ... & Shabahang, S. (2003). A new solution for the removal of the smear layer. *Journal of endodontics*, 29(3), 170-175.
52. Jungermann, G. B., Burns, K., Nandakumar, R., Tolba, M., Venezia, R. A., & Fouad, A. F. (2011). Antibiotic resistance in primary and persistent endodontic infections. *Journal of endodontics*, 37(10), 1337-1344.
53. Al-Ahmad, A., Ameen, H., Pelz, K., Karygianni, L., Wittmer, A., Anderson, A. C., ... & Hellwig, E. (2014). Antibiotic resistance and capacity for biofilm formation of different bacteria isolated from endodontic infections associated with root-filled teeth. *Journal of Endodontics*, 40(2), 223-230.
54. Tang, G., Samaranayake, L. P., & Yip, H. K. (2004). Molecular evaluation of residual endodontic microorganisms after instrumentation, irrigation and medication with either calcium hydroxide or Septomixine. *Oral diseases*, 10(6), 389-397.
55. Chu, F. C., Leung, W. K., Tsang, P. C., Chow, T. W., & Samaranayake, L. P. (2006). Identification of cultivable microorganisms from root canals with apical periodontitis following two-visit endodontic treatment with antibiotics/steroid or calcium hydroxide dressings. *Journal of Endodontics*, 32(1), 17-23.
56. Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of endodontics*, 33(4), 377-390.
57. Montero-Miralles, P., Martín-González, J., Alonso-Ezpeleta, O., Jiménez-Sánchez, M. C., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2018). Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *International endodontic journal*, 51(9), 981-988.
58. Gomes-Filho, J. E., Duarte, P. C. T., de Oliveira, C. B., Watanabe, S., Lodi, C. S., Cintra, L. T. Â., & Bernabé, P. F. E. (2012). Tissue reaction to a triantibiotic paste used for endodontic tissue self-regeneration of nonvital immature permanent teeth. *Journal of endodontics*, 38(1), 91-94.
59. McTigue, D. J., Subramanian, K., & Kumar, A. (2013). Case series: management of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *Pediatric dentistry*, 35(1), 55-60.



60. Diogenes, A., Henry, M. A., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics*, 28(1), 2-23.
61. Lima, K. C., Fava, L. R., & Siqueira Jr, J. F. (2001). Susceptibilities of *Enterococcus faecalis* biofilms to some antimicrobial medications. *Journal of Endodontics*, 27(10), 616-619.
62. Windley III, W., Teixeira, F., Levin, L., Sigurdsson, A., & Trope, M. (2005). Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of endodontics*, 31(6), 439-443.
63. Black, A., Redmond, A. O. B., Steen, H. J., & Oborska, I. T. (1990). Tolerance and safety of ciprofloxacin in paediatric patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 26(suppl\_F), 25-29.
64. Kim, J. H., Kim, Y., Shin, S. J., Park, J. W., & Jung, I. Y. (2010). Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *Journal of endodontics*, 36(6), 1086-1091.
65. Thibodeau, B., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric dentistry*, 29(1), 47-50.
66. Reynolds, K., Johnson, J. D., & Cohenca, N. (2009). Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: a case report. *International endodontic journal*, 42(1), 84-92.
67. Kahler, B., & Rossi-Fedele, G. (2016). A review of tooth discoloration after regenerative endodontic therapy. *Journal of endodontics*, 42(4), 563-569.
68. Hinckfuss, S. E., & Messer, L. B. (2009). An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part II: prescription of systemic antibiotics. *Dental Traumatology*, 25(2), 158-164.
69. Cvek, M., Cleaton-Jones, P., Austin, J., Lownie, J., Kling, M., & Fatti, P. (1990). Effect of topical application of doxycycline on pulp revascularization and periodontal healing in reimplanted monkey incisors. *Dental Traumatology*, 6(4), 170-176.



# **Bölüm 7**

**SİRİNGOMYELİ**

*Adem Doğan<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> (0000-0003-0933-6072), Uzman Doktor, T.C. Sağlık Bakanlığı, Şehitkamil Devlet Hastanesi, Gaziantep, Türkiye, drademdogan@yahoo.com

## 1.GİRİŞ

Syringomyeli, spinal kord içinde yer kaplayan túbúler yapıda patolojik bir boşluktur. Syringomyeli, spinal kord yaralanmalarında hastada geç dönemde ortaya çıkan yeni nörolojik defisitlerin önemli bir nedenidir.

## 2.TANIM

Bu terim Yunanca bir kelime olan “syrinks”den gelmektedir (40,55). Omurilikte kistik kavitasyonu olan bir hastada ilk defa 1546’da Charles Estienne tarafından tanımlanmıştır. Syringomyeli terimi ise, 1827’de Olivier d’Angers tarafından türetilmiştir (41). Posttravmatik syringomyeli ilk kez 1867 yılında Bastian tarafından tanımlanmıştır (6,40). Sirinks ya omurilik parankim dokusunda sıvı dolu, gliozisle kaplı bir boşluk olarak ya da santral kanalın fokal bir dilatasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır, bu durum da hidromiyeli olarak adlandırılmaktadır (52,66).

## 3.LOKALİZASYON

Sringomyeli genellikle C2 ve T9 arasındaki seviyelerde lokalizedir. Ancak konus medullaris kadar inebilir veya daha üst seviyede beyin sapına kadar uzanabilir (siringobulbi) (52).

## 4.SIKLIK

Tahmini prevalansı 100.000’de 1,94-8,4 arasında değişmektedir (12-16,26,29,31,40,62). Syringomyeli büyük ölçüde çocukları ve genç yetişkinleri etkiler. Manyetik rezonans görüntülemenin artan kullanımıyla, asemptomatik kişilerin %20’sinden fazlası tesadüfen teşhis edilir ve bu nedenle, insidans belirtilenden daha yüksek olabilir (62). Post-travmatik syringomyeli tüm syringomyelilerin % 25’ini oluşturmaktadır (16). Ancak spinal kord travmalı hastaların sadece %1-9’u sirinkse bağlı semptomatik hale gelmektedir (7,35). Posttravmatik syringomyeli spinal kord hasarından hemen sonra veya yıllar sonra ortaya çıkabilir (ortalama 9 yıl) (13,40).

## 5.ETYOLOJİ

Etyolojide en sık suçlanan konjenital nedenler nöral túb defektleri (myelomeningosel ve gergin kord sendromu) ve Chiari malformasyonlarıdır (20,43,47). Çoğu sirinks doğumdan beri mevcuttur ve yaşam boyu büyüme gösterirler. Klippel–Feil sendromu gibi spinal kanalın daralmasına neden olan diğer konjenital anomaliler de siringomyeli ile sonuçlanan BOS akış bozukluklarına yol açabilir (30).

Semptomatik posttravmatik syringomyeli oluşum riski spinal kordun tam hasarlarında, tam olmayan hasarlarına göre en az iki kat daha fazladır

(13,25). Travma sonrası sagittal deformite ve aksiyal stenoz varlığında syringomyeli riskinin arttığı bildirilmiştir. On beş dereceden fazla kifoz gelişmiş ve/veya %25'den daha fazla omurga kanalı darlığı olan paraplejik hastalarda syringomyeli gelişme riski, bahsedilen durumlardan hiçbiri olmayanlara göre iki kat daha fazladır (1). Bu açıdan posttravmatik kifozun ve aksiyel kanal darlığının düzeltilmesi syringomyeli gelişme riskini azaltması açısından önem arz etmektedir (1,13,25).

Bazı edinilmiş syringomyeli örnekleri aşağıda verilmiştir (21,32,45,48,53,59,68)

1. Arnold Chiari-I malformasyonunu taklit eden hidrosefali,
2. Postenfeksiyöz durumlar (her türlü menenjit tablosundan sonra ortaya çıkabilir çünkü bunlar araknoid yapışıklıklara neden olurlar),
3. Transvers miyelit, sarkoidoz veya multipl skleroz sonrası postinflamatuar durumlar,
4. Postoperatif dönem, araknoid zarın yaralandığı travma durumları sonrası,
5. Omurilik tümörleri, özellikle ependimomlar ve hemanjiyoblastomlar, araknoid kistler,

## 6.PATOGENEZ VE SINIFLANDIRMA

Siringomyeli, konjenital bir malformasyon, herhangi bir sonradan ortaya çıkan lezyon veya normal BOS akış dinamiklerinin bozulmasına neden olan travma benzeri mekanizmalar sonucunda ortaya çıkabilir (27,56,71)

Milhorat, otopsi serilerinden elde edilen bilgileri siringomyelisi olan 927 hastadaki klinik verilerle karşılaştırarak patofizyolojiye dayalı bir siringomiyeli sınıflandırması geliştirmiştir (Tablo 1) (52).

Konjenital siringomyeli, primer nörolasyonun bir anormalliği olarak görülür ve iki formu vardır (36). Embriyonik form, ince ve uzun bir çatı plak ile omuriliğin santral kanalının anormal bir dilatasyonundan ve omurilik ile yüzey ektodermi arasında mezenkimal dokunun eksikliğinden oluşur, bu da potansiyel bir boşluğa neden olur. Embriyonik formun aksine Fetal form ise mezenkimal doku gelişimini etkilemez ve bu nedenle sağlam bir vertebral kolonla ve kapalı bir nöral tüp defektiyle ilişkilidir.

Edinilmiş siringomiyelinin normal beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Chiari-I malformasyonunda, normal kalp döngüsü veya öksürme, gülme gibi normal valsava manevraları sırasında kraniyalden spinal alana doğru normal BOS akışının, serebellar tonsillerin aşağı doğru herniasyonu sonucu engellenmesi

neden olur. Bu anormal basınçlar arasındaki gradientler sonucunda ya santral kanalda ya da omurilik parankiminde sıvı birikimi ortaya çıkar. Aynı mekanizmanın enfeksiyon (örneğin menenjit), inflamasyon (örneğin sarkoidoz ve multipl skleroz), travma (adeziv araknoidit) ve ekstramedüller lezyonlar (örneğin tümörler ve araknoid kistler) sonrası siringomyeliden sorumlu olduğu düşünülmektedir (34,46,51,58,63). İntramedüller tümörlerle ilişkili siringomyeli benzer bir patogeneze sahiptir, ancak aynı zamanda ependimomlarda ve hemanjiyoblastomlarda görüldüğü gibi kendi başına tümör aktivitesinin bir sonucu da olabilir (13,28,61).

Sringomyeli patogenezi açıklayan hidrodinamik teori ilk kez Gardner tarafından 1960'lı yıllarda öne sürülmüştür. Buna göre koroid pleksustan gelen BOS titreşimlerinin normal olarak gelişim sırasında nöral tüpün genişlemesinde rol oynadığı ifade edilmiştir. Gelişim sırasında supratentoryal ve infratentoryal boşluklar arasındaki dengesiz BOS pulsasyonlarının küçük bir posterior fossa, tonsiller ektopi ve dördüncü ventrikül foramenlerinden çıkış yollarının tıkanmasının bir sonucu olarak BOS'un dördüncü ventrikülden santral kanala geçişinin engelleneceği şeklinde teori öne sürülmüştür (27).

Williams ise, valsava manevralarının bir sonucu olarak epidural venöz konjesyonun neden olduğu intrakraniyal basınçtaki geçici yükselmelerin, BOS'un kaudal yönde yüksek basınçla akışına yol açtığını öne sürmüştür. Adezyonlar veya BOS çıkış obstrüksiyonunun bir sonucu olarak kaudal akışa direnç, kraniyal ve spinal kompartmanlar arasındaki basınç farkıyla ve ardından siringomyelinin kötüleşmesiyle sonuçlanacak şekilde yorumlanmıştır (71)

Yukarıda bahsedilen teoriler büyük ölçüde siringomyeli ile Chiari tip I malformasyonunun birlikteliğini açıklamak için oluşturulmuştur. Bununla birlikte, siringomyeli, birçoğu dördüncü ventrikül çıkış yolu tıkanıklığını içermeyen birkaç farklı durumla ilişkilidir. Bununla birlikte bir sirinksin oluşumu ve ilerlemesinin altında yatan kesin patofizyolojik mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır (32).

#### Siringomyeli Tipi

##### 1.Kominike Siringomyeli

##### Santral Kanal Dilatasyonları

- 1.Kominike hidrocefali (posthemorajik, postmenenjit)
- 2.Kompleks arka beyin malformasyonları (Chiari-II, ensefalosel)
- 3.Dandy-Walker Malformasyonu

##### **2.Non-Kominike Siringomyeli**

##### *Santral kanal/parasentral sirinksler*

- 1.Chiari Malformasyonu

- 2.Baziler invajinasyon
- 3.Spinal Araknoidit (posttravmatik, postmenenjit)
- 4.Ekstramedüller kompresyon (spondilozis, tümör, kist)
- 5.Tethered kord sendromu
- 6.Edinilmiş tonsiller herniasyon (hidrosefali, intrakranial kitle)

#### *Primer Parankimal Kavitasyonlar*

- 1.Spinal kord travması
- 2.İskemi/Enfarkt
- 3.İntramedüller hemoraji
- 3.Atrofik kavitasyonlar (siringomyeli ex vacuo)
- 4.Neoplastik kavitasyonlar

*Tablo-1: Siringomyeli Sınıflaması (Milhorat TH. Classification of syringomyelia. Neurosurg Focus. 2000; 8(3):E1.)*

## **7.SEMPTOMATOLOJİ**

Bir sirinks asemptomatik olabilir ve daha sonra sadece tesadüfi omurilik görüntülemesinde tespit edilebilir. İdiopatik syringomyeli genellikle tip I chiari malformasyonu ile bağlantılıdır ve bazı hastalar progresif klinik bozulma ile giderken, diğerleri yıllar boyunca hiç semptom göstermeyebilir (70). Siringomyeli olan semptomatik hastalarda, diğer omurilik lezyonlarında olduğu gibi iki taraflı motor ve duyuşal semptom ve bulgular baş veya yüzü etkilemez.

Semptomların seyri genellikle şiddet ve süre bakımından değişkendir ve her hastada, tipik olarak sirinksin omurilik içindeki boyut ve lokalizasyonuna bağlı olarak farklı semptom kombinasyonları görülür. Siringomyelinin belirti ve semptomları, spinotalamik yolun etkilenmesi sonucunda, klasik olarak boyun, omuz ve üst kollara pelerin tarzı dağılım gösteren ağrı ve ısı duyularının (dokunma ve pozisyon duyusu korunmuştur) kaybı ile karakterizedir (10,11,24,66). Oksipital baş ağrıları, üst boyun bölgesinde ağrı ve Lhermitte fenomeni (sırttan ve kollardan aşığı inen elektrik çarpması) şeklinde semptomlar da olabilir. Derin tendon reflekslerinde azalma ile birlikte üst ekstremitelerde kas güçsüzlüğü (Sirinks'in omuriliğin ventral boynuzuna asimetric olarak uzanması nedeniyle) ve atrofi bulunabilir ve alt ekstremitelerde kas spastisitesi görülebilir (66,2,13,25,40). Alt kraniyal sinir disfonksiyonunu düşündüren öksürük, disfaji ve aspirasyon gibi semptomlar da siringobulbi durumunda ortaya çıkabilir (16,40,66). Otonom mesane ve bağırsak disfonksiyonu semptomları, son dönem omurilik disfonksiyonuna kadar çok nadirdir.

Belirti ve bulgular yavaş ilerler fakat nadiren kist içine kanama olması durumunda olgular aniden k t leŖebilir (16,24). İlerleme ile birlikte hiperhidroz, otonom disrefleksi, Horner sendromu ve reflekslerin asimetrik azalması da ortaya çıkabilir (24).

Nöral tüp defekti olan hastalarda klinik tablo biraz farklıdır. Genellikle alt ekstremitelerde, bağırsakta ve mesane disfonksiyonunda (genellikle asemptomatiktir ve sadece ürodinamik değerlendirmelerde saptanır) yeni nörolojik defisitler veya ağrı ile ortaya çıkarlar ve ne yazıkki bu durum gergin omurilik sendromunun neden olduğu klinik k t leŖmeden ayırt edilemez (38). Servikal segmente doğru uzanan siringomyeli ellerde g cs zl k ve duyuusal semptomlarla kendini gösterebilir, bu durumu semptomatik Chiari-II malformasyonundan ayırt etmek zor olabilir. Ancak her iki durumda da tedavi benzerdir.

Alt ekstremitte paraplejik olan bir hastada üst ekstremitte semptomlarının geç ortaya çıkması, yüksek bir travma sonrası sringomyeliyi d Ŗ nd rmelidir. Komplet spinal kord lezyonları olan hastalarda desendan siringomyelinin tek özelliği hiperhidroz olabilir (Tablo 2).

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>Semptomlar</b>                  |
| Ağrı                               |
| UyuŖukluk                          |
| Motor defisit artışı               |
| Spastisite artışı                  |
| Hiperhidroz                        |
| Otonom disrefleksi                 |
| <b>Bulgular</b>                    |
| Duyu kaybı seviyesinde artıŖ       |
| Derin tendon reflekslerinde azalma |
| Motor defisit artışı               |

*Tablo-2: Posttravmatik sringomyelide semptom ve bulgular*

## 8.RADYOLOJİK DEğerLENDİRME

İntramedüller boŖlukların veya perimed ller BOS akıŖ bozukluklarının g rselleŖtirilmesi eskiden eŖitli zorluklar içeriyordu. İnvaziv kontrast miyelografi gerekliydi ve elde edilen görüntüler çoğu zaman yeterli netliğe sahip değildi. BT myelografi siringomyelilerin yaklaŖık %50'sini tespit etmede yetersiz bulunmuŖtur (23,50). MRG'den önceki dönemlerde siringomyeli insidansı %1-8 arasında iken, MRG kullanımı ile bu oran % 50'lere y kselmiŖtir (3,5,4,9,24,40). Manyetik rezonans görüntüleme (T2 ağırlıklı görüntülemede hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülemede hipointens), bu lezyonların tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemi



olmuştur (66). Lezyon yarananma mesafesinin en az iki seviye üstüne veya altına doğru uzanabilir. Düzgün sınırlı, içerisinde lokülasyonlar içeren kaviter görünümdeyler (24,40,66). MRG kullanımının kontrendike olduğu durumlarda (kalp pili, stimülator kullanımında) myelografi ve post-myelografik BT kullanılabilir (40) Bazı durumlarda da kranioservikal bileşkedeki BOS akım anormalliklerini saptamak için BOS akım MR görüntüleme tetkikleri yapılmaktadır (17,22,60). Siringomyeli değerlendirmesi yapılırken sadece şüpheli seviyenin değil, kranial ve tüm spinal alanın MR ile taranması gereklidir (23,40,64). Ayrıca özellikle intradural tümörlerin teşhisi için kontrastlı çekimler de eklenmelidir.

## 9.TEDAVİ

Tedavide en önemli husus siringomyeliye neden olan etyolojik faktörün ortadan kaldırılmasıdır (41). Siringomyeli vakalarının çoğu elektif şartlarda ve hastaların ayaktan müracaatı ile tedavi edilebilir; ancak baş ağrısı, boyun ağrısı, görme şikayetleri, hemiparezi, disfaji gibi hızlı kötüleşme durumları ile başvuran hastalarda acil beyin cerrahisi müdahalesi gerekmektedir (66).

Asemptomatik siringomyelide, hastanın müdahalesiz takip edilmesi yerinde bir uygulamadır, ancak bazen bu özellikle büyük bir sirinksin servikal omuriliğe ve beyin sapına kadar uzandığı durumlarda oldukça zor olabilir. Bununla birlikte, nadiren de olsa siringomyelinin spontan rezolüsyonunun olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Semptomatik siringomyelinin medikal tedavisinde; analjezikler, antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar veya gama-aminobütirik asit-analogları tercih edilmektedir. Ayrıca fiziksel tıp ve rehabilitasyon ile fonksiyonel yetenek ve yaşam kalitesinin korunması amaçlanır (69).

Serebellar tonsillerde 5 mm'den az herniasyon ve MRG'de BOS akımı normal olan ancak semptomatik siringomyeli düşündüren sadece hafif semptomları olan hastalar en iyi konservatif olarak tedavi edilir, çünkü bu hastalarda dekompresif cerrahi muhtemelen zaten normal olan BOS akımını anlamlı bir şekilde değiştirmeyecektir.

Klinik olarak semptomatik siringomyelinin cerrahi tedavisi genellikle hidrosefali ile ilişkili olduğunda ventriküloperitoneal şant takılması gerekir (66). Chiari Tip I malformasyon vakalarında suboksipital kraniektomi, üst servikal laminektomi ve ekspansif duraplasti ile posterior fossa dekompresyonu en yaygın yaklaşımdır (32,44). Bu durumlarda otolog duraplasti tercih edilir; ancak zaman zaman sentetik dura da kullanılabilir (67). Chiari-II malformasyonunda, foramen magnum genişlemiştir ve dekompresyon genellikle C1 laminanın normal omurilik seviyesine (tonsillerin iniş derecesine bağlı olarak), fibröz bantların bir bölümüne

(genellikle C0'da) kadar alınmasını gerektirir. Spinal kanal stenozu durumunda, dura açılmaksızın yapılmış bir laminektomi, normal BOS akım dinamiklerini oluşturmak ve ardından sirinksin rezölusyonunu sağlamak için yeterli olacaktır. İntradural tümörler veya araknoid kistlerin neden olduğu siringomyeli, tümörlerin rezeksiyonu veya kistlerin fenestrasyonu ile tedavi edilir (2,24,33,40,49,54).

Literatür taramasına dayalı yapılan Bonfield ve arkadaşlarının bir çalışmasında, spinal kordun tam hasarında sagittal deformitenin düzeltilmesi ve/veya instabilitiyi onarmak dışında direk dekompresyonun posttravmatik syringomyelinin gelişmesini engellemediği saptanmıştır (13). Bu nedenle spinal kanalın direkt dekompresyonu sadece syringomyelinin ortaya çıkmasını önlemek için yeterli görülmemiştir. Fakat yazarlar çalışma sonuçlarının bilimsel olarak yeterli veri sağlamaması nedeniyle önerilerinin zayıf nitelikte olduğunu belirtmişlerdir (13). Motor kayıp olan olgularda posttravmatik syringomyelinin cerrahi olarak tedavi edilmesi önerilmiştir (motor fonksiyonlarda düzelme; %64). Sensöriyel bozuklukları ve/veya ağrısı olan olgularda, radyolojik olarak ilerleyen fakat belirti vermeyen olgularda cerrahi onarım önerilmemektedir; fakat yine incelenen çalışmaların çoğunun az sayıda olgu içermesi ve retrospektif olması nedeniyle bu öneri de zayıf olarak nitelendirilmiştir (13).

Cerrahi olarak tedavi edilmesi en zor siringomyeli formu, etyolojisi ne olursa olsun araknoid yapışıklıkların olduğu formdur. Lokalize fibröz bantlar, BOS akımının restorasyonu ile oldukça güvenli bir şekilde ortadan kaldırılabılır (adezyolizis). Ancak yaygın araknoiditte dura, araknoid ve pia zarların tümü tamamen birbirine yapışık olabilir, bu da ameliyat sırasında normal anatomik yapıları ameliyat mikroskobu kullanırken bile ayırt etmeyi neredeyse imkânsız hale getirir. Bu durumlarda adezyolizis mümkün değildir ve geriye kalan tek seçenek sirinksin doğrudan drenajdır. (19,39,40,57).

Sirinksin doğrudan drenajı için üç seçenek vardır: siringoaraknoid, siringoperitoneal ve siringoplevral. Siringoaraknoid drenaj lokalize araknoid yapışıklıklarda etkilidir, BOS normal yollardan emildiğinden normal BOS dinamiklerinde çok fazla değişiklik olmaz. Ayrıca peritonu veya plevrayı açma ihtiyacını ortadan kaldırır. Dezavantajı ise işleme bağlı yeni araknoid yapışıklık olacağı için şantın tıkanma ihtimali ortaya çıkacaktır. (2,24,25,33,40). Siringoperitoneal drenaj, ventriküloperitoneal drenajla benzerdir, ancak rutin pratikte çok tercih edilmez, çünkü bu hastaların cerrahisi sırasında hasta yüzükoyun yattığı için periton çok erişilebilir değildir. Siringoplevral drenajda negatif intraplevral basınç nedeniyle BOS sirinksten kolaylıkla emilir. Siringoperitoneal drenaj, plevral boşluğun kullanılmadığı hastalarda tercih edilmektedir. Koyanagi ve arkadaşları, 15 hastanın %60'ının bir şant prosedürünü takiben düzeldiğini

bildirdi (45). Bununla birlikte, sekiz hastada ilave prosedürler gerekti ve sadece %31'i klinik iyileşme gösterdi. Diğer yazarlar da siringoplevral şantı takiben kısa vadeli iyi sonuçlar bildirmiştir (18,37). Ancak uzun vadeli sonuçlar karışıktır, bazı çalışmalarda daha yüksek başarısızlık oranı ve tekrarlayan semptomların artması olasılığı rapor edilmiştir (40,65).

Belirtilen tedavi yöntemlerinin birbirlerine karşı üstünlükleri gösterilememekle beraber zayıf güçte de olsa yapışıklıkların eksize edilmesi ve beraberinde dural augmentasyonu önerilmektedir. Motor bulguların bozulmasının durdurulamadığı durumlarda syringomyeli kavitesine şant konulması ve dirençli durumlarda spinal kord transeksiyonu yararlı olabilir (13). Siringokaviter şantların potansiyel yararları, nispeten yüksek komplikasyon oranıyla dengelenir. Batzdorf ve meslektaşları, 42 hastanın %50'sinde komplikasyon geliştirdiğini bildirmişlerdir (8). Potansiyel komplikasyonlar arasında miyelotomiye sekonder nörolojik bozulma, şanta bağlı omurilikte tethering, BOS over drenajı, menenjit, pnömotoraks ve brakial pleksus hasarı bildirilmiştir (8,42).

Siringomyeli tedavisi genellikle zordur. Bu hastalar ilerlemiş sirinklerde bile birkaç yıl asemptomatik kalabilir (16). Cerrahi tedavi genellikle hastada ilerleyici nörolojik tablo veya şiddetli ağrı gelişene kadar ertelenir (16,24). Bununla birlikte, yakın klinik takip ve kötüleşmenin izlenmesi zorunludur, çünkü elde edilen radyolojik iyileşmenin derecesine bakılmaksızın, cerrahi takiben semptomların kontrol altına alınması vakaların sadece %80'inde 5 ve 10 yıllık takipte gerçekleşir (65). Seri MR görüntülemeler, klinik izleme yardımcı olmak için kullanılır.

## 10.SONUÇ

Siringomyeli, farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkmış, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, genellikle yavaş ilerleyen ve spinal kordun kistik genişlemesini ifade eden kronik bir hastalıktır. Sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen, klinik semptomlar ortaya çıktığında kronik, ilerleyici nörolojik bozulmaya doğru bir seyir gösterir. Tedavide farklı cerrahi müdahale modaliteleri mevcuttur, ancak cerrahi tedaviye rağmen semptomlar ve kimi zaman da nörolojik kötüleşmeler devam edebilir. Semptomların kontrol altına alınması ve daha fazla nörolojik kötüleşmenin önlenmesi cerrahi müdahalenin primer amacıdır.

## 11.KAYNAKLAR

1. Abel, R., Gerner, H.J., Smit, C., & Meiners, T. (1999). Residual deformity of the spinal canal in patients with traumatic paraplegia and secondary changes of the spinal cord. *Spinal Cord*, 37(1), 14-9.
2. Asano, M., Fujiwara, K., Yonenobu, K., & Hiroshima, K. (1996). Post-traumatic Syringomyelia. *Spine*, 21(12), 1446-53.
3. Backe, H.A., Betz, R.R., Mesgarzadeh, M., Beck, T., & Clancy, M. (1991). Post-traumatic spinal cord cysts evaluated by magnetic resonance imaging. *Spinal Cord*, 29(9), 607-12.
4. Barnett HJM, Jousse AT. Syringomyelia as a late sequel to traumatic paraplegia and quadriplegia - clinical features. In: Barnett HJM, FosterJB, Hudgson P (Eds.). *Syringomyelia: major problems in neurology*. Saunders & Co, London1973; pp: 129– 153.
5. Barnett, H.J.M., Botterell, E.H., Jousse, A.T., & Wynn-Jones, M. (1966). Progressive Myelopathy As A Sequel To Traumatic Paraplegia. *Brain*, 89(1), 159-82.
6. Bastian, H.C. (1867). On a Case of Concussion-Lesion, with Extensive Secondary Degenerations of the Spinal Cord, Followed by General Muscular Atrophy. *Journal of the Royal Society of Medicine*, MCT-50(1), 499-537.
7. Batzdorf, U. (2005). Primary spinal syringomyelia. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 3(6), 429-35.
8. Batzdorf, U., Klekamp, J., & Johnson, J.P. (1998). A critical appraisal of syrinx cavity shunting procedures. *Journal of Neurosurgery*, 89(3), 382-8.
9. Betz, R.R., Gelman, A.J., DeFilipp, G.J., Mesgarzadeh, M., Clancy, M., & Steel, H.H. (1987). Magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of spinal cord injured children and adolescents. *Spinal Cord*, 25(2), 92-9.
10. Biyani, A., & Masry, W.S.E. (1994). Post-traumatic syringomyelia: a review of the literature. *Spinal Cord*, 32(11), 723-31.
11. Bleasel, A., Clouston, P., & Dorsch, N. (1991). Post-traumatic syringomyelia following uncomplicated spinal fracture.. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(6), 551-3.
12. Bogdanov, E., & Mendelevich, E. (2002). Syrinx size and duration of symptoms predict the pace of progressive myelopathy: retrospective analysis of 103 unoperated cases with craniocervical junction malformations and syringomyelia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(2), 90-7.
13. Bonfield, C.M., Levi, A.D., Arnold, P.M., & Okonkwo, D.O. (2010). Surgical Management of Post-Traumatic Syringomyelia. *Spine*, 35(Supplement), S245-S258.
14. Brewis, M., Poskanzer, D.C., Rolland, C., & Miller, H. (1966). Neurological disease in an English city. *Acta neurologica Scandinavica*, 42, Suppl 24:1-89.
15. Brickell, K.L. (2006). Ethnic differences in syringomyelia in New Zealand. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(8), 989-91.
16. Brodbelt, A., & Stoodley, M. (2003). Post-traumatic syringomyelia: a review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 10(4), 401-8.

17. Bunck, A.C., Kröger, J., Jüttner, A., Brentrup, A., Fiedler, B., Schaarschmidt, F., ... & Maintz, D. (2011). Magnetic resonance 4D flow characteristics of cerebrospinal fluid at the cranio cervical junction and the cervical spinal canal. *European Radiology*, 21(8), 1788-96.
18. Cacciola, F., Capozza, M., Perrini, P., Benedetto, N., & Di Lorenzo, N. (2009). Syringopleural Shunt As A Rescue Procedure In Patients With Syringomyelia Refractory To Restoration Of Cerebrospinal Fluid Flow. *Neurosurgery*, 65(3), 471-6.
19. Cahan, L.D., & Bentson, J.R. (1982). Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. *Journal of Neurosurgery*, 57(1), 24-31.
20. Cano, G., Anderson, M., Kutschbach, P., Borden, J., & Saris, S. (1993). Hydromyelia associated with a posterior fossa cyst. *Surgical neurology*, 40(6), 512-5.
21. Charles, J.A., Berger, M., & Cook, S.D. (2004). Thoracic syringomyelia and suspected multiple sclerosis: Cause and effect or coincidence?. *Neurology*, 63(1), 185-6.
22. Chavhan, G.B., Babyn, P.S., Jankharia, B.G., Cheng, H.M., & Shroff, M.M. (2008). Steady-State MR Imaging Sequences: Physics, Classification, and Clinical Applications. *RadioGraphics*, 28(4), 1147-60.
23. Davis, C.H.G., & Symon, L. (1989). Mechanisms and Treatment in Post-traumatic Syringomyelia. *British Journal of Neurosurgery*, 3(6), 669-74.
24. Edgar, R., & Quail, P. (1994). Progressive post-traumatic cystic and non-cystic myelopathy. *British Journal of Neurosurgery*, 8(1), 7-22.
25. el Masry, W.S., & Biyani, A. (1996). Incidence, management, and outcome of post-traumatic syringomyelia. In memory of Mr Bernard Williams.. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 60(2), 141-6.
26. Ferrero Arias, J., & Pilo Martín, I. (1991). [Prevalence of several neurological diseases in the central provinces of the Iberian Peninsula in eighteen-year-old males]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 6(3), 89-94.
27. Gardner, W.J., & Angel, J. (1958). The Cause of Syringomyelia and its Surgical Treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 25(1), 4-8.
28. Greitz, D. (2006). Unraveling the riddle of syringomyelia. *Neurosurgical Review*, 29(4), 251-64.
29. Gudmundsson, K.R. (1968). The Prevalence Of Some Neurological Diseases In Iceland. *Acta Neurologica Scandinavica*, 44(1), 57-69.
30. Guille, J.T., Miller, A., Bowen, J.R., Forlin, E., & Caro, P.A. (1995). The Natural History of Klippel-Feil Syndrome: Clinical, Roentgenographic, and Magnetic Resonance Imaging Findings at Adulthood. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 15(5), 617-26.
31. Heiss, J.D., Patronas, N., DeVroom, H.L., Shawker, T., Ennis, R., Kammerer, W., ... & Oldfield, E.H. (1999). Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *Journal of Neurosurgery*, 91(4), 553-62.
32. Heiss, J.D., Snyder, K., Peterson, M.M., Patronas, N.J., Butman, J.A., Smith, R.K., ... & Oldfield, E.H. (2012). Pathophysiology of primary spinal syringomyelia. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 17(5), 367-80.

33. Hida, K., Iwasaki, Y., Imamura, H., & Abe, H. (1994). Posttraumatic Syringomyelia. *Neurosurgery*, 35(5), 886-91.
34. Howland, W.J., Curry, J.L., & Butler, A.K. (1963). Pantopaque Arachnoiditis. *Radiology*, 80(3), 489-91.
35. Hussey RW, Ha CY, Vijay M, et al (1989). Prospective study of the occurrence rate of post-traumatic cystic degeneration of the spinal cord utilizing magnetic resonance imaging. *J Am Paraplegia Soc*, 13:16.
36. Ikenouchi, J., Uwabe, C., Nakatsu, T., Hirose, M., & Shiota, K. (2002). Embryonic hydromyelia: cystic dilatation of the lumbosacral neural tube in human embryos. *Acta Neuropathologica*, 103(3), 248-54.
37. Isik, N., Elmaci, I., Isik, N., Cerci, S.A., Basaran, R., Gura, M., & Kalelioglu, M. (2013). Long-term results and complications of the syringopleural shunting for treatment of syringomyelia: a clinical study. *British Journal of Neurosurgery*, 27(1), 91-9.
38. Iskandar, B.J., Oakes, J., McLaughlin, C., Osumi, A.K., & Tien, R.D. (1994). Terminal syringohydromyelia and occult spinal dysraphism. *Journal of Neurosurgery*, 81(4), 513-9.
39. Joseph Levy, W., Mason, L., & Hahn, J.F. (1983). Chiari Malformation Presenting in Adults: A Surgical Experience in 127 Cases. *Neurosurgery*, 12(4), 377-90.
40. Karam, Y., Hitchon, P.W., Mhanna, N.E., He, W., & Noeller, J. (2014). Post-traumatic syringomyelia: Outcome predictors. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 124, 44-50.
41. Klekamp, J. (2002). The pathophysiology of syringomyelia - historical overview and current concept. *Acta neurochirurgica*, 144(7), 649-64.
42. Klekamp, J., Samii, M., Tatagiba, M., & Sepehrnia, A. (1995). Syringomyelia in association with tumours of the posterior fossa. *Acta Neurochirurgica*, 137(1-2), 38-43.
43. Kosary, I.Z., Braham, J., Shaked, I., & Tadmor, R. (1969). Cervical syringomyelia associated with occipital meningioma. *Neurology*, 19(11), 1127.
44. Koyanagi, I., & Houkin, K. (2010). Pathogenesis of syringomyelia associated with Chiari type 1 malformation: review of evidences and proposal of a new hypothesis. *Neurosurgical Review*, 33(3), 271-85.
45. Koyanagi, I., Iwasaki, Y., Hida, K., & Houkin, K. (2005). Clinical features and pathomechanisms of syringomyelia associated with spinal arachnoiditis. *Surgical Neurology*, 63(4), 350-5.
46. Kubota, M., Shin, M., Taniguchi, M., Terao, T., Nakauchi, J., & Takahashi, H. (2008). Syringomyelia caused by intrathecal remnants of oil-based contrast medium. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 8(2), 169-73.
47. La Marca, F., Herman, M., Grant, J.A., & McLone, D.G. (1997). Presentation and Management of Hydromyelia in Children with Chiari Type-II Malformation. *Pediatric Neurosurgery*, 26(2), 57-67.
48. Marangoni, S., Argentiero, V., & Tavolato, B. (2006). Neurosarcoidosis. *Journal of Neurology*, 253(4), 488-95.

49. Martínez-Lage, J.F., Almagro, M.J., Ros de San Pedro, J., Ruiz-Espejo, A., & Felipe-Murcia, M. (2007). Regression of syringomyelia and tonsillar herniation after posterior fossa arachnoid cyst excision. Case report and literature review. *Neurocirurgia (Asturias, Spain)*, 18(3), 227-31.
50. Mauer, U.M., Freude, G., Danz, B., & Kunz, U. (2008). Cardiac-Gated Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging Of Cerebrospinal Fluid Flow In The Diagnosis Of Idiopathic Syringomyelia. *Neurosurgery*, 63(6), 1139-44.
51. McLean, D.R., Miller, J.D.R., Allen, P.B.R., & Ezzeddin, S.A. (1973). Posttraumatic syringomyelia. *Journal of Neurosurgery*, 39(4), 485-92.
52. Milhorat, T.H. (2000). Classification of syringomyelia. *Neurosurgical Focus*, 8(3), 1-6.
53. Moriwaka, F., Tashiro, K., Tachibana, S., & Yada, K. (1995). [Epidemiology of syringomyelia in Japan--the nationwide survey]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, 35(12), 1395-7.
54. Muzumdar, D., & Ventureyra, E.C.G. (2006). Tonsillar herniation and cervical syringomyelia in association with posterior fossa tumors in children: a case-based update. *Child's Nervous System*, 22(5), 454-9.
55. Ollivier C. *Traité de la moelle épinière et de ses maladies*. Chez Crevot, Paris 1827.
56. Ozişik, P.A., Hazer, B., Ziyal, I.M., & Ozcan, O.E. (2006). Spontaneous Resolution of Syringomyelia Without Chiari Malformation-Case Report-. *Neurologia medico-chirurgica*, 46(10), 512-7.
57. Parker F, Aghakhani N, Tadie M. Non-traumatic arachnoiditis and syringomyelia (1999). A series of 32 cases. *Neurosurgery*,45(suppl 1): 67-83.
58. Quiles, M., Marchisello, P.J., & Tsairis, P. (1978). Lumbar Adhesive Arachnoiditis. *Spine*, 3(1), 45-50.
59. Ravaglia, S., Bogdanov, E.I., Pichiecchio, A., Bergamaschi, R., Moglia, A., & Mikhaylov, I.M. (2007). Pathogenetic role of myelitis for syringomyelia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 109(6), 541-6.
60. Roser, F., Ebner, F.H., Danz, S., Riether, F., Ritz, R., Dietz, K., ... & Tatagiba, M.S. (2008). Three-dimensional constructive interference in steady-state magnetic resonance imaging in syringomyelia: advantages over conventional imaging. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 8(5), 429-35.
61. Sade, B., Beni-Adani, L., Ben-Sira, L., & Constantini, S. (2003). Progression of terminal syrinx in occult spina bifida after untethering. *Child's Nervous System*, 19(2), 106-8.
62. Sakushima, K., Tsuboi, S., Yabe, I., Hida, K., Terae, S., Uehara, R., ... & Sasaki, H. (2012). Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, 313(1-2), 147-52.
63. Savoiardo, M. (1976). Syringomyelia associated with postmeningitic spinal arachnoiditis: Filling of the syrinx through a communication with the subarachnoid space. *Neurology*, 26(6), 551.
64. Schwartz, E.D., Falcone, S.F., Quencer, R.M., & Green, B.A. (1999). Posttraumatic syringomyelia: pathogenesis, imaging, and treatment.. *American Journal of Roentgenology*, 173(2), 487-92.

65. Sgouros, S., & Williams, B. (1995). A critical appraisal of drainage in syringomyelia. *Journal of Neurosurgery*, 82(1), 1-10.
66. Sharma M, Coppa N, Sandhu FA. Syringomyelia: a review (2006). *Sem Spine Surg*, 18:180-4.
67. Sonntag, V., Abla, A., Link, T., Fusco, D., & Wilson, D. (2010). Comparison of dural grafts in Chiari decompression surgery: Review of the literature. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine*, 1(1), 29.
68. Tubbs, R.S. (2015). Definitions and Anatomic Considerations in Chiari I Malformation and Associated Syringomyelia. *Neurosurgery Clinics of North America*, 26(4), 487-93.
69. Vandertop, W.P. (2003). Progression of terminal syrinx in occult spina bifida. *Child's Nervous System*, 19(5-6), 267.
70. Vaquero, J., Ferreira, E., & Parajón, A. (2012). Spontaneous resolution of syrinx: report of two cases in adults with Chiari malformation. *Neurological Sciences*, 33(2), 339-41.
71. Williams, B. (1980). On the pathogenesis of syringomyelia: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 73(11), 798-806.



# **Bölüm 8**

## **COVID-19 VE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ**

*Leyla BAHAR<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı, E-mail: [leylabahar@mersin.edu.tr](mailto:leylabahar@mersin.edu.tr), Orcid no: 0000-0002-6910-6167

## 1. GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı benzeri toplumda sık görülen, kendi kendini sınırlayabilen hafif enfeksiyon tablosundan, Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS; Severe Acute Respiratory Syndrome) veya Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS; Middle East Respiratory Syndrome) benzeri çok ciddi enfeksiyonlara yol açabilen geniş bir virüs ailesidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, Yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sebep olduğu COVID-19 hastalığı, uluslararası yayılan halk sağlığını tehdit eden acil durum olarak bildirilmiştir ve derecesi küresel “pandemi” şeklinde tanımlanmıştır. Ülkemizde COVID-19’la ilgili çalışmalar 10 Ocak’ta başlamıştır ve T.C. Sağlık Bakanlığı’nın Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir, alınan önlemlerle Avrupa’dan ve İran gibi komşu ülkelerin ardından ilk vaka 11 Mart’ta görülmüştür. SARS-CoV-2 virüsünün rezervuarı hala araştırılmaya devam etmektedir. COVID-19 için elde edilen tüm kanıtlara göre, SARS-CoV-2’nin kaynağının zoonotik olduğu düşünülmektedir ve henüz net olmamakla birlikte eldeki bilgilerle, Huanan Deniz Ürünlerinin satıldığı vahşi hayvanlar işaret edilmektedir. İnsandan insana bulaşabilme özelliğini kazanması yüzünden, COVID-19’da kaynak semptomatik/ asemptomatik COVID-19’un pozitif olduğu kişiler olarak belirlenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

Yeni koronavirüs enfeksiyonunun yol açtığı COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından uluslararası bir halk sağlığı acil durumu olarak belirtilmiştir ve felaket derecesi küresel “pandemi” olarak tanımlanmıştır. COVID-19 tipik olarak ateş ve solunum semptomları ile ilişkilidir. Genellikle ciddi solunum sıkıntısı ve yüksek mortalite oranı taşıyan çoklu organ yetmezliği gelişir. inflamasyon, pulmoner ödem ve aşırı reaktif bir immun tepki hipoksiye, Acute respiratory distress sendromu (ARDS) ve akciğer hasarına yol açabilir (Delibaş, 2020). Covid-19’un klinik tabloları çok değişkenlik göstermekle birlikte, ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulan ARDS, çoklu organ yetmezlik sendromu, sepsis ve septik şok gibi ağır klinik tablolar gelişebilmektedir ve özellikle kronik hastalığı olanlarda ve yaşlı bireylerde yüksek mortalite nedeni olmaktadır. Bu durum, hastalığın tedavisi için etkili olacak acil ve alternatif çözüm arayışlarını mecburi kılmıştır (Özkan, 2020).

Erişkin tip kök hücreler olan stromal kökenli Mezenkimal kök hücrelerin (MKH), güçlü ve geniş kapsamlı immünomodülatör özellikleri vardır. Çalışmalar sonucunda, MKH’nin akciğer hasarını önleme, inflamasyonu azaltma, immun reaksiyonları azaltma ve alveolar sıvının temizlenmesi gibi durumlara yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra MKH’ler, ağrıyı azaltan ve antimikrobiyal özellikte moleküller üretebilirler. Damar içine intravenöz olarak uygulandıklarında, hücrelerin doğrudan ve sıklık-

la sekestrasyon olan akciğerlere giderek, akciğer hastalığının tedavisinde büyük yarar sağlayabileceği belirtilmiştir (Delibaş, 2020). MKH'ler ile bir dokunun tamirinin yapılabilmesi için, sadece dokudaki tamirin yapılacağı hücreler yerine geçmesi yeterli olmayabilir. Kök hücrelerin aktarılan hasarlı bölgede çoğalabilmesi ve o bölgeyi tamir edebilmesi açısından, sitokinler, büyüme faktörleri gibi etkileşebileceği başka yapılara da ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir (Atkinson-Dell, 2019).

## 2. COVID-19 ÖZELLİKLERİ

Dünya genelinde Covid-19 hızla yayılan bir pandemidir ve özellikle kronik hastalığı olanlarda ve/veya yaşlı bireylerde oldukça yüksek oranda ölüme neden olmaktadır. Bu durum hastalığın tedavisinde alternatifler bulmayı ve acil çözüm için arayışlarını gerekli kılmıştır. Bu noktada en etkili strateji, hastalığın kontrol altına alınmasında aşılmanın etkin yapılmasıdır. Hastalığın patogenezinin bakıldığında, savunma sisteminin aşırı derecede reaksiyon göstermesi nedeniyle oluşan sitokin fırtınasından kaynaklanan sistemik hasarın çok önemli olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle; Covid-19 ile enfekte olan hastaların aşırı aktive olmuş bağışıklık sistemlerinin kontrole alınması, sistemik etkilerinin azaltılması ve en önemlisi Akut Respiratuar Distres Sendromuna (ARDS) bağlı oluşan pnömonilerin tedavi edilmesi amacıyla, güçlü immünmodülatör kapasitesi olan MKH'ler uygulanmaya başlamıştır ve olumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Covid-19 tedavisinde MKH'lerin kullanımı için protokollerin henüz düzenlenmemiş olmasına ve MKH'lerin yaygın klinik kullanımının birçok etkenle ilgili olarak değişkenlik göstermesine rağmen umut veren terapötik potansiyelleri oldukları görülmektedir (Özkan, 2020). ARDS, ciddi alveoler hasara ve kapiller bazal membran sızıntısına neden olan ve ilerleyici solunum yetmezliğine yol açan kontrolsüz bir inflamatuvar süreç sırasında yıkıcı bir akciğer hasarıdır. ARDS için bugüne kadar etkili bir tedavi yoktur ve hücre bazlı tedaviler dahil olmak üzere çok çeşitli tedaviler önerilmiştir (Ramezankhani,2020; Hossein-Khannazer,2020).

Covid-19 klinik tablosu değişmekle birlikte, ventilasyon desteğine ihtiyaç olan solunum yetmezliğinin gelişmesi, sepsis ve çoklu organ yetmezliği sendromu v.b. klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir (Atluri, 2020). Toraks bilgisayarlı tomografisiyle belirlenen klinik bulguların pnömoni ile uyumlu olduğu izlenmektedir, akut kalp hasarı, ikincil enfeksiyonların görülmesi, subplevral buzlu cam opaklık varlığı ve ARDS, Covid-19'un ayırt edici komplikasyonları arasında yer almaktadır (Rothan ,2020; Huang C,2020). Bu noktada ARDS; doğal bağışıklık yanıtının rol aldığı, lokal pulmoner reaksiyon yanısıra akciğerlerle diğer organ sistemleri arasında etkileşimin gerçekleştiği sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanabilir. Klinik bakımdan kötü olan hastaların sıklıkla akciğer fonksiyon yetmezliği nedeniyle gelişen hipoksemi veya multisistem

organ yetmezliğine bağlı öldüğü bilinmektedir. Farmakolojik bir tedavi geliştirilebilmesi amacıyla, ARDS tablosunda rol oynayan mediatörler ve yolaklar hakkında daha çok bilgi sahibi olmanın önemi ortaya konmuştur (Aranda-Valderrama,2018). Akciğerlerde gelişen inflamatuvar reaksiyon; bronş epitelinin, vasküler endoteli ve alveoler makrofajları etkisi altına alır ve zengin proteinli ödematöz sıvının alveollerde birikimine neden olur. İnflamasyonun düzenlenmesinde alveoler makrofajların önemi büyüktür. ARDS hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvılarında ve plazmalarında IL-6, ve IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin yükseldiği belirtilmiştir (Han,2015). İnsandan insana bulaşma, solunum damlacıkları veya kontamine yüzeylerle temas yoluyla gerçekleşir. Kuluçka süresi ortalama 5 gün olup 1 ila 14 gün arasında değişmektedir (Zhu 2020). Virüs doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşır. Hava yoluyla da virüsü fiziksel temas olmadan da bulaştırabilir. Hapşırma ve öksürük yoluyla, damlacık spreyleri insanları doğrudan kirletebilir veya havadaki mikroskobik aerosolü solumak da bu virüsü insanlara bulaştırabilir (Zhu,2020; Asadi,2020). Bu virüs aşırı ve anormal inflamasyona neden olduğundan dolayı, oluşan inflamasyonu mümkün olan en kısa sürede kontrol etmek önemlidir. Bugüne kadar mezenkimal kök hücrelerin ve türevlerinin inflamasyonu baskılayabildiği çok sayıda çalışmada sonuçlarıyla gösterilmiştir. Eksozomlar, hücreler arasında biyoaktif molekülleri (kökenlerine göre) aktarmak için hücreler arası iletişim araçları olarak işlev görür. COVID-19 tedavisine yönelik eksozoma dayalı yakın tarihli klinik araştırmalar sıklıkla yapılmaktadır. Potansiyel terapi bazı özellikleri içerebilir: İlk olarak, mezenkimal kök hücre sekretomunun kullanılması. İkincisi, spesifik miRNA'ları ve mRNA'ları eksozomlara dahil etmek ve son olarak, ilaçları iletmek için taşıyıcı olarak eksozomları kullanmak şeklinde tedaviler üzerinde durulmaktadır (Rezakhani,2021).

SARS-CoV-2 patogeneğinde, virüsün spike proteini ile anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörünün tanınması yoluyla konak hücrenin enfekte edildiği bildirilmiştir. Böylece, ACE2 reseptörünü eksprese eden tüm hücrelerin bu virüs ile enfekte edilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca SARS-CoV-2'nin transmembranik serin proteaz enzim aktivasyonu yoluyla konak hücreye giriş sağlayabildiği bildirilmiştir (Rothan, 2020). ACE2 reseptörü vücuttaki farklı dokular tarafından eksprese edilse ve ACE2 reseptörlerini eksprese eden hücreler SARS-CoV-2 enfeksiyonu için hedef olsa da (Zou,2020) bunların ağız boşluğunda ve dilde ekspresyonu organizmaya olası bir geçit oluşturmaktadır. ACE2 reseptörlerine yönelik SARS-CoV-2 yerleştirme çalışmasında, akciğerler, kalp, böbrekler, bağırsaklar, beyin ve testislerin ana hedefler olduğunu ortaya çıkarmıştır (Li MY, 2020). Beyinde nöronların yanı sıra glial hücrelerde de ACE2 reseptörleri bulunur. Bu nedenle, glial hücreler beyin SARS-

CoV-2 enfeksiyonu için bir yol olabilir. Beyin omurilik sıvısının gen dizilimi, koronavirüsün merkezi sinir sistemini istila etme yeteneğine sahip olduğuna dair kanıtlara ek olarak SARS-CoV-2'nin varlığını göstermiştir (Holshue, 2020). Bilimsel çalışmaların sonuçlarında, koagülopati ve vasküler endotelial disfonksiyonların da SARS-CoV-2 enfeksiyonunun komplikasyonları olduğunu öne sürülmektedir (Sieglar,2020). COVID-19 kaynaklı inmenin etyopatolojik nedenleri, inflamasyona bağlı venöz ve arteriyel tromboembolizm ve hipoksiden yaygın intravasküler pıhtılaşmaya kadar değişebilir. Koagülopati ve antifosfolipid antikoları, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında da gözlenmiştir (Zhang,2020). Raporlar, SARS-CoV-2'nin polinöropati, ensefalit ve aortik iskemik inmeyi indüklemeye yeteneğini göstermektedir (Tsai,2020). Veriler ayrıca influenza virüsünün bir sitokin kaskadı tetiklediğini ve böylece doku plazminojen aktivatörü ile tedaviden sonra iskemik beyin hasarını ve intraserebral kanamayı şiddetlendirdiğini göstermektedir. (Muhammad, 2011). İlginç bir şekilde, SARS-CoV-2 enfeksiyonları da sitokin fırtınalarına neden olur (Bhaskar,2020). Bu benzerlikler, viral enfeksiyonun neden olduğu sitokin salınımı aracılı serebrovasküler disfonksiyonların felce yol açan olası bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (Wu, 2020). Koronavirüsün nörovirülansı, kandan türetilen inflamatuvar hücrelerin toplanması için beyin hücrelerinden proinflamatuvar sinyalleri indüklemeye yeteneğine bağlıdır. Beyin astroglia ve mikroglia kültürlerini (birincil beyin immün hücre kültürleri) enfekte eden çeşitli nörovirüslara sahip virüsler, interlökin 2 (IL-12), p40, tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-15 ve IL-1beta gibi proinflamatuvar sitokinleri indüklemek için fare beyni ve omuriliklerinin hem astrositlerinde hem de mikroglialarında değişken yetenek gösterir (Li Y,2004). Şimdiye kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ilişkin bulgular, mitokondriyal fonksiyon, proteazlar ve ER stres tepkileri üzerindeki etkiler dahil olmak üzere, SARS-CoV ve H1N1 ile enfeksiyona bağlı patogenez ile birçok yönden benzerlik göstermektedir. Bu yollar, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogenezi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Mahalakshmi, 2021).

Bu salgını kontrol altına almak için doğru teşhis, epidemiyoloji, sürveyans ve profilaksi içeren işbirlikçi yaklaşım esastır. Bununla birlikte, hızlı teknolojileri kullanarak doğru teşhis çok önemli bir rol oynamaktadır. COVID-19 vakalarının artan insidansı ile birlikte, COVID-19 vakalarının etkili bir şekilde önlenmesi ve yönetimi ile yayılmasının önüne geçilmesi için SARS-CoV-2'nin doğru ve erken tespiti bir saat ihtiyacıdır. RT-qPCR testi, virüsün erken tespiti için altın standart olarak kabul edilir, ancak bu protokolün, teknik karmaşıklığı nedeniyle yatak başı testi olarak kullanımı sınırlı bir uygulamadır (Rai,2021).

### 3. COVID-19 ENFEKSİYONUNDA HÜCRESEL TEDAVİLER

#### 3.1. Kök Hücrelerin Özellikleri

Kök hücre temelli terapiler ve rejeneratif tıp, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), solunum, nörolojik, iskelet sistemi ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığı tedavi etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, kök hücreleri benzersiz kılan şey, kemokinler ve reseptörlerin salınımını içeren yetenekleridir. Bu sekretomlar doku rejenerasyonu, çeşitli hücre tiplerine farklılaşma ve kendini yenileme için gereklidir (Shin, 2020). İki sınıf kök hücre gruplandırması yapılabilir. Yetişkin kök hücreler ve embriyonik kök hücreler olarak sınıflandırılabilirler. Her ikisi de çeşitli hücre tiplerine farklılaşma kapasitesine sahiptirler; bu nedenle rejeneratif tıpta ve hücresel terapide kullanılmaya uygundur (Bae,2013; Quante;2009). Örnek olarak; embriyonik kök hücreler (EKH), kemik iliği kök hücreleri (KKH), uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPKH), hematopoietik kök hücreler (HSC), nöral kök hücreler (NKH), çok küçük embriyonik benzeri kök hücreler (ÇKEKH), mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) ve diğerleri sayılabilir (Chu ,2020). Farklı dejeneratif hastalıkları olanlarda, hasarlı dokuyu değiştirmek için özel hücrelerin geliştirilmesinde embriyonik kök hücrelerin terapötik potansiyeli önemlidir. Bununla birlikte, EKH'nin soy kısıtlamasında yer alan farklı hücre fenotiplerinin benimsenmesi için sinyal yolları hala net değildir. Ayrıca, EKH tabanlı tedaviler klinik uygulamalara doğru ilerledikçe, transplantasyonun olumsuz etkilerinin önlenmesi yoluyla genetik olarak stabil homojen bir hücre oluşturmak için uygun bir kültür ortamı oluşturulmalıdır (Liu Z ,2018; Barfoot, 2017).

Bununla birlikte, mezenkimal kök hücreler (MKH) tıpta ilgi gören ve diğer kök hücrelere göre çeşitli avantajlara sahip oldukları için tedavilerde sıklıkla uygulanan kök hücrelerdir (Shin, 2020). MKH'ler, parakrin etkilerini düzenlerken, sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar, böylece yaralanma bölgesinde inflamatuvar reaksiyonu veya doku fibrozisini artırır, bu da daha sonra endojen progenitor hücrelerin ve yeni kan damarlarının oluşumunu (anjjiyogenez) uyarmaktadır (Olson ,2002; Gneccchi, 2008). MKH'lerin yaralanma bölgelerine veya hedef dokulara alınması üzerine, MKH'ler, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik, immünomodülatör ve diğer ajanlar gibi doku onarımını ve rejenerasyonunu başlatmak için birkaç aracı madde salgırlar. MKH'lerin hem anti-inflamatuvar hem de immünomodülatör özelliklerinin olması, klinik ortamlarda uygulanmasının terapötik yönlerinde önemli ve temel bir role sahiptir (Escacena,2015; Hmadcha, 2020).

Neredeyse yarım yüzyıl boyunca, hematopoietik kök hücrelerin hematopoietik nakillerde başarılı bir şekilde uygulanması, kalp enfarktüsünden sonra zayıflamış miyokard, inmelerden sonra beyin dokusu ve

mekanik yaralanmalardan sonra omurilik dahil olmak üzere diğer birçok klinik sorunun tedavisinde kök hücrelerin kullanılması girişimlerinin hızlanmasına neden olmuştur (Tuch, 2006). Kök hücreler, tıbbi uygulama için doku rejenerasyonu ve rekonstrüksiyonu için muazzam potansiyele sahip ek potansiyel hücreler verebilirler. En sık ve yaygın olarak kullanılan kök hücre tedavisi, kan ve bağışıklık sistemi hastalıklarını ve bozukluklarını tedavi etmek için kan kök hücrelerinin naklidir (Weissman, 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nin ulusal ilik donör programı, kan kök hücresi transplantasyonu ile tedavi edilebilecek uzun bir hastalık listesine sahiptir. Eksik dokuların işlevini yerine getirmek için sağlıklı, aktif ve çoğalan hücrelerin transplantasyonu, hücresele tedavi olarak tanımlanmaktadır. Kendi kendini yenileme ve farklılaşabilme yeteneği kök hücrelerin iki önemli özelliğidir (Ofori-Acquah,2007).

Kordona ait doku, Wharton Jeli olarak isimlendirilen bir yapı ile çevrelenmiştir. Wharton Jelinin MKH'ler açısından oldukça zengin olduğu bilinmektedir. Doğum esnasında, bebek ve anneye zarar vermeden 10-15 cm alınarak saklanmaktadır. Ailelerin kararına göre kordon dokusu, dondurularak veya dondurulmadan önce veya ihtiyaç olduğunda çözülerek kök hücrelerine ayrıştırılabilir. Son zamanlarda, kordon dokusundan elde edilmiş olan kök hücrelerle yürütülen çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Bu tür çalışmalar; Serabral Palsi, Otizm, tip1 Diyabet, Alzheimer, Parkinson ve omurilik hasarları gibi birçok hastalığın tedavisinde ümit verici görünmektedir (Biehl, 2009; National Research Council,2002). Yapılan ve devam eden çalışmalar, kök hücre tedavilerinin tıp dünyasında çok önemli olduğunu kanıtlamaktadır. Her çalışmanın aşılması gereken çok sayıda engeli olmasına rağmen, kök hücrelerin özellikleri ve yetenekleri bilim insanlarını şaşırtmaya devam etmektedir. Transplantolojide ve Rejeneratif tıpta kök hücrelerin etkinliği çok büyüktür. Şu anda tedavi edilemeyen çoğu hastalık, kök hücre tedavisiyle tedavi edilebilme olasılığına sahiptir. Bu durumda, tedavide kullanım alanı gittikçe artan kordon dokusu kaynaklı kök hücrelerin saklanması önem kazanmaktadır (Kordonkanı bankası, 2021).

Çoklu ve çoğunlukla rejeneratif klinik ortamlarda, MKH'ler doku hasarı ile karakterize bir hastalığı veya durumu tedavi etmek veya önlemek için değerlendirilmiştir. Rejeneratif tedavi modelleri şu ana kök hücrelerin kadar çeşitli ana onarım yöntemlerini önermiştir: Anti-inflamatuar etki; diğer hücrelerin alınmasıyla birlikte hasarlı ağlara yönlendirilen kök hücreler; apoptozun inhibisyonu ve farklılaşma yeteneklerinin ön plana çıkarıldığı çalışmalar yapılmıştır (Parekkadan, 2010; Atluri,2020). Kök hücrelerden yayılan moleküller ve eksozomlar doku iyileşmesini ve yenilenmesini destekler. Doğrudan etkiye ek olarak, kök hücreler ayrıca kök hücre sekretomları adı verilen çözünür faktörleri serbest bırakarak çalışan



bir parakrin işlevine de sahiptir. Bu özellik, MKH'lerin pozitif immüno-modülatör ve rejeneratif etkilerinin tüm vücutta sistemik dağılımını sağlar, böylece yerel modülasyona ek olarak sistemik bir etki yaratılması da gerçekleşmiş olacaktır (Nitkin,2020; Öztürk,2020).

### 3.2. Mezenkimal Kök Hücre Kaynaklı COVID-19 Tedavileri

Son zamanlarda, COVID-19'dan dolayı klinik açıdan kritik hastalarda mezenkimal kök hücrelerin (MKH) terapötik uygulamasını araştıran araştırmalar hız kazanmıştır. Bu alt gruba ait hastalar, büyük olasılıkla, bir antiviral tedaviden yararlanabilecekleri noktanın ötesindedir, çünkü hastalığın bu aşamasındaki hastalıklarının çoğu, bağışıklık sisteminin inflamatuvar (aşırı) yanıtı tarafından yönlendirilir. Covid-19 enfeksiyonu için birçok tedavi yöntemleri araştırılırken, MKH'ler önemli bir seçenek sunmaktadır. Son klinik araştırmalarda COVID-19 hastaları için MKH tedavilerinin kullanımının arttığı görülmektedir. MKH'ler, birkaç farklı invitro ve invivo çalışmada gösterildiği gibi sitokin saldırılarını ve inflamasyonu inhibe etme yetenekleriyle dikkat çekmektedir (Shi 2012; Harrell, 2019). MKH tedavisinin erken dönem çalışmalarında, Akut ARDS modellerinde, akciğerin mikroçevresinde iyileşme, aşırı aktif olan immün sistem baskılanması, doku onarımının artması, pulmoner fibrozisin engellenmesi, akciğerdeki alveol epitel hücrelerinin korunması ve dolayısıyla uzun süreli solunum fonksiyonlarının korunduğu bildirilmektedir. MKH'ler, terapötik bir araç olarak mortalite ve morbiditenin azalması için, COVID-19 hastalarının iyileştirilmesi hedeflenen güvenli bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir. MKH'lerle tedavi sonucu, yoğun bakıma ve mekanik ventilatörlere ihtiyaç duyulması gibi kritik hastane kaynaklarına olan gerekliliği azaltabilir (Delibaş,2021). . MKH'lerle tedavi grubundaki yanıtın genel "imzası", IFN $\gamma$ , IL-6 ve TNF $\alpha$  sitokinleri ve RANTES kemokinleri dahil olmak üzere COVID-19 "sitokin fırtınasında" yer alan temel inflamatuvar moleküllerin seviyelerinde bir azalma ile karakterize edilmiştir (Tang,2020). Bu duruma paralel olarak GM-CSF'de bir azalma gözlenmiştir. GM-CSF, proinflamatuvar M1 makrofaj fenotipinin ana aktivatörüdür; dolayısıyla, indirgenmesi durumu, alternatif olarak aktive edilmiş M2 makrofajlarına doğru makrofaj polarizasyonuna yol açabilir (Castro-Dopico,2020). PDGF-BB seviyeleri de MKH'lerle tedavi grubunda önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur. Özellikle, PDGF-BB mezenkimal hücre aktivasyonunu, hava yolu düz kas hücresi proliferasyonu ve göçünü, akciğer fibroblast sitokin üretimini ve nosiseptif nöronların aktivasyonunu uyarır (Kardas,2020; Barkai,2019). Dolayısıyla, allojenik MKH'lerin uygulanmasının doku onarımı adımlarını hızlandırması ve akciğerlerde, daha fazla mezenkimal hücre aktivasyonu ihtiyacını azaltması mümkündür. MSC tedavisi alan deneklerdeki pozitif yanıt, inflamatuvar azalma ile daha yakından ilişkili görünmektedir. Lanzoni ve ark.nın



umbrikal kord kaynaklı UC-MKH'lerle yaptıkları çalışmada; MKH tedavisi alan deneklerdeki pozitif yanıtın, viral yükte bir değişiklikten ziyade sitokinlerle bağlantılı inflamatuvar azalma ile daha yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada yapılan gözlemler, COVID-19, ARDS, hiperinflamatuvar durumlar, aşırı aktif bağışıklık tepkileri ve otoimmünite alanında gelecekteki çalışmalara yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır. Ek olarak, intravenöz infüzyondan sonra tercih olarak akciğer dokusunun hedeflenmesi, travmalar, mikrobiyal enfeksiyonlar ve pulmoner GvHD'ye ikincil ARDS için özellikle UC-MKH'leri çekici hale getirebileceği düşünülmektedir (Lanzoni,2021). MKH'lerin çeşitli özellikleri COVID-19 tedavisi için potansiyel tedavi edici bir aday olarak, bağışıklık tepkilerini modüle eder ve iltihabı azaltırlar. Böylece ARDS sırasında alveolar epitel hücrelerinin korunmasını sağlarlar. Ayrıca, spesifik sitokinlerin varlığı nedeniyle, MKH'ler viral enfeksiyonu baskılayabilirler (Ji ve diğ., 2020). Hücre dışı veziküller olan eksozomlar (EV'ler) gibi kök hücre sekretomuna dikkat çeken henüz az sayıda çalışma vardır (Kumar ve diğ., 2020). Eksozomlar, bir lipid ile çevrelenmiş hücre dışı çift katmanlı, keseciklerden biridir. Birincil kaynaklarına dayanarak, eksozomlar, bitişik ve uzak hücrelere iletilen ve böylece alıcı hücrenin kaderini değiştiren nükleik asitler, mikroRNA, lipidler ve proteinler gibi biyoaktif moleküller dahil olmak üzere karmaşık yapıda bir kargo taşıma işlemi yaparlar (Andalousi ve diğ., 2013). Sengupta ve ark. allojenik kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden (ExoFlo) türetilen eksozomları, SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların tedavisi için kullanılmıştır. Sonuçlara göre, hastaların %71'i iyileşmiş ve %83'lük bir hayatta kalma oranı saptanmıştır. Ayrıca laboratuvar sonuçlarında da, nötrofil ve CD3+, CD4+ ve CD8+ lenfosit sayılarında, C-reaktif protein (CRP) ve Ferritin'de bir düşüşle önemli gelişmeler gösterilmiştir (Sengupta ve diğ., 2020). Bununla birlikte, MKH'lerin bir parakrin mekanizma yoluyla hareket ettiği artık açıktır (Rahmati ve diğerleri, 2020). MKH-sekretomları; hem hücre dışı veziküller hem de çeşitli çözünür proteinler, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri içerirler (Crivelli ve diğerleri, 2017). Bu sekretom, hedef hücrelerle etkileşime girebilir ve endojen kök hücre aktivasyonu, apoptoz baskılama, inflamatuvar yanıtı düzenleme, fibrozis azaltma ve kemoatraksiyona aracılık etme yoluyla alıcı hücrenin kaderini değiştirebilir (Di Rocco ve diğerleri, 2016). Özellikle, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen ARDS tedavisinde, eksozomların kullanımının MKH'lerden daha fazla faydalı olduğu düşünülmektedir. Eksozomlar, MKH'lerden daha küçük ve daha az karmaşıktır, dolayısıyla üretimi ve depolanması daha uygundur. Ek olarak, kendi kendini kopyalama yetenekleri yoktur, bu nedenle endojen tümör oluşumu riski azalmaktadır. Ayrıca, intravenöz enjeksiyondan sonra düşük immünojenisite etkisi ve düşük emboli oluşumu gösterirler, sonuç olarak rutin MKH'lerden daha güvenlidirler, son olarak MKH sekretome kullanma

maliyeti pandemi tedavisi sürecinde, monoklonal antikor tedavisinden çok daha düşük olması açısından önemlidir (Rahmati ve ark., 2020).

### 3.3. MKH'lerin İmmünmodülatör Özellikleri

MKH'lerin özellikleri arasında, kendilerini yenileme ile farklılaşma özelliklerinin yanısıra güçlü anti-inflamatuar olmaları ve immünmodülatör özelliklere sahip olmaları önemlidir (Atluri, 2020). Hem konjenital (innate) hem de edinsel (kazanılmış) savunma sistemi hücrelerinin çoğalmasını inhibe edebilir ve fonksiyonlarını düzenleyebilir (Naji, 2019). Bu fonksiyonlarını; B hücreleri T hücreleri, makrofajlar dendritik hücreler ve doğal öldürücü (Natural Killer) hücrelerde içinde olmak üzere konjenital ve kazanılmış bağışıklığa ait hücrelerle direkt etkileşime geçerek veya parakrin salgılamalar yoluyla birçok tip enflamatuar araçlarının indirekt salgılanmasıyla yaparlar (Meisel, 2004; Mijiritsky, 2020). MKH'lerin T hücre alt kümeleri üzerinde farklı bir düzenlenmesinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. MKH'ler, immün yanıtları modüle ederek ve immünopatojenik sitokin fırtınasını değiştirerek şiddetli COVID-19 hastalarında faydalı etkilere sahip olabildiği bildirilmiştir (Leng, 2020). MKH'lerin diğer hastalık durumlarındaki klinik deneylerde güvenli olduğu ve doku uyumluluk engellerini aşarak güvenli bir şekilde uygulandıkları bilinmektedir (Tuma,2016; Deng,2017). İmmünomodülatör işlevleri nedeniyle, MKH'ler otoimmün ve inflammatuar bozuklukların tedavisinde test edilmiştir. cGMP sisteminde işlenen MKH'leri kullanan klinik uygulamalar ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Tip I Diabet (T1D) ve Alzheimer hastalığı olan denekler için yetkilendirilmiştir. İlginç bir şekilde, MSC'ler bağışıklık düzenleyici kapasitesini ancak inflammatuar ortamdaki aktivasyon sinyallerini almak; bu nedenle, MSC'nin bağışıklık düzenleyici kapasitesi kurucu değildir, bunun yerine "lisanslama" süreci tarafından yönlendirilir. Önceki çalışmalar, makrofajların yara iyileşmesi sırasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir; bu nedenle, terapötik doku rejenerasyon yaklaşımlarında anahtar aday hedefler olarak ortaya çıkmışlardır (Saldana,2019),

### 3.4. MKH'lerin anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkileri

MKH'ler TNF salgılamalarıyla, Dendritik hücrelerin (DH) proinflamatuar etkisini baskılayarak azaltmaktadır. Ayrıca, tip I IFN'nin yüksek seviyelerinin salgılanması için bir dizi spesifik hücre olan plazmasitoid DH'ler, MKH'lerle inkübasyonun ardından IL-10 üretimini artırır. MKH'ler, doğal sitotoksik reseptörü 3 (NKp30) ve doğal öldürücü grup 2, üye D'nin (NKG2D) üretimini azaltarak, NK hücrelerinin aktivasyonunda ve hedef hücre öldürülmesinde rol oynayan NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini daha da inhibe edilmesini sağlamaktadırlar (Aggarwal,2005; Moretta,2001). . Bu nedenle, MKH'ler NK hücre proliferasyonunu ve IFN

üretimini inhibe ederek etkinlik göstermektedirler. Ayrıca nötrofiller, bir antijene bağlandığında, solunum patlaması olarak bilinen bir süreçten geçen, konjenital bağışıklığın önemli hücreleridir. MKH''lerin solunum patlamasını ortadan kaldırdığı ve IL-6'ya bağımlı bir nötrofil hücre ölümünü önlediği mekanizma rapor edilmiştir (Spaggiari,2008; Raffaghello,2008).

## SONUÇ

Kök Hücrelerin en yaygın kullanılanlarından MKH ve ürünleri ARDS ve sepsis için önemli terapötik vaatler sunmaktadır. Klinik öncesi araştırmalarda önemli faydaları bildirilmektedir ve erken faz klinik çalışmalar güvenlik endişesi vurgulamamışlardır. ARDS ve sepsisin klinik öncesi modellerinde MKH fonksiyonunun optimizasyonu, bunların faydalı etkilerini arttıracaktır. Hüresiz alternatifler olarak MKH'den türetilen ürünler (Örn.eksozomlar) bu alanda daha fazla avantaj sağlayabilirler. Günümüzde bu stratejilerin ileri seviyelere taşınmasıyla MKH'lerin ve MKH'den türetilmiş ürünlerin klinik faydası için geliştirilmiş terapötik etkinliğe sahip fırsatlar sunulabilecektir.

MKH'nin terapötik etkisi, sitokin fırtınasını azaltma, alveolar sıvı klirensini artırma ve epitelyal ve endotelyal iyileşmeyi destekleme yetenekleriyle gösterilir, ancak MKH kullanımının en güvenli ve en etkili yolu hala belirsiz kalmaktadır. Kötü karakterize edilmiş MKH ürünlerinin kullanımı SONUCUNDA, teorik olarak tromboembolizm riskinin artması gibi en önemli dezavantajlarından biri olmaya devam etmektedir. MKH'lerin klinik düzeyde üretimini optimize etmek ve hücre-ürün karakterizasyonuna ve dağıtım şekline dayalı kayıtlı klinik deneyler üzerinde bir fikir birliği oluşturmak, COVID-19'da güvenli ve etkili bir tedavinin temellerinin atılmasına yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–22.
- Andaloussi, S.E., Mäger, I., Breakefield, X.O., Wood, M.J., 2013. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12 (5), 347–357.
- Aranda-Valderrama P, Kaynar AM. The basic science and molecular mechanisms of lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 2018; 56: 1-25.
- Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol.* 2020 Apr 3;0(0):1-4.
- Atkinson-Dell R, Mohamet L. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Astroglia: a new tool for research towards the treatment of Alzheimer's disease. *Adv Exp Med Biol* 2019;1175:383-405.
- Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: The case for compassionate use. *Pain Physician* 2020; 23: E71-E83.
- Bae SH. Recent achievements in stem cell therapy for pediatric gastrointestinal tract disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(1):10–16.
- Barfoot J. What diseases and conditions can be treated with stem cells. 2017. <https://www.eurostemcell.org/what-diseases-and-conditions-can-be-treated-stem-cells>
- Barkai O, Puig S, Lev S, et al. Platelet-derived growth factor activates nociceptive neurons by inhibiting M-current and contributes to inflammatory pain. *Pain.* 2019;160:1281-1296.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine storm in COVID-19 immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Front Immunol.* 2020;11 10.3389/fimmu.2020.01648
- Biehl, Jesse K, and Brenda Russell. "Introduction to stem cell therapy." *The Journal of cardiovascular nursing* vol. 24,2 (2009): 98-103; quiz 104-5.
- Castro-Dopico T, Fleming A, Dennison TW, et al. GM-CSF calibrates macrophage defense and wound healing programs during intestinal infection and inflammation. *Cell Rep.* 2020;32:107857.
- Chu DT, Nguyen TT, Tien NLB, et al. Recent progress of stem cell therapy in cancer treatment: molecular mechanisms and potential applications. *Cells.* 2020;9(3):563.

- Crivelli, B., Chlapanidas, T., Perteghella, S., Lucarelli, E., Pascucci, L., Brini, A.T., et al., 2017. Mesenchymal stem/stromal cell extracellular vesicles: from active principle to next generation drug delivery system. *J. Control. Release* 262, 104–117.
- Delibaş Ö. COVID-19’lu Hastalar İçin Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi. *CBU-SBED*, 2021, 8(1): 162-168.
- Delibaş, Ö. (2020). COVID-19’lu Hastalar İçin Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*,8(1) , 162-168 . DOI: 10.34087/cbusbed.776367
- Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1436- 1439.
- Di Rocco, G., Baldari, S., Toietta, G. 2016. Towards therapeutic delivery of extracellular vesicles: strategies for in vivo tracking and biodistribution analysis. *Stem Cells Int*. 2016.
- Escacena N, Quesada-Hernandez E, Capilla-Gonzalez V, Soria B, Hmadcha A. Bottlenecks in the efficient use of advanced therapy medicinal products based on mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Int*. 2015;2015:895714.
- for critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Stem Cells Transl. Med*. 9, 813–814.
- Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008;103(11):1204–1219.
- Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: From mechanism to translation. *J Immunol* 2015; 194: 855-60.
- Harrell, C.R, Sadikot, R, ve ark., Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Lung Diseases: Current Understanding and Future Perspectives, *Stem cells international*, 2019, 4236973.
- Hmadcha A, Martin-Montalvo A, Gauthier BR, Soria B, Capilla-Gonzalez V. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8. doi:10.3389/fbioe.2020.00043
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929–936. 10.1056/NEJMoa2001191
- Hossein-Khannazer N, et al. Novel therapeutic approaches for treatment of COVID-19. *J Mol Med (Berl)* 2020;98(6):789–803.
- <https://www.kordonkanibankasi.com/makaleler/koek-huecreler-ile-covid-19-tedavisi> (28.12.2021).
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.

- Ji, F., Li, L., Li, Z., Jin, Y., & Liu, W. (2020). Mesenchymal stem cells as a potential treatment for critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Stem cells translational medicine*, 9(7), 813–814. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0083>
- Kardas G, Daszynska-Kardas A, Marynowski M, Brz ąkalska O, Kuna P, Panek M. Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Front Pharmacol*. 2020;11:47.
- Kumar, S., Zhi, K., Mukherji, A., Gerth, K., 2020. Repurposing antiviral protease inhibitors using extracellular vesicles for potential therapy of COVID-19. *Viruses* 12 (5), 486.
- Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Messinger Cayetano S, Alvarez RA, Kouroupis D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2021 May;10(5):660-673.
- Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2(–) mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11:216-228.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:45
- Liu Z, Zhang Q-B, Bu C, et al. Quantitative dynamics of proteome, acetylo-me, and succinylome during stem-cell differentiation into hepatocyte-like cells. *J Proteome Res*. 2018;17(7):2491–2498. doi:10.1021/acs.jproteome.8b00238
- Machhi, J, Herskovitz, J, Senan, A.M, ve ark., The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2020, 15(3), 359-386. Delibaş, Ö. (2020). COVID-19’lu Hastalar İçin Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8 (1), 162-168.
- Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Bhat, A., Paneyala, S., Patteswari, D., Sakharkar, M. K., Hamdan, H., Ojcius, D. M., Bolla, S. R., Essa, M. M., Chidambaram, S. B., & Qoronfleh, M. W. (2021). Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immunity, inflammation and disease*, 9(1), 48–58. <https://doi.org/10.1002/iid3.387>
- Meisel, R, Zibert, A, Laryea, M, Göbel, U, Däubener, W, ve ark., Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation, *Blood*, 2004, 103(12), 4619–4621.
- Mijiritsky, E, Gardin, C, Ferroni, L, Lacza, Z, Zavan, B, Albumin-impregnated bone granules modulate the interactions between mesenchymal stem cells

- and monocytes under in vitro inflammatory conditions, *Materials Science and Engineering: C*, 2020, 110, 110678.
- Moretta A, Bottino C, Vitale M, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:197–223.
- Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke*. 2011;42:783–791.
- Naji, A, Eitoku, M, Favier, B, Deschaseaux, F, Rouas-Freiss, N, ve ark., Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76, 3323–3348.
- National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002.
- Nitkin CR, Rajasingh J, Pisano C, Besner GE, Thébaud B, Sampath V. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges. *Pediatr Res*. 2020;87(2):265–276. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Ofori-Acquah S, Ohene-Frempong K. Beyond national borders: a global perspective on advances in sickle cell disease research and management, and new challenges in the Genome Era. Renaissance of sickle cell disease research in the Genome Era. 2007.
- Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(1):R7–R28. doi:10.1152/ajpregu.00738.2001
- Özkan S, Koyutürk M. Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in Covid-19 Patients. *Cerrahpasa Med J* 10 June 2020; DOI: 10.5152/cjm.2020.20017.
- Öztürk S, Elçin AE, Elçin YM. Mesenchymal stem cells for coronavirus (COVID-19)-induced pneumonia: revisiting the paracrine hypothesis with new hopes? *Aging Dis*. 2020;11(3):477.
- Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2010;12:87–117. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Quante M, Wang TC. Stem cells in gastroenterology and hepatology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(12):724. doi:10.1038/nrgastro.2009.195
- Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*. 2008;26(1):151–62.
- Rahmati, S., Shojaei, F., Shojaeian, A., Rezakhani, L., Dehkordi, M.B., 2020. An overview of current knowledge in biological functions and potential therapeutic applications of exosomes. *Chem. Phys. Lipids* 226, 104836.



- Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021 Jan;105(2):441-455.
- Ramezankhani R, et al. Therapeutic modalities and novel approaches in regenerative medicine for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106208.
- Rezakhani L, Kelishadrokh AF, Soleimanizadeh A, Rahmati S. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as a cell-free therapy for patients Infected with COVID-19: Real opportunities and range of promises. *Chem Phys Lipids*. 2021.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433.
- Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Woods, P., Nolan, A., Bremer, N., 2020. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells Dev*. 747–754.
- Shi, Y, Su, J, ve ark., How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses, *Trends in immunology*, 2012, 33(3),136-43.
- Shin JH, Ryu CM, Yu HY, Shin DM, Choo MS. Current and future directions of stem cell therapy for bladder dysfunction. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;16(1):82–93.
- Siegler JE, Heslin ME, Thau L, Smith A, Jovin TG. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center: cover title: falling stroke rates during COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104953
- Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008; 111(3):1327–33.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 7 Aralık 2020, Ankara.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708.
- Tsai L-K, Hsieh S-T, Chang Y-C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwanica*. 2005;14:113–119.
- Tuch BE. Stem cells: a clinical update. *Aust Fam Physician*. 2006;35(9):719.
- Tuma J, Carrasco A, Castillo J, et al. RESCUE-HF trial: retrograde delivery of allogeneic umbilical cord lining subepithelial cells in patients with heart failure. *Cell Transplant*. 2016;25:1713-1721
- Weissman IL, Shizuru JA. The origins of the identification and isolation of hematopoietic stem cells, and their capability to induce donor-speci-



- fic transplantation tolerance and treat autoimmune diseases. *Blood*. 2008;112(9):3543–3553.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020. 10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38 10.1056/NEJMc2007575
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., et al., 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 395 (10236), 1544–1545.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. 10.1007/s11684-020-0754-0



# **Bölüm 9**

## **UTERİN KORPUSUN DÜZ KAS TÜMÖRLERİ**

*Deniz ARIK<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji  
Anabilim Dalı, İletişim: darik@ogu.edu.tr, Orcid No:0000-0003-0905-2731

## Uterin Korpusun Düz Kas Tümörleri

Uterusun düz kas tümörleri sık görülen mezenkimal tümörlerdir. Bu tümörler leiomyom, malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü ve leiomyosarkom olmak üzere üç ana başlıkta incelenir. Bu tümörlerin alt grupları ve karşımıza çıkabilecek farklı büyüme paternleri derlenmiştir.

### Leiomyomlar

Bu tümörler en sık görülen benign düz kas tümörleridir. İğsi hücreli konvansiyonel leiomyom, mitotik aktif leiomyom, bizar nükleuslu leiomyom, sellüler leiomyom, hidropik leiomyom, miksoid leiomyom, epiteloïd leiomyom, lipoleiomyom, apoplektik leiomyom ve fumarat hidrataz eksikliği olan leiomyoma yer verilmiştir.

### Konvansiyonel (iğsi hücreli) leiomyom

Leiomyomlar uterusun en sık görülen düz kas tümörleridir. Çoğu kadın perimenopozaldır. Leiomyomlu kadınların çoğu asemptomatiktir. Klinik görünüm ve semptomlar, tümörlerin miktarına, boyutuna ve dağılımına bağlıdır. Bazı kadınlar menoraji, anormal vajinal kanama, polisitemi, asit, pelvik ağrı veya infertilite ile başvururlar (Stewart, 2001 )

Makroskopik olarak tümörler intramural, submukozal veya subserozal yerleşebilir. Yuvarlak, iyi sınırlı nodüllerdir ve genellikle sayıca birden fazladır. Kesit yüzü nodüler, gri-beyaz renklidir. Kanama, kistik dejenerasyon, renk değişikliği veya yumuşak kıvamlı alanlar ile kalsifikasyon görülebilir.

Mikroskopik olarak, birbirleri ile kesişen fasiküller oluşturan künt uçlu uzun çekirdekli eozinofilik sitoplazmalı iğsi hücreler izlenir. Arada kalın duvarlı damar yapıları mevcuttur. Sitolojik atipi hafif olabilir. Mitoz genellikle seyrek (10 büyük büyütme alanında (BBA) 0-3) ancak 10 BBA'da 10'a kadar mitotik figür görülebilir. Değişen oranlarda ödem, hyalinizasyon ve kist formasyonu görülebilir. Enfarktüs veya hiyalin tipi nekroz yaygın bir bulgudur. Bu tip nekrozda nekrotik ve canlı tümör hücreleri arasında bir granülasyon dokusu bandı ve organize fibrozis izlenir. Nekrotik alanlarda da kanama olabilir. Erken iskemik değişikliği, başlangıç aşamasındaki tümör hücre nekrozundan ayırt etmek zordur çünkü aradaki granülasyon dokusu bandı henüz gelişmemiş olabilir. Nekroz tipi net olarak belirlenemediğinde sitolojik atipi derecesi ve mitotik indeks gibi özelliklerin dikkate alınması, nekroz tipinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Nekrozun sınıflandırılmasına yardımcı olarak retikülün ve trikrom boyaları kullanılabilir. Leiomyosarkom vakalarının %91'inde, leiomyomların ise %39'unda, nekrotik tümör hücrelerinin etrafında tek tek saran retikülün lifi paterni korunmuştur. Trikrom ile leiomyomların hepsinde nekrotik alanda

dens kollajen bulunurken, leiomyosarkomların 1/3'ünde nekrotik alanlarda dens kollajen mevcuttur (Yang & Mutter, 2015). Değerlendirmede daha önceden yapılan tedavilerin bilinmesi yararlıdır. Embolizasyon yapılan leiomyomlarda intravasküler veya ekstrasvasküler yabancı madde, yabancı cisim dev hücre reaksiyonu, hiyalin nekroz, tromboz görülebilir (Weichert, et al, 2005). Gonadotropin salgılatıcı hormon ajanları ile tedavi edilen leiomyomlarda damar duvarlarında fibrinoid dejenerasyon, damar sayısında ve boyutunda azalma, fokal hiperselülarite, fokal enfarktler, hyalinizasyon ve lenfositik infiltrat görülebilir (Colgan, et al, 1993). Traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar, tümör hücresi nekrozunu taklit edebilen tromboz veya enfarktüse neden olabilir (Ip, et al, 2007).

Leiomyomların klinik gidişi boyut, sayı ve lokalizasyona bağlı olsa da genellikle sakin seyirlidir. Uterus koruyucu tedaviler arasında miyomektomi, medikal tedavi ve embolizasyon bulunur. Histerektomi çocuk doğurmayı tamamlamış kadınlar için tercih edilen tedavi seçeneğidir (Stewart, 2001).

### **Mitotik aktif leiomyom**

Mitoz sayısı 10 BBA'da 10'dan fazla olan leiomyomlardır. Bu olgular tanı anında genellikle üreme çağındadır ve konvansiyonel leiomyomlara benzer semptomlar gösterirler. Bu varyant gebelik, ekzojen progesterin kullanımı ve sekretuar endometrium ile ilişkilidir (Prayson, et al, 1992).

Makroskopik olarak, konvansiyonel leiomyomlara benzer. Boyutları 1,3-10 cm (ortalama 5 cm) arasında değişir ve sıklıkla submukozaldır. Mikroskopik olarak, uniform hafif sitolojik atipi mevcuttur. Mitotik aktivite (>10/10 BBA) yaygın, bölgesel veya fokal olabilir. Atipik mitotik figür yoktur. Enfarktüs tipi nekroz görülebilir (Prayson, et al, 1992).

Ayırıcı tanıda malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü ve konvansiyonel leiomyosarkom bulunmaktadır. On BBA'da 15'ten fazla mitozu olan tümörler malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü olarak değerlendirilebilir. Şiddetli sitolojik atipi veya tümör nekrozu içermemesi ile leiomyosarkomdan ayrılabilir.

### **Bizar nükleuslu leiomyom (simplastik leiomyom, atipik leiomyom)**

Daha önce kullanılan "atipik leiomyom" terminolojisi, malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü ile karıştırılabileceğinden kullanılması önerilmemektedir. Hastalar genellikle premenopozaldır. Başvuru semptomları konvansiyonel leiomyomlarla aynıdır (Ly, et al, 2013).

Mikroskopik olarak fokal veya yaygın orta derecede-şiddetli nükleer atipi vardır. Hücrelerin çekirdekleri iri, pleomorfik, hiperkromatiktir. Multilobule veya multinükleer olabilir. Mitotik aktivitede artış veya tümör

nekrozu olmamalıdır.

Ayırıcı tanıda Fumarat hidrataz (FH) eksikliği olan leiomyom bulunmaktadır. Her iki varyantta perinükleolar halo, eozinofilik nükleol, eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar, düzensiz dallanan damar yapıları ve ödem olabilir. İmmünohistokimya ile FH ekspresyonunun kaybı, FH eksikliği olan tümörleri tanımlamaya yardımcı olabilir (Bennett, et al, 2017).

Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümöründe fokal veya multifokal orta derecede-şiddetli sitolojik atipi olmalıdır. Leiomyosarkom için ise belirgin atipiye ak olarak tümör nekrozu veya yüksek mitoz gözlenmelidir

Bu tümörler benign seyirlidir. Nadir vakalar, tam olarak eksize edilemediğinde nüks etmiştir (Ly, et al, 2013).

### **Sellüler leiomyom**

Çevre myometriuma göre daha hücreli olan düz kas tümörleridir. Hastaların bir kısmı reproduktif yaşta, bir kısmı postmenopozal dönemdedir. Başvuru şikayetleri konvansiyonel leiomyomlara benzerdir.

Makroskopik olarak tümörler gri-sarı görünür ve nispeten yumuşak kıvamlıdır. Boyutları 0,5-15 cm (ortalama 4,6 cm) arasında değişir. Mikroskopik olarak sellülarite yüksektir. Bazıları hyalinize olan kalın duvarlı damar yapıları mevcuttur. Sitolojik atipi hafif olabilir. Mitotik aktivite düşüktür (Oliva, 2014).

Ayırıcı tanıda, endometrial stromal tümörler ile örtüşen özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, sellüler leiomyomlar, fasiküler büyüme paterni gösterir ve daha büyük kalın duvarlı damarlar içerir. Endometrial stromal tümörlerde ise gelişigüzel veya daha az organize bir büyüme paterni ile daha küçük ve ince duvarlı damarlar gözlenir. İmmünohistokimyasal olarak CD10, desmin ve h-caldesmon antikor paneli faydalı olabilir (Rush, et al, 2001).

### **Hidropik leiomyom**

Bu tümörlerde dejenerasyona sekonder ödematöz sıvı birikimi vardır. Hastaların ortalama yaşı 45'tir (Clement, et al, 1992).

Makroskopik olarak tümörler submukozal, intramural veya subserozal yerleşebilir. Boyutu 3- 10 cm arasında değişebilir. Kesit yüzü hidropik değişikliğin derecesine göre beyaz-sarı, ödemli veya jelatinöz olabilir. Kistik dejenerasyon görülebilir. Mikroskopik olarak hidropik alanlar, dağınık fibroblastlar ve ince kollajen demetleri, berrak-soluk ödemli sıvıdan oluşur. Hidropik bölgeler büyük ölçüde tümör hücrelerinden yoksundur, ancak mevcut olduklarında kordonlar veya küçük yuvalar halinde düzenlenirler. Tümörde belirgin kapillerler ve kalın duvarlı

damarlar izlenir (Clement, et al, 1992).

Ayrııcı tanıda intravenöz leiomyomatoziste görülebilen artifisyel stromal retraksiyon ile hidropik leiomyomdaki perinodüler hidropik değişiklik karıştırılabilir. İmmunohistokimyasal olarak endotel belirteçleri ayırma yardımcı olabilir. Miksoid düz kas tümörlerinde alcian mavisi ve kolloidal demir histokimyasal boyaları ile pozitif boyanma bulunur. Hidropik değişiklikte negatif veya zayıf pozitif boyanma mevcuttur.

### **Miksoid leiomyom**

Miksoid leiomyomlar, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar açısından zengin bir miksoid hücre dışı matrikse sahiptir. Miksoid matriks, alcian mavisi ve kolloidal demir boyaları gösterilebilir. Geleneksel leiomyomlarda da sınırlı miktarda miksoid stroma mevcut olabilir (Busca, et al, 2018).

Makroskopik olarak soluk bazofilik boyanan miksomatoz hücre dışı matriks genel tümör hacminin %50'sinden fazla olmalıdır. Tümör hiposellülerdir. Miksomatoz stroma ile birbirinden ayrılan iğsi veya stellat hücreler gözlenir. Miksoid stroma, çevredeki konvansiyonel leiomyom alanlarına uzanabilir ve myometriyal invazyonu taklit edebilir. Tanım gereği tümör iyi sınırlıdır (Busca, et al, 2018). Miksoid düz kas tümörlerinde örnek sayısı arttırılmalıdır. Miksoid leiomyomlarda hafif sitolojik atipi görülebilir. Orta derecede-şiddetli hücresel atipi, tümör nekrozu veya  $>0,4$  mitoz/mm<sup>2</sup> (BBA çapı 0,55 mm olan mikroskopta  $>1$  mitoz/10 BBA'ya eşittir) varlığı veya infiltratif/irregüler kenar kriterlerinden birinin varlığı miksoid leiomyosarkom tanısını gerektirir (WHO, 2020). Hidropik leiomyoma ile ayırımında alcian mavisi veya kolloidal demir yardımcı olabilir.

### **Epiteloid leiomyom**

Tümörün yarısından fazlasının epiteloid karakterde olması halinde bu terminoloji kullanılabilir. Hastalar reproduktif yaştan postmenopozal yaşa kadar değişir ve konvansiyonel leiomyomlarla aynı klinik prezentasyonlara sahiptir (Prayson, et al, 1997).

Makroskopik olarak konvansiyonel leiomyomlara benzerler. Çapları 12,5 cm'ye kadar çıkabilir. Mikroskopik olarak epiteloid leiomyomlar, geniş eozinofilik-berrak sitoplazmalı, yuvarlak-poligonal şekilli hücre tabakalarından oluşur. Tanım olarak, belirgin sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite veya tümör nekrozu olmamalıdır. Epiteloid leiomyomların immünofenotipi, desmin ve h-caldesmon ile negatif, keratinler ile pozitif olabileceği için diğer uterin düz kas tümörlerinden farklıdır. Düz kas farklılaşmasının bir belirteci olan histon deasetilaz 8 (HDAC8) daima pozitifdir (de Leval, et al, 2006).

Ayrıcı tanıda epiteloid leiomyosarkom bulunmaktadır. Bir epiteloid düz kas tümöründe orta derecede-şiddetli hücresel atipi, milimetrekarede  $\geq 1,6$  mitoz (BBA çapı 0,55 mm olan mikroskopta  $\geq 4$  mitoz/10 BBA'ya eşittir) veya tümör hücre nekrozu kriterlerinden biri mevcut olduğunda leiomyosarkom düşünülmelidir (WHO, 2020). Perivasküler epiteloid hücreli tümörler (PEComa) de epiteloid düz kas tümörleri gibi yuvalanma paterni gösterir ve ince duvarlı damar ağına sahiptir. Her iki tümör de düz kas belirteçlerini ve HMB45'i eksprese edebilir ancak düz kas tümörlerinde melan-A negatiftir.36 Az diferansiye karsinomlarda düz kas belirteçleri negatiftir ve keratinler epiteloid düz kas tümörlerinden daha güçlü pozitiftir.

### **Lipoleiomyom**

Lipoleiomyomlar sık değildir. Düz kas ve yağ dokuyu birlikte içerir. Hastalar tanı anında reproduktif yaştan postmenopozal yaşa (ortalama 54 yaş) kadar değişir ve konvansiyonel leiomyomlara benzer semptomlarla başvururlar.48 Uterustaki lipomatöz hücrelerin metaplazi, ektopik adipositler veya iyatrojenik yer değiştirme gibi nedenlerle burada olabileceği ileri sürülmektedir (Fadare & Khabele, 2011). Makroskopik olarak ortalama 4,6 cm büyük boyutludur. Adiposit zengin tümörler, lipomlara benzer şekilde lobüle, yumuşak kıvamlı ve sarı renklidir. Mikroskopik olarak lipoleiomyomlar hem düz kas hem de matür adipositlerden oluşur. Sitolojik atipi veya nekroz yoktur. Mitotik oran düşüktür. Lipoblastlar konvansiyonel lipoleiomyomlarda bulunmaz, ancak bizar lipoleiomyomlarda lipoblast benzeri hücreler görülebilir (Fukunaga & Ushigome, 1998)

Ayrıcı tanıda anjiyomyolipom bulunur. Uterusun anjiyomyolipomları nadirdir. Düz kas ve matür yağ doku ile dismorfik kan damarlarından oluşur. Melan-A pozitiftirler (Aung, et al, 2004). Lipoleiomyosarkomlar ise hücresel atipi, artmış mitoz ve nekroz varlığı ile lipoleiomyomlardan ayrılır.

### **Aproplektik leiomyom**

Bu tümörler yüksek progesteron seviyesi ile ilişkilidir. Hastaların çoğunda oral progesteron veya progesteron içeren intrauterin kontraseptif araç kullanımı öyküsü vardır. Bazı hastalar ise gebedir veya postpartum dönemdedir (Bennett, et al, 2016).

Makroskopik olarak uterus boyutları artmıştır. Çok sayıda gri-sarı nodül izlenir. Kesit yüzünde santral alanda konjesyon ve kanama bulunur. Ayrıca nekroz, kistik dejenerasyon görülebilir. Mikroskopik olarak progesteron etkisinin ilk göstergesi çevre endometrial stromada desidualizasyondur. Santraldeki hemorajik alanların çevresinde rim şeklinde iğsi-epiteloid



tümör hücreleri görülür. Bu hücrelerde piknotik çekirdek ve artmış mitotik aktivite (ortalama, 3/10 BBA) 3 dikkat çekicidir. Artmış mitotik aktivite tipik olarak bu bölgede sınırlıdır. Apoplektik değişiklikler olguların 2/3'ünde birden fazla leiomyomda mevcuttur (Bennett, et al, 2016).

Ayrırcı tanıda malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri bulunur. Apoplektik leiomyomlarda nekroz ve artmış mitotik aktivite bulunabilse de eksojen hormon maruziyeti veya gebelik durumunun bilinmesi malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü veya leiomyosarkom şeklinde yanlış yorumlanmayı engeller. Apoplektik leiomyomlarda mitotik aktivite, nekroz çevresindeki hücrelerde sınırlıdır. Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü veya leiomyosarkomda ise nekrozdan uzak alanlarda da artmış hücresel atipi ve mitoz bulunur. Ayrıca apoplektik leiomyomlar multinodüler olurken malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü ve leiomyosarkomlar büyük ve baskın tek kitle olma eğilimindedir (WHO, 2020).

### **Fumarat hidrataz eksikliği olan leiomyom**

Leiomyomların küçük bir alt grubu (yaklaşık %0,4-2,6) fumarat hidrataz (FH) defekti ile ilişkilidir. FH, sitrik asit döngüsünde fumaratın malata dönüşümünü sağlayan enzimi kodlar. Germline veya somatik mutasyon ile biallelik inaktivasyon ile FH'nin azalması hücrede fumarat birikimine neden olur (Harrison, et al, 2016). Metabolik disregülasyon ve tümorigenez ortaya çıkar. FH defekti olan leiomyomlar ayırt edici morfolojik özelliklere sahiptir. Hastalar “herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromu” açısından araştırılmalıdır. Bu sendrom otozomal dominanttır. Kutanöz ve uterin leiomyomlar, agresif seyirli renal hücreli karsinom görülür (Menko, et al, 2014).

Makroskopik olarak uterusta çok sayıda nodül gözlenir. Kesit yüzü sarı-kahverengi olup, yumuşak kıvamlıdır (Siegler, et al, 2018). Mikroskopik olarak FH eksikliği olan leiomyomlar, fasiküller halinde epiteloïd-iğsi hücrelerden oluşur. Bazı hücreler eozinofilik intrasitoplazmik globüller veya inklüzyonlar içerir. Çoğu hücre yuvarlak-oval nükleusludur. İri nükleolü ve nükleol çevresi berraklaşması vardır. Multinükleasyon veya bizar nükleus görülebilir. Psödoalveolar ödem sıktır. Damar yapıları hemanjioperistomatöz paterndedir (Siegler, et al, 2018, Reyes, et al, 2014). İmmünohistokimyasal olarak fumarat hidrataz ekspresyonu kaybolmuştur. Enzim eksikliği nedeniyle biriken fumarat, süksinasyon yoluyla S-(2-succino)-sistein (2SC) üretiminde artışa neden olur. İmmünokimyasal olarak 2SC'nin saptanması, FH fonksiyon kaybının göstergesi olup tanıya yardımcıdır (Reyes, et al, 2014).

Ayrırcı tanıda bizar çekirdekli leiomyom bulunur. FH eksikliği olan leiomyomlarla morfolojik olarak örtüşür. Bir çalışmada sadece

hemanjioperistomatöz paternin FH/2SC immünofenotipini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Bennett, et al, 2017)

FH eksikliği olan tümörlerin tanınması, hastaların “herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromu” açısından uyarılmak için önemlidir. Hastalar genetik danışmanlık ve doğrulayıcı genetik testler için yönlendirilebilir. FH eksikliği olan leiomyomlar ile leiomyosarkomlar arasındaki ilişki net değildir. FH eksikliği olan uterin leiomyosarkomlar nadirdir.

### **Leiomyomlarda Heterolog Elemanlar ve Farklı Büyüme Paternleri**

Leiomyomlarda heterolog hücresel elemanlar gözlenebilir. Matür yağ dokusu en sık heterolog elemandır. Nadiren iskelet kası, kıkırdak ve kemik doku bulunabilir (Parker, et al, 2005).

Uterusun düz kas tümörlerinden bazıları farklı bir büyüme paternleri gösterebilir. Bu tümörler daha şiddetli semptomlara, komplikasyonlara ve rekürrens potansiyeline sahip olabilir. Diffüz uterin leiomyomatozis, kotiledonoid dissekan leiomyom, intravenöz leiomyomatozis ve Pleksiform tümörlet bu grupta incelenmiştir.

### **Diffüz uterin leiomyomatozis**

Uterusta çok sayıda küçük, benign düz kas tümörü ile karakterizedir. Nadir görülen bu durumda hastalar reproduktif dönemde ve semptomlar konvansiyonel leiomyomlara göre daha şiddetlidir. 90 Diffüz uterin leiomyomatozisin patogenezi belirsizdir. Aynı hastadan alınan farklı nodüllerde X inaktivasyon çalışmaları ile klonalite gösterilememiştir (Baschinsky, et al, 2000)

Makroskopik olarak uterus büyümüştür. Gri-beyaz renkli, 1-3 cm boyutlarında çok sayıda nodüler yapı gözlenir. Nodüller çevre myometriuma uzanma ve birbirleri ile birleşme eğilimindedir (Mulvany, et al, 1995). Mikroskopik olarak nodüller hücrelidir. Arada kalan sıkışmış vasküler yapılar nedeniyle intravasküler büyümeyi andıran patern oluşabilir (Clement, et al, 1992, Mulvany, et al, 1995).

Ayırıcı tanıda intravenöz leiomyomatozisle karışabilir. Diffüz uterin leiomyomatoziste bu bulgu fokaldır. İmmunohistokimyasal olarak endotelial belirteçler yardımcıdır.

### **Kotiledonoid dissekan leiomyom**

Plasental kotiledonlara benzerliği nedeniyle bu ismi almıştır. Diseksiyonla ilerleyerek uterusun dışında ekzofitik bir kitle oluşturur. Hastalar reproduktif veya perimenopozal dönemdedir. Pelvik ağrı ve/veya menoraji ile başvururlar (Roth, et al, 1996).

Makroskopik olarak uterustan protrude olan ekzofitik kitle görülür. Kesit yüzünde konjesyone, multinodüler ve kırmızı-kahverengidir. İntramural tümör gri-beyaz ve soliddir. Sınırları belirsizdir. Dissekan leiomyomların çoğu solid olmasına rağmen, bazıları hidropik veya kistik değişikliğe sekonder daha yumuşak bir kıvamlı olabilir. Mikroskopik olarak hem ektrauterin hem de intrauterin tümör bileşenlerinde, masum görünümlü hücreler içeren iyi oluşmamış nodüller vardır. Ekstrauterin bileşen, konjesyone ve dilate damarlar içerir ve sıklıkla hidropiktir. İntramyometrial bileşen, çevre myometriumu ve bazen damar yapılarını disseke eder (Roth, et al, 1996). Çoğu örnek iğsi hücreli olsa da epitelioid ve adipositik hücrelerden oluşan dissekan varyantlar bildirilmiştir.

Ayırıcı tanıda intravenöz leiomyomatozis bulunmaktadır. Kotiledonoid dissekan leiomyomlar fokal olarak damarları disseke edebilir, intravenöz leiomyomatozisi taklit edebilir. Ancak intravenöz leiomyomatozis, makroskopik ve mikroskopik olarak seçilebilen yaygın intravasküler büyüme gösterir ve kotiledonoid kitle oluşturmaz.

### **İntravenöz leiomyomatozis**

İntravenöz leiomyomatozis, hücresel olarak benign düz kas hücrelerinin, bir leiomyomun sınırları dışında, intravasküler büyümesidir. Hastaların ortalama yaşı 46'dır. Çoğu hasta asemptomatiktir. Şiddetli olgularda büyüme, inferior vena kava ve sağ atriuma uzanarak kardiyopulmoner yetmezliğe neden olabilir (Carr, et al, 2015).

Makroskopik olarak myometriyal veya parametriyal damarlara uzanan çok sayıda, kıvrımlı, solucan benzeri uzantı görülür. Genellikle konvansiyonel leiomyomlara benzer makroskopik ve mikroskopik özelliklere sahiptir. Uterus damarları, tümör tıkaçları nedeniyle dilate görünebilir. Tümör broad ligaman, over, serviks ve vajina damarlarına kadar ilerleyebilir. Mikroskopik olarak çoğu olgu intrauterin leiomyomlarla birlikte. İntravenöz tümör ayrılabilir ve serbest yüzebilir veya intimaya tutunabilir. İntravenöz tümör nodülleri, zengin vaskülarite sahiptir. Yarıklanma ve retraksiyon artefaktı siktir. Mitotik aktivite seyrek. Hyalinizasyon ve hidropik değişim görülebilir (Carr, et al, 2015).

Ayırıcı tanıda düşük dereceli endometrial stromal sarkom bulunmaktadır. Bu tümörler myometriyuma infiltre olabilir ancak diffüz vasküler invazyon yoktur. Kalın duvarlı damar yapıları veya hidropik değişiklik izlenmez. İmmunohistokimyasal olarak düz kas belirteçleri zor vakaları ayırt etmede yardımcı olabilir. Diffüz uterin leiomyomatozisteki tümör nodülleri myometrial damarları sıkıştırabilir ve intravasküler büyümeyi taklit edebilir. Endotelyal belirteçlerin immünohistokimyasal olarak çalışılması ayırıcıda yardımcı olabilir. Hidropik leiomyomlar, özellikle perinodüler değişikliği olanlar, retraksiyon artefaktı nedeniyle

intravenöz leiomyomatozisi taklit edebilir. Endotel belirteçleri, vasküler yapıların gösterilmesine yardımcı olabilir. Leiomyosarkom yaygın lenfovasküler invazyon yaparsa mikroskobik olarak intravenöz leiomyomatozise benzeyebilir. Leiomyosarkomda tıkaç benzeri intravasküler büyüme görülmez ve intravenöz leiomyomatozisin aksine, hücreler malign özelliktedir. Ven içine protrude olan myometriyal arter, damar içinde damar fenomeni yaratabilir. Kalın duvarlı arter lümenleri, endotel kaplı bir venöz kanal içinde serbest yüzer gibi görünür ve intravenöz leiomyomatozisi taklit edebilir (Merchant, et al, 2002).

### **Pleksiform tümörlet**

Bir santimetreden küçük, düz kas yönünde farklılaşma gösteren epitelooid hücre proliferasyonudur. Hastalar 4-6. Dekattadır. Bu lezyonlar çoğunlukla insidental olarak saptanırlar (Karpathiou, et al, 2020). Pleksiform tümörletlerin, endometrial stromal hücrelerden, perivasküler epitelooid hücrelerden ve myofibroblastlardan köken aldığı yönünde hipotezler bulunsa da mikroskopik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarda düz kas kaynaklı olduğunu bulmuştur (Karpathiou, et al, 2020).

### **Leiomyomlarda Dissemine ve Metastatik Büyüme Paternleri**

Jinekolojik sistemin benign düz kas tümörleri yayılabilir, metastaz yapabilir. Bu tümörler leiomyosarkom için gerekli morfolojik kriterleri taşımazlar ve yavaş bir klinik seyir gösterirler.

### **Dissemine peritoneal leiomyomatozis**

Dissemine peritoneal leiomyomatozis, pelvik ve abdominal peritoneal yüzeyleri tutan yaygın tümör ile karakterizedir. Hastalar genellikle reproduktif dönemdedir ve asemptomatiktir. Tümör büyüklüğü ve yerleşimine göre ağrı ve bası semptomları bulunabilir (Li & Dai, 2020). Dissemine peritoneal leiomyomatozisin nedeni belirsiz olmasına rağmen, artan hormonal stimülasyon ile güçlü bir bağlantısı vardır. Hamilelik sırasında, uzun süreli ekzojen östrojen maruziyetinden sonra veya fibrotekom veya erişkin tip granüloza hücreli tümör gibi endojen olarak artan östrojen üretiminden sonra ortaya çıkan vakalar bildirilmiştir (Li & Dai, 2020). Bu lezyonların subperitoneal mezenşimden kaynaklanıp kaynaklanmadığı, metastatik bir süreç olup olmadığı net olmasa da X inaktivasyon çalışmaları, klonal bir neoplastik süreç olabileceğini düşündürmektedir (Quade, et al, 1997).

Makroskopik olarak tümörler peritonda yüzeysel olarak yerleşirler ve büyük ölçüde konvansiyonel leiomyomlara benzer görünürler. Çoğu lezyon mikroskopik boyuttadır. Mikroskopik olarak tümörler iyi sınırlıdır ve morfolojik olarak konvansiyonel leiomyomlara benzer. Hücresel atipi ve

mitotik aktivite minimaldir. Beraberinde endometriozis, endosalpingiosis bulunabilir. Seks kord benzeri epitelooid hücre odakları görülebilir (Li & Dai, 2020).

Peritoneal karsinomatozis ile ayırımı intraoperatif donmuş kesitte yapmak zorunda kalınabilir. Parafin kesitlerde büyüme paterni ve immunohistokimyasal çalışmalar yardımcı olabilir. İyatrojenik pelvik leiomyomatozis, laparoskopik myomektomi veya morsele histerektomi öyküsü olan hastalarda görülür. Metastatik leiomyosarkom, abdominopelvik kavite içinde multifokal olarak yayılabilir ve malignite kriterleri taşır. Metastaz yapan leiomyomlar daha az nodül içerir ve en sık akciğerde görülür. Nodüller ve yaygın peritoneal ektopik desidual reaksiyon sezaryen öyküsü olan kadınlarda cerrahi insizyon bölgesinde görülür. Klinik olarak dissemine peritoneal leiomyomatozisi taklit edebilir.

Dissemine peritoneal leiomyomatozis çoğunlukla asemptomatiktir. İntestinal obstruksiyon hidronefroz gibi mekanik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Semptomatik hastalarda cerrahi eksizyon yapılabilir. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ile tedavi düşünülebilir (Hales, et al, 1992).

### **İyatrojenik peritoneal leiomyomatozis**

Cerrahi miyomektomi veya morsele histerektomi geçiren uterus leiomyomu öyküsü olan kadınlarda görülür. Tümörün parçalanması, parçaların periton yüzeylerine dağılmasına neden olabilir. İyatrojenik peritoneal leiomyomatozis, ameliyattan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Tümörlerin boyutuna ve konumuna bağlı olarak farklı semptomlar gelişebilir. Artan farkındalık, tümörün yayılmasını önlemek için cerrahi teknikte değişikliklere yol açmıştır (Lete, et al, 2016).

Makroskopik olarak tümör yayılımı ve görünümü dissemine peritoneal leiomyomatozise benzer. Mikroskopik olarak peritoneal yüzeyi tutan leiomyomatöz tümörler görülür (Lete, et al, 2016).

Ayırıcı tanıda dissemine peritoneal leiomyomatozis vardır. Bu durum artmış hormonal stimülasyona maruz kalan üreme çağındaki kadınlarda görülürken, iyatrojenik peritoneal leiomyomatozis, laparoskopik miyomektomi veya morsele histerektomi öyküsü ile ilişkili mekanik bir süreçtir. İyatrojenik peritoneal leiomyomatozis benign bir durumdur. Semptomatik hastalarda cerrahi eksizyon yapılabilir (Lete, et al, 2016).

### **Metastaz yapan leiomyom**

Bu tümörler leiomyom öyküsü olan kadınlarda ekstrauterin bölgelerde ortaya çıkar. Hastalar asemptomatiktir ve tümörler insidental olarak saptanır. Genellikle akciğer ve plevrayı bilateral tutan çok sayıda nodül görülür.

Daha az olarak apendiks, kosta ve vertebra, kalp ve retroperiton tutulabilir (Barnas, et al, 2017). Başlangıçta bu tümörlerin akciğerin primer tümörleri olduğu düşünülmüş ve fibröz hamartomlar olarak sınıflandırılmıştır. Ancak uterus leiomyomlarıyla morfolojik ve immünofenotipik benzerlikleri bulunmuş, hastalarda uterin leiomyom öyküsü saptanmıştır. Uterin leiomyomlar ve metastatik odağın klonal olduğu gösterilmiş, 19q ve 22q terminal delesyonları rapor edilmiştir (Patton, et al, 2006). Bu sitogenetik bulgular, uterin leiomyomların %3'ünde gözlenmiştir, metastaz yapmaya yatkın spesifik bir alt kümenin olduğunu düşündürmektedir (Nucci, et al, 2007).

Makroskopik olarak konvansiyonel leiomyomlara benzer. Akciğerdeki odakta kistik dejenerasyon görülebilir. Mikroskopik olarak metastaz yapan leiomyomlar, belirgin hücresel atipi, yüksek mitotik aktivite veya tümör nekrozu göstermez. Akciğer lezyonları bronkoalveolar epiteli tutabilir, interstisyel nodüller olarak ortaya çıkabilir (Aboualfa, et al, 2011).

Ayrırcı tanıda metastatik leiomyosarkom bulunmaktadır. Bu tümörde malignite kriterleri gözlenmelidir. Lenfanjiroleiomyomatozis, metastaz yapan leiomyomdan farklı olarak, akciğer parankiminin progresif destrüksiyonuna neden olur. Her iki tümörde düz kas belirteçleri ve HMB45 ile pozitifdir, ancak lenfanjiroleiomyomatozis melan-A da eksprese eder. Pulmoner hamartomlar, metastaz yapan leiomyomun aksine, kıkırdak, düz kas, adiposit ve damarların düzensiz proliferasyonlarını içerir. Akciğerin Epstein-Barr virüs ilişkili primer düz kas tümörü, immünosupresyon durumunda ortaya çıkar. Epstein-Barr virüs in-situ hibridizasyon ile tespit edilebilir (Dekate, et al, 2016).

Metastaz yapan leiomyom genellikle sakin bir klinik seyir gösterir. Sınırlı sayıda lezyonu olan hastalarda rezeksiyon küratif olabilir. Progresyonu önlemek için hormonal baskılama düşünülebilir (Miller, et al, 2016).

### **Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörü**

Bu tümörler malign ya da benign olarak sınıflandırılmayan düz kas tümörleridir. Hastaların yaş ortalaması leiomyosarkom hastalarından 10 yıl daha düşüktür (Gupta, et al, 2018).

Makroskopik olarak leiomyomlara benzer. Tümör boyutu 2,5-12,2 cm (ortalama 7,2 cm) arasındadır (Gupta, et al, 2018). Mikroskopik olarak nekroz, mitotik aktivitede artış ve hücresel atipi kriterlerinden sadece birini içerir. Bazı leiomyomlarda artmış mitotik indeks veya artmış hücresel atipinin bulunabilmesi tanısız zorluklar ortaya çıkarır (WHO, 2020).

WHO 2020 sınıflandırmasına göre aşağıdaki durumlarda malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü tanısı verilebilir:

\* Tümör hücre nekrozu olmayan, milimetrekarede 2-4 mitoz içeren, fokal/multifokal veya yaygın şiddetli hücrel atipisi olan tümörler.

\* Mitoz sayısı düşük olan, hücrel atipisi belirgin olmayan, tümör hücre nekrozu bulunan veya nekroz tipi net olarak belirlenemeyen tümörler.

\* Milimetrekarede 6'dan mitozu olan, tümör hücre nekrozu içermeyen, hücrel atipisi belirgin olmayan tümörler.

Alışılmadık bir düz kas tümörü ile karşılaşıldığında, leiomyom veya leiomyosarkom alt tiplerinden biri tanısı koymak için her türlü çaba gösterilmelidir. Epiteloid ve miksoid malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü kategorileri için kriterler daha katıdır. Leiomyom kriterlerini aşan ancak leiomyosarkom eşliğinin altında kalan tümörlerdir. Son dönemde infiltratif veya düzensiz kenarlar, epiteloid farklılaşma, vasküler tutulum ve atipik mitoz varlığının malign klinik davranış ile ilişkili olduğu ileri sürüldü ve bu bulguların malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü tanı kriterlerine dahil edilmesi önerildi (Gupta, et al, 2018).

Ayrıcı tanıda ek olarak inflamatuvar myofibroblastik tümör bulunur. İnflamatuvar myofibroblastik tümörler, sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite, tümör hücresi nekrozu ve infiltratif sınırlar içerebilir, düz kas belirteçleri pozitif olabilir. Bu tümörlerin %50'si, uterusu yerleşenlerin ise çoğu ALK geni yeniden düzenlemesine sahiptir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ekspresyonu immünohistokimyasal olarak çalışılabilir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya RNA dizilimine dayalı füzyon yöntemleri ile konfirme edilebilir (Devereaux, et al, 2019).

Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörlerinde fokal/multifokal atipi içeren tümörlerde %12-17, tümör hücre nekrozu olanlarda ise %28 rekürrens oranı bildirilmiştir (WHO, 2020). Bu tanıyı alan hastaların uzun süreli takipleri gereklidir. Rezeksiyon yapılan hastalarda da uzun süreli takip sonrasında %7-36.4 rekürrens veya metastaz bildirilmiştir (Gupta, et al, 2018). Morfolojiye göre hangi tümörlerin agresif davranış için yüksek risk altında olduğunu tahmin etmek zordur.

### **Leiomyosarkom**

Leiomyosarkomlar, uterus malignitelerinin %1-2'sini oluşturur (Abeler, et al, 2009). Konvansiyonel, epiteloid ve miksoid alt tipleri vardır. Farklı alt tipler bir arada olduğunda genel sınıflandırma baskın tipe göre yapılır.

### **Konvansiyonel (iğsi hücreli) leiomyosarkom**

Bunlar uterin sarkomların en sık görülenidir. Hastaların çoğu 50 yaşın üzerindedir Anormal uterin kanama, pelvik ağrı, palpe edilebilen pelvik kitle gibi semptomlarla başvururlar (Abeler, et al, 2009). Hastaların



yaklaşık yarısında ekstraputerin hastalık mevcuttur (WHO, 2020).

Makroskopik olarak genellikle 5 cm'den büyük soliter kitlelerdir (Abeler, et al, 2009). Yumuşak kıvamlı, kesit yüzeyi etsi, sarı-kahverengidir. Tümör sınırları düzensizdir, nekroz ve kanama bulunabilir. Çevrede leiomyomlar mevcut olabilir (WHO, 2020). Mikroskopik olarak konvansiyonel leiomyosarkomlar, iğsi hücre demetlerinden oluşur. Hücreler fusiform hiperkromatik nükleuslu, kaba kromatinli, büyük nükleollüdür. Uzunlamasına fibrillere sahip geniş eozinofilik sitoplazmaları vardır. Belirgin pleomorfizm, multinükleasyon görülebilir. Hüresel atipi fokal veya yaygın olabilir. Tümör nekrozu ile canlılığını koruyabilen alarlar arasında keskin bir geçiş vardır. Tümör nekrozunu infarktüs tipi nekrozdan ayırt etmek özellikle erken dönemde zordur (Yang & Mutter, 2015). Leiomyosarkom yaygın olarak myometriuma infiltrat olur. Şiddetli hüresel atipi, milimetrekarede 4 veya daha fazla mitoz, tümör nekrozu kriterlerinden en az 2'si mevcut olmalıdır (WHO, 2020). Mitotik aktivite değerlendirilirken, sayımların hiperselüler alanlarda ve kesitin fasiküllere paralel olduğu bölgelerde yapılması daha güvenilirdir. Nekroza yakın komşulukta mitoz saymaktan kaçınılmalıdır. Atipik mitotik figürler sık görülür. Bazı leiomyosarkomlarda makrofaj kökenli olduğu öne sürülen osteoklast benzeri dev hücreler bulunur. Leiomyosarkomlar için derecelendirmenin faydası tartışmalıdır. Bu tümörler yüksek dereceli olarak kabul edilir ve derecelendirilme yapılmaz (WHO, 2020).

Konvansiyonel leiomyosarkomlar immünohistokimyasal olarak düz kas belirteçleri (desmin, h-caldesmon ve düz kas aktin) ile pozitifdir. Östrojen ve progesteron reseptörü %40-50 pozitifdir (Leitao, et al, 2012). P16 ve p53 pozitifdir ancak bizar çekirdekli leiomyomlarda da bu belirteçlerin pozitif olduğu akılda tutulmalıdır. CD117, DOG1, HMB45 pozitif olabilir (Simpson, et al, 2007).

Ayırıcı tanıda bizar nükleuslu leiomyom ve mitotik aktif leiomyom bulunur. Bazı leiomyom varyantları, şiddetli sitolojik atipi veya artmış mitotik aktivite içerebilir. Örnek sayısının artırılması kritik öneme sahiptir. Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü için ise tanı kriterlerinin sıkı şekilde uygulanması gereklidir. Rabdomyosarkom, uterusu nadirdir. Leiomyosarkomdan farklı olarak, rabdomyosarkom sitoplazmik çizgilenme gösterir. Myogenin ve myoD1 gibi çizgili kas belirteçleri pozitifdir (Fadare & Khabele, 2010). Andiferansiye uterine sarkomlar yüksek dereceli tümörlerdir ve düz belirteçleri ile negatiftir. Karsinosarkom ayırımı için karsinomatöz bileşenin bulunması gereklidir. Kapsamlı örnekleme gerekli olabilir. Biyopsi veya küretaj örneklerinde ayırım zor olabilir.

Agresif tedaviye rağmen, rekürrens veya metastaz ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar. Prognozun en iyi göstergesi evredir. Genel 5 yıllık sağkalım



%15-25'tir. Evre I ve II tümörlerde sağ kalım %40-70'tir (WHO, 2020).

### **Epiteloid leiomyosarkom**

Epiteloid leiomyosarkomda hücrelerin yarısından fazlası epiteloid karakterdedir. Hastalar konvansiyonel leiomyosarkomlara benzer semptomlarla başvurur (Prayson, 1997).

Makroskopik olarak tümörler, konvansiyonel leiomyosarkomlara benzer. Boyutları 4-13 cm arasında değişebilir (Prayson, et al, 1997). Mikroskopik olarak hücreler poligonal veya yuvarlaktır. Geniş eozinofilik-berrak sitoplazmalıdır. Tümör hücreleri tabakalar, gruplar ve kordonlar oluşturur. Stromal hyalinizasyon veya ödem bulunabilir. Rabdoid, osteoklast benzeri dev hücreler ve seks kord benzeri elemanlar içeren tümörler bildirilmiştir (Prayson, et al, 1997). Bir epiteloid düz kas tümöründe orta derecede-şiddetli hücresel atipi, milimetrekarede  $\geq 1,6$  mitoz (BBA çapı 0,55 mm olan mikroskopta  $\geq 4$  mitoz/10 BBA'ya eşittir) veya tümör hücre nekrozu kriterlerinden biri mevcut olduğunda leiomyosarkom olarak sınıflandırılır (WHO, 2020). Bu özelliklerden sadece 1'i varsa malignite potansiyeli belirsiz epiteloid düz kas tümörü düşünülebilir. Epiteloid düz kas tümörlerinin immünofenotipi, diğer düz kas tümörlerinden farklı olabilir. Desmin ve h-caldesmon negatif, keratin pozitif saptanabilir. Düz kas farklılaşmasının bir belirteci olan HDAC8 epiteloid düz kas tümörlerinde daima pozitifdir (de Leval, et al, 2006).

Ayırıcı tanıda malignite potansiyeli belirsiz epiteloid düz kas tümörü vardır. Bu tanı epiteloid leiomyosarkom kriterlerini karşılamayan ancak benign olduğu da ispatlanamayan tümörler için düşünülmelidir. Az diferansiye karsinomlar, düz kas belirteçleri ile negatiftir. Keratin epiteloid düz kas tümörlerinden daha güçlü pozitiflik gösterir. Malign perivasküler epiteloid hücreli tümörler (malign PEComa) yuvalanma paterninde epiteloid hücrelerden oluşur ve şiddetli hücresel atipi, yüksek mitoz ve sarkom benzeri tümör nekrozu içerebilir. Hem düz kas tümörleri hem de PEComa düz kas belirteçleri ve HMB45 ile pozitifdir. PEComas sıklıkla melan-A eksprese ederken düz kas tümörleri negatiftir (Schoolmeester, et al, 2016). Alveolar soft part sarkom yuvalanma gösteren, eozinofilik-granüler sitoplazmalı ve sıklıkla belirgin sitoplazmik membranlara sahip poligonal hücrelerden oluşur. Düz kas belirteçleri negatiftir. TFE3-ASPL gen füzyonu nedeniyle TFE3 için pozitifdir. Zor olgularda TFE3 yeniden düzenlenmesi veya TFE3-ASPL füzyonu için genetik testler yardımcı olabilir (Schoolmeester, et al, 2016).

### **Miksoid leiomyosarkom**

Miksoid leiomyosarkom, geniş miksoid matriks içeren leiomyosarkom alt tipidir. Hastalar postmenopozaldir ve konvansiyonel leiomyosarkomlara

benzer semptomlarla başvururlar (Parra-Herran, et al, 2016).

Makroskopik olarak soliter, 3-33 cm (ortalama, 10,8 cm) arasında değişen boyutlarda kitlelerdir. Kesit yüzü sarı-gridir. Mukoid veya jelatinimsi materyal içerir. Nekrotik veya hemorajik odaklar bulunabilir (Parra-Herran, et al, 2016). Mikroskopik olarak bol miktarda miksoid stroma içinde malign düz kas hücreleri görülür. Bir leiomyosarkomu miksoid olarak sınıflandırmak için stromanın %30-60'ı miksoid olmalıdır. Bu alanlar hiposelüler görünür. Arada seyrek olarak, soluk boyanan iğsi-oval şekilli hücreler vardır. Diğer alanlar daha hücresel görünebilir. Nodül sınırları düzensizdir ve myometriuma infiltrasyon mevcuttur (Parra-Herran, et al, 2016). Orta derecede-şiddetli hücresel atipi, tümör nekrozu veya  $>0,4$  mitoz/mm<sup>2</sup> (BBA çapı 0,55 mm olan mikroskopta  $>1$  mitoz/10 BBA'ya eşittir) varlığı veya infiltratif/irregüler kenar kriterlerinden birinin varlığı leiomyosarkom tanısını gerektirir (WHO, 2020). Miksoid leiomyosarkomlar, düz kas aktin ile pozitifdir. Miksoid matriksi göstermek için Alcian mavisi ve kolloidal demir histokimyasal boyaları kullanılabilir.

Ayrıncı tanıda miksoid leiomyom bulunmaktadır. Miksoid düz kas tümörlerinde kapsamlı örnekleme çok önemlidir çünkü miksoid leiomyom bir dışlama tanısıdır. İnflamatuar myofibroblastik tümörler, miksoid stromaya, infiltratif sınırlara sahiptir ve düz kas belirteçlerini ekspres eder. Bu tümörlerin çoğunda ALK yeniden düzenlemesi vardır. ALK immünohistokimyası ve genetik testler ayırma yardımcı olabilir (Parra-Herran, et al, 2016). BCOR ilişkili yüksek dereceli endometrial stromal sarkomlar ZC3H7B-BCOR füzyonu veya BCOR internal duplikasyonu olan yüksek dereceli endometrial stromal sarkomlardır. Miksoid özelliklere ek olarak myometriyal ve lenfovasküler invazyon gösterirler. BCOR değişiklikleri için moleküler genetik testler şu anda bu tümörleri tanımlamada en güvenilir yöntemdir (Chiang, 2017).

İnfiltratif miksoid leiomyosarkomların prognozu kötüdür. Veriler sınırlı olsa da genel sağ kalım geleneksel leiomyosarkomlardan daha iyidir (Abeler, et al, 2009).

### **Lipoleiomyosarkom**

Bu tümörler düz kas ve adiposit yönünde farklılaşması olan yüksek dereceli tümörlerdir. Hastalar konvansiyonel leiomyosarkomlara benzer semptomlarla başvururlar (Lee, et al, 2012).

Makroskopik olarak tümör boyutu 16 cm'ye kadar ulaşabilir. Kesit yüzü sarı-beyaz ve jelatinimsidir. Nekrotik ve hemorajik olabilirler (Lee, 2012). Mikroskopik olarak atipik düz kas hücreleri ve matür adipositler ile lipoblastlar görülür. Genellikle düz kas bileşeni daha baskındır ve konvansiyonel leiomyosarkoma benzer. Matür adipositler ikinci en sık

hücre tipidir. Lipoblastlar daha az görülür. İmmünohistokimyasal olarak, iğsi hücreler düz kas belirteçleriyle, adipositler ve lipoblastlar S100 proteini ile pozitifdir (Lee, et al, 2012).

Ayırıcı tanıda liposarkom vardır. Miksoid/yuvarlak hücreli, pleomorfik ve iyi diferansiye liposarkomlar uterusda da tanımlanmıştır ve düz kas tümörleri ile birlikte görülebilir (WHO, 2020).

## Kaynakça

- Abeler, V. M., Røyne, O., Thoresen, S., Danielsen, H. E., Nesland, J. M., & Kristensen, G. B. (2009). Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, *54*(3), 355–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03231.x>
- Aboualfa, K., Calandriello, L., Dusmet, M., Ladas, G., Hansell, D. M., & Nicholson, A. G. (2011). Benign metastasizing leiomyoma presenting as cystic lung disease: a diagnostic pitfall. *Histopathology*, *59*(4), 796–799. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03952.x>
- Aung, T., Goto, M., Nomoto, M., Kitajima, S., Douchi, T., Yoshinaga, M., & Yonezawa, S. (2004). Uterine lipoleiomyoma: a histopathological review of 17 cases. *Pathology international*, *54*(10), 751–758. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01748.x>
- Barnaś, E., Książek, M., Raś, R., Skręt, A., Skręt-Magierło, J., & Dmoch-Gajzlerska, E. (2017). Benign metastasizing leiomyoma: A review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. *PloS one*, *12*(4), e0175875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175875>
- Baschinsky, D. Y., Isa, A., Niemann, T. H., Prior, T. W., Lucas, J. G., & Frankel, W. L. (2000). Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a case report with clonality analysis. *Human pathology*, *31*(11), 1429–1432.
- Bennett, J. A., Lamb, C., & Young, R. H. (2016). Apoplectic Leiomyomas: A Morphologic Analysis of 100 Cases Highlighting Unusual Features. *The American journal of surgical pathology*, *40*(4), 563–568. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000569>
- Bennett, J. A., Weigelt, B., Chiang, S., Selenica, P., Chen, Y. B., Bialik, A., ...Oliva, E. (2017). Leiomyoma with bizarre nuclei: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of 31 cases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *30*(10), 1476–1488. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.56>
- Busca, A., Gulavita, P., Parra-Herran, C., & Islam, S. (2018). IFITM1 Outperforms CD10 in Differentiating Low-grade Endometrial Stromal Sarcomas From Smooth Muscle Neoplasms of the Uterus. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, *37*(4), 372–378. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000424>
- Carr, R. J., Hui, P., & Buza, N. (2015). Intravenous leiomyomatosis revisited: an experience of 14 cases at a single medical center. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, *34*(2), 169–176. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000127>

- Chiang, S., Lee, C. H., Stewart, C., Oliva, E., Hoang, L. N., Ali, R. H., ... Soslowski, R. A. (2017). BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.*, 30(9), 1251–1261. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.42>
- Clement, P. B., Young, R. H., & Scully, R. E. (1992). Diffuse, perinodular, and other patterns of hydropic degeneration within and adjacent to uterine leiomyomas. Problems in differential diagnosis. *The American journal of surgical pathology*, 16(1), 26–32. <https://doi.org/10.1097/00000478-199201000-00004>
- Colgan, T. J., Pendergast, S., & LeBlanc, M. (1993). The histopathology of uterine leiomyomas following treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Human pathology*, 24(10), 1073–1077. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(93\)90186-k](https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90186-k)
- de Leval, L., Waltregny, D., Boniver, J., Young, R. H., Castronovo, V., & Oliva, E. (2006). Use of histone deacetylase 8 (HDAC8), a new marker of smooth muscle differentiation, in the classification of mesenchymal tumors of the uterus. *The American journal of surgical pathology*, 30(3), 319–327. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000188029.63706.31>
- Dekate, J., & Chetty, R. (2016). Epstein-Barr Virus-Associated Smooth Muscle Tumor. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(7), 718–722. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0120-RS>
- Devereaux, K. A., Kunder, C. A., & Longacre, T. A. (2019). ALK-rearranged Tumors Are Highly Enriched in the STUMP Subcategory of Uterine Tumors. *The American journal of surgical pathology*, 43(1), 64–74. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001083>
- Fadare, O., Bonvicino, A., Martel, M., Renshaw, I. L., Azodi, M., & Parkash, V. (2010). Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the uterine corpus: a clinicopathologic study of 4 cases and a review of the literature. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 29(2), 122–134. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181bc98c0>
- Fadare, O., & Khabele, D. (2011). Pleomorphic liposarcoma of the uterine corpus with focal smooth muscle differentiation. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 30(3), 282–287. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31820086a4>
- Fukunaga, M., & Ushigome, S. (1998). Uterine bizarre lipoleiomyoma. *Pathology international*, 48(7), 562–565. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1998.tb03950.x>
- Gupta, M., Laury, A. L., Nucci, M. R., & Quade, B. J. (2018). Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant

- potential (STUMP): a clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters. *Histopathology*, 73(2), 284–298. <https://doi.org/10.1111/his.13515>
- Hales, H. A., Peterson, C. M., Jones, K. P., & Quinn, J. D. (1992). Leiomyomatosis peritonealis disseminata treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. A case report. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(2), 515–516. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91445-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91445-8)
- Harrison, W. J., Andrici, J., Maclean, F., Madadi-Ghahan, R., Farzin, M., Sioson, L., ...Gill, A. J. (2016). Fumarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings. *The American journal of surgical pathology*, 40(5), 599–607. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000573>
- Ip, P. P., Lam, K. W., Cheung, C. L., Yeung, M. C., Pun, T. C., Chan, Q. K., & Cheung, A. N. (2007). Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clinicopathologic study of 147 cases emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas. *The American journal of surgical pathology*, 31(8), 1215–1224. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318032125e>
- Karpathiou, G., Papoudou-Bai, A., Clemenson, A., Chaleur, C., & Peoc'h, M. (2020). The Uterine Plexiform Lesions Revisited. *American journal of clinical pathology*, 154(2), 178–189. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa054>
- Lee, H. P., Tseng, H. H., Hsieh, P. P., & Shih, T. F. (2012). Uterine lipoleiomyosarcoma: report of 2 cases and review of the literature. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 31(4), 358–363. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31823f841f>
- Leitao, M. M., Jr, Hensley, M. L., Barakat, R. R., Aghajanian, C., Gardner, G. J., Jewell, E. L., O’Cearbhaill, R., & Soslow, R. A. (2012). Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic oncology*, 124(3), 558–562. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.009>
- Lete, I., González, J., Ugarte, L., Barbadillo, N., Lapuente, O., & Álvarez-Sala, J. (2016). Parasitic leiomyomas: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 203, 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.025>
- Li, J., & Dai, S. (2020). Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata: A Clinical Analysis of 13 Cases and Literature Review. *International journal of surgical pathology*, 28(2), 163–168. <https://doi.org/10.1177/1066896919880962>
- Ly, A., Mills, A. M., McKenney, J. K., Balzer, B. L., Kempson, R. L., Hendrickson, M. R., & Longacre, T. A. (2013). Atypical leiomyomas of the uterus: a clinicopathologic study of 51 cases. *The American journal of surgical pathology*, 37(5), 643–649. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182893f36>

- Menko, F. H., Maher, E. R., Schmidt, L. S., Middelton, L. A., Aittomäki, K., Tomlinson, I., Richard, S., & Linehan, W. M. (2014). Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Familial cancer, 13*(4), 637–644. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9735-2>
- Merchant, S., Malpica, A., Deavers, M. T., Czapar, C., Gershenson, D., & Silva, E. G. (2002). Vessels within vessels in the myometrium. *The American journal of surgical pathology, 26*(2), 232–236. <https://doi.org/10.1097/00000478-200202000-00010>
- Miller, J., Shoni, M., Siegert, C., Lebenthal, A., Godleski, J., & McNamee, C. (2016). Benign Metastasizing Leiomyomas to the Lungs: An Institutional Case Series and a Review of the Recent Literature. *The Annals of thoracic surgery, 101*(1), 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.05.107>
- Mulvany, N. J., Ostör, A. G., & Ross, I. (1995). Diffuse leiomyomatosis of the uterus. *Histopathology, 27*(2), 175–179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00026.x>
- Nucci, M. R., Drapkin, R., Dal Cin, P., Fletcher, C. D., & Fletcher, J. A. (2007). Distinctive cytogenetic profile in benign metastasizing leiomyoma: pathogenetic implications. *The American journal of surgical pathology, 31*(5), 737–743. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213414.15633.4e>
- Oliva E. (2014). Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 33*(4), 374–384.
- Parker, R. L., Young, R. H., & Clement, P. B. (2005). Skeletal muscle-like and rhabdoid cells in uterine leiomyomas. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 24*(4), 319–325. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000177647.45890.b5>
- Parra-Herran, C., Schoolmeester, J. K., Yuan, L., Dal Cin, P., Fletcher, C. D., Quade, B. J., & Nucci, M. R. (2016). Myxoid Leiomyosarcoma of the Uterus: A Clinicopathologic Analysis of 30 Cases and Review of the Literature With Reappraisal of Its Distinction From Other Uterine Myxoid Mesenchymal Neoplasms. *The American journal of surgical pathology, 40*(3), 285–301. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000593>
- Patton, K. T., Cheng, L., Papavero, V., Blum, M. G., Yeldandi, A. V., Adley, B. P., ... Yang, X. J. (2006). Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 19*(1), 130–140. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800504>
- Prayson, R. A., Goldblum, J. R., & Hart, W. R. (1997). Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *The*



- American journal of surgical pathology*, 21(4), 383–391. <https://doi.org/10.1097/00000478-199704000-00003>
- Prayson, R. A., & Hart, W. R. (1992). Mitotically active leiomyomas of the uterus. *American journal of clinical pathology*, 97(1), 14–20. <https://doi.org/10.1093/ajcp/97.1.14>
- Quade, B. J., McLachlin, C. M., Soto-Wright, V., Zuckerman, J., Mutter, G. L., & Morton, C. C. (1997). Disseminated peritoneal leiomyomatosis. Clonality analysis by X chromosome inactivation and cytogenetics of a clinically benign smooth muscle proliferation. *The American journal of pathology*, 150(6), 2153–2166.
- Reyes, C., Karamurzin, Y., Frizzell, N., Garg, K., Nonaka, D., Chen, Y. B., & Soslow, R. A. (2014). Uterine smooth muscle tumors with features suggesting fumarate hydratase aberration: detailed morphologic analysis and correlation with S-(2-succino)-cysteine immunohistochemistry. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 27(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.215>
- Roth, L. M., Reed, R. J., & Sternberg, W. H. (1996). Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus. The Sternberg tumor. *The American journal of surgical pathology*, 20(12), 1455–1461. <https://doi.org/10.1097/00000478-199612000-00004>
- Rush, D. S., Tan, J., Baergen, R. N., & Soslow, R. A. (2001). h-Caldesmon, a novel smooth muscle-specific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *The American journal of surgical pathology*, 25(2), 253–258. <https://doi.org/10.1097/00000478-200102000-00014>
- Schoolmeester, J. K., Dao, L. N., Sukov, W. R., Wang, L., Park, K. J., Murali, R., ... Soslow, R. A. (2015). TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *The American journal of surgical pathology*, 39(3), 394–404. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000349>
- Siegler, L., Erber, R., Burghaus, S., Brodkorb, T., Wachter, D., Wilkinson, N., ... Agaimy, A. (2018). Fumarate hydratase (FH) deficiency in uterine leiomyomas: recognition by histological features versus blind immunoscreening. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 472(5), 789–796. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2292-6>
- Simpson, K. W., & Albores-Saavedra, J. (2007). HMB-45 reactivity in conventional uterine leiomyosarcomas. *The American journal of surgical pathology*, 31(1), 95–98. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213346.57391.70>
- Stewart E. A. (2001). Uterine fibroids. *Lancet (London, England)*, 357(9252), 293–298. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03622-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03622-9)



- Toro, J. R., Nickerson, M. L., Wei, M. H., Warren, M. B., Glenn, G. M., Turner, M. L., ... Zbar, B. (2003). Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *American journal of human genetics*, 73(1), 95–106. <https://doi.org/10.1086/376435>
- Weichert, W., Denkert, C., Gauruder-Burmester, A., Kurzeja, R., Hamm, B., Dietel, M., & Kroencke, T. J. (2005). Uterine arterial embolization with tris-acryl gelatin microspheres: a histopathologic evaluation. *The American journal of surgical pathology*, 29(7), 955–961. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000159776.77912.ce>
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). <https://publications.iarc.fr/592>.
- Yang, E. J., & Mutter, G. L. (2015). Biomarker resolution of uterine smooth muscle tumor necrosis as benign vs malignant. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 28(6), 830–835. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.35>



# **Bölüm 10**

## **ADOLESAN VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İLİŞKİLİ HASTALIKLAR**

*Zehra Esra ÖNAL<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç. Dr, Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 0000-0003-1974-1756

İskelet sisteminin yapılanması açısından, gelişim sürecinin gerçekleştiği en önemli dönemlerden birisi adolesan dönemidir. Beden kitle endeksinin ve kemik yapısının hızla büyüdüğü ve geliştiği bu dönemde vücutta vitamin D ve kalsiyum gereksinimi artar. Adolesan kemik kitlesi yeterli D vitamini ve kalsiyum almadığında dönem sonunda osteoporoz riski oluşur. Çocukluk çağı osteoporozu çocuğun yaş grubuna göre kemik yoğunluğunun standart sapması olan Z skorunun -2SD altında olması ve buna kemik fraktürünün eşlik etmesi olarak tanımlanır. Kanda 25 hidoksi kolekalsiferol(25OHD) seviyesinin 30ng/ml altında olduğunda intestinal Ca (kalsiyum) emilimi azalır, parathormon (PTH) sekresyonu ve kemik resorpsiyonu artarak osteoporozu yol açar. Vitamin D nin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25OH<sub>2</sub>D ) barsaktan Ca ve P(fosfor) emilimi artar. Eğer vücutta yeterli miktarda Ca ve vitamin D varsa mineralizasyon gerçekleşir. Ancak vitamin D eksikliğinde salgılanması artan PTH osteoklastların aktivitesinin artırır. Uzun süre tedavi edilmeyen vitamin D eksikliği özellikle genç popülasyonda kırık riskinin arttığı osteoporozu sebep olur. Osteoporoz gelişiminde doruk kemik kütleline ulaşma dönemleri özel önem arz eder. Doruk kemik kütleinin ¼ ü ilk 2 yaşta yarısı ise puberte döneminde kazanılır. Kemik kitlesi oluşumunda % 60-80 genetik faktörler ön planda iken geri kalan beslenme, hormon düzeyleri ve fiziksel aktivite gibi sebepler çevresel faktörleri içerir. Primer osteoporozda osteogenezis imperfecta, Ehlers Danlos, Marfan sendromu ve homosistinüri gibi hastalıklar etyolojide sorumludur. Sekonder osteoporozda ise vitamin D eksikliği, nöromusküler hastalıklar, kronik malabsorpsiyon hastalığı, büyüme hormonu eksikliği, cushing sendromu, hipertiroidi gibi endokrin hastalıkları ve antikonvülzan ilaçlar, glukokortikoidler gibi ilaç kullanımı sıralanır. Birçok epidemiyolojik çalışmada 25OH D'nin 30nmol/L olmasının kırık insidansında artmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Osteoporozu bağı risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve altta yatan hastalığın tedavisi kırıkların sebep olduğu deformiteyi önlediği ve büyüme ve gelişmenin optimal olmasını sağlar. Osteoporozu olan tüm vakalara 800IU gün vitamin D takviyesi önerilir.

Ayrıca vitamin D'nin adolesan dönemde önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan hipertansiyon ve tip 1 diabetes mellitustan koruduğu düşünülmektedir. Adolesanlarda serumda 25 OH D 20ng/ml'nin altında olduğu durumda vitamin D eksikliği 20-30 ng/ml olduğunda ise vitamin D yetersizliği tanımlanır. Yapılan çalışmalar vitamin D yetersizliğinin adolesanlarda çocuklardan daha sık gözlemlendiğini kanıtlamıştır. Özellikle adolesan dönemindeki kızlar besinler yoluyla daha az D vitamini alırlar ve daha düşük 25 OH D düzeyine sahiptirler. ABD NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) kayıtlarına göre adolesanlarda düşük vitamin D düzey prevalansı son 20 yılda artmıştır. D vitamini ye-

tersizliğinde, özellikle adolesan dönemde, ekran önünde günde 2,5 saatten fazla zaman geçirme, obezite ve açık alanda günde yarım saatten az egzersiz yapma etiyojide suçlanmaktadır. Otuz beş dereceden daha yüksek enlemlerde yaşayanlar, bu enlemin altındaki enlemlerde yaşayanlara göre daha az güneş ışığı alırlar. Yapılan çalışmalar D vitamini düzeyi açısından; mevsimlerin, bulunulan enlemden daha etkili olduğunu gösterir. Ancak, kişilerin diyetle aldığı D vitamini miktarı düzey açısından çok önemlidir.

Adolesan dönemi büyüme süreci ve yapılıma açısından son derece dinamik ve kişinin doruk kemik kütleline eriştiği bir dönemdir. Bu dönemde, osteoporozun önlenmesi açısından optimal kemik kazanımı sağlanmalıdır. Kemik kazanımı kızlarda özellikle 15 yaşa, erkeklerde 18 yaşına kadar sürer. Bu dönemde birçok çalışmada gösterilmiştir ki kemik mineral yoğunluğu ile serum vitamin D düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki söz konusudur. Vitamin D kemiklerdeki büyümeyi ve gelişmeyi destekleyen en önemli hormon olmakla birlikte çocuklar ve adolesanlarda vücuttaki kalsiyum dengesini ve iskeletin mineralizasyonunu sağlar. Vitamin D'nin yetersiz olduğu durumlarda normal bir diyetten alınan kalsiyumun sadece %10 ila %15'i vücutta emilir. Bu yüzde vitamin D'nin vücutta yeterli bir seviyeye çıkmasıyla birlikte %40'lara kadar çıkabilmektedir. Vitamin D'nin yetersiz olduğu durumlarda fosfor seviyesi de sadece %60'ta kalmaktadır. Vücuttaki aktif 1,25-dihidroksivitamin D bağırsaktaki kalsiyum ve fosfor emilimini destekler. Bu nedenle serum seviyesinin 30 ng/mL'nin altında olduğu vakalarda bağırsaktaki kalsiyum emilimi ciddi bir düşüş göstermekle birlikte vitamin D eksikliği olan çocuklar ve adolesanlarda parathormon(PTH) artışı ve IGF-I (insulin-like growth factor) salgılanmasının azalması söz konusudur.

Adolesanın yaşam tarzına bakıldığında ekran maruziyetinin ve bilgisayar başında geçirilen sürenin uzun olması, fiziksel aktivitenin yetersizliği, beslenme şeklinin fast-food ve hazır gıda olmasından dolayı yetersiz D vitamini düzeylerine sahip olduğu görülmektedir. Hareketsiz yaşam özellikle güneş ışığından az faydalanan adolesanlarda hareketsiz yaşamda az üretilen D vitamini etkisiyle daha yüksek oranda D vitamini yetersizliğine yol açmaktadır.

Adolesan döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde, sırtta, baldırlarda, uyluklarda; yürürken, koşarken ekstremitelerde yaygın ağrı, yürüme güçlüğü, kas krampları, tüm vücutta güçsüzlük ve yorgunluk gibi belirtiler oluşturduğu görülmektedir. Genellikle adolesanlarda vitamin D eksikliğine dayalı yüz seyirmeleri ve karpopedal spazmlar daha az sıklıkla görülür. Kemik mineralizasyonunun azalmasına bağlı lordoz ve genu varus gibi kemik deformiteleri daha az sıklıkla görülür. Bütün bu bulgular uzun süre fark edilmeyebilir ve vertebral kompresyon ve uzun kemik fraktürleri ortaya çıkabilir. Vitamin D eksikliğe bağlı

ciddi hipokalsemi belirtileri olan nöbetler ve hipokalsemik kardiomyopati az görülen bulgulardır. Vitamin D eksikliği adolesanlarda fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve basit depresyon tanılarıyla benzerlik gösterdiğinden karıştırılabilir.

Literatürde obez adolesanlarda, obez olmayanlara göre D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Bu bireylerde, vitamin D'nin vücut yağı içinde biriktiği ve vücut tarafından kullanılmadığı bildirilmektedir.

Literatürde kemik mineral yoğunluğundaki artışın, adolesan çocuklarda, özellikle serum 25OHD 20ng/ml üzerine çıktığında sağlandığı ifade edilmektedir. Bu düzeye ulaşmak için adolesanların günlük 400 IU D vitamini ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ancak fiziksel aktivite, güneş ışığını maruziyet ve deri rengine göre değişiklik gösterebileceğinden bazı çalışmalarda günlük gereksinimin 800 IU'ya çıkarılabileceği belirtilir. Adolesanın yaşam tarzında sigara içme, sağlıksız beslenme ve yetersiz aktivite yapması gibi risk faktörlerinin varlığında kemik kütlelerinin doruk düzeye ulaştığı bu dönemde yetersizlik bulgularının daha fazla semptomatik olduğu görülür.

Hipokalsemi ve hipofosfatemi ile rikets ve osteomalazinin olduğu belirgin vitamin D eksikliği çocuklarda ve genç erişkinlerde son yıllarda, gelişmiş ülkelerde, az görülmektedir. Ancak osteoporoz ve kırıklarla ilişkili subklinik vitamin D eksikliği gelişmiş ülkelerde görülmeye devam etmektedir. Yaşla beraber, özellikle kış aylarında, vitamin D depolarındaki düşme daha çok belirginleşir. National Academy of Medicine (NAM) 25(OH) D konsantrasyonunun 20 ile 40 ng/mL arasında tutularak vitamin D ile desteklenmesi gerektiğini ifade eder. İskelet sağlığı için, 20 ng/mL'nin altı suboptimal kabul edilir.

D vitamini sadece kemik gelişiminin sağlanması için değil, aynı zamanda kalsiyum ve fosfor düzeyinin optimal düzeyde olması için de önemlidir. D vitamini alımı ile birlikte adolesanların kalsiyum içeren süt, et ve yumurta gibi ürünlerle beslenmesi gerekmektedir.

D vitamininin fizyolojik etkileri sadece kemik eklemi üzerinde değil, ancak kas fonksiyonları, immünolojik sistem, insülin duyarlılığı ve mental fonksiyonlar üzerinde de görülmektedir. Vitamin D ile diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, solunumsal hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, enfeksiyonlar arasında ilişki olduğu bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalara göre 20 ng/mL altındaki vitamin D düzeyine sahi çocuklarda kas zayıflığı gözlemlenmiştir. Ancak bu vakalarda vitamin D takviyesinin kas zayıflığında düzelmeye yol açtığı direkt olarak gözlemlenmemiş olup kas fonksiyonları için optimal 25(OH)D düzeyi tanımlan-

mamıştır. Bununla birlikte, Vitamin D takviyesinin kas kuvveti üzerindeki etkisi en fazla 25(OH)D seviyesinin 10 ng/mL'nin altında olduğu vakalarda görülmüştür.

Son yıllarda bağırsak, kemik ve böbrek dışında birçok hücrede vitamin D reseptörü saptanmasıyla vitamin D'nin başka sistemik etkilerinin varlığı araştırılmıştır. Vitamin D kalsiyum ve kemik dengesini sağlamaya ek olarak, başka hücrel fonksiyonları da düzenlemektedir. İnsan genomunun neredeyse %3'ü vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin kontrolü altındadır.

Böbrek dışında en az 10 dokuda 1-alfa-hidroksilaz enzimi D vitamin aktif forma çevirdiğinden bu aktif hormon otokrin ve parakrin yolla oluşturulur. 1,25-dihidroksivitamin D nükleer vit D reseptörü üzerinden hücre içine kalsiyum girişini arttırtarak yağ dokusunda serbest yağ asit sentetazı aktive eder ve lipogenezi uyarır ve lipolizisi baskılar. 1,25-dihidroksivitamin D hücre içine Ca akışını hızlandırarak uncoupling protein (UCP2) üretimini durdurur. UCP2 özellikle beyaz adipoz dokuda sentezlenir. In vivo ortamda, 1,25-dihidroksivitamin D UCP2'nin sentezini baskılayarak obeziteyi arttırıcı etki gösterir. Yapılan çalışmalarda, obezite hastalarında yüksek 1,25-dihidroksivitamin D serum düzeyinin saptanması bu görüşü destekler. Diyetle kalsiyum miktarının arttırılması negatif feedbackle 1,25-dihidroksivitamin D'yi baskılar, yağ dokusuna kalsiyum girişi azalır, lipogenez baskılanır, yağ dokusu parçalanarak azalır. Kalsiyumdan zengin diyetle beslenme obezite oluşumunu azaltır. Birçok çalışmada vitamin D alımı ve kalsiyumdan zengin diyet ile vücut yağ kitlesinin azaldığı gösterilmiştir.

Diyabetin en yaygın formu olan tip 2 diyabetes mellitus (T2D) özellikle adolesanlarda çok önemli bir sağlık sorunu haline almıştır. Son yıllarda ortaya çıkan bilgiler ışığında vitamin D'nin T2D ve T1D etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatürde vitamin D'nin T1D'nin gelişimini önlemedeki rolünü araştıran çalışmalarda 1,25-dihidroksivitamin D'nin beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği ve karaciğer, iskelet kası ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını arttırdığı gözlemlenmiştir. Pankreas beta hücrelerini otoimmün hasardan koruduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Birçok retrospektif çalışma yaşamın erken dönemde uygulanan D vitamini desteğinin daha sonraki yıllarda T1D gelişme olasılığını azalttığına işaret etmektedir. Hyponen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada günlük 2000 ünite vitamin D desteğinin süt çocuklarında T1D gelişme riskini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, Avrupa Diyabet Birliği(EURODIAB) yaşamın erken döneminde D vitamini desteği verilen çocuklarda T1D gelişme riskinin %33 azalma gösterdiğini bildirmiştir. Anneleri gebeliğinin 3. trimesterinde daha fazla vitamin D alan çocukların 2/3'ünde adacık hücre antikor düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabetin başlangıç evrelerinde ar-

tan insülin direncine cevap olarak insülin yapımı arttırılarak kan şekere düzeyleri dengelenir, hastalık ilerledikçe insülin yapımında ve beta hücre kitlesinde azalma ortaya çıkar. Tip 2 diyabet en fazla serbest yağ asitleri ve pro inflamatuvar sitokinlerinde artış olan obez ve hareketsiz bireylerde görülür. Obezitede sıklıkla vitamin D eksikliğiyle bir aradadır. Vitamin D ve kalsiyumun beta hücre fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını desteklediği gösterilmiştir. National Health and Nutrition examination Survey (NHANES) serum 25 OHD seviyesi ve T2Diabetes mellitus ve insülin direnci arasında negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada vitamin D seviyeleri ve kan şekeri regülasyonu arasında ters orantı gösterilmiştir. T2Diabetes mellituslu hastalarda vitamin D desteğinin, inflamasyon markerlerini düşürdüğü ve beta hücrelerinin yaşam süresini arttırdığı gösterilmiştir. Diyabet hastalarında vitamin D seviyelerinin optimal düzeye getirilmesinin daha iyi kan şekeri kontrolü sağlayabileceği çalışmalarla desteklenmektedir. Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliği ve glukoz intoleransı, insülin yetersizliği arasında pozitif korelasyon göstermiştir. D vitamini eksikliği olan hastalara intramuskular vitamin D tedavisi verildiğinde insülin sekresyonu ve C-peptid seviyelerinde iyileşme görülmüştür.

İmmun sistemde antijen ile uyarılmış T lenfositlerin proliferasyonu, sitokin sekresyonu 1,25-dihidroksivitamin D'yle inhibe olur. Bu inhibisyon özellikle T helper 1 (TH1) hücrelerinde olmaktadır. Bunun sonucunda T hücre yanıtı otoimmunitede birincil rol oynayan TH1 hücrelerinin vitamin D ile baskılandığını gösterir. 1,25-dihidroksivitamin D aynı zamanda T helper 2 tarafından üretilen sitokinleri de baskılar. Jüvenile romatoid artritli hastalarda periferik dokularda gelişen inflamatuvar yanıt T hücreler üzerinden başladığı için endotelial ve sinoviyal hücrelerde aktivasyon ve provakasyon sitokin sekresyonu ve antikor üretimi bu yanıtın baskılanmasıyla otoimmün reaksiyon inhibe olmuş olur. Yeterli D vitamini seviyesinin otoimmün reaksiyonlardan koruduğu bilinmektedir. Vitamin D monosit ve makrofajların antimikrobiyal aktivitesini ve antijen sunumunu arttırırken yani doğal immün yanıtı arttırırken T ve B hücre fonksiyonlarını baskılayarak kazanılmış immün yanıtı inhibe eder. D vitamini makrofaj aktivasyonunda aracılık eder. Makrofajların interferron gammayla aktive olduktan sonra 25OHD 1-alfa hidroksilazla 1,25-dihidroksivitamin D'ye çevrilir ve bu hormon hem monosit ve makrofajları aktive eder hem de immün yanıtın TH1'den TH2'ye kaymasını sağlar yani otoimmün cevabı engellerken doğal bağışıklığı destekler.

Vitamin D' nin antimikrobiyal etkisi bakteriyel etkenlerin D vitamini reseptörleriyle tanınmasıyla başlar. Makrofajlar ekstraselüler sıvıdaki 25 OH D' nin endositozla hücrenin içine alır. 1,25 OH<sub>2</sub> D hücre içinde sentezlenir ve vitamin D reseptörüne yapışır. Vitamin D reseptörünün uyarılması endojen defansin cathelicidin üretimini artırır bu maddeler bakterileri direkt öldürücü



etkiye sahiptir. Vitamin D' nin mycobakteryum tüberkülozise karşı makrofajların bakterisidal etkisini arttırdığı bilinmektedir. Vücutta yeterli vitamin D olduğunda 25 OH D dolaşımdan alınır makrofajlarda 1 hidroksilasyona uğrayarak 1, 25 OH<sub>2</sub> D oluşur. Bu molekül vitamin D reseptörleriyle etkilenerek salınımı indüklenen cathelicidin ve defensin ile mycobakteryum tüberkülozisin öldürülmesini sağlar. Vitamin D monosit ve makrofajlarda aktif oksijen radikallerinin yapımını artırarak bakterilerin öldürülmesine katkı sağlamaktadır. Vitamin D'nin bronş epitelinde kistik fibrozisli hastalarda cathelicidin üretimini artırarak pseudomonas aeruginosaya karşı antimikrobiyal etki gösterir. İmmün sistemde T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller vitamin D reseptörü taşımaktadır ayrıca 1 alfa hidroksilaz makrofajlarda T ve B lenfositlerde bulunur. İnterferon gama lipopolisakarit ve viral enfeksiyonlar 1 alfa hidroksilaz aktivitesini stimüle eder. Serum 1,25 OH<sub>2</sub> D düzeyi normal olan makrofajların kemotaktik ve fagositoz aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir. Yeterli 1, 25 OH<sub>2</sub> D düzeyi nötrofil ve bronş epitel hücrelerinde cathelicidin antimikrobiyal ajanın üretimini sağlar. Aktif vitamin D özellikle immunglobulin üretimini engeller, B lenfositlerinin plazma hücrelerine dönüşünü engeller. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre 2 farklı tip T hücreye ayrışır. T helper 1 inflamatuvar, T helper 2 antiinflamatuvar hücrelerdir. İmmün sistem yanıtı bu 2 hücre tipi arasındaki dengeye bağlıdır, D vitaminin T helper 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri üretir, ya da D vitamini T helper 1 üzerinden interferon gama, IL2,3 salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterebilir.

Ciddi vitamin D eksikliğinde alt ekstremiteleri etkileyen genellikle ciddi miyopatiler görülür. Bu miyopatilerin kas ağrısı, artralji ve parestezi gibi belirtilerle başlaması ve progresif olması sebebiyle inflamatuvar romatizmal hastalıkları taklit ettiği bilinmektedir. Çalışmalarda bu miyopatilerin el kavrama gücü merdiven çıkma ve düşük fiziksel aktiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vitamin D desteği özellikle yerçekimine karşı koyan kaslara ve postural dengenin sürdürülmesine önemli destek sağlar. Vitamin D desteğiyle çeşitli çalışmalarda kas hücrelerinde Ca metabolizmasında hızlı değişikliklerin ortaya çıktığı ve kas hücresi metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda günde 800IU gün vitamin D desteğinin ve 500-1200 mg gün Ca ile birlikte düşen olgu sayısında yüzde 50 azalma sağladığı gösterilmiştir.

Vitamin D renin anjiyotensin aldosteron sistemine önemli regülasyon sağlar. 1,25 OH<sub>2</sub> D renin aldosteron anjiyotensin sistemini inhibe eder ve kan basıncını düşürebilir. Vitamin D endotelial hücreye bağlı vazodilatasyonu etkileyen endotelial hücre fonksiyonları regüle eder. Vitamin D eksikliğini düz kas ve sol ventrikül hücrelerinde hipertrofiye sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda düşük 25 OH D nin hipertansiyon riskini arttırdığı gösterilmiş olmakla beraber vitamin D desteğinin diyastolik ve

sistolik kan basınçlarının düşürdüğü kanıtlanamamıştır. Vitamin D düzeyi düşük olan erişkinlerde koroner kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, stroke ve kardiyovasküler hastalıklara ait komplikasyonlar daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmalarda metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon gibi faktörle kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde önemli olup düşük vitamin D düzeyleriyle yakın ilişki göstermektedir. Literatürde vitamin D eksikliği ile ilişkili kalp yetersizliği olan çocuklarda kalp yetersizliği bulgularının Vitamin D ve Ca tedavisi ile klinik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada astım ve alerjik hastalıkların gelişim riskiyle vitamin D seviyesi arasında ilişki gösterilmiştir. Astımlı çocuklarda vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur. Vitamin D'nin astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunu enflamasyon şiddetini ve astım atak sıklığını ve tedaviye cevabı etkilediği gösterilmiştir. Yeterli vitamin D düzeyinin astım tanısıyla hastaneye yatış oranını azalttığı gösterilmiştir. Yine birçok çalışmada vitamin D'nin solunum sistemi enfeksiyonunu azalttığı ve atak sıklığını azalttığı ve astım kontrolünde fayda sağladığı gösterilmiştir. Tedaviye dirençli astımlı çocuklarda vitamin D düzeyi kontrollü astım hastalarına göre anlamlı düşük saptanmıştır.

Vücutta serum 25 OH D seviyesine göre adolesanlarda 12 ng/ml altında olduğunda eksiklik, 12-20ng/ml arası yetersizlik ve 20-100ng/ml arası yeterli kabul edilir. Pediatric Endocrin Society 2016 küresel konsensus önerileri riketsin radyolojik değişiklikleri ve 25 OH D konsantrasyonunun 16 ng/ml altında olduğu ve alkalin fosfatazın (ALP) yükselerek 25 OH D nin 20ng/ml altında olduğu durumlarda tedavi başlanır. Birçok otör 25 OH D konsantrasyonlarının yetişkinlerde 20 ile 40 ng/ml arasında tutulması gerektiğini ifade ederken, diğerleri 30 ile 50 ng/ml arasında tutulmasını önerirler. Büyüyen çocuklarda rikets olasılığı 25 OH D konsantrasyonunun 20 ng/ml altında arttığı düşünülmektedir. Bu çocuklarda serum Ca, P, ALP ve PTH değerlendirilmelidir. Küresel konsensus önerileri 1 yaşın üzerindeki çocuklarda 2000 İU 6-12 hafta uygulanması ve daha sonra idame olarak günlük 600-1000IU günlük verilmesidir. Bu tedaviye alternatif olarak 6 hafta boyunca 50 000 IU haftada bir verilip daha sonra idame dozun verilmesi uygundur. Obezitesi ve malabsorbsiyonu olanlar çocuklarda vitamin D seviyesi 6000IU günlük uygulanmalıdır. Küresel konsensus önerileri nutrijonel rikets tedavisi ve korunmasında yaş ve kilodan bağımsız olarak 500mg elemental oral kalsiyumun vitamin D tedavisiyle beraber yaş ve kilodan bağımsız olarak günlük 500mg verilmesi önerilir. Çalışmalar göstermiştir ki adolesanın vitamin D gereksinimi güneş ışığına maruz kalma süresi, giyim stili, içinde bulunulan mevsim, beslenmeyle alınan vitamin D miktarı, deri rengi, cinsiyeti, puberte dönemi, ekran maruziyet süresi, sigara içme, fiziksel aktivite gibi yaşamsal davranış biçimleriyle yakın ilişkilidir.

## Kaynaklar

1. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36–43
2. Szabo A. Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency. *Orv Hetil.* 2011 Aug 14;152(33):1312-9.
3. Clarke BL , Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am.* 2010 May;48(3):483-95.
4. C J Rosen. Pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;14(2):181-93.
5. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics .* 2009 Mar;123(3):797-803.
6. Jared P. Reis , Denise von Mühlen, Edgar R. Miller, III, P Erin D. Michos, MHS , Lawrence J. Appel. Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the US Adolescent Population. *Pediatrics.* 2009 Sep; 124(3): 371–379.
7. Michael Absoud , Carole Cummins, Ming J Lim, Evangeline Wassmer, Nick Shaw. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *LoS One.* 2011;6(7):e22179.
8. M F Holick. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3 Suppl):638-645.
9. H Narchi , M El Jamil, N Kulaylat. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001 Jun;84(6):501-503.
10. Ashraf T Soliman , Ashraf Adel, Magda Wagdy, Maryam Alali, Elsaid M Aziz Bedair. Manifestations of severe vitamin D deficiency in adolescents: effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *J Trop Pediatr.* 2011 Aug;57(4):303-306
11. H Shi , A W Norman, W H Okamura, A Sen, M B Zemel. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J.* 2001 Dec;15(14):2751-2753.
12. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care .* 2004 Dec;27(12):2813-2818.
13. Earl S Ford , Umed A Ajani, Lisa C McGuire, Simin Liu. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1228-1230.

14. J S Adams. Vitamin D as a defensin. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* Oct-Dec 2006;6(4):344-346.
15. Armin Zittermann. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):39-48.
16. *Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Recovery of impaired K<sup>+</sup> channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats by prolonged treatment with cholecalciferol. Br J Pharmacol 1999;127(3):772-778.*
17. John M Brehm , Brooke Schuemann, Anne L Fuhlbrigge, Bruce W Hollis, Robert C Strunk, Robert S Zeiger, Scott T Weiss, Augusto A Litonjua, Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):52-8.e5.
18. Daniel D Bikle . Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Jun;21(6):375-384.
19. Catherine M Gordon ,, Avery LeBoff Williams, Henry A Feldman, Jessica May, Linda Sinclair, Alex Vasquez, Joanne E Cox. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul;93(7):2716-21.

# Bölüm 11

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VİTAMİN EKSİKLİLERİ

*Tamay GÜRBÜZ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 0000-0003-1797-0364

### **Vitamin A Eksikliği**

Yağda eriyen vitamin A görme, üreme, hücre, doku ve immün sistem fonksiyonları için esansiyel bir vitamindir. Vitamin A'nın ana kaynağı yapısı et, süt ve peynir gibi hayvansal ürünler olup provitamin A karetonidleri özellikle sarı turuncu renkli sebzeler olan tatlı patates, kabak gibi ve ıspanak be brokoli gibi yeşil sebzelerde bulunur. Vitamin A yağda eriyen bir vitamin olduğu için lipid malabsorbsiyonuna yol açan kronik intestinal hastalıklarda malnütrisyon, çölyak hastalığı ve kistik fibrozis gibi hastalıklarda eksikliği sıklıkla görülen bir vitamindir. Retinoik asid büyüme üreme fetal gelişim ve kemik gelişimiyle beraber respiratuar gastrointestinal hematopoetik ve immün fonksiyonlarda hücre biyolojik aktivitelerinin ve hücre farklılaşmasının yapısına girer.

Vitamin A eksikliğinde bazal hücrelerinin diferansiyasyonu ve hiperkeratoz görülür. Renal pelvis üreterlerin vaginal epitelin ve pankreas tükürük bezlerinin squamaoz metaplazisi artmış enfeksiyona sebep olur. Kollarda bacaklarda kuru ve pullu deriye yol açar. Vitamin A eksikliğinin en karakteristik ve spesifik belirtileri eksiklik derinleştikçe görülen rodopsin sentezinin azalması sonucu ortaya çıkan gözlerde karanlığa uyumun yani gece körlüğünün ortaya çıkmasıdır. Fotofopi en sık görülen semptom olmakla beraber pigment epitel keratinleşir. Vitamin A eksikliği ilerledikçe kornea keratinleşir opaklaşır kseroftalmi gelişir. Konjunktiva keratinleşir ve bitot lekeri oluşur. İleri safhalarda enfeksiyon oluşur. Kornea büzüşür geri dönüşümsüz keratomalazi kornea ülserasyonla beraber körlük oluşur. Gelişmekte olan ülkelerde vitamin A eksikliği göz lezyonlarının en önemli sebebidir. Protein eksikliğine bağlı malnutrisyon retinol transport proteinin sentezinin azalmasına bağlı olarak vitamin A eksikliğine yol açar. Bu olgularda çinko eksikliğinin vitamin A eksikliği riskinin arttırdığı gözlenir. Çocuklarda plazma retinol seviyelerinin 1.05  $\mu\text{mol/L}$  üzerinde olması yeterlidir. 0.35  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olması eksiklik olarak ifade edilir. Latent vitamin A eksikliği günlük 1500 $\mu\text{g}$  takviyesiyle tedavi edilir. Viral enfeksiyonlarda özellikle kızamık gibi mortalite ve morbidite oranları 100.000-200.000İU günde 1 ya da 2 kez verilen vitamin A takviyesiyle azaltılmaktadır. Vitamin A'nın preterm bebeklerde solunum fonksiyonlarının iyileştirdiği ve kronik akciğer hastalığı gelişimini engellediği bildirilmektedir.

### **Vitamin B eksiklikleri**

Vitamin B kompleksinin eksiklikleri B1 tiamin, riboflavin B2, niasin B3, piridoksin B6, folat, kobalamin B12, biotin ve pantoteik asid eksikliğini içerir.

## **B1( tiamin) eksikliği**

Tiamin domuz balık gibi kümes hayvanlarının etlerinde bulunmakla beraber pirinç buğday un gibi besinlerde önemli kaynaklardır. Tiamin suda çözünür. Tiamin seviyesi normal olan annenin anne sütü bebek için yeterlidir. Genel olarak iyi beslenen çocuklarda yetersizliği görülmez. Tiamin eksikliğinin bulguları 2-3 aylık alım yetersizliğine bağlı olarak gelişir. Tiamin eksikliğinin semptomları yorgunluk irritabilite hafıza zayıflığı anoreksi iştahsızlık gibi non spesifik olur. Ellerde ayaklarda uyuşma yanma parestezi gibi periferik nörit bulguları derin tendon reflekslerin azalması vibrasyon duyusunun kaybı bacak krampları bacak krampları kalp yetersizliği gibi beriberi hastalığına bağlı bulgular yetersizlik ilerledikçe gelişir. Laryngeal sinir paralizisine bağlı olarak ses kısıklığının gelişimi karakteristik bir belirtidir. Kas atrofisi ataksi koordinasyon kaybı derin duyu kaybı gelişimi bunları izler intrakraniyal basınç artışı meningismus ve koma ileri dönem bulgularıdır. Tiamin eksikliğinde birçok vaka kardiyopati ve periferik nöropatinin bulguları ile beraber seyreder. Tiamin eksikliğinde ölüm genellikle kardiyak tutulumla sekonder görülür. Başlangıç bulguları siyanoz ve dispne olmakla beraber taşikardi karaciğer büyümesi bilinç kaybı ve konvülsiyonla hızlı gelişir sağ kalp büyümesi eşlik edebilir. Kardiyomegali tedaviye cevap vermekle beraber tedavisiz durumlarda kalp yetersizliği hızlı gelişir ve ölümle sonuçlanabilir. Gastrointestinal rahatsızlıkların yokluğunda oral tiamin tedavisi yeterlidir kalp yetmezliği ve konvülsiyonu olan çocuklara 10 mg tiamin İM olarak 1 hafta verilmelidir daha sonra tedaviye en az 6 hafta hergün 3-5 mg ağızdan tiaminle devam edilir. Kardiyovasküler bulgular azalır ancak nörolojik cevap yavaştır.

## **B2 Riboflavin Eksikliği**

Riboflavin hücrede enerji üretimi ve metabolik yollardaki oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında rol alan co enzim flavin adenin dinükleotid ve mononükleotidin yapısına girer. Riboflavin süt yumurta et ve mantar gibi besinlerde oldukça yüksektir. Ekmek tahıl ve un gibi besinler riboflavinle zenginleştirilmiştir. Riboflavin eksikliğinin başlıca sebepleri gastrointestinal hastalıkları da içeren malabsorbsiyon durumlarıdır. Fenotiazin ve oral kontraseptif kullanımı riboflavin eksikliğine yol açabilir. Hiperbilirubinemi tedavisi sırasında kullanılan tedavi sırasında riboflavin fotokimyasal olarak parçalanır. Riboflavin eksikliğinin klinik bulguları şelozis glosit keratiti konjunktivit fotofopi lakrimasyon korneal damarlanma ve seboreik dermatit olarak görülür. Şelozis ağız kenarında solukla başlar incelmeye ilerler ve epitelyum maserasyonu ile deride çatlaklar oluşturur. Glositte dilde papiller yapının kaybıyla dil yüzeyinin düzleştiği görülür. Riboflavin eksikliğinde eritropoetik aktivitenin düşmesine bağlı olarak normokrom normositik anemi görülür. Riboflavin eksikliğinde tanı genellikle yetersiz beslenme eksikliği olan çocuklarda görülen şelozisinin varlığına bağlı ola-

rak konur. Bu çocuklarda riboflavin takviyesi genellikle klinik bulguları iyileşmesini sağlar. Tedavide 3-10mg günlük ağızdan riboflavin verilir. Riboflavin eksikliğinden korunmada genellikle uygun miktarda süt ve süt ürünleri tüketimi yereli olur. Yeterli miktarda süt ve ürünü alamayanlarda ve vegan diyet uygulayanlarda riboflavin güçlendirilmiş tahıl ürünleri verilmesi yeterlidir. Tedavi edilen çocuklarda süt ve süt ürünleriyle güçlendirilmiş gıdaların riboflavinle beraber verilmesi uygundur.

### **B3 Niasin Eksikliği**

Niasin (nikotinamid ve nikotinic asid) solunum sistemi ve yağ asidi steroid sentezi hücrel farklılaşma ve DNA sentezinde birçok reaksiyonun yapısına girer. Niasin mide ve barsaktan emilir ancak diyetdeki triptofandan da sentezlenir. Niasin vitaminin ana kaynakları et balık ve kümes hayvanları etleri olmakla beraber tahıl ve yeşil yaprakları sebzelerde de bolca bulunur. Süt ve balık triptofan kaynağı olduğu için niasine çevrilir o yüzden niasine ihtiyacı karşılar. Pellagra niasin eksikliğinin klasik hastalığı olmakla beraber özellikle mısırla beslenen triptofandan fakir toplumlarda sık görülür. Anoreksia nervosa gibi ciddi beslenme sorunlarında pellagra ya yol açabilir. Pellagra hastalığının erken semptomları anoreksi güçsüzlük yanma hissi ve uyuşmadır. Niasinin uzun süreli eksikliğinde hastalığın klasik triadı olan 3D belirtisi olarak diyare dermatit demans gelişir. Pellagra hastalığındaki dermatitin aniden gelişebileceği gibi sinsi ilerleyip yoğun güneş ışığının iritan etkisiyle de başlayabileceği bildirilmektedir. Pellagra hastalığındaki lezyonlar güneş yanığını taklit eder biçimde ışığa maruz kalan yüzeylerde simetrik eritematöz lezyonlar olarak başlar. Hastalığındaki lezyonlar sağlam deriden genellikle keskin biçimde ayrılır ancak yayılım değişik olabilir. Ellerdeki ve kollarındaki lezyonların döküntüsü eldiven giymiş gibidir. Yine boyunda olan lezyonlar cazal yakalık görüntüsü oluşabilir. Bazı olgularda vezikül ve bül gelişimi eşlik edebilir buna yaş dermatiti denir. Diğer olgularda ise desquamasyon ortaya çıkarak şişme kaybolur. Dilin şişmesi ve kızarıklığı yoğun bir kızarıklık ve ülserasyonla sonuçlanabilir. Olguların çoğunda depresyon oryantasyon bozukluğu uykusuzluk ve deliryum gibi semptomlar gözlenebilir. Pellagranın klasik semptomları infant ve çocuklarda genellikle gelişmez Fakat iştahsızlık irritabilite endişe ve apati sıklıkla görülebilir. Genç hastalarda kuru dil ve dudaklar ve kuru ve pullu cildin varlığı gözlenebilir. Diyare ve konstipasyon anemi gelişimi eşlik edebilir. Pellagralı çocuklarda genellikle başka besinsel de eşlik eder. Niasin eksikliğinin değerlendirilmesinde kullanılan fonksiyonel niasin durumunu ölçen iyi bir fonksiyonel testin olmamasından dolayı eksiklik tanısı glositin gastrointestinal semptomlar ve simetrik dermatit varlığı ile konur. Diyetle yeteri kadar et süt yumurta ve güçlendirilmiş tahıl ürünleriyle beslenen çocuklarda niasin ihtiyacı genellikle uygun şekilde karşılanır. Besinle 1 mg niasin takviyesi 60 mg triptofana eşdeğerdir.0-6



ay arası süt çocuklarında 2 mg niasin alımı önerilirken 7-12 ay arası süt çocuklarında diyetle 4 mg alımı önerilmektedir. 1-3 yaş arası çocuklarda 6 mg niasin alımı uygunken, 4-8 yaş arası çocuklarda 8 mg, 9-13 yaş arası çocuklarda 13 mg niasin alımı uygundur. 14-18 yaş arası 14-16 mg niasin alımı yeterlidir. Çocuklar tedaviye hızlı cevap verir. Tedavide diyetin 50-300 mg niasinle desteklenmesi yeterli olur. Ciddi ve ağır vakalarda özellikle emilim yetersizliklerin 100 mg niasinin İV uygulanması önerilir. Diyet genel olarak diğer B vitamini kompleksleriyle zenginleştirilmelidir. Genel olarak çocukluk yaş grubunda eşlik eden demir eksikliği anemisinin tedavi edilmesi önemlidir. Niasin eksikliğine uygun bir tedaviden sonra bile nüksü önlemek için diyetteki niasin takviyesi ve beslenme şeklinin düzenlenmesi önemlidir.

### **Biotin eksikliği**

Mitokondri içindeki ve dışındaki karboksilasyon reaksiyonlarına katılan enzimler için bir kofaktör olarak rol alır. Biotine bağlı karboksilazlar glukoneogenez ve aminoasit katabolizması yağ asidi metabolizmasında rol oynayan reaksiyonlarda katalizör görevi üstlenir. Çiğ yumurta beyazında bulunan avidin biotin antagonisti olarak rol oynar. Uzun süre büyük miktarda çiğ yumurta beyazı tüketen kişilerde biotin eksikliği bulguları gözlenir. Biotinden eksik enteral ve parenteral nutrisyon formülleriyle beslenen çocuklarda biotin eksikliğine sıklıkla rastlanır. Çocukluk yaş grubunda valproik asid gibi antiepileptik kullananlarda biotidiaz akvitesinin azaldığı ve biotin eksikliğinin görüldüğü bilinmektedir. Biotin eksikliklerinin klinik belirtileri olarak orifis kenarlarında kurulukla karakterize dermatit konjunktivit saçların incilmesi ve özellikle alopesi görülür. Çocukluk yaş grubunda alopesi varlığında biotin eksikliğinin araştırılması gereklidir. Biotin eksikliğinde letarji, hipotoni, nöbetler ve ataksi gibi santral sinir sistemi anomalileri sıklıkla görülür. Biotin eksikliği günlük ağızdan 1-10 mg biotin ile başarı ile tedavi edilir. Çocukluk yaş grubunda az görülmeyle beraber biotine bağlı bazal ganglion hastalığı olarak tanımlanmış ensefalopati, nöbet, ekstrapiramidal bulgularla karakterize nörolojik bir sendrom tanımlanmıştır. Yenidoğanlarda biotidiaz eksikliğine bağlı apne, laryngeal stridor gibi solunum sistemi anomalileri, alopesi ve egzematöz fascial döküntü, seboreik dermatit ve egzemaya benzer saçlı deri lezyonu, dirençli nöbetlerin varlığı, tonik klonik, miyoklonik nöbetlerin varlığı, hipotoni, infantil spazm, sensoryonörol işitme kaybı, metabolik ketoasidoz görülmektedir. Biotidiaz eksikliğinde; ani bebek ölümü sendromunu nöbet ve beyin kökü disfonksiyonuna ile ilişkilendirilmiştir.

### **B6 Piridoksin Eksikliği**

Vitamin B6 tahıl, et, balık, kümes hayvanları, pirinç, muz ve bazı sebzelerde bulunur. Besinlerin yüksek ısıda pişirilmesiyle vitamin kaybı görü-

lür. Vitamin B6, aminoasit metabolizmasında önemli olduğundan yüksek protein alımları ihtiyacı karşılamaktadır. Kişilerde özellikle piridoksin aktivitesini kortikosteroidler, fenitoin, karbamazepin gibi ilaçlar genç kızlarda oral progesteron, östrojen kontraseptif kullanımında piridoksin eksiklik riski artmıştır. Piridoksin eksikliği olan süt çocuğunda irritabilite, nöbet, kusma, husursuzluk, kilo alamama olur. Periferik nörit yetişkinlerde görülmekle beraber çocuklarda az görülen bir semptomdur. EEG anomalileri genç yetkinlerde olduğu kadar süt çocuklarında da görülür. Piridoksin eksikliğine bağlı cilt lezyonları, şelozis, göz, burun, ağız çevresinde seboreik dermatit olarak sıralanabilir. Süt çocuklarında sık olamamakla beraber mikrositik anemi görülebilir. Sıklıkla oksalüri oksalik asit taşları, lenfopeni, düşük antikor seviyeleri ve enfeksiyonlar vitamin B6 eksikliği ile ilişkilidir. Vitamin B6 seviyesini test etmek için eritrosit transaminaz olan glutamik oksaloasetik transaminaz, glutamik pirüvik transaminaz aktivitelerini piridoksal fosfat vermeden ve verdikten sonra ölçmek gerekir. Vitamin B6 eksikliği nöbet geçiren tüm süt çocuklarında araştırılmalıdır. Nöbet geçiren süt çocuklarında diğer sebepler ekarte edildikten sonra EEG çekilerek piridoksin 100 mg İM veya İV verilir, nöbet durursa piridoksin eksikliğinden şüphe edilmelidir. Büyük çocuklarda, EEG çekilirken 100 mg piridoksin İM veya İV verilir, EEG cevabı gözlenerek piridoksin eksikliği tanısı konulur. Anne gebeliğinde yüksek doz piridoksin kullanan bebekler piridoksin bağımlılığından dolayı nöbet geçirme riski altındadır. Bu bebekler ilk hafta piridoksin ile desteklenmelidir. İzoniazid gibi piridoksin antagonisti alan çocuk nörolojik bulgu gelişirse vitamin B6 uygulanmalı ya da vitamin B6 antagonist ilacın dozu azaltılmalıdır.

### **Folik Asit Eksikliği**

Folik asit aminoasit ve nükleotid metabolizmasında koenzim yapısına girer. Folat embriyogenez sırasında santral sinir sistemi gelişimi için önemli bir metabolittir. Pirinç ve tahıllar, lifli sebzeler, baklagiller ve portakal önemli folik asit kaynağıdır. Folik asidin DNA ve RNA sentezindeki rolünden dolayı hızlı büyüme süresince ihtiyaç artmıştır. Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığında, orak hücreli anemi de artmış ihtiyaçtan dolayı fenitoin ve fenobarital gibi antikonvulsan kullanımında folik asit eksikliği görülebilir. Normal folik asit seviyesi 5-25 ng/ml olup eksikliğinde seviye 3 ng/ml altına düşer. 6 aya kadar olan süt çocuğunda 65 µg folik asit, 6-12 aya arasında 85 µg, 1-3 yaş arası 150 µg folik asit, 4-8 yaş arası 200 µg folik asit, 9-13 yaş arası 300 µg folik asit, 14-18 yaş arası 400 µg folik asit takviyesi yapılmalıdır. Folik asit eksikliği tanısında folik asit oral ya da parenteral 0,5-1 mg gün alınması, 1 ay bu dozda devam ettikten sonra 0,2 mg folik asit yeterlidir.

## **B12 Kobalamin Eksikliği**

Kobalamin vücutta protein ve nükleik asit biyosentezinde önemli bir kofaktördür. Vitamin B12 hematopoez, santral sinir sistemi miyelinizasyonu, mental ve psiko motor gelişimi için gereklidir. Vitamin B12' nin besinsel kaynakları eti balık ürünleri, yumurta, süt, kümes hayvanı etidir. Vitamin B12 prevelansı özellikle vejetaryan ve vegan kişilerde artmıştır. B12 malabsorbsiyon, çölyak hastalığı, iliak rezeksiyon, crohn hastalığı, helicobacter pilori enfeksiyonu, proton pompa inhibitörü kullanımında sıklıkla görülür. Hastalığın küçük çocuklarda irritabilite, hipotoni, gelişme geriliği, ve istemsiz hareketler gibi nörolojik semptomları mevcutken, yetişkinlerde duyu eksiklikleri, pareteziler ve periferik nörit daha sıklıkla rastlanan semptomlardandır. Parmak eklemlerinde hiperpigmentasyon B12 nin sıklıkla görülen belirtisidir. Annedeki B12 eksikliği aynı folik asid eksikliğinde olduğu gibi bebekte nöral tüp defektlerine yol açabilir. 250-1000µg vitamin B12 nin uygulanmasıyla hematolojik semptomlar cevap verir. Ancak ciddi eksiklikte ve nörolojik semptomların varlığında ilk 1,2 ay ilk hafta gün aşırı verilir, sonra aylık olarak uygulanır. Hematolojik bulguları olan çocuklar 2-3 ayda iyileşirken, nörolojik hastalık en az 6 ayı gerektirir.

## **C Vitamin Askorbik Asit**

Vitamin C kollajen sentezinde önemli rol üstlenmekle beraber nörotansmitter metabolizmasında kolesterolün steroid hormonlarına dönüşümünde ve karnitin biyosentezinde önemli fonksiyonları vardır. Vitamin C önemli bir antioksidan olmakla beraber demir emilimini destekler ve hemopoetik sistemin immünolojik fonksiyonunu etkiler. Enfeksiyonlar ve diyareler sırasında vitamin C ihtiyacı artar, sigara dumanına maruziyette çocuklar vitamin C takviyesiyle desteklenmelidir. Asidi meyve suları, biber, domates ve yeşil yapraklı sebzeler önemli Vitamin C kaynaklarıdır. Az ve yağlı beslenen çocuklar vitamin C eksikliği için risk taşır. Vitamin C eksikliğindeki klinik prezentasyonu skorbüt hastalığıdır. Yüksek ısıda veya pastörize edilmiş sütle beslenen ve meyve tüketmeyen çocuklar semptomatik hastalık için yüksek risk altındadır. Skorbüt hastalığında deri, kırkırdağ, kemik, kan damarlarının yapısına giren kollajenin zayıflaması söz konusudur. Uzun kemik korteksleri inceler ve kolayca kırılır. Hastalığın ilk bulguları irritabilite, iştahsızlık, kemik ve eklemlerde ağrı ve bacaklarda hassasiyettir. Dizlerde ve bacaklarda psödoparalizi oluşur. Alt ekstremitelerde kemiklerinde subperiostal kanamalar oluşur bu da ağrıyı ve şişliği arttırarak osteomyeliti taklit edebilir. Kostokondrol eklemlerde şişlikler skorbüt roseleleri göğüs kafesinde belirgindir. Küçük çocuklarda skorbüte eşlik eden anemi demir emiliminin azalmasına bağlıdır demir eksikliği vitamin C ve folik asit eksikliği ile beraberdir. Deride bası yerlerinde peteşi, purpura ve ekimozlar görülür diş eti ve burun kanamaları eşlik eder. Zayıf bir

travmada kırıklar kas güçsüzlükleri ve artralji gözlenir. Skorbütün radyolojik değişiklikleri öncelikle uzun kemiklerin distal uçlarında belirgindir ve en çok dizlerde görülür. Korteks incelmıştır ve yoğunluğu azalmıştır. Skorbüt tanısında biyokimyasal testler doku durumunu yansıtmaz. Plazma askorbik asit konsantrasyonunun 0,2mg/dl altında olmasında eksiklik düşünülür. Tedavide 100-200mg günlük ağızdan ya da parenteral vitamin C takviyeleri verilir. Klinik iyileşme 1 haftada görülür fakat tedavi 3 ay devam ettirilir.

### **Vitamin E Eksikliği**

Önemli bir antioksidan olarak görev yapan Vitamin E eksikliği nörolojik ve hemoliz bulguların yol açar ve bu daha çok prematüre infantlarda ve malabsorbsiyonlu kişilerde ortaya çıkar. Vitamin E hücre membranlarında lipid peroksidasyonu ve serbest radikal ortaya çıkmasını engeller. Vitamin E eksikliği prematürelde trombositoz ve hemolitik anemiye yol açar. Semptomatik vitamin E eksikliği riski poliunsatüre yağ asitlerinin eklenmesiyle artış göstermiştir. Vitamin E eksikliğinin semptomatik belirtileri kistik fibrozis, kolestatik karaciğer hastalıklarında, çölyak hastalığı ve crohn hastalığında artış gösterir. Doğuştan kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuk hastalarda 1 yaşından önce klinik semptomlar görülmez. Derin tendon reflekslerinin kaybı ilk belirtidir. Ataksi,dizartri, nistagmus, oftalmopleji, sıklıkla görülen bulgulardır. Prematür bebeklerde hemoliz genellikle 2. Ayda gelişir. Hastalığın laboratuvar tanısı vitamin E2' nin serum lipidlerine oranıyla konur. Bu oran 0,6mg/gr altında olmamalıdır, daha büyük çocuklarda 0,8mg/gr altında olmamalıdır. Yenidoğanda vitamin E takviyesi 25-50Ü günde 1 hafta verilir sonra uygun diyet devam edilir.

### **Vitamin K Eksikliği**

Vitamin K pıhtılaşma faktörleri olan II, VII, IX, X un sentezi için gereklidir. Vitamin K1 yeşil yapraklı sebzeler, bitkisel yağlar, bakliyatda bulunur. Vitamin K2 özellikle et ve peynirde yoğun olarak bulunur. Vitamin K eksikliği faktör II, VII, IX, X seviyesinde azalmaya bağlı olmakla beraber protein C, S ve Z gibi koagulasyonu inhibe eden ve koagulasyonda rol olan proteinlerde de düşüklüğe yol açar. Bütün bu faktörler karaciğerde sentezlendiğinden K vitamini kolestatik karaciğer hastalıkları malabsorbsiyon sendromlarında düşer ve smptomlar ortaya çıkar. Vitamin K eksikliğine bağlı yenidoğanın klasik hemorajik hastalığı 1- 14 gün arasında ortaya çıkar. İlk 24 saatte görülen yenidoğanın erken hemorajik hastalığı özellikle antitüberküloz ve anti epileptik annelerin bebeklerinde görülür. Yenidoğanın geç hemorajik hastalığı ise 2. haftadan 6. ayın sonuna kadar görülebilir. Ancak burada vitamin K nın emiliminin azaldığı çölyak, kistik fibrozis ve malabsorbsiyon durumları söz konusudur. Uzamış ishal ve uzun süreli antibiyotik kullanımında Vitamin K emilimine arttırır. Yenidoğanın erken hemorajik hastalığında sıklıkla gastrointestinal mukozal

umbilikal ve sünnet yerinden kanma görülürken intrakraniyal kanama az görülür. Yenidoğanın geç hemorajik hastalığında intrakraniyal kanama sık görülürken kutanöz ve gastrointestinal kanamada görülebilir. İntarkraniyal kanama konvülziyonlara nörolojik sekel ve ölüme yol açabilir. Vitamin K eksikliğinde protrombin zamanı(PT) uzar hastalık ilerledikçe parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) da uzar, trombosit ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Hastalığın tanısı vitamin K verildikten sonra PT nin normale dönmesi ve kanamanın durmasıyla konur. Hastalığın ayırıcı tanısında sepsise sekonder olarak gelişen ve trombositopeni fibrinojen düşüklüğü ve D dimer yüksekliği ile gelişen yaygın damar içi pıhtılaşma ile yapılmalıdır. Yenidoğanın hemorajik hastalığı olan çocuklara 1 mg vitamin K yapıldıktan sonra PT 6 saatte düşer, 24 saatte normale döner. Adolensanlarda parenteral doz hızlı bir düzelme için parenteral doz 2,5-10 mg uygulanır. Hayatı tehdit eden durumlarda taze donmuş plazma verilebilir. Yenidoğana doğumu takiben parenteral vitamin K uygulaması yenidoğanın hemorajik hastalığından korur, geç hemorajik hastalıktan korumaz.

### **Vitamin D Eksikliği ( Rikets )**

Kemik dokusu osteoid olarak bilinen protein matriksinden ve kalsiyum ile fosfatın oluşturduğu mineral yapıdan oluşur. Rikets büyüyen kemiğin mineralize olmaması matriksinin epifizler kapanmadan oluştuğu bir hastalıktır.

Büyüme plağının kıkırdak ve kemik yapısı mineralizasyonu eksik olduğu için metafizlerde büyüme plağında kalınlık artışı sonuçta el bileklerinde ve eklemlerde genişleme olur. Kemik deformiteleri kas çekilmeleri ve ağırlığa dayanıksızlık sık görülen semptomlardır. Riketsin sebepleri; Vitamin D eksikliği, yararlanım bozukluğu, kalsiyum eksikliği, fosfor eksikliği ve distal renal asidozdur. Riketsin iskelet değişikliklerinde kraniyal kemiklerin düzleşmesine bağlı olarak oksiput ve paryetal kemiklere basıldığında pinpon topu gibi kemiğin içe çöküp geri gelmesi şeklinde olan kraniotabes görülür. Raşitik rozeler göğüs kafesinde kostakondral eklemlerde kostaların uç taraflarında palpasyonla hissedilen kostakondral genişlemelerdir. El bilek kemiklerinin genişlemesi,büyüme plağının genişlemesi nedeniyle görülür.Kostaların diaframa yapıştığı yerde inspiyum sırasında alt göğüs kafesiyle içe çökme şeklinde harison oluşu oluşur. Kostalardaki düzleşme hava geçişini zayıflatır atelektazi ve pnömonilere yol açabilir. Hipokalsemiye sekonder semptomlar kalsiyum seviyesindeki riketsde görülür.Çocukların iskelet deformitelerinden dolayı yürümede zorluk, güçsüzlük,iştahsızlık görülebilir.Süt çocuklarının ön fontanel kapanmasında uzama , dişlerin geç çıkması, büyüdükçe skolyoz, kifoz ve lordoz gelişimi sık görülen bulgulardır. Ekstremitelerde genu valgus –varus deformiteleri, bacak ağırları, koksa vara, o,x ve k bacak gelişimi görülebilir. Hipokalsemiye ait laringeal spazm, tetani, nöbetler gelişebilir. Radyolojide raşitik

değişiklikler erken dönemde el bileğinin ön-arka grafisinde büyüme plaklarında gözlenir. Azalmış kalsifikasyon büyüme plağında kalınlaşmaya yol açar. Metafiz değişiklikleri konveks ve düz yüzeyden konkav bir yüzeye değişim gösterir. Bu konkavlaşma radius, ulna ve fibulanın distal uçlarında kadehleşmeye yol açar. Metafizlerdeki distal uçlardaki genişlemenin klinik karşılığı el bileklerinde genişleme ve raşitik rozelerin oluşumudur. Klasik radyografik anomalilerin varlığında rikets tanısı konur. Ancak fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları spesifik etyolojiyi belirler. Klinik değerlendirmede beslenme yetersizliği, vitamin D alım eksikliği ve kalsiyumun diyetle eksikliği sorgulanmalıdır. Vitamin D, deride sentez edildiği için dışarıda geçirilen zaman, güneş ışığına maruziyet ve giyinme şekli sorgulanmalıdır. Maternal risk faktörlerinin varlığı açısından eğer süt çocuğu anne sütüyle besleniyorsa annenin diyeti, güneş ışığına maruziyeti, çocukta hastalığın etyolojisi açısından önemlidir. Çocuğun kullandığı antikonvülzanlar fenobarbital ve fenitoin vitamin d yıkımını artırdığından, alüminyum içeren antiasitler fosfor emilimini azalttığından sorgulanmalıdır. Vitamin D , yağda eriyen vitamin olduğu için kolestatik karaciğer hastalıkları, çölyak hastalığı ve diyarelerde emilimi azalır. Kronik böbrek hastalıklarında 1alfa hidroksilaz enzimi ile D vitaminin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D oluşmadığı için D vitamin eksikliği görülür.

### **Nutrisyonel D vitamini eksikliği**

Vitamin D nin en sık görülen sebebi besinsel eksiklik ve güneş ışığından mahrum kalmaktır. 25 OH D nin annenin vitamin D yetersizliği de olsa transplasental geçiş bebeğe ilk 1-2 ayda yeterli gereksinimi sağlar. Formula alan bebekler deri yoluyla yeterli vitamin D almaya bile yeterli vitamin D seviyesi gerçekleşir. Ancak anne sütündeki düşük vitamin D seviyesinden dolayı anne sütü ile beslenen bebekler deri yoluyla senteze veya dışarıdan alıma ihtiyaç duyarlar. Ancak burada kış güneşinin vitamin D sentezini uyarmaz. Deri pigmentasyonunun artmış olması koyu renkli bebeklerde vitamin D sentezi daha düşüktür. Aynı zamanda D vitamini eksikliğine bağlı riketsin klinik belirtileri hipokalsemi semptomlarıyla ortaya çıkmaz. Çocuklar artmış pnömoni riski ve kas güçsüzlüğünün yarattığı motor gecikmeyle karşımıza gelir. Vitamin D, d vitamini bağlayan protein aracılığıyla karaciğere taşınır 25 hidroksi haline gelerek dolaşımda bulunur. Böbrekte oluşan aktivasyonu ise 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksi kolekalsiferol (1,25 OH<sub>2</sub>D) haline gelir. 1 alfa hidroksilaz enzimi parathormon (PTH) ve hipofosfatemiyle aktive edilir. Riketsin laboratuvar bulgularından olan hipokalsemi serum kalsiyum düzeyini arttırmak için yükselmiş olan PTH sonucudur. Ancak hipofosfatemide PTH tarafından uyarılan böbrekten fosfor kaybıdır. PTH fosforun barsaktan emilimini azaltır.

| Rikets Dönemleri | Serum       |             |            |            |              | İdrar      |              |
|------------------|-------------|-------------|------------|------------|--------------|------------|--------------|
|                  | Ca          | P           | ALP        | PTH        | 1.25 (OH) 2D | P          | Aminoasidüri |
| dönem            | azalmış     | normal      | normal     | normal     | normal       | normal     | normal       |
| dönem            | normal      | azalmış     | artmış     | artmış     | artmış       | artmış     | artmış       |
| dönem            | çok azalmış | çok azalmış | çok artmış | Çok artmış | azalmış      | çok artmış | çok artmış   |

Vitamin D eksikliği olan çocuklar için tedavi 2 şekilde düzenlenebilir. Stoss tedavi 300.000-600000IU oral ya da İM. olarak 2 ya da 4 dozda 1 günde verilir. Dozlara uyumun sağlanması açısından stoss tedavi idealdir. Alternatif tedavi olarak günlük 2000-5000IU 4-6 haftada verilir. Her iki tedavi devamında 1 yaş altında 400IU gün, 1 yaş üzerinde 600IU verilir. Ancak çocuğun diyetle yeterli Ca ve P takviyesi aldığından emin olunmalıdır. Diyet çoğunlukla süt, formula ve süt ürünleriyle desteklenmelidir. Semptomatik hipokalsemi olan çocuklara İV Ca alır 2-6 haftada doz düşürülür.

### Sekonder Vitamin D eksikliği

Vitamin D yağda eriyen bir vitamin olduğu için kolestatik karaciğer hastalığı, safra stazı, pankreas yetersizliği, kistik fibrozis, çölyak ve crohn hastalığında emiliminin bozulmasına bağlı olarak düşer. Vitamin D nin malabsorbsiyona bağlı eksiklikleri yüksek doz vitamin D gerektirir. 25 OH vitamin D 25-50 ya da 5-7lternatif olarak 1,25 OH2D yağ malabsorbsiyonunda vitamin D ye göre daha iyi emilir.

### Vitamin D bağımlı rikets tip 1

Çocuklarda vitamin D bağımlı rikets tip 1 otozomal resesif hastalık olup 25 OH D nin 1,25 di OH D ye çevrilmesinde gerekli böbreğin 1 alfa hidroksilaz enziminde genetik mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar yaşamın ilk 2 yılında klasik rikets bulguları gösterip semptomatik hipokalsemi bulgularını da taşırlar. Hastaların 25 OH D seviyeleri normal olup 1,25 OH2D seviyeleri düşüktür. 1,25 OH2D seviyeleri PTH uyarısına cevap olarak artmaz. Bu çocuklar uzun süreli kalsitriol (1,25 OH2D) tedavisine cevap verirler. Başlangıç dozu 0,25-2 olup rikets iyileşince düşük dozlarda tedavi devam eder. Ancak başlangıç tedavide yeterli Ca alındığından emin olunmalıdır.

### Vitamin D bağımlı rikets tip 2

Vitamin D bağımlı tip 2 riketsde vitamin D'yi kodlayan reseptör düzeyinde mutasyon vardır. Otozomal resesif geçişlidir. Bu nedenle 1,25 OH2D düzeyi çok artmıştır. Bulgular çoğunlukla süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Klinik tablo tip 1'e benzer. Çocukların %50-70'inde alopesi vardır. Tedavi olarak tüm hastalara 3- 6 ay yüksek doz vitamin D (50-60 1,25



OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> )ve ağızdan Ca verilir. Alopesisi olmayan veya parsiyal reseptör mutasyonu olan hastalar bu vitamin D tedavisine cevap verebilir. Yüksek doz vitamin D tedavisine cevap vermeyen hastalara uzun süreli parenteral Ca tedavisi gerekir.

### **Kronik Böbrek Hastalığı**

Böbrekte 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak 1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımı azalır. Diğer vitamin D eksikliklerinden farklı olarak böbrekten fosfor atılımının azalmasına bağlı olarak hiperfosfatemi vardır. Tedavide 1 alfa hidroksilasyona uğramayan vitamin D formu kalsitriol kullanılır. Kalsitriol kullanımı sırasında diyetle kısıtlı fosfor alımı ve ağızdan fosfat bağlayıcıların kullanılması gerekmektedir.

### **X'e bağımlı hipofosfatemik rikets**

Vitamin D dirençli riketsin en sık nedenidir. X'e bağımlı dominant geçiş gösterir. Fibroblast growth faktörü-23 (FGF-23) inaktive eden gende mutasyon vardır. FGF-23 fosfatın böbrekten reabsorpsiyonunu azaltır ve bu nedenle fosforun kan düzeyini düşürür. FGF-23 inaktive olmadığı için hipofosfatemi gelişir. FGF-23 aynı zamanda böbrekte 1 alfa hidroksilazıda inhibe eder, bu da 1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyinin düşmesine neden olur. Klinik olarak rikets bulguları mevcuttur, fakat özellikle alt ekstremitelerde anomalileri ve gelişme geriliği daha belirgindir. Diş çıkmasında gecikme ve diş abseleri sık görülür. Laboratuvar bulguları böbrekten fosfat atılımı artmıştır. ALP artmıştır, PTH ve Ca düzeyleri normaldir. Hipofosfatemiye sekonder 1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> artmasına rağmen normal ya da düşüktür. Tedavide kalsitriol ve ağızdan fosfor birlikte kullanılır.



## Kaynaklar

1. Wolf G. A history of vitamin A and retinoids. *FASEB J* 1996; 10:1102.
2. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD008524.
3. Stephensen CB, Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1170.
4. Laurent Hiffler, Benjamin Rakotoambinina, Nadia Lafferty, Daniel Martinez Garcia. Thiamine Deficiency in Tropical Pediatrics: New Insights into a Neglected but Vital Metabolic Challenge. *Front Nutr.* 2016; 3: 16.
5. Tanphaichitr V. Epidemiology and clinical assessment of vitamin deficiencies in Thai children. In: *Child Health in the Tropics*, Eeckels RE, Ransome-kuti O, Kroonenberg CC (Eds), Martinus Nijhoff, 1985. p.157.
6. Kirkland JB. Niacin. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th Ed, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, 2014. p.331.
7. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:427.
8. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev* 1993; 51:217.
9. Leklem JE. Vitamin B-6: a status report. *J Nutr* 1990; 120 Suppl 11:1503.
10. Golriz F, Donnelly LF, Devaraj S, Krishnamurthy R. Modern American scurvy - experience with vitamin C deficiency at a large children's hospital. *Pediatr Radiol* 2017; 47:214.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Water-soluble vitamins. In: *Pediatric Nutrition*, 8th ed, Kleinman RE, Greer FR (Eds), American Academy of Pediatrics, 2019. p.655
12. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995; 74:1.
13. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23:49.
14. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006; 134:125.
15. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
16. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:97.

17. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(Suppl1):S1.
19. Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4075.
20. Burton BK, Roach ES, Wolf B, Weissbecker KA. Sudden death associated with biotinidase deficiency. *Pediatrics*. 1987 Mar. 79(3): 482-483.

# **Bölüm 12**

## **POSTMENOPAZAL KADIN SAĞLIĞINA BİR YAKLAŞIM: FİZİKSEL AKTİVİTE**

*Hale UYAR HAZAR<sup>1</sup>*

*Fatih HAZAR<sup>2</sup>*

---

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Bitlis, TÜRKİYE, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-6929>

2 Prof. Dr., Bitlis Eren Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü, Bitlis, TÜRKİYE, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4996-2035>

## Giriş

Menopozun kelime kökü incelendiğinde; *meno*, adet/regl/aybaşı (*menses*) ve *pausis*, durma anlamına gelir. Menopoz, bir kadında yumurtalıklardaki folikülerin hormon üretmeyi bıraktığı, adet aktivitesinin kalıcı olarak kesildiği, adetlerin kesilmesinden 12 ay geçmesi ile teşhis edildiği bir dönemdir (Oyelowo, 2007; Keefe and Wright, 2007; WHO, 1996; NCI, 2022; NIA, 2022) Menopoz, kadınların yaşamlarındaki üreme yaşam dönüsünün doğal bir parçasıdır ve kadınların yaşamlarında çok önemli bir olaydır (Perlman et al. 2018).

Menopozdan bir yıl sonra başlayıp, yaşlılık dönemine veya 65 yaşına kadar olan dönem ise postmenopozal dönem olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif Yaşlanmanın Aşamaları Çalışmayı + 10 (The Stages of Reproductive Aging-STRAW + 10)'da kadınlarda üreme yaşlanması için 10 evreleme sistemi geliştirildi. Buna göre erken menopoz Evre +1a, +1b, +1c, geç menopoz Evre +2 olarak isimlendirilir. Evre +1a; menopozun oluştuğunu tanımlamak için gereken 12 aylık amenore döneminin sonunu işaret eder ve bir yıl sürer, Evre +1b; FSH ve östradiol seviyelerindeki hızlı değişim periyodunun geri kalanını içerir ve bir yıl sürer, Evre +1c; yüksek FSH seviyeleri ve düşük estradiol değerlerinin stabilizasyon periyodunu temsil eder ve 3 ile 6 yıl sürdüğü tahmin edilmektedir. Tüm erken postmenopoz sonrası, yaklaşık 5 ile 8 yıllık süreyi tanımlar. Evre +2 ise; üreme endokrin işlevindeki daha fazla değişikliğin daha sınırlı olduğu ve somatik yaşlanma süreçlerinin en büyük endişe haline geldiği dönemi temsil eder ve geç menopoz sonrası, ölüme kadar olan hayatı tanımlar (Harlow et al, 2013).

Postmenopoz, doğal yaşam sürecinin kaçınılmaz bir evresidir. Menopoz dünyada genellikle 45 ila 55 yaşları arasında meydana gelir (NHS, 2022) ve kadınların menopoza girme yaşı ortalama 51 (ACOG, 2022), Türkiye'de ise, 46-49 yaş aralığındadır (TNSA, 2019). Ükelere göre Brezilya'da kadınların %20'sinin, Meksika'da %16'sının, Güney Afrika'da %1'inin, Hindistan'da %13'ünün, Birleşik Krallık'ta %21'inin, Polonya'da %31'inin ve Rusya'da %23'ünün perimenopoza 51 yaş ve üzerinde başladığı belirtilmektedir (STATISTA, 2022).

Türkiye'de kadınlarda doğuştan beklenen yaşam süresi 80,7'den (2013-2015) 81,3 (2017-2019) yıla yükselirken, 50 yaşında olan bir kadının kalan yaşam süresi 32,8'den (2013-2015) 33.1 (2017-2019) yıla yükseldiği, bu sürenin 65 yaşında olan bir kadın için 19,4'den (2013-2015) 19,6 (2017-2019) yıla yükseldiği görüldü (TÜİK, 2020). Elde edilen bu veriler Türkiye'de kadınların postmenopoz sürelerinin uzadığını ve buna bağlı olarak da menopozal yakınmalara daha uzun süre maruz kaldığını ortaya koymaktadır.

## Postmenopozal Belirti ve Bulgular

Menopoz, bir kadının hayatındaki en önemli olaylardan biridir ve kadının hayatını kalıcı olarak etkileyen bir takım fizyolojik değişiklikleri ve buna bağlı ortaya çıkan yakınmaları beraberinde getirir. Bu yakınmalar; postmenopozal sendromu oluşturmakta, kadını büyük ölçüde etkilemekte ve bu semptomların yönetimi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Postmenopozun başlıca sonuçları öncelikle östrojen eksikliği ile ilgilidir. Östrojen eksikliğinin sonuçları olarak ortaya çıkan postmenopozal sendromla ilgili belirtiler; vazomotor yakınmalar (sıcak basması, gece terlemesi), uyku sorunları, emosyonel ve psikolojik değişiklikler (premenstruel sendromun kötüleşmesi, depresyon, sinirlilik, duyu durum dalgalanmaları, konsantrasyon kaybı, hafızada zayıflama), cinsel işlev bozukluğu (vajinal kuruluk, libido azalması, ağrılı cinsel ilişki), somatik yakınmalar (baş dönmesi, çarpıntı, meme ağrısı ve büyüme, eklem ağrısı ve sırt ağrısı, başağrısı), diğer yakınmalar (üriner inkontinans, ciltte kuruma ve kaşınma, kilo almak), ürogenital atrofi ve osteoporozdur (Dalal and Agarwal 2015).

Vazomotor yakınmalar (*sıcak basması, gece terlemesi*), kadınların menopozda bakım aramasının birincil nedenidir. Kadınların günlük aktivitelerini kesintiye uğratarken aynı zamanda uykuyu da bozar. Sıcak basmalarının altında yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamaktadır. Muhtemelen hipotalamusta başlatılan merkezi bir olay, vücut iç ısını, metabolizma hızını ve cilt ısını artırır; bu reaksiyon bazı kadınlarda periferik vazodilatasyon ve terleme ile sonuçlanır. Merkezi olay noradrenerjik, serotonerjik veya dopaminerjik aktivasyon tarafından tetiklenebilir. LH artışı genellikle sıcak basması sırasında meydana gelse de nedensel değildir, çünkü hipofiz bezleri çıkarılmış kadınlarda da vazomotor semptomlar ortaya çıkar. Bu olayları modüle etmede östrojenin tam olarak hangi rolü oynadığı bilinmemektedir. Vazomotor semptomlar, sadece östrojen eksikliğinin değil, östrojen yoksunluğunun bir sonucudur (Dalal and Agarwal 2015).

Postmenopozal uyku sorunları, östrojen eksikliği ile ilişkilendirilmektedir, çünkü ekzojen östrojenin hem öznel hem de nesnel uykuyu iyileştirdiği ve sıcak basmasındaki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (Dalal and Agarwal 2015). Yakın tarihli bir çalışma, geç menopoz sırasında yüksek LH seviyelerinin, yüksek vücut iç sıcaklıkları ile sonuçlanan bir termoregülatuar mekanizma yoluyla düşük uyku kalitesi ürettiğini öne sürdü (Murphy and Campbell; 2007). Uyku problemlerinin; uyku mimarisindeki yaşa bağlı değişiklikler, hormonal durum veya menopozun diğer semptomlarıyla (örneğin vazomotor semptomlar) ilişkili olup olmadığı belirsizdir (Dalal and Agarwal 2015).

Emosyonel ve psikolojik değişiklikler (*depresyon, sinirlilik, duygu durum dalgalanmaları, konsantrasyon kaybı, hafızada zayıflama*); postmenopozal kadınlarda sık görülen şikayetlerdir ve menopozun hormonal değişiklikleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu şikayetler, gece ateş basmasına bağlı olarak uyku bozukluğunun bir sonucu olabilir veya bilişi etkileyen beyin bölgelerinde değişen hormonal ortamın etkilerinin bir sonucu olabilir. Hormon tedavisinin bilişsel işlev üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda demans riskinde iki kat önemli bir artış yaşandığı (Shumaker et al., 2003), ayrıca hormon tedavisinin bilinç üzerinde olumsuz bir etkiyle ilişkilendirildiği, plasebo ile tedavi edilen kadınlarla karşılaştırıldığında, hormon tedavisi grubundaki kadınların Modifiye Mini-Zihinsel Durum Muayenesinde önemli ölçüde daha düşük puan aldığı belirtilmektedir (Espeland et al., 2004).

Cinsel işlev bozukluğu (*vajinal kuruluk, libido azalması, ağrılı cinsel ilişki*); postmenopozal birçok kadının yaşadığı ancak kesin insidansı ve etiolojisi bilinmeyen bir yakınmadır. Menopoz sonrası kadın cinsel işlev bozukluğu; depresyon veya anksiyete bozuklukları gibi psikolojik sorunlar, ilişkideki çatışmalar, önceki fiziksel veya cinsel istismarla ilgili sorunlar, ilaç kullanımı veya cinsel aktiviteyi rahatsız eden endometriozis veya atrofik gibi fiziksel sorunlar dahil olmak üzere birçok etiolojiye sahip karmaşık bir sorundur (Dalal and Agarwal 2015).

Ürogenital atrofi; vajinal kuruluk ve kaşıntı, dispareni, dizüri ve urge inkontinans ile sonuçlanır. Osteoporoz nedeniyle sırt ağrısı, minimal travmada kırıklar, boy kısalığı ve hareketlilik ile karakterize kas-iskelet sistemi semptomları yaygındır. Osteoporoz riskindeki azalma, sigarayı bırakmanın ve düzenli egzersizin sağlığa birçok faydalarından biridir (Dalal and Agarwal 2015).

Postmenopozal kadınların günlük yaşamını etkileyen yakınmalarla baş etmesinde; hormon replasman tedavisi (*östrojeni değiştirerek menopoz yakınmalarını hafifleten tabletler, cilt yamaları, jeller ve implantlar*), vajinal kuruluk tedavisi (*vajinal östrojen kremleri, kayganlaştırıcılar veya nemlendiriciler*), bilişsel davranışçı terapi (*düşük ruh hali ve kaygı ile yardımcı olabilecek bir tür konuşma terapisi*), sağlıklı ve dengeli bir diyet (*sağlıklı kilonun korunması ve formda kalmasında*) gibi tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir. Tüm bunların yanı sıra kadınların postmenopozal yakınmaları baş etmesinde önerilebilecek bir diğer yöntem de “fiziksel aktivite”dir (Roeca et al. 2018).

### **Fiziksel Aktivite ve Sağlık**

Fiziksel aktivite, enerji harcaması gerektiren, iskelet kasları tarafından üretilen herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2020). Düzenli fiziksel aktivite yapmanın sağlık üzerinde olumlu etkileri

bulunmaktadır. Yeterli düzeyde fiziksel aktiviteye katılım, kardiyovasküler hastalık (KVH), tip 2 diyabet ve bazı kanser türleri gibi birçok kronik hastalık riskini azaltabilir (AIHW 2018). Yeterli düzeyde fiziksel aktivite, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol, fazla kilo ve obezite gibi hastalık risk faktörlerini azaltmada da önemli bir etkidir (Brown et al. 2012; Warburton et al. 2006). Fiziksel aktivite, yetişkinlerde ağrı yönetimi, daha iyi uyku, azaltılmış stres ve kaygı ve artan enerji sağlarken (Brown et al. 2012), yaşlı erişkinlerde yaşam kalitesini ve benlik saygısını artırarak depresyonu azaltmaktadır (Awick et al. 2017).

### **Postmenopozal Dönemde Fiziksel Aktivite**

Postmenopozal dönemindeki kadınlarda fiziksel, fizyolojik, psikososyal ve diğer alanlarda rahatsızlıklar ve yakınmalar meydana gelmektedir (McAndrew et al. 2009). Bu dönemde yapılan farklı şiddetlerdeki fiziksel aktivite kadınların fizyolojik, zihinsel, fiziksel ve diğer sağlığına olumlu katkılar sağlamaktadır (Anderson et al. 2014; McAndrew et al. 2009; Nedorow et al. 2006). Yapılan çalışmalar menopoz döneminde fiziksel aktivite yapan kadınların bu dönemdeki sıcak basması, vertigo, miyalji, çarpıntı, yorgunluk, uykusuzluk, depresyon gibi bazı belirtilerinde olumlu değişiklikler bulunduğunu (Canario et al. 2012) ve bu bulgulara benzer olarak Elavsky et al. (2012) tarafından fiziksel aktivite ile menopoz döneminde görülen sıcak basması arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmada, fiziksel aktivitenin menopoz dönemi semptomlarından olan sıcak basması üzerinde olumlu etkisinin olduğunu belirtmekte ve diğer çalışmalarla desteklenmektedir (Gold et al. 2010; Ivarsson et al. 1998). Kötüleşen yaşam kalitesi ile ilişkili olan menopoz (Blumel et al. 2000) ve her yaşta insan için yaşam kalitesini iyileştiren ve yaşam süresini uzatan fiziksel aktivite (Luoto et al. 2012; Nicklett et al. 2012), postmenopozal kadınların da yaşam kalitesini arttırmaktadır (Courneya et al. 2011; Elavsky, 2009;). Menopoz döneminde yapılan fiziksel aktivitenin bu dönemde kadınların genel semptomları üzerindeki etkilerinin yanı sıra (Canario et al. 2012; McAndrew et al. 2009), kadınların psikoloji ve öz yeterlikleri üzerinde de yine olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir (McAndrew et al. 2009).

Fiziksel aktivite çalışmaları planlanırken, kadınların fiziksel benlik algılarını geliştirmeye yardımcı olan ve yaşam kalitesinde iyileştirmeleri en üst düzeye çıkarmanın yolları olarak semptom yönetimini optimize eden stratejiler içermelidir (Elavsky, 2009). Menopoz sonrası kadınların yaptıkları fiziksel aktivitelerde, fiziksel aktivitenin süresi ile kadınların bazı biyokimyasal ve fiziksel parametreleri arasında pozitif ilişkiler bulunmaktadır. Bu sonuçların yanı sıra yapılan düzenli fiziksel aktivite kadınların, vücut kütle indeksini (VKİ) düzenleyerek vücut kompozisyonu ve yağ dağılımını dolayısıyla vücut ağırlığını kontrol etmekte (Dalleck et al. 2009; Gold et al. 2010; Sternfeld et al. 2005; Thurston et al. 2009) ve sakatlanma

riskini azaltmaktadır (Dalleck et al. 2009).

Menopozal geçiş ve postmenopoz sadece artan VKİ ve abdominal obesite ile ilişkili değil (Donato et al. 2006), daha kötü bir kardiyovasküler risk profili ve metabolik sendrom gelişimi ile de ilişkilidir (Chang et al. 2000; Blümel et al. 2012). Düzenli fiziksel aktivitenin yararları arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) riskinde ve obezitede azalma, hipertansiyon ve diabetes mellitus riskinde azalma, kan lipid profilinde iyileşme, kanser riskinde azalma ve daha birçokları yer alır (Hagner-Derengowska et al. 2015). Kanıtlar, orta ile şiddetli fiziksel aktivitenin, obeziteden bağımsız olarak (Ekelund et al. 2005), metabolik sendrom geliştirme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu (Kim et al. 2011) ve daha yüksek sayıda adımın muhtemelen daha düşük bir metabolik sendrom prevalansı ve bireysel KVH risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Sisson et al. 2010). Artan fiziksel aktivite, kardiyovasküler olaylara karşı artan bir koruma sağlar (Manson et al. 2002). Postmenopozal kadınlarda yaygın olarak gözlenen kardiyovasküler ve metabolik parametrelerdeki çarpıcı değişiklikler, kısmen daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri gibi değiştirilebilir yaşam tarzı faktörleri ile açıklanabilir (Gudmundsdottir et al. 2013). Gudmundsdottir et al. (2013) yaptığı çalışmada sonuçların artan fiziksel aktivite seviyesinin faydalı metabolik risk faktörleri modelleri ile ilişkili olduğunu, buna karşın fiziksel aktivite seviyesindeki bir azalmanın, menopoz çağındaki kadınlarda metabolik risk profilindeki zararlı değişiklikler ile ilişkili olduğunu, fiziksel aktivitenin, menopoz öncesi olan kadınlara göre, postmenopozal kadınlarda metabolik faktörlerdeki değişikliklerle daha sık ilişkili olduğunu bildirmektedir.

Fiziksel aktivite yapmak, visceral yağ dokusunun zararlı etkilerini tamamen yok edemese de en azından kısmen, postmenopozal aktif kadınlarda gelişmiş bir KVH risk profilinin belirteçleri olan, daha uygun kan basıncı, insülin duyarlılığı, açlık plazma glukozu konsantrasyonu, HDL-kol, HDL<sub>2</sub>-kol ve insülin salgılanmasından sorumludur. Fiziksel aktivite, insülinin antilipolitik etkisini artırabilir (Major et al. 2005). Fiziksel aktivitenin, bildirilen lipid ve glukoz parametreleri üzerindeki olumlu etkileri, insülin duyarlılığını ve lipaz regülasyonunu iyileştirme kapasitesi ile açıklanabilir (Duncan et al. 2003). Gudmundsdottir et al. (2013), postmenopozal kadınlarda daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ile toplam kolesterol, HDL kolesterol ve trigliseritler arasında anlamlı faydalı ilişkiler bildirmektedir.

Menopoz sonrası kadınlar, menopoz öncesi kadınlara kıyasla daha fazla miktarda tüm vücut ve karın içi yağa sahiptir (Toth et al. 2002) ve bu kadınlar en şiddetli semptomları yaşarlar. VKİ ve fiziksel aktivite, semptom şiddeti ile ilişkili temel değiştirilebilir faktörlerdir. Orta yaşlı kadınlar menopoz semptomlarını fark edemeyebileceği ve bazı premenopozal kadınların bu semptomları yaşaması nedeniyle halk sağlığı çalışanlarının bu



kadınlara daha erken müdahale etmesi gerekebilir (Yim et al. 2015).

Düzenli ve fiziksel olarak aktif olan bireyler, sedanterlere göre, daha iyi genel sağlık, daha düşük hareket kısıtlamaları ve daha düşük sağlık harcamaları bildirmektedirler (Brach et al.2003; Brach et al.2004; Nguyen et al. 2008). Ayrıca, düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite, yaşlanma süreci boyunca aerobik kapasiteyi, kas gücü ve kütlesini korumaya yardımcı olur (Grindler and Santoro, 2015). Postmenopozal dönemde kas gücü ve kütlesi kaybı da hızlanır (Goodpaster et al. 2006). Fiziksel hareketsizlik ile birleştirildiğinde, artmış merkezi yağlanma, oksidatif stres, inflamatuvar belirteçler ve bilişsel bozulma varlığı sarkopeni (kas erimesi) ile ilişkilendirilmektedir (Maltais et al. 2009; Sites et al. 2002). Yaşa bağlı olarak kas fonksiyonlarında, gücünde ve kitlesinde yaşanan azalma olarak tanımlanan sarkopeni sendromu ise günlük yaşam aktivitelerine müdahale eder, fonksiyonel azalmaya neden olur ve yaşlılarda özellikle de postmenopozal kadınlarda yorgunluk ve düşmeye yol açarak bağımsızlığını sınırlar (Grindler and Santoro, 2015).

### **Ne kadar Fiziksel Aktivite**

Fiziksel aktivite, sunduğu sağlık yararları için hem aerobik hem de direnç çalışmalarını içermelidir. Fiziksel aktivitenin yoğunluğu, daha yaşlı ve yeni başlayanlar için maksimum kalp atış hızının (MKAH=220-yaş) %40'ı kadar düşük olabilir, bu da tempolu yürüyüşe çevrilebilir. Örneğin 50 yaşındaki bir kadının maksimum kalp atış hızı (MKAH=220-50) formülü ile 170 atım/dakika ve 170'in %40'ı ise 68 atım/dakika olarak hesaplanır. Bu değere göre ise kadının fiziksel aktivitesi, kalp atım hızı dakikada 68 atım/dakika civarında olacak biçimde belirlenebilir (Dubnov et al. 2003).

Fiziksel aktivitenin sıklığı ise, haftada en az üç kez yapılacak biçimde planlanmalıdır. Ancak fiziksel aktivite, kadının sağlık durumu ile de ilgili olarak, daha fazla sayıda uygulanabilir. Fiziksel aktivitenin süresi ise en az 30 dakika olmalıdır (Dubnov et al. 2003). Doğal olarak, hastanın sağlık durumuna göre gerektiğinde bireysel ayarlamalar yapılabilir. Postmenopozal kadınların fiziksel aktivite programlarını uygulamaya başlamadan önce sağlık kontrollerinden geçmelerinde, hekimlerine danışmalarında ve onaylarını almalarında fayda vardır.

### **Fiziksel Aktiviteye Katılımda Engeller**

Fiziksel aktiviteye başlamayı düşünen postmenopozal kadınlar için ortak engeller, zaman eksikliği, açık havada egzersiz yapma konusundaki güvenlik endişeleri, hava durumu ve fiziksel aktivite yapacak bir aile üyesi veya arkadaşının olmamasıdır (Im et al. 2008). Postmenopozal kadınların ev içinde, geniş ailede ve işte birden fazla sorumluluklarının bulunduğu

ve rolleri göz önüne alındığında özellikle zaman eksikliği, postmenopozal kadınlar için fiziksel aktiviteye katılıma önemli bir engel olabilir (Pan et al. 2009). Bir başka araştırmada kadınların fiziksel aktivite yapmasını etkileyen en önemli engeller; diğer talepler, bozulan günlük yapı ve özveri olarak belirtilirken (McArthur et al. 2014), diğer bir araştırmada ise en sık bildirilen engellerin günlük aktiviteler, çok meşgul olmak, yorgun hissetmek, tembel hissetmek, sağlık sorunları, zamanı yönetmede zorluk yaşamak ve yalnız egzersiz yapmak istememe olduğu belirtilmektedir (Kowal and Fortier, 2007).

Bir kadının düzenli fiziksel aktiviteye bağlılığını etkileyen en yaygın kolaylaştırıcı faktörler; egzersizi içeren günlük rutine sahip olmak, egzersizle ilgili beklenen olumlu duygular ve başkalarına karşı sorumluluktur (McArthur et al. 2014). Sağlık uzmanları (ebeler, hemşireler vb) ve beden eğitimi ve spor uzmanları tarafından postmenopozal kadınların, düzenli fiziksel aktiviteye devam edebilmeleri için engellerin ortadan kaldırılması ve teşvik edilmeleri konusunda desteklenmesi, bu kadınlara özgü olabilecek fiziksel aktiviteye bağlılığını etkileyen kolaylaştırıcı faktörler olacaktır.

### **Sonuç**

Postmenopozal dönemde bulunan kadınların sağlıklarının korunması, yakınmaların olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi veya giderilmesinde fiziksel aktivite programlarının planlanması, geliştirilmesi, yaygınlaştırılması ve uygulanması önerilmektedir. Çünkü fiziksel aktivitenin ucuz, güvenli, yan etkilerinin olmamasının yanı sıra sağlık yararları da oldukça fazladır. Dolayısıyla planlanan bu programların geliştirilmesi ve uygulanması, postmenopozal kadınlarda obezitenin önlenmesine ve yakınmaların şiddetinin azaltılmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca postmenopozal yakınmaların ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi de fiziksel aktivite programlarının planlanmasında önem taşımaktadır.

Menopoz sonrası dönemdeki kadınlara yönelik fiziksel aktivite programlarının planlanması ve uygulanması önemli olmakla birlikte bu konuda doğru programları ortaya koymak ve uygulamak yönünde kadın sağlığı hemşireleri/ebeler ve beden eğitimi ve spor uzmanları ve diğer uzmanlar ile iş birliğine gitmek faydalı olacaktır.

**KAYNAKÇA**

- Oyelowo T, (2007). *Mosby's Guide to Women's Health: A Handbook for Health Professionals: Menopause*, Chapter 22. Elsevier Health Sciences. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032304601550023X>
- Keefe DL, Wright KP, (2007). *General Gynecology: Chapter 2–Reproductive Physiology.*, 21-41. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323032476100024>
- WHO, World Health Organization (1996). WHO Technical Report Series: Research on The Menopause in the 1990s. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41841/WHO\\_TRS\\_866.pdf;jsessionid=EC1C08531C-9DE3F05D8E2F4216354005?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41841/WHO_TRS_866.pdf;jsessionid=EC1C08531C-9DE3F05D8E2F4216354005?sequence=1) Erişim Tarihi: 01.01.2022
- NCI, National Cancer Institute (2022). Menopause. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/menopause> Erişim Tarihi: 01.01.2022
- NIA, National Institute on Aging (2022). What Is Menopause?. <https://www.nia.nih.gov/health/what-menopause> Erişim Tarihi: 01.01.2022
- Perlman B, Kulak D, Goldsmith LT, Weiss G, (2018). The etiology of menopause: not just ovarian dysfunction but also a role for the central nervous system. *Global Reproductive Health*, 3(2):e8.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ., STRAW 10 Collaborative Group, (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 19(4), 387–95. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
- NHS, National Health Service (2022). Overview: Menopause <https://www.nhs.uk/conditions/menopause/> Erişim Tarihi 01.01.2022
- ACOG, The American College of Obstetricians and Gynecologists (2022). The Menopause Years: What is menopause? <https://www.acog.org/womens-health/faqs/the-menopause-years> Erişim Tarihi 01.01.2022
- NSA, (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. Ankara. [http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf)
- STATISTA (2022). Health, Pharma & Medtech› State of Health: Women's age at perimenopause onset worldwide as of 2020, by country <https://www.statista.com/statistics/1242217/womens-age-perimenopause-onset-worldwide-by-country/> Erişim Tarihi 01.01.2022
- TÜİK 2020 (2022). Hayat Tabloları, 2017-2019. Türkiye İstatistik Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayat-Tabloları-2017-2019-33711> Erişim Tarihi: 01.01.2022

- Dalal PK, Agarwal M, (2015). Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry*, 57(Suppl 2), S222–S32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539866/>
- Murphy PJ, Campbell SS, (2007). Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep*, 30(12):1788-94. doi: 10.1093/sleep/30.12.1788.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators, (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 28;289(20):2651-62. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196628>
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J, (2004). Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 23;291(24):2959-68. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/198995>
- Roeca C, Al-Safi Z, Santoro N, (2018). The Postmenopausal Women. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279131/>
- WHO, World Health Organization (2020). WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf>
- AIHW, Australian Institute of Health and Welfare (2018). Physical activity across the life stages. Cat. no. PHE 225. Canberra: AIHW. <https://www.aihw.gov.au/getmedia/c249ef97-e219-44df-a8bd-f5e50d04064c/aihw-phe-225.pdf.aspx?inline=true>
- Brown WJ, Bauman AE, Bull FC, Burton NW, (2012). Development of evidence-based physical activity recommendations for adults (18–64 years). Report prepared for the Department of Health. Canberra: Department of Health. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/03/development-of-evidence-based-physical-activity-for-adults-18-to-64-years.pdf>
- Warburton D, Nicol C, Bredin SS, (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174(6):801–09. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1402378/pdf/20060314s00023p801.pdf>
- Awick EA, Ehlers DK, Aguiñaga S, Daugherty AM, Kramer AF, McAuley E, (2017). Effects of a randomized exercise trial on physical activity, psycho-

- logical distress and quality of life in older adults. *Gen Hosp Psychiatry*, 49:44–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5681423/>
- McAndrew LM, Napolitano MA, Albrecht A, Farrell NC, Marcus BH, Whiteley JA, (2009). When, why and for whom there is a relationship between physical activity and menopause symptoms. *Maturitas*, 64(2), 119-125. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512209002886?via%3Dihub>
- Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD, (2006). Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Archives of internal medicine*, 166(14), 1453-1465. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410719>
- Anderson D, Seib C, Rasmussen L, (2014). Can physical activity prevent physical and cognitive decline in postmenopausal women?: A systematic review of the literature. *Maturitas*, 79(1):14-33. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512214002060?via%3Dihub>
- Canário AC, Cabral PU, Spyrides MH, Giraldo PC, Eleutério J Jr, Gonçalves AK, (2012). The impact of physical activity on menopausal symptoms in middle-aged women. *International Journal of Gynecology Obstetrics*, 118(1), 34-6. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ijgo.2012.02.016>
- Elavsky S, (2009). Physical activity, menopause, and quality of life: the role of affect and self-worth across time. *Menopause*, 16(2), 265-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728615/pdf/nihms108554.pdf>
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R, (2000). Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol*, 152: 463–73. <https://academic.oup.com/aje/article/152/5/463/149545>
- Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M (1998). Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*, 29:139–46. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512298000048?via%3Dihub>
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, Cumille MA, Sanjuan A, (2000). Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*, 34(1): 17–23. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851229900081X?via%3Dihub>
- Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, Mikkola T, Raitanen J, Tomas E, Ojala K, Mansikkamäki K, Nygård CH, (2012). Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life—a randomized controlled trial. *Ann Med*, 44(6):616–26. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2011.583674>

- Nicklett EJ, Semba RD, Xue QL, Tian J, Sun K, Cappola AR, Simonsick EM, Ferrucci L, Fried LP, (2012). Fruit and vegetable intake, physical activity, and mortality in older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc*, 60(5):862–8. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2012.03924.x>
- Courneya KS, Tamburrini AL, Woolcott CG, McNeely ML, Karvinen KH, Campbell KL, McTierman A, Friedenreich CM, (2011). The Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: quality of life outcomes. *Prev Med*, 52(1):26–32. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743510004342?via%3Dihub>
- Dalleck LC, Allen BA, Hanson BA, Borresen EC, Erickson ME, De Lap SL, (2009). Dose-response relationship between moderate-intensity exercise duration and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*, 18(1):105-13. [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2008.0790?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2008.0790?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Sternfeld B, Bhat AK, Wang H, Sharp T, Quesenberry CP Jr (2005). Menopause, physical activity, and body composition/fat distribution in midlife women. *Med Sci Sports Exerc*, 37(7):1195–202 [https://journals.lww.com/acsm-m-sse/Fulltext/2005/07000/Menopause,\\_Physical\\_Activity,\\_and\\_Body.17.aspx](https://journals.lww.com/acsm-m-sse/Fulltext/2005/07000/Menopause,_Physical_Activity,_and_Body.17.aspx)
- Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, Joffe H, Crandall CJ, Waetjen LE, Matthews KA, (2009). Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*, 170(6):766–74. <https://academic.oup.com/aje/article/170/6/766/124313>
- Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM, (2006). Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*, 13(2):280–5. [https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2006/13020/Association\\_between\\_menopause\\_status\\_and\\_central.18.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2006/13020/Association_between_menopause_status_and_central.18.aspx)
- Chang CJ, Wu CH, Yao WJ, Yang YC, Wu JS, Lu FH. Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(12):1699–704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11126227/>
- Blümel JE, Legorreta D, Chedraui P, Ayala F, Bencosme A, Danckers L, Lange D, Espinoza MT, Gomez G, Grandia E, Izaguirre H, Manriquez V, Martino M, Navarro D, Ojeda E, Onatra W, Pozzo E, Prada M, Royer M, Saavedra JM, Sayegh F, Tserotas K, Vallejo MS, Zuñiga C; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC), (2012). Optimal waist circumference cutoff value for defining the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Menopause*, 19(4): 433–7. [https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2012/04000/Optimal\\_waist\\_circumference\\_cutoff\\_value\\_for.11.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2012/04000/Optimal_waist_circumference_cutoff_value_for.11.aspx)

- Hagner-Derengowska M, Kaluzny K, Kochanski B, Hagner W, Borkowska A, Czamara A, Budzyński J (2015). Effects of Nordic Walking and Pilates exercise programs on blood glucose and lipid profile in overweight and obese postmenopausal women in an experimental, nonrandomized, open-label, prospective controlled trial. *Menopaus*, 22(11):1215-23. [https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2015/11000/Effects\\_of\\_Nordic\\_Walking\\_and\\_Pilates\\_exercise.10.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2015/11000/Effects_of_Nordic_Walking_and_Pilates_exercise.10.aspx)
- Ekelund U, Brage S, Franks PW, Hennings S, Emms S, Wareham NJ, (2005). Physical activity energy expenditure predicts progression toward the metabolic syndrome independently of aerobic fitness in middle-aged healthy Caucasians: the Medical Research Council Ely Study. *Diabetes Care*, 28(5):1195–200. <https://diabetesjournals.org/care/article/28/5/1195/27684/Physical-Activity-Energy-Expenditure-Predicts>
- Kim J, Tanabe K, Yokoyama N, Zempo H, Kuno S, (2011). Association between physical activity and metabolic syndrome in middle-aged Japanese: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 11:624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199599/>
- Sisson SB, Camhi SM, Church TS, Tudor-Locke C, Johnson WD, Katzmarzyk PT (2010). Accelerometer-determined steps/day and metabolic syndrome. *Am J Prev Med*, 38(6):575–82. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379710002060?via%3Dihub>
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS, (2002). Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New Eng J Med*, 347(10):716-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12213942/>
- Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB, (2013). Physical activity and cardiovascular risk factors at menopause: The Nord-Trøndelag health study. *Climacteric*, 16(4):438-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347190/>
- Major GC, Piché ME, Bergeron J, Weisnagel SJ, Nadeau A, Lemieux S, (2005). Energy expenditure from physical activity and the metabolic risk profile at menopause. *Med Sci Sports Exerc*, 37(2):204-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692314/>
- Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW, (2003). Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes care*, 26(3):557-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12610001/>
- Toth MJ, Sites CK, Poehlman ET, Tchernof A, (2002). Effect of menopausal status on lipolysis: comparison of plasma glycerol levels in middle-aged, premenopausal and early, postmenopausal women. *Metabolism*, 51(3):322–6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049502681600?via%3Dihub>



- Yim G, Ahn Y, Chang Y, Ryu S, Lim JY, Kang D, Choi EK, Ahn J, Choi Y, Cho J, Park HY, (2015). Prevalence and severity of menopause symptoms and associated factors across menopause status in Korean women. *Menopause*, 22(10):1108-16. [https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2015/10000/Prevalence\\_and\\_severity\\_of\\_menopause\\_symptoms\\_and.13.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2015/10000/Prevalence_and_severity_of_menopause_symptoms_and.13.aspx)
- Brach JS, FitzGerald S, Newman AB, Kelsey S, Kuller L, VanSwearingen JM, Kriska AM, (2003). Physical activity and functional status in community-dwelling older women: a 14-year prospective study. *Arch Intern Med*, 163(21):2565-71. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/216374>
- Brach JS, Simonsick EM, Kritchevsky S, Yaffe K, Newman AB; Health, Aging and Body Composition Study Research Group, (2004). The association between physical function and lifestyle activity and exercise in the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*, 52(4):502-9. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2004.52154.x?sid=nlm%3Apubmed>
- Nguyen HQ, Ackermann RT, Maciejewski M, Berke E, Patrick M, Williams B, LoGerfo JP, (2008). Managed-Medicare health club benefit and reduced health care costs among older adults. *Prev Chronic Dis*, 5(1):A14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2248797/>
- Grindler NM, Santoro NF, (2015). Menopause and exercise. *Menopause*, 22(12):1351-8. [https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2015/12000/Menopause\\_and\\_exercise.15.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2015/12000/Menopause_and_exercise.15.aspx)
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB, (2006). The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61(10):1059-64. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/61/10/1059/600461>
- Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ, (2009). Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 9(4):186-97. <http://www.ismni.org/jmni/pdf/38/02MALTAIS.pdf>
- Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman ET, (2002). Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril*, 77(1):128-35. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001502820102934X?via%3Dihub>
- Im EO, Chee W, Lim HJ, Liu Y, Kim HK, (2008). Midlife women's attitudes toward physical activity. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 37(2):203-13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0884217515300630?via%3Dihub>



- Pan SY, Cameron C, Desmeules M, Morrison H, Craig CL, Jiang X, (2009). Individual, social, environmental, and physical environmental correlates with physical activity among Canadians: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 9(21):1-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639577/>
- McArthur D, Dumas A, Woodend K, Beach S, Stacey D, 2014. Factors influencing adherence to regular exercise in middle-aged women: a qualitative study to inform clinical practice. *BMC women's health*, 14(1):1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975263/>