

ULUSLARARASI
SAĞLIK BİLİMLERİ VE İNOVASYON KONGRESİ



10-12 NİSAN 2020
MALATYA, TÜRKİYE

Editör: Dr. Hüseyin ERİŞ
ISPEC Yayınevi-2020

KONGRE KİTABI

ULUSLARARASI
SAĞLIK BİLİMLERİ VE İNOVASYON
KONGRESİ

10-12 Nisan 2020
Malatya, Türkiye



KONGRE KİTABI

EDİTÖR: Dr. Hüseyin ERİŞ

**Bu kitabın tüm hakları ISPEC Yayınevine aittir.
Kitapta bulunan çalışmaların yasal ve etik sorumluluğu
yazarlara aittir.*

YAYIN TARİHİ: 28.04.2020

ISBN: 978-605-7811-62-2

KONGRE KÜNYESİ

DÜZENLEME KURULU

Dr. ALMAZ AHMETOV

DR.SERKAN GÜN

SEFA SALİH BİLDİRİCİ

ALİ SÖYLEMEZ

İBRAHİM KAYA

ATABEK MAVLYANOV

YASEMİN AĞAOĞLU

Hesen SURXAYLI

KONGRE BİLİM VE DANIŞMA KURULU

Dr. Ali YILMAZ

Ankara Üniversitesi

Dr.Sevil TOROĞLU

Çukurova Üniversitesi

Dr. Aziz AKSOY

Bitlis Eren University

Dr. Elvira NURLANOVA

Tver Medical Academy

Dr. Fatih SÖNMEZ

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

Dr. Murat BİLGE

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

Dr. Nadiya SENÇİLO
Milli Havacılık Üniversitesi, Ukrayna

Dr. Şenay GÖRÜCÜ YILMAZ
Gaziantep Üniversitesi
Dr. Şeyda Ferah ARSLAN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Dr. Shahadat MAVLYANOVA
Türkmenistan Kerki Hastanesi

Dr. Gülfer (İNCEOĞLU) BEKTAŞ
Acıbadem Üniversitesi

Dr. Dania ALKHATİB
Al-Quds Üniversitesi

Dr. Şeyma AYDEMİR
Hitit Üniversitesi

Dr. Perihan Gürbüz
İnönü Üniversitesi

Dr. Cengiz Mordeniz
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Dr. Daikh BADİS
BATNA Üniversitesi

Dr. Sveta TOKBERGENOVA
Ahmet Yesevi Üniversitesi

Dr. Aleksey STRİJKOV
Seçenov Üniversitesi

Dr. Mahmut YARAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Dr. Eren ÖĞÜT
University of Bahçeşehir

Dr. Hikmet TURKAY
Gazi Üniversitesi

Dr. Ángel A. CARBONELL-BARRACHINA
Miguel Hernández Üniversitesi

Dr. Derya BİRİKEN
Ankara Üniversitesi

Dr. Aysel Güven
Başkent Üniversitesi

Dr. Süleyman AYDIN
Fırat Üniversitesi

Dr. Hüseyin ERİŞ
Harran Üniversitesi

KLİNİK

- Kadınlarda, muhtemelen önu dar ayakkabı giymeye bağlı daha çok görülmektedir.
- Hastalar, etkilenen web aralığında genellikle yanma,elektriklenme,parestezi ve yürürken ayaklarının altında bir bilye varmış hissi tarif ederler.
- Birçok hastada klinik tanı konmasına karşın, tanı için direkt grafiler genellikle fikir vermezken, US veya MR kullanılabilir.

10.04.2020

ULUSLARARASI SAĞLIK BİLİMLERİ VE
İNNOVASYON KONGRESİ 10-12 NİSAN 2020/
MALATYA

5

Windows'u Etkinleştir
Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a gidin.

Modelin 3 Temel Kavramı

Model, "kişiler arası bakım ilişkisi, bakım durumu ve bakım anı ve iyileştirme süreçleri" olmak üzere üç temel kavram üzerinde yapılandırılmıştır (11).

- ▶ Kişilerarası bakım ilişkisi
- ▶ Bakım Durumu ve Bakım Anı
- ▶ İyileştirme Süreçleri

Windows'u Etkinleştir
Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a gidin.

THANK YOU FOR LISTENING

DİŞHEKİMLİK FAKÜLTESİ B

İşitsel koşullama - Amigdala

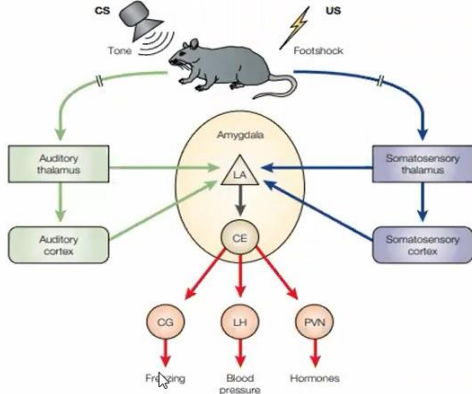
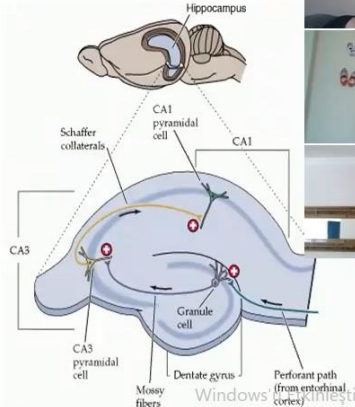


Figure 2 | Neural circuits engaged during fear conditioning. During fear conditioning, the conditioned stimulus (CS) and unconditioned stimulus (US) are relayed to the lateral nucleus of the amygdala (LA) from thalamic and cortical regions of the auditory and somatosensory systems, respectively. As shown in FIG. 3, the CS inputs enter the dorsal subregion of the LA, where interactions with the US induce plasticity in two functional cell types (so-called "trigger" and "storage" cells). CS information is then transmitted through further stations in the LA to the central nucleus of the amygdala (CE). Interactions between the lateral and central amygdala are more complex than illustrated, and involve local-circuit connections (see main text). The LA also communicates with the CE by way of connections with other amygdala regions (not shown), but the direct pathway seems to be sufficient to mediate fear conditioning. CG, central grey; LH, lateral hypothalamus; PVN, paraventricular hypothalamus.

Medina JF et al. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(2):122-131.

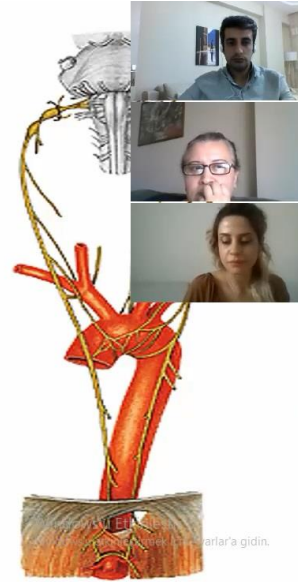
Görsel koşullama - Hippokampus



Rudy JW, O'Reilly RC. Conjunctive representations, the hippocampus, and contextual fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2001;1(1):66-82.

Parasempatik lifler

- Başlangıç hücreleri bulbus'un arka yüzündeki **ala sinerea (fovea inferior)** hizasında **nuc. originis dorsalis visceromotorius n. vagi'dedir.**
- **Aksonları** ise motor lifler ile birlikte bulbus'tan çıkar.
- **Göğüs ve karın içi organlarının parasempatik innervasyonunu sağlar.**



Hasta

- Kronik alkol kullanım öyküsü olan hasta karın ağrısı, ateş bulguları ile başvuruyor.
- Abdominal BT;



Windows'u Etkinleştir
Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a gidin.

ULUSLARARASI SAĞLIK BİLİMLERİ VE İNOVASYON KONGRESİ

10-12 Nisan 2020 /MALATYA

KONGRE PROGRAMI

Online (Video Konferans ile) Sunum

ÖNEMLİ, DİKKATLE OKUYUNUZ LÜTFEN

- Kongremizde Yazım Kurallarına uygun gönderilmiş ve bilim kurulundan geçen bildiriler için online (video konferans sistemi üzerinden) sunum imkanı sağlanmıştır.
- Online sunum yapabilmek için <https://zoom.us/join> sitesi üzerinden giriş yaparak "Meeting ID or Personal Link Name" yerine ID numarasını girerek oturuma katılabilirsiniz.
- Zoom uygulaması ücretsizdir ve hesap oluşturmaya gerek yoktur.
 - Zoom uygulaması kaydolmadan kullanılabilir.
 - Uygulama tablet, telefon ve PC'lerde çalışıyor.
- Her oturumdaki sunucular, sunum saatinden 5 dk öncesinde oturuma bağlanmış olmaları gerekmektedir.
- Tüm kongre katılımcıları canlı bağlanarak tüm oturumları dinleyebilir.
- Moderatör – oturumdaki sunum ve bilimsel tartışma (soru-cevap) kısmından sorumludur.

Dikkat Edilmesi Gerekenler - TEKNİK BİLGİLER

- Bilgisayarınızda mikrofon olduğuna ve çalıştığına emin olun.
 - Zoom'da ekran paylaşma özelliğine kullanabilmelisiniz.
 - Kabul edilen bildiri sahiplerinin mail adreslerine Zoom uygulamasında oluşturduğumuz oturuma ait ID numarası gönderilecektir.
- Katılım belgeleri kongre sonunda tarafınıza pdf olarak gönderilecektir
 - Kongre programında yer ve saat değişikliği gibi talepler dikkate alınmayacaktır
- Programda herhangi bir eksiklik/yazım hatası olduğunu düşünüyorsanız lütfen en geç 8 Nisan 2020 tarihine (saat 17:00) kadar e-mail ile bilgilendirme yapınız

10/04/2020 Cuma

Oturum: 1 Saat: 12.30-14.30	Moderatör: Dr. Mesude KİSLİ
Dr. İbrahim Halil DEMİR Dr. Dilşad ARISOY DEMİR	GEBELİKTE ORTAYA ÇIKAN ÖN AYAK AĞRISI BİLATERAL MORTON'S NÖROMA NADİR BİR OLGU SUNUMU
Öğr. Gör. Hatice TETİK METİN Dr. Öğr. Üyesi Feride ENGİN YİĞİT	GEBELİKTE MİSSED ABORTUS GELİŞEN BİREYLERDE WATSON'UN İNSAN BAKIM MODELİNİN UYGULANMASI: OLGU SUNUMU
Hasan Basri SAVAŞ Dilek ERDEM	İLK TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARI İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ
Dr. Mesude KİSLİ	KRONİK GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILI HASTALARDA D VİTAMİNİ SEVİYESİ
Op. Dr. Ömer Cenk CÜCÜK Op. Dr. Mustafa GÖK Doç. Dr. Muhammet AKYÜZ	TRAVMATİK ANAL SFİNKTER YARALANMASINDA ERKEN TAMİR UYGULAMAMIZIN SON 5 YILLIK SONUÇLARI
Öğr. Gör. Uğur DOĞAN Prof. Dr. Nimet OVAYOLU	KORONER ARTER HASTALARINA VERİLEN EĞİTİMİN HASTALIK YÖNETİMİNE ETKİSİ

10/04/2020 Cuma

Oturum: 1 Saat: 16.30-18.00	Moderatör: Dr. Öğr. Üyesi Müge KARAKAYALI
Dler MOURAD Dr. Öğr. Üyesi Merve GÖYMEN Doç. Dr. Fatma Deniz UZUNER Tuna ÖNAL Prof. Dr. Mehmet İbrahim TUĞLU	HYALÜRONİK ASİDİN ALVEOLER KEMİK -YENİDEN ŞEKİLLENMESİ (REMODELLİNG) ÜZERİNE ETKİSİ
Gökhan UNAL	SIÇANLARDA SUBKRONİK MK-801 UYGULAMASININ KORKU KOŞULLAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ
Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK Research Assistant Mehtap ERDOĞAN	ANATOMY OF PAIN PATHWAYS AND NEUROMODULATION
Uzm. Dr. Nevzat GÖNDER	EKLEM İÇİ KIRIK SONRASI REDÜKSİYON KALİTESİNİ TESPİTTE DESTEKLEYİCİ BİR YÖNTEM OLARAK ARTROSKOPİ
Dr. Öğr. Üyesi Türkmen Bahadır ARIKAN Araş. Gör. Dr. Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU	NEKROTİZAN PANKREATİT HASTASINDA VİDEO YARDIMLI RETROPERİTONEAL DEBRİDMAN DENEYİMİ
Dr. Öğr. Üyesi Müge KARAKAYALI Uzm. Bio. Tuna ÖNAL Prof. Dr. İbrahim TUĞLU	IN VITRO EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND THEIR NICHES IN THE INHIBITION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS GROWTH
Research Assistant Mehtap ERDOĞAN Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK	ANATOMICAL OVERVIEW OF THE CLINICAL IMPORTANCE OF THE TRAVEL NERVE: NERVE VAGUS

İÇİNDEKİLER

Ömer Cenk CÜCÜK, Mustafa GÖK, Muhammet AKYÜZ <i>TRAVMATİK ANAL SFİNKTER YARALANMASINDA ERKEN TAMİR UYGULAMAMIZIN SON 5 YILLIK SONUÇLARI</i>	1
İbrahim Halil DEMİR, Dilşad ARISOY DEMİR <i>GEBELİKTE ORTAYA ÇIKAN ÖN AYAK AĞRISI BİLATERAL MORTON'S NÖROMA NADİR BİR OLGU SUNUMU</i>	4
Nevzat GÖNDER <i>EKLEM İÇİ KIRIK SONRASI REDÜKSİYON KALİTESİNİ TESPİTTE DESTEKLEYİCİ BİR YÖNTEM OLARAK ARTROSKOPİ</i>	6
Hasan Basri SAVAŞ, Dilek ERDEM <i>İLK TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARI İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ</i>	8
Mesude KİSLİ <i>KRONİK GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILI HASTALARDA D VİTAMİNİ SEVİYESİ</i>	10
Türkmen Bahadır ARIKAN, Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU <i>NEKROTİZAN PANKREATİT HASTASINDA VİDEO YARDIMLI RETROPERİTONEAL DEBRİDMAN DENEYİMİ</i>	12
Dler MOURAD, Merve GÖYMEN, Fatma Deniz UZUNER, Tuna ÖNAL, Mehmet İbrahim TUĞLU <i>HYALÜRONİK ASİDİN ALVEOLER KEMİK -YENİDEN ŞEKİLLENMESİ (REMODELLİNG) ÜZERİNE ETKİSİ</i>	15
Uğur DOĞAN, Nimet OVAYOLU <i>KORONER ARTER HASTALARINA VERİLEN EĞİTİMİN HASTALIK YÖNETİMİNE ETKİSİ</i>	17
Gökhan ÜNAL <i>SIÇANLARDA SUBKRONİK MK-801 UYGULAMASININ KORKU KOŞULLAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ</i>	19
Mehtap ERDOĞAN, Tuncay ÇOLAK <i>ANATOMICAL OVERVIEW OF THE CLINICAL IMPORTANCE OF THE TRAVEL NERVE: VAGUS NERVE</i>	21
Hatice TETİK METİN, Feride ENGİN YİĞİT <i>GEBELİKTE MISSED ABORTUS GELİŞEN BİREYLERDE WATSON'UN İNSAN BAKIM MODELİNİN UYGULANMASI: OLGU SUNUMU</i>	30
Müge KARAKAYALI, Tuna ÖNAL, İbrahim TUĞLU <i>KÖK HÜCRE VE SALGISININ İN VİTRO KOŞULLARDA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ÜREMESİNİ İNHİBE EDİCİ ETKİSİ</i>	37
Tuncay ÇOLAK, Mehtap ERDOĞAN <i>ANATOMY OF PAIN PATHWAYS AND NEUROMODULATION</i>	53

**TRAVMATİK ANAL SFİNKTER YARALANMASINDA ERKEN TAMİR
UYGULAMAMIZIN SON 5 YILLIK SONUÇLARI****LAST 5 YEAR RESULTS OF OUR PRACTICE OF EARLY REPAIR IN TRAUMATIC
ANAL SFINCTER INJURY****Ömer Cenk CÜCÜK**

Op. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı
(Sorumlu yazar)

Mustafa GÖK

Op. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Muhammet AKYÜZ

Doçent Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Travmatik anal sfinkter yaralanmaları sık görülen bir yaralanma tipi değildir ancak yaşam kalitesini bozan inkontinans ile sonuçlanabilmektedir. Daha çok obstetrik hastalarda normal doğum sırasında görülse de penetran/künt perineal yaralanmalara bağlı olarak da oluşabilir. Son 5 yılda travmaya bağlı anal sfinkter yaralanması gelişen ve erken dönemde tamir uyguladığımız olgularımızı inceledik.

Yöntem: Ocak 2015 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran anal sfinkter yaralanmalı 14 hastanın verilerini inceledik. Hastaların demografik özellikleri, yaralanma şekli, ilk müdahale zamanı, onarım şekli ve uzun dönem sonuçları incelendi.

Bulgular: 14 hastanın 9 (%64)'u kadın, 5 (%36)'i erkek olup yaş ortalaması 38.7 (19-79) idi. Penetran/künt travma hastalarının biri kadın diğerleri erkekti. Tüm yaralanmaların 8 (%57.1)'i normal doğuma diğerleri doğum dışı sebeplere bağlı idi. Tüm hastalar rektal tuşe muayenesinde sfinkter tonus kaybı olması üzerine ameliyata alındı ve hepsine primer sfinkter tamiri yapıldı. Yaralanmadan sonra ortalama 8.21 (1-72) saatte sfinktere müdahale edildi ve tamiri gerçekleştirildi. Doğum dışı travmalara bağlı hastalarda tamirin korunması ve kirlenmenin önlenmesi için 4'ünde koruyucu kolostomi açılmıştır. Hastalara ortalama 3.2 (2-7) günde oral

alım başlandı. Ortalama 6.8 (4-16) günde hastalar taburcu edildi. Ortalama takip süresi 19.6 (1-52) ay idi. Delici kesici alet yaralanmasına bağlı bir hastada kalıcı inkontinens gelişmesi üzerine kolostomi kapatılmadı ve bu hasta takibinin 12. ayında kardiyovasküler hastalık nedeniyle eksitus olmuştur. Olguların takiplerinde gaz gayta inkontinansı açısından Jorge-Wexner inkontinens skoru ortalama 4.58 (0-19) idi. Kalıcı tam inkontinans sadece bir hastada mevcuttu, penetran/künt travma grubunda idi. Jorge-Wexner skoru ortalaması doğum grubunda 2 (aralık: 0-6 medyan: 3) iken penetran/künt travma grubunda 7.16 (aralık: 1-19 medyan: 5) olarak tespit edildi.

Sonuç: Kısıtlı hasta sayısına rağmen uzun dönem sonuçlarımıza göre hem doğum hem de penetran/künt travmalardan sonra erken dönemde yapılan primer sfinkteroplastinin yaşam kalitesi açısından etkili ve güvenilir sonuçları olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anal sfinkter yaralanması, sfinkteroplasti, Jorge-Wexner skorlaması, inkontinans

ABSTRACT

Objective: Traumatic anal sphincter injuries are not a common type of injury, but can result in incontinence, which impairs quality of life. Although it is mostly seen in obstetric patients during normal delivery, it may also occur due to penetrating / blunt perineal injuries. In the last 5 years, we examined the cases of trauma-related anal sphincter injuries and repairs performed early.

Method: We analyzed the data of 14 patients with anal sphincter injury who applied to Erciyes University Medical Faculty General Surgery Clinic between January 2015 and December 2019. The demographic characteristics of the patients, the type of injury, the time of first intervention, the type of repair and the long-term results were examined.

Results: Nine (64%) of 14 patients were female and 5 (36%) were male, and the mean age was 38.7 (19-79). One of the penetrating / blunt trauma patients was female and the others were male. 8 (57.1%) of all injuries were due to normal delivery trauma and others due to non-obstetric reasons. All patients were operated due to loss of anal sphincter tonus on rectal digital examination, and performed primary sphincteroplasty. The intervention to sphincter was applied at an average of 8.21 (1-72) hours after injury and repaired.

A protective colostomy was opened in 4 of non-obstetric trauma patients to protect repair and prevent contamination. Oral intake was started at an average of 3.2 (2-7) days. Patients were discharged on average 6.8 (4-16) days. The mean follow-up was 19.6 (1-52) months. Colostomy was not closed due to permanent incontinence development in a patient due to stab injury, and this patient died due to cardiovascular disease at the 12th month of follow-up. In the follow-up period, in terms of fecal incontinence the mean of Jorge-Wexner incontinence score was 4.58 (0-19). Permanent complete incontinence was present in only one patient, in the penetrating / blunt trauma group. The mean Jorge-Wexner score was 2 (range: 0-6 median: 3) in the obstetric group and 7.16 (range: 1-19 median: 5) in the penetrating / blunt trauma group.

Conclusion: Despite the limited number of patients, according to our long-term results, primary sphincteroplasty performed in the early period after both obstetric and penetrating/blunt traumas has been effective and reliable results on quality of life

Keywords: Anal sphincter injury, sphincteroplasty, Jorge-Wexner score, incontinence

**GEBELİKTE ORTAYA ÇIKAN ÖN AYAK AĞRISI BİLATERAL MORTON'S
NÖROMA NADİR BİR OLGU SUNUMU****DURING PREGNANCY ANTERIOR FOOT PAIN BİLATERAL MORTON'S NEUROMA
A RARE CASE REPORT****Dr. İbrahim Halil DEMİR**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Ad Araştırma Görevlisi Dr.
Gaziantep, Türkiye (sorumlu yazar)

Dr. Dilşad ARISOY DEMİR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Ad
Araştırma Görevlisi Dr. Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Morton nöroması, intermetatarsal bağın distal kenarında, sıklıkla 3. web aralığında, daha az sıklıkla 2. web aralığında görülen, interdijital sinirin bir tuzak nöropatisidir. Sıklıkla 40-60 yaş arasında ve bayanlarda erkeklere göre 8 kat daha fazla görülmektedir. Bilateral görülme sıklığı %15 dir. Kadınlarda, muhtemelen önu dar ayakkabı giymeye bağlı daha çok görülmektedir. Hastalar, etkilenen web aralığında genellikle yanma,elektriklenme,parestezi ve yürürken ayaklarının altında bir bilye varmış hissi tarif ederler.. Birçok hastada klinik tanı konmasına karşın, tanı için direkt grafipler genellikle fikir vermezken, US veya MR kullanılabilir.

Histopatolojik olarak neoplazi veya inflamasyon izlenmez, sinir dokusu çevresinde fibröz doku oluşumu görülür, daha çok perinöral fibromadır.

Bizim olgumuz 32 yaşında bayan hasta G:4 P:4 her iki ön ayakta ve son gebeliğinin 30.haftasından itibaren devam eden ve üzerine basmakla şiddetlenen ön ayak ağrısı şikayetiyle başvurdu.Hastanın sigara öyküsü (+) ve ağrılar başlamadan önce ucu sivri topuklu ayakkabı giyme öyküsü mevcut. BMI:35,1. Daha önce ağrıyan bölgeye travma öyküsü yoktu.Fizik muayenede bilateral 3. web aralığında dokunmakla hassasiyet olan hastaya MR çekildi. MR her iki ayak 3. ve 4.metatars arası kitle olarak raporlandı.

Hastaya genel anestezi altında eksizyon planlandı ve bilateral ayak 3. e 4. Metatars distalden yaklaşık 3 cm insizyon ile girildi. Dijital nörovasküler paket korunarak sağdan 20X11X13 mm soldan 25X14X16 mm boyutlarında birer elipsoid kitle çıkarıldı. Kitle sarı beyaz renkte ve soluktu. Lezyon tamamen çıkarıldıktan sonra patolojiye gönderildi. Cilt doğrudan kapatıldı.

Patoloji sonucu 'Morton's nöroma' olarak bildirildi. Hasta sorunsuz iyileşti ve ameliyattan 1 yıl sonra kontrolde nüks saptanmadı.

Hastanın öyküsünde de dikkat çekici olan bir diğer husus gebeliğinde fizyolojik süreçte ağırlık artışının yaşandığı dönemde şikayetlerinin bilateral artmış olmasıdır.Bu nedenle özellikle ön ayak ağrısı ile başvuran ve yakın zamanda kilo artışı tarifleyen hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Ortopedik cerrah, ön ayakta ağrı şikayetiyle başvuran,geçmişinde topuklu ayakkabı giyme öyküsü olan kilolu hastalarda bu dejeneratif hastalığın farkında olmalıdır.

Anahtar kelimeler: gebelik, morton's nöroma, bilateral ön ayak ağrısı

ABSTRACT

Morton neuroma is a trap neuropathy of the interdigital nerve, often seen at the distal edge of the intermetatarsal ligament, often in the 3rd web interval, less often in the 2nd web interval. It is frequently seen between the ages of 40-60 and 8 times more in females than in males. Bilateral incidence is 15%. Women are more likely to be wearing narrow shoes. Patients often describe burning, electrification, paraesthesia, and a sensation of a ball under their feet while walking. Despite the clinical diagnosis in many patients, direct graphs are often not an idea for diagnosis, while US or MR can be used.

Histopathologically, neoplasia or inflammation is not observed, fibrous tissue formation occurs around the nerve tissue, mostly perineural fibroma.

Our case was a 32-year-old female patient with a complaint of anterior foot pain that persisted after 30 weeks of her last pregnancy and 30th week of her last pregnancy. The patient had a history of smoking (+) and wearing a pair of high-heeled shoes before the pain began. BMI: 35.1. No previous trauma to the aching area. The patient had sensitivity in the bilateral 3rd web range on physical examination. MR was taken to the patient. MR was reported as a mass between both feet 3 and 4 metatars.

Excision was planned for the patient under general anesthesia and bilateral foot was entered through the 3rd and 4th Metatars distal approximately 3 cm incision. An ellipsoid mass of 20X11X13 mm on the right and 25X14X16 mm on the left was removed while preserving the digital neurovascular package. The mass was yellow white and pale. After the lesion was completely removed, it was sent to pathology. The skin is closed directly.

The pathology result was reported as "Morton" neuroma. The patient recovered without any problem and no recurrence was detected in the control 1 year after surgery.

Another point that is noteworthy in the patient's history is that his complaints increased bilaterally during the period of increased weight in the physiological process in his pregnancy. The orthopedic surgeon should be aware of this degenerative disease in overweight patients who have had a history of wearing high heels and complained of anterior foot pain.

Keywords: pregnancy, morton's neuroma, bilateral anterior foot pain.

EKLEM İÇİ KIRIK SONRASI REDÜKSİYON KALİTESİNİ TESPİTTE DESTEKLEYİCİ BİR YÖNTEM OLARAK ARTROSKOPİ

ARTROSCOPY AS A SUPPORTING METHOD IN DETERMINING THE QUALITY OF
THE REDUCTION AFTER THE JOINT FRACTURE

Nevzat GÖNDER

Uzman Doktor, Sağlık Bakanlığı İslahiye Devlet Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Gaziantep

ÖZET

Akut ya da kronik travmayı takiben eklemde dejenerasyon ve OA (osteoartrit) gelişebilir. Postravmatik OA'nın son evresi primer OA'dan farksızdır ancak hastalar sıklıkla genç ya da orta yaş yetişkinlerdir ve eklem yaralanma öyküsü vardır. Meniskal ligamantöz ve eklem kapsül yırtıkları, eklem dislokasyonu ve intraartiküler kırıklar progresif eklem dejenerasyonu riskini ve postravmatik OA riskini artırır. Eklemde belirgin yüklenme, darbe ve torsiyon etkisine yol açan aktivite ya da sporlara katılımda eklem dejenerasyonu riskini artırır. Eklem hasarı sonrası OA gelişme riski yaralanmanın tipine göre değişir. Daha ileri yaşlarda oluşan eklem yaralanmaları sonrası sekonder OA gelişme riski daha yüksektir.

Eklem basamağını göstermede görüntülemenin yetersiz olmasından ötürü araştırmacılar eklem redüksiyonunu geliştirmek için alternatif yöntemler araştırmaktadır. Birçok basılmış olgu serisinde artroskopi yardımcı eklem içi kırık tedavisinde redüksiyonun daha iyi olduğuna dair teknikler tarif edilmiştir. Kırık tespitinde artroskopi desteği ile ilgili en güncel sistematik bir derlemede, tibia platosu, tibial eminentiya, malleolus, pilon, kalkaneus, femur başı, glenoid, büyük tüberozite, distal klavikula, radius başı, ve skafoid kırıkları için kullanmıştır. Artroskopi destekli tespit potansiyel faydaları arasında eklem yüzeyinin doğrudan gözlenmesi; invaziv girişimin en düşük düzeyde tutulması ve eşlik eden bağ ve osteokondral yaralanmaların tespiti ve tedavisi, eklem debrislerinin uzaklaştırılması ve eklem lavajına imkan vermesi yer almaktadır. Ancak bu uygulama teknik olarak zordur, ek kaynaklar kullandığı için maliyetlidir ve sıvı ekstrevasiyonuna sekonder kompartman sendromu riskinin artışı ile ilişkili olabilir. Çeşitli çalışmalar, standart açık ile artroskopi destekli prosedürler ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını fonksiyonel ve radyolojik olarak karşılaştırmıştır. İki çalışmada eklem içi distal radius kırıklı hastalarda fonksiyonel sonuçlar incelenmiş; birinde artroskopi destekli redüksiyon ile fluoroskopi destekli redüksiyon karşılaştırılmış, diğer ikincisinde ise artroskopi destekli redüksiyon ile klasik açık redüksiyon internal fiksasyon karşılaştırılmıştır. Hareket açıklığı ve radyolojik dizilim her iki seride de artroskopi destekli grupta başarılı bulunmuştur. Ancak yazarlar artroskopi destekli grupta fonksiyonel yararı nihai kararda etkili bulmamıştır. Klasik açık yöntem ile artroskopi destekli yöntemi tibia plato kırıklarının tedavisinde karşılaştırıldığında, artroskopi destekli tedaviyi kısa hastane kalış süresi, tam ağırlık verme süresinde kısalma, artmış eklem hareket açıklığı ve redüksiyon tespit ederken uzun zamanda elde edilen faydalar ile ilişkilidir; ancak fonksiyonel uzun vadeli yararları kanıtları yetersizdir. Eklem içi kırıkları takip eden uzun dönem içinde postravmatik osteoartrit gelişimi üzerine artroskopi destekli tekniklerin etkilerini daha iyi değerlendirilebilmesi için ek iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Artroskopi, Travma

ABSTRACT

Degeneration and OA (osteoarthritis) may develop in the joint following acute or chronic trauma. The final stage of posttraumatic OA is not different from primary OA, but patients are often young or middle-aged adults and have a history of joint injury. Meniscal ligamentous and joint capsule tears, joint dislocation and intraarticular fractures increase the risk of progressive joint degeneration and the risk of posttraumatic OA. It increases the risk of joint degeneration in activities or sports involving significant load, impact and torsion effect in the joint. The risk of developing OA after joint damage varies with the type of injury. The risk of developing secondary OA is higher after joint injuries at older ages.

Because imaging has been shown to be inaccurate in determining the degree of articular step-off, investigators have searched for alternative methods of improving articular reduction. Several published case series have described techniques for improving joint reduction of intra-articular fractures with arthroscopic assistance. In a recent systematic review of studies on arthroscopic-assisted fracture fixation, arthroscopic-assisted reduction and fixation have been used for fractures of the tibial plateau, tibial eminence, malleolus, pilon, calcaneus, femoral head, glenoid, greater tuberosity, distal clavicle, radial head, coronoid, distal radius, and scaphoid. Potential benefits of arthroscopic-assisted fixation include direct visualization of the articular surface; decreased invasiveness; and the ability to diagnose and treat associated osteochondral and ligamentous injuries, remove joint debris, and perform joint lavage. However, this technique is technically demanding, uses additional resources that result in higher costs, and may be associated with an increased risk of compartment syndrome secondary to fluid extravasation. Several studies have compared functional and radiographic outcomes in patients treated with arthroscopic-assisted procedures versus standard open procedures. Two studies examined functional outcomes in patients with intra-articular distal radius fractures: one compared the outcomes of arthroscopic-assisted reduction and fluoroscopy-assisted reduction, while the second compared outcomes of arthroscopic-assisted techniques and traditional open reduction and internal fixation. Range of motion and radiographic alignment were improved in the arthroscopic-assisted groups in both studies; however, the authors found that a functional benefit associated with arthroscopic-assisted reduction was not conclusive. In two studies that compared outcomes of arthroscopic-assisted management of tibial plateau fractures with those of traditional open techniques, the authors found that arthroscopic-assisted management was associated with a shorter hospital stay, decreased time to full weight bearing, and improved early range of motion and reduction; however, evidence of functional long-term benefit was inconclusive. Additional well-designed prospective studies are needed to better elucidate the effect of arthroscopic-assisted techniques on the long-term development of Posttraumatic Osteoarthritis following intra-articular fractures.

Keywords: Osteoarthritis, Arthroscopy, Trauma

İLK TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARI İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN FIRST TRIMESTER PREGNANCY LOSSES AND OXIDATIVE STRESS

Hasan Basri SAVAS

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, TÜRKİYE.

Dilek ERDEM

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya, TÜRKİYE.

Özet

Amaç: Üreme çağındaki kadınlarda giderek artan sıklıkta ilk trimester gebelik kayıpları ortaya çıkmaktadır. Bu kayıp oranı % 8-20 aralığında olabilir. Genetik faktörler, immünolojik mekanizmalar, pıhtılaşma bozuklukları gibi bir takım sebepler suçlansa da ilk trimester gebelik kaybı olan hastaların çoğunda sebep açıklanamamaktadır. Altta yatan muhtemel nedenlerden birisi olarak oksidatif stres artışı gösterilmektedir. Bu çalışmada ilk trimester gebelik kayıpları ile oksidatif stres ve antioksidan durum arasındaki muhtemel ilişkinin gösterilmesi amaçlandı.

Materyal-Metot: 25 sağlıklı kontrol grubu, 25 düşük tehlikesi olmayan sağlıklı gebe ve 25 ilk trimester (6-14. Gestasyon haftasında) gebelik kaybı olan hasta olmak üzere toplam 75 kadın, olurları alınarak çalışmaya dâhil edildi. Total oksidan durum (TOS) ve total antioksidan durum (TAS) seviyeleri kolorimetrik metotla ölçüldü. Oksidatif stres indeksi TOS/TAS formülü ile hesaplandı. Anova test ile gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Total antioksidan durum açısından durum açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Total oksidan durum ve oksidatif stres indeksi açısından karşılaştırıldığında ise gebelerde oksidatif stres artmış olmakla birlikte, ilk trimester gebelik kaybı olanlarda hem kontrol grubuna hem de gebelik grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek değerler bulundu ($p<0,05$).

Tartışma: İlk trimester gebelik kayıplarında altta yatan sebeplerin ortaya çıkarılması için çalışılmaktadır. Oksidatif stres artışı gebelik kaybı için muhtemel sebeplerden birisi olabilir. Bulgularımız literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur. Bu konuda daha yüksek sayıda hasta ile çalışmalara devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Abortus, oksidatif stres, antioksidan durum.

Abstract

Aim: Increasing frequency of first trimester pregnancy losses occur in women of reproductive age. This loss rate can range from 8-20%. Although a number of causes such as genetic factors, immunological mechanisms, and clotting disorders are blamed, the reason cannot be explained in most patients with first trimester pregnancy loss. Oxidative stress increase is shown as one

of the possible underlying causes. In this study, it was aimed to show the possible relationship between first trimester pregnancy losses and oxidative stress and antioxidant status.

Material-Methods: A total of 75 women, 25 healthy control groups, 25 healthy pregnant women without miscarriage and 25 patients with first trimester (6-14th Gestation week) pregnancy loss were included in the study. Total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) levels were analyzed by colorimetric method. Oxidative stress index was calculated with the TOS / TAS formula. Anova test was performed for statistical comparison between the groups. $P < 0.05$ was accepted as the level of significance.

Results: When the total antioxidant status was compared in terms of status, no significant difference was found between the three groups ($p > 0.05$). In terms of total oxidant status and oxidative stress index, while TOS and OSI increased in pregnant women, significantly higher values were found in first trimester pregnancy loss compared to both control group and pregnancy group ($p < 0.05$).

Discussion: Efforts are made to reveal the underlying causes of first trimester pregnancy losses. Oxidative stress increase may be one of the possible reasons for loss of pregnancy. Our findings are consistent with similar studies in the literature. In this regard, studies should be continued with a higher number of patients.

Keywords: Abortus, oxidative stress, antioxidant status.

KRONİK GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILI HASTALARDA D VİTAMİNİ SEVİYESİ

D VITAMIN LEVELS IN CHRONIC TENSION TYPE HEADACHE PATIENTS

Dr. Mesude KİSLİ

Sağlık Bakanlığı, Numune Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sivas

ÖZET

Amaç: Gerilim tipi baş ağrısı en sık karşılaşılan baş ağrısıdır ve önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır. D vitamini eksikliği ile Kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGTB) arasındaki ilişki belirsizdir. Bu çalışmanın amacı, serum D vitamini düzeyleri ile KGTB arasındaki olası ilişkinin ortaya konulmasıdır.

Yöntem: Mayıs 2019 - Nisan 2020 arasında nöroloji polikliniğinde araştırmacı tarafından değerlendirilen ve KGTB tanısı alan 80 erişkin (> 18 yaş) hasta, dâhil edildi. KGTB tanısı; klinik öykü, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme verilerine göre, kondu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, D vitamini düzeyleri retrospektif olarak tıbbi kayıtlardan alındı. D vitamini ölçülmüş yaş ve cinsiyetleri uyumlu 80 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. D vitamini eksikliği < 20 ng / mL konsantrasyon olarak tanımlandı.

Bulgular: Hastaların (32 erkek, 48 kadın) ve kontrol grubunun (34 erkek, 46 kadın) yaş ortalamaları sırası ile $45,7625 \pm 11,47$ ve $44,4125 \pm 11,2$ idi. Hastaların 41 (% 51,25)'inde, kontrol grubunun 26 (% 32,5)'unda D vitamini düzeyi düşüktü. Görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,016$). Bu sonuç, bu konuda az sayıda yapılan çalışmalarla uyumlu idi.

Sonuç: D vitamini eksikliği kronik ağrı bozukluğu ve çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilidir. Kronik gerilim tipi baş ağrısı ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi gösteren çalışmalar azdır. Beynin bol miktarda D vitamini reseptörü vardır. Bazı çalışmalarda, D vitamini eksikliği ile baş ağrısı arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür.

Bu çalışma ile toplumda sık görülen KGTB ve vitamin D eksikliğine dikkat çekilmek istendi. Çalışmamızda, KGTB hastalarında serum 25 (OH) D vitamini düzeylerindeki düşüklük sağlıklı bireylere göre daha sıktı. Tüm baş ağrılarında D vitamini takviyesi önermek için yeterli kanıt olmamakla birlikte D vitamini eksikliği olan hastalarda D vitamini takviyesinin baş ağrılarının sıklığını azaltmada da faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik gerilim tipi baş ağrısı, D vitamini

ABSTRACT

Objective: Tension-type headache is the most common headache and creates a significant burden of disease. The relationship between vitamin D deficiency and chronic tension type headache (CTTH) is uncertain. The aim of this study is to reveal the possible relationship between serum vitamin D levels and CTTH.

Method: Eighty adult (> 18 years old) patients, who were evaluated by the researcher in the neurology outpatient clinic between May 2019 and April 2020 were diagnosed with KGTB, were included. CTTH diagnosis were done according to clinical history, neurological examination, laboratory and imaging data. Clinical and demographic features, vitamin D levels of the patients were obtained from medical records retrospectively. It was compared with 80

age-matched healthy controls. Vitamin D deficiency was defined as a concentration of < 20 ng / mL.

Results: The mean ages of the patients (32 men, 48 women) and the control group (34 men, 46 women) were 45.7625 ± 11.47 and 44.4125 ± 11.2 , respectively. Vitamin D levels were low in 41 (51.25%) of the patients and 26 (32.5%) of the control group. The difference between the incidence rates was considered statistically significant ($p < 0.016$). This result was compatible with few studies on this subject.

Conclusion: Vitamin D deficiency is associated with chronic pain disorder and various neurological disorders. There are few studies showing the possible relationship between chronic tension type headache and serum vitamin D levels. The brain has plenty of vitamin D receptors. Some studies have suggested a relation between vitamin D deficiency and headache.

With this study, it was aimed to draw attention to CTTH and vitamin D deficiency, which are common in the society. In our study, low serum 25 (OH) D vitamin levels were more common in patients with CTTH than healthy individuals. Although there is insufficient evidence to recommend vitamin D supplements for all headaches, we believe that vitamin D supplements may also be helpful in reducing the frequency of headaches in patients with vitamin D deficiency.

Key words: Chronic tension type headache, Vitamin D

**NEKROTİZAN PANKREATİT HASTASINDA VİDEO YARDIMLI
RETROPERİTONEAL DEBRİDMAN DENEYİMİ****VIDEO ASSISTED RETROPERITONEAL DEBRIDMAN EXPERIENCE IN
NECROTIZING PANCREATITIS PATIENT****Türkmen Bahadır ARIKAN**

Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı
(Sorumlu Yazar)

Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU

Araş. Gör. Dr, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET**Giriş**

Akut pankreatit en sık safra taşı ve alkolün neden olduğu inflamatuvar bir hadisedir. Çoğunlukla kendini sınırlasa da apse, pseudokist ve nekroz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Akut pankreatit nedeniyle apse ve pankreatik nekroz gelişen hastanın tedavisinde kullanılan Video Assisted Retroperitoneal Debridman (VARD) olgusu üzerinden video sunum yapmak amaçlanmaktadır.

Vaka

41 yaşında erkek hasta, kronik alkol kullanım öyküsü olan hastanın ara ara pankreatit atakları ile hastaneye yatış öyküsü mevcut. Son pankreatit atağından sonra hastanın beyaz küresinin yükselmesi ve ateşi olması üzerine çekilen kontrol batın tomografide pankreas, gövde ve kuyruk komşuluğunda apse ile uyumlu alanlar izlendi (resim). Girişimsel radyoloji tarafından bu alana perkütan drenaj katateri yerleştirildi. Apsenin vasküler içeriği alındı. Hastanın kliniğinin düzelmemesi üzerine çekilen abdominal bilgisayarlı tomografide apsenin sebat etmesi üzerine hastaya VARD işlemi uygulandı. Laparoskopik kamerası ile sol lomber bölgedeki katater komşuluğuna yapılan kesi ile katateri takip ederek apse lojuna ulaşıldı. Görüntüleme altında debridman yapıldıktan sonra hasta yoğun bakım ünitesine alındı. VARD sonrası hastanın beyaz küresi geriledi. Vital bulguları normale geldi.

Tartışma

Pankreatik apse pankreatitin geç komplikasyonu olarak 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. Pankreatik nekroz varlığında erken cerrahi müdahale tedavinin en önemli ayağını oluşturur. Geleneksel debridman yapılan hastalarda mortalite % 11-50 olarak görülmektedir.

Son yıllarda, komplikasyonlara müdahalede geleneksel açık yöntem dışında minimal invaziv yöntemler geliştirilmeye başlandı. Minimal invaziv girişimler laparoskopik, endoskopik ve radyolojik girişimlerden oluşmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları laparoskopik retrokolik, retroperitonoskopik ve transgastrik yaklaşımlardır.

Minimal invaziv yöntemlerden biri de VARD'dır. Çalışmalarda VARD farklı yöntemlerle yapılmıştır. Mediastinoskop, nefroskop, endoskop, laparoskop ile görüntüleme yapılabilmektedir. Ama sonuçta kateter yardımı ve görüntüleme yöntemi ile nekrotik alana

ulaşmaktadır. Görüntüleme altında debridman yapılmaktadır. İntraperitoneal yaklaşıma göre avantajı, enfeksiyonun peritoneal yüzeylere yayılma riskinin olmamasıdır.

Sonuç

Nekrotizan pankreatit nedeniyle apsesi olan hastada VARD tekniği ile apse başarılı bir şekilde drene edilerek debridmanı yapılmıştır. Minimal invaziv yöntemlerin giderek yaygınlaştığı günümüzde uygun hasta grubunda VARD tekniğinin başarılı bir şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik Nekroz, Pankreatit, Video Yardımlı Debridman

ABSTRACT

Introduction

Acute pancreatitis is an inflammatory condition most often caused by gallstones and alcohol. Although it mostly restricts itself, complications such as abscess, pseudocyst and necrosis can be seen. It is aimed to make a video presentation on the case of Video Assisted Retroperitoneal Debridman (VARD) used in the treatment of the patient who developed abscess and pancreatic necrosis due to acute pancreatitis.

Case

A 41-year-old male patient with a history of chronic alcohol use has occasional hospitalization with pancreatitis attacks. After the last pancreatitis attack, the patient's white blood cell was elevated and fever, and the control abdominal tomography showed areas compatible with the abscess in the adjacent pancreas, trunk and tail (picture). Percutaneous drainage catheter was placed in this area by interventional radiology. In the abdominal computed tomography taken after the patient's clinical condition did not improve, VARD procedure was applied to the patient after the abscess persisted. With the laparoscopy camera, the incision made to the catheter adjacent to the left lumbar region followed the catheter and reached the abscess site. After debridement under imaging, the patient was taken to the intensive care unit. After VARD, the patient's white blood cell regressed. Vital signs returned to normal.

Discussion

Pancreatic abscess occurs after 2-4 weeks as a late complication of pancreatitis. In the presence of pancreatic necrosis, early surgical intervention is the most important step of treatment. Mortality is seen as 11-50% in patients with traditional debridement. In recent years, minimally invasive methods have been developed to respond to complications.

Minimally invasive procedures consist of laparoscopic, endoscopic and radiological procedures. Some of these methods are laparoscopic retrocolic, retroperitoneoscopic and transgastric approaches.

One of the minimally invasive methods is VARD. In studies, VARD has been done with different methods. Imaging can be done with mediastinoscope, nephroscope, endoscope, laparoscope.

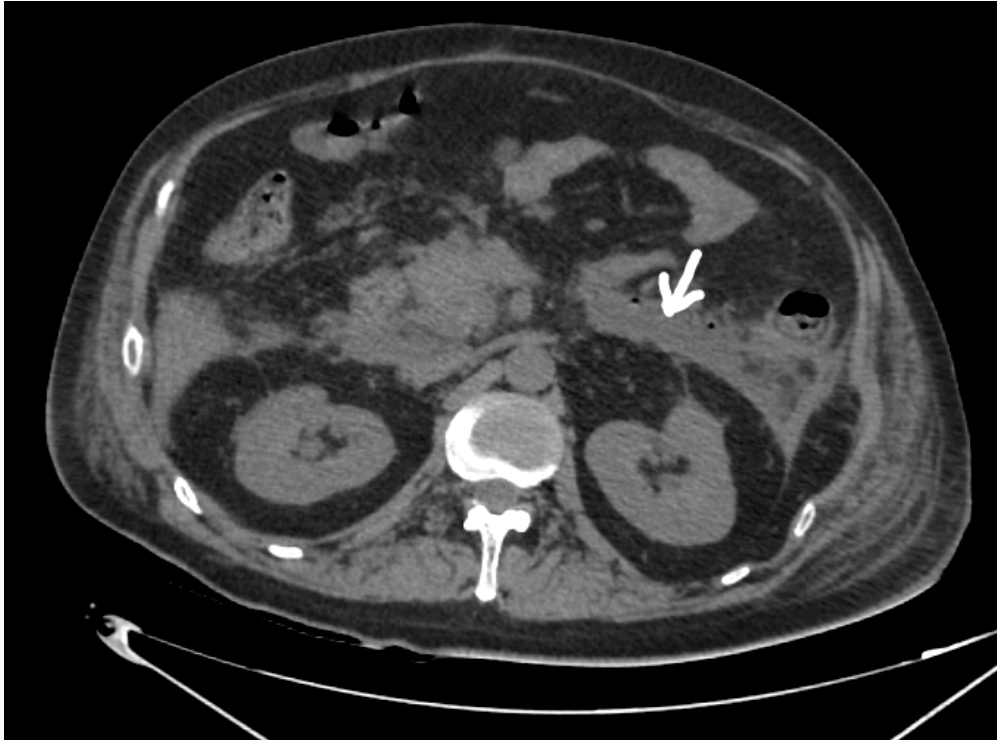
However, as a result, the necrotic region is reached by catheter and imaging method. Its

advantage over the intraperitoneal approach is that there is no risk of infection spreading to peritoneal surfaces.

Conclusion

In the patient with abscess due to necrotizing pancreatitis, the abscess was successfully drained by VARD technique and debrided. Since the use of minimally invasive methods has become widespread nowadays, it is because VARD technique can be applied successfully.

Keywords: Pancreatic Necrosis, Pancreatitis, Video Assisted Debridman



HYALÜRONİK ASİDİN ALVEOLER KEMİK -YENİDEN ŞEKİLLENMESİ (REMODELLİNG) ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF HYALURONIC ACID ON ALVEOLAR BONE REMODELLİNG IN RATS

Dler MOURAD

Doktora Öğrencisi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş hekimliği fakültesi,
Ortodonti Anabilim Dalı

Merve GÖYMEN

Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş hekimliği fakültesi,
Ortodonti Anabilim Dalı

Fatma Deniz UZUNER

Doç.Dr., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş hekimliği fakültesi, Ortodonti
Anabilim Dalı,

Tuna ÖNAL

Doktora Öğrencisi, Manisa celal bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Mehmet İbrahim TUĞLU

Prof.Dr. , Manisa celal bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp fakültesi, Histoloji ve
Embriyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronik asit (YMA-HA) ve düşük moleküler ağırlıklı hyalüronik asit (DMA-HA) lokal enjeksiyonun, mekanik kuvvet uygulanan ve uygulanmayan sıçanlar üzerindeki alveolar kemiğin yeniden şekillenmesini değerlendirmektir. Split mouth yapılan bu çalışmada 84 Wistar Albino ratları altı gruba ayrıldı. GRUP 1 ve GRUP 2 'de 1, 3, 7, 14 ve 21 gün olmak üzere beş zaman noktasına karşılık gelen ve altı hayvandan oluşan beş alt gruba ayrıldı. GRUP 3, 4, 5, ve 6 tek zaman noktasında 21 gün olarak değerlendirildi, GRUP 1, 2, ve 3 her iki taraftaki maksiller birinci molarlar ve kesici dişler arasında nikel titanyum closed coil kullanılarak mekanik kuvvet uygulandı. GRUP 4, 5 ve 6'ya kuvvet uygulanmadı. GRUP 1 ve 4'ün sağ tarafına HMW-HA enjekte edildi. ; GRUP 2 ve 5'in sağ tarafına LMW-HA enjekte edildi. GRUP 1 ve 2'nin sol tarafına ve GRUP 3'ün sağ tarafına normal salin enjekte edildi. GRUP 6 enjeksiyon veya kuvvet olmadan kontrol grup olarak takip edildi. Deney ve kontrol grupları, Masson trikrom boyanmış kesitlerinde kör olarak yapılan

histomorfometrik analizle maksiller 1. molar intraradiküler alanda yeni oluşan osteoblastlar, osteoklastlar ve yeni damar oluşumu açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 Windows sürümü kullanıldı.

Osteoklastlar, osteoblastlar ve yeni damar oluşumu GRUP 1 ve 2'de deneysel tarafta kontrol tarafına göre anlamlı olarak arttı ($p < 0.001$). çalışmanın diğer gruplarında her iki taraf arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her iki HA tipinin enjeksiyonu, yeni damarların ve kemik hücrelerinin oluşumunu artırarak; mekanik kuvvetle uyarılan alveolar kemiğin anabolik ve katabolik döngüsünün hızını artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Hyalüronik Asit, Alveoler Kemik -Yeniden Şekillenmesi, Mekanik Kuvvet

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the effects of local injection of high molecular weight hyaluronic acid (HMW-HA) and low molecular weight hyaluronic acid (LMW-HA) on the alveolar bone remodelling in rats with and with out mechanical force.

84 Wistar Albino rats were randomly allocated into six groups in a split mouth study. GROUP 1 and 2 were divided into five subgroup of six rats according to follow up days 1, 3, 7, 14, and 21 days. GROUP 3, 4, 5, and 6 were assessed only on day 21. In GROUP 1, 2, and 3, mechanical force was applied using nickel titanium closed coil between maxillary first molars and incisors on both sides, while no force was applied to GROUP 4, 5, and 6. HMW-HA was injected into the right side of GROUP 1 and 4; LMW-HA was injected into the right side of GROUP 2 and 5, while normal saline was injected to the left side in GROUP 1, 2 and the right side of GROUP 3. The rats in GROUP 6 were followed up without injection and force application to serve as a control group. The experimental and control groups were compared in term of new osteoblasts, osteoclasts, and capillaries formation in the intraradicular area of maxillary 1st molar by histomorphometric analysis performed blindly on Masson's trichrome stained sections. SPSS 22.0 Windows version was used for statistical analysis. The osteoclasts, osteoblasts and capillaries formation were increased significantly on experimental side in GROUP 1 and 2 in comparison to control side ($p < 0.001$), while no significant difference was observed between both sides in other groups of the study. That means, Injection of both types of HA, may enhance the rate of anabolic and catabolic cycle in the alveolar bone stimulated by mechanical force by increasing number of capillaries and bone cells.

Keywords: Hyaluronic Acid, Alveolar Bone Remodelling, Mechanical Force

KORONER ARTER HASTALARINA VERİLEN EĞİTİMİN HASTALIK YÖNETİMİNE ETKİSİ

THE EFFECT ON DISEASE MANAGEMENT OF EDUCATION GIVEN TO CORONARY ARTERY PATIENTS

Uğur DOĞAN

Öğr.Gör., 7 Aralık Üniversitesi, Sağlık Hiz. M.YO Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Kilis
(Sorumlu Yazar)

Nimet OVAYOLU

Prof.Dr., Sanko Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Gaziantep

ÖZET

Koroner arter hastalığı; gerekli korunma önlemleri alınmadığında yaşamı tehdit eden kronik bir hastalıktır. Bu nedenle önerilen tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum hastalığın seyrinin kötüleşmemesi açısından önemlidir. Bu doğrultuda bu çalışmanın amacı koroner arter hastalarına hemşireler tarafından verilen eğitimin hastalık yönetimine etkisinin belirlenmesidir.

Çalışma Eylül 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki bir Devlet Hastanesinin Kardiyoloji kliniğinde yatarak tedavi gören ve koroner arter hastalığı tanısı konan hastalarla yürütüldü. Çalışmaya alınacak olan hasta sayısı güç analizi ile belirlendi ve örnekleme 58 hasta (müdahale grubu=30, kontrol grubu=28) alındı. Veriler soru formu ve uyum ölçeği ile toplandı. Uyum ölçeğinden alınan puanın artması uyum düzeyinin arttığını göstermektedir. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalara soru formu ve uyum ölçeği uygulandı. Müdahale grubundaki hastalara 0. 2. 4. 8. ve 12. haftalarda eğitim verildikten sonra, tüm hastalara uyum ölçeği tekrar uygulandı. Çalışmanın sonunda kontrol grubuna da eğitim kitapçığı verildi. Verilerin analizinde frekans, mann-whitney U test, independent t-test, paired sample test, wilcoxon test ve ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

Hastaların %60,3'ü erkek, %87,9'u evli, %94,8'i okur-yazar/ilkokul/ortaokul mezunu, %63,8'i giderinden daha az bir gelire sahip olduğu ve hiçbirinin daha önce koroner arter hastalığı hakkında eğitim almadığı belirlendi. Hastaların eğitim öncesi uyum ölçeği puanının müdahale grubunda $22,53\pm 5,48$, kontrol grubunda ise $22,25\pm 7,02$ iken, ($p>0,05$), eğitim sonrası müdahale grubunda $32,33\pm 4,82$, kontrol grubunda ise $24,04\pm 5,98$ olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Koroner arter hastalarına verilen planlı eğitimin hastalığa uyumu arttırdığı görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda, koroner arter hastalarına planlı ve tekrarlı eğitim verilmesi önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Eğitim, Hastalık Yönetimi, Hemşirelik, Koroner Arter Hastalığı.

ABSTRACT

Coronary artery disease is a life-threatening chronic disease when necessary preventive measures are not taken. Therefore, compliance with the recommended treatment and lifestyle changes is important in order not to worsen the course of the disease. Accordingly, the purpose of this study is to determine the effect of education provided by nurses to patients with coronary artery disease on disease management.

The study was carried out between September 2018 and March 2020, with patient diagnosed coronary artery disease and inpatient in the cardiology clinic of the State Hospital Southeastern Anatolia Region. The number of patients to be included in the study was determined by power analysis and 58 patients (intervention group = 30, control group = 28) were included in the sample. The data were collected by questionnaire and compliance scale. The increase in the score obtained from the compliance scale indicates that the compliance level increased. At the beginning of the study, questionnaire and compliance scale were applied to all patients. After education was given to patients in the intervention group at 0, 2, 4, 8 and 12 weeks, compliance scale was re-administered to all patients. At the end of the study, education booklet was given to the control group. Frequency, mann-whitney U, independent t, paired sample, wilcoxon and chi-square tests were used to analyze the data. Statistical significance level was determined as $p < 0.05$.

It was determined that 60.3% of the patients were male, 87.9% were married, 94.8% were literate / primary school / middle school graduates and 63.8% had less income than their expenses and none of them were previously trained on coronary artery disease. The pre-education compliance scale score of the patients was 22.53 ± 5.48 in the intervention group and 22.25 ± 7.02 in the control group ($p > 0.05$); after the education, it was found to 32.33 ± 4.82 in the intervention group and 24.04 ± 5.98 in the control group ($p < 0.001$).

It was observed that planned training given to patients with coronary artery increased compliance to the disease. In line with these results, planned and repetitive education may be recommended for coronary artery patients.

Key Words: Education, Disease Management, Nursing, Coronary Artery Disease.

SIÇANLARDA SUBKRONİK MK-801 UYGULAMASININ KORKU KOŞULLAMA UZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SUBCHRONIC MK-801 ADMINISTRATION ON FEAR CONDITIONING IN RATS

Gökhan ÜNAL

Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET

MK-801 gibi glutamaterjik NMDA reseptör antagonistlerinin kemirgenlerde şizofreniyi modellemek için yaygın olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Bilişsel bozukluklar şizofreninin temel semptomlarından birisidir. Korku koşullama testi koşullanmış bir uyarı (ortam veya ipucu olarak bir ses) ile elektrik şoku gibi koşullanmamış bir uyarının eşleştirilmesi esasına dayanan Pavlovyan öğrenmenin incelenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Sıçanlarda elektrik şoku yokluğunda tanıdık ortam veya ipucuna karşı donma davranışlarının sıklık veya süreleri korku hafızası veya anksiyete karşı davranışsal bir cevap olduğu kabul edilir. Bu çalışmada, 20 adet Wistar Hannover sıçan kontrol ve MK-801 olarak gruplandırılmıştır (her grupta n=10). Sıçanlarda şizofreni modeli oluşturmak için yedi gün günde iki kez MK-801 (0,2 mg/kg, intraperitoneal) uygulaması protokolü kullanılmıştır. MK-801'in akut psikotik etkisinin engellenmesi için son enjeksiyondan 14 gün sonra korku koşullama testi gerçekleştirilmiştir. Bu test koşullama, ortamsal ve ipucu bazlı öğrenme olmak üzere üç ardışık aşamadan oluşmaktadır. Birinci gün sıçanlar 450 saniyelik test protokolünün 120, 240 ve 360. saniyelerinde 2 saniye boyunca orta şiddette (0,5 mA) elektrik şokuna maruz bırakılmıştır. İkinci ve üçüncü günlerde sıçanların sırası ile aynı ortam ve ipucu olmayan ve aynı ses farklı ortam olan düzenekte 450 saniye boyunca serbest dolaşmalarına izin verilmiştir. Bu günlerde herhangi bir elektrik şoku kullanılmamıştır ve donma davranışlarının süreleri ölçülmüştür. MK-801 uygulaması ipucuna dayalı testte donma süresini artırırken ortamsal öğrenmede donma sürelerini değiştirmemiştir. Çalışmamız ortamsal ve ipucu bazlı koşullanmaların MK-801 ile şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda birbirinden farklı modüle edildiklerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: MK-801, Korku Koşullama, Şizofreni

ABSTRACT

It has been known that glutamatergic NMDA receptor antagonists such as MK-801 are widely used for modeling schizophrenia in rodents. Cognitive deficits are one of the core symptoms of schizophrenia. Fear conditioning test is used to investigate the Pavlovian learning based on matching a conditioned stimulus (context or a tone as a cue) with an unconditioned stimulus such as a mild electric shock in rodents. The frequencies and time of freezing behavior of rats against the familiar context or a cue in lack of electric shock are considered a behavioral response to fear memory or anxiety in this test. In our study, we used twenty male Wistar Hannover rats grouped as control and MK-801 (n=10 each group). The seven days bi-daily MK-801 (0.2 mg/kg, intraperitoneally) injection protocol was used to set the schizophrenia model in rats. Fear conditioning test was performed 14 days (washout period) after the last MK-801 injection to avoid acute psychotic effects of it. The test consisted of three consecutive days as conditioning, contextual learning, cued learning. On the first day, the rats

exposed to a mild electrical shock (0.5 mA) for 2 sec on the 120th, 240th, and 360th seconds of a total 450-seconds protocol and a tone just before the shocks. In the second day and third days, they were allowed to move freely for 450 seconds in the same context and no tone, and changed context and the same tone, respectively. No electrical stimulus was given to the animal in these days. The freezing behaviors were measured in these days. MK-801 administration did not alter the freezing behavior in the contextual test while increasing it in the cued conditioning test. Our study suggested that contextual or cued conditioning might separately be modulated in MK-801 model of schizophrenia in rats.

Keywords: MK-801, Fear Conditioning, Schizophrenia

ANATOMICAL OVERVIEW OF THE CLINICAL IMPORTANCE OF THE TRAVEL NERVE: VAGUS NERVE

Mehtap ERDOĞAN

Research Assistant, Kocaeli University School of Medicine Department of Anatomy

Tuncay ÇOLAK

Prof Dr, Kocaeli University School of Medicine Department of Anatomy

ABSTRACT:

N.vagus, an important antagonist nerve of the sympathetic system and the strongest parasympathetic nerve of the autonomic system ; it is the most widely distributed among the cranial nerves. The nervus vagus which is leaving truncus encephali from sulcus retroolivaris, It leaves the cranium through the foramen jugulare with n.glossopharyngeus and n.accessorius. The mixed nerve n. vagus has two peripheral ganglia: ganglion jugulare and ganglion nodosum. The n. vagus, which has two motor nuclei, nucleus dorsalis nervi vagi and nucleus ambiguus, is the only cranial nerve with thoracic and abdominal distribution.

The importance of the parasympathetic activity of nervus vagus has increased considerably in recent years with the increasing incidence of ischemic heart disease in the world. In this regard, the role of n.vagus in ischemic heart diseases cannot be excluded. Nervus vagus lies in the form of wide fibers that extend around all internal organs in the human body. In case of any inflammation, when the nervus receives a stimulus through the vagus fibers, it carries this stimulation to the brain and enables the emergence of neurotransmitters that regulate the immune response.

Many recent studies have shown that the vagus nerve provides bidirectional communication between many systems in the brain-intestine axis. It can trigger various psychiatric conditions such as depression and schizophrenia, occurring in the brain-intestinal axis. Any communication can alter cerebral function.

In our study, a detailed review was made about the course of the tenth cranial nerve, the nervous vagus, its importance, its branches and the clinical reflections of the important branches it gave.

Key Words: Nervus vagus, cranial nerve, sympathetic, parasympathetic.

GEZGİN SİNİRİN KLİNİK ÖNEMİNE ANATOMİK BİR BAKIŞ: NERVUS VAGUS:

Sempatik sistemin önemli bir antagonist siniri ve otonom sisteminin en güçlü parasempatik siniri olan n.vagus; kafa çiftleri arasında en geniş dağılıma sahip olanıdır. Truncus encephali'yi sulcus retroolivaris'ten, terk eden nervus vagus kranyum'u foramen jugulare'den n.glossopharyngeus ve n.accessorius ile beraber terkeder. Mikst bir sinir olan n. vagus'un ganglion jugulare ve ganglion nodosum olmak üzere iki periferik ganglionu bulunmaktadır. Nuc. dorsalis nervi vagi ve nuc. ambiguus olmak üzere iki motor çekirdeğe sahip olan n.vagus torakal ve abdominal dağılıma sahip tek kranial sinir'dir.

Nervus vagus'un parasempatik aktivitesinin önemi son yıllarda iskemik kalp hastalığının dünya üzerindeki insidansının artması ile oldukça artmıştır. Bu bakımdan iskemik kalp hastalıklarında n.vagus'un vazifesi gözardı edilemez.

Nervus vagus insan vücudundaki tüm iç organların etrafında uzanan geniş lifler şeklinde uzanmaktadır. Herhangi bir iltihaplanma durumunda nervus vagus lifler aracılığı ile bir uyarı aldığında bu uyarıyı beyne taşır ve oluşan bağışıklık cevabını düzenleyen nörotransmitterlerin ortaya çıkmasını sağlar.

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki vagus siniri beyin-barsak eksenindeki birçok sistem arasında çift yönlü iletişim sağlamaktadır. Beyin-barsak ekseninde ortaya çıkan ve depresyon ve şizofreni gibi çeşitli psikiyatrik durumları tetikleyebilmektedir. Herhangi bir iletişim cerebral işlevi değiştirebilir.

Çalışmamızda onuncu kranial sinir olan nervus vagusun seyri, önemi, dalları ve verdiği önemli dalların klinik yansımaları hakkında detaylı bir gözden geçirme yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nervus vagus, kranial sinir, sempatik, parasempatik.

GİRİŞ:

Onuncu kranial sinir olan vagus siniri kranial sinirler arasında en uzun ve en geniş dağılıma sahip olan sinirdir. İki motor çekirdeği ve iki periferik ganglionu olan nervus vagus SVE, GVE, GVA, SVA ve GSA olmak üzere beş fonksiyonel bölüme sahiptir. Vagus otonom sinir sisteminin en güçlü parasempatik siniridir[1].

Otonom sinir sistemi; sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlarının hücre gövdeleri omuriliğin farklı bölüm

ve segmentlerinde bulunmaktadır. Sempatik sinir sisteminde preganglionik nöronların hücre gövdeleri medulla spinalis'in bütün torakal segmentlerinde ve birinci veya ilk iki ve üç lumbal segmentlerindeki cornu lateralis'inde yer alırken; parasempatik sinir sisteminde preganglionik nöronların hücre gövdeleri truncus encephali'de yer alan bazı kranial sinir nucleus'larında ve medulla spinalis'in sakral segmentlerinin gri cevherinde yer alır[2]. N. vagus, otonom sinir sisteminin en güçlü parasempatik siniridir. Aynı zamanda otonom sinir sisteminin sempatik sisteminin de en önemli antagonist siniridir [1]. Vücutta bulunan tüm parasempatik liflerin dörtte üçü n.vagus içinde seyrederek torakal ve karın bölümlerinde dağılım göstermektedir. N.vagus; kalbe, karaciğer'e, barsakların proksimal bölümüne, mide'ye, oesophagus'a, ince barsakların tümüne ve uterus'un üst bölümüne parasempatik lifler gönderir [3].

Nervus vagus anatomisi ve seyri:

Vagus siniri; diğer on bir kranial sinirden farklı olarak torakal ve abdominal dağılıma sahip tek kranial sinirdir [2]. Kranial sinirler içinde en uzun olan sinir olan vagus siniri; en geniş innervasyon alanına sahiptir. Vagus sinirinin çekirdekleri medulla oblongata'da bulunur. Truncus encephali'yi sulcus retroolivaris'ten terkeden vagus siniri, basis cranii'yi ise n.glossopharyngeus ve n. accessorius ile birlikte foramen jugulare'den terkeder (şekil 1).

Miks bir kafa çifti olan vagus siniri; üç çekirdek iki ganglion ve yedinci ve dokuzuncu kafa çiftlerinin ilgili olduğu aynı çekirdeklerle bağlantılıdır.

Nucleus ambiguus'un orta kısmı motor çekirdeğini oluşturmaktadır. SVE karakterli olan nuc.ambiguus'tan orjin alan lifler constrictor pharynx kaslarına giderek motor innervasyon sağlamaktadır. Ayrıca m. tensor veli palatini hariç yumuşak damak kaslarını ve m.stylopharyngeus hariç yutak kaslarını ve tüm gırtlak kaslarını innerve eder.

Parasempatik çekirdeği bulbus'ta olan vagus siniri truncus encephali'de en büyük parasempatik çekirdeğe sahip kafa çiftidir. Nucleus dorsalis (posterior) nervi vagi isimli parasempatik çekirdeği; GVE karakterli bir çekirdektir ve flexura coli sinistra'ya kadar bütün sindirim sistemi organları (oesophagus, mide, ince barsaklar, kalın barsaklar, safra yolları) ile dolaşım ve solunum sistemi organlarına (trakea, bronşlar) parasempatik impuls taşır. Vagus sinirinin gang. Inferius'undaki santral uzantıları nuc. tractus solitarii'deki ikinci nöronlarla sinaps yapar. [1, 4]

.Vagus siniri'nin önemli dalları;

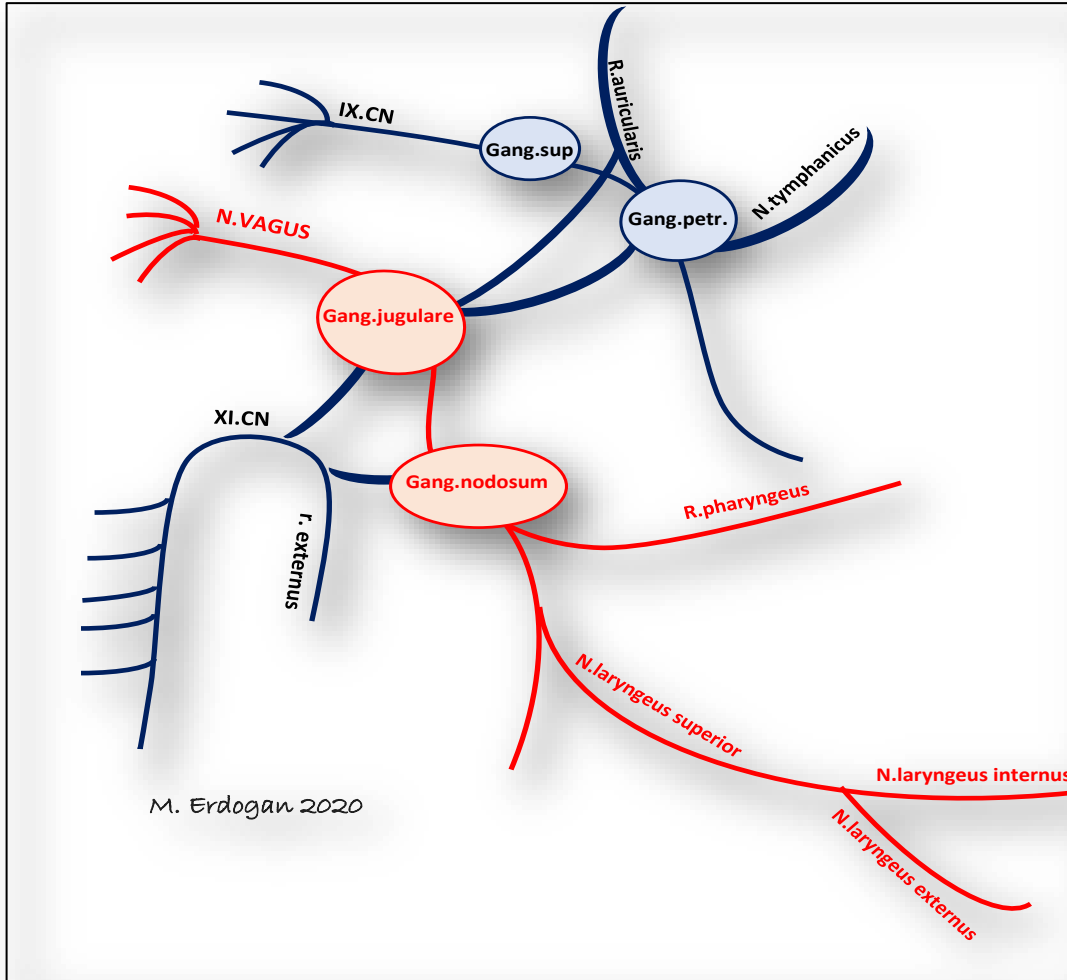
Boyun bölümünde seyri ve verdiği önemli dallar;(şekil 1)

Vagus siniri boyunca önemli dallar vermektedir. Sağ ve sol n.vagus boyun bölümü seyrinde bazı farklılıklar ihtiva etmektedir. Bu farklılıklar klinik açıdan oldukça önemlidir.

Gang. Superius'tan çıkan "r.meningeus" dalı fossa cranii posterior'daki dura mater'i duyulandırmak üzere tekrar for.jugulare'den kafa içine girer.

Arnold ya da Alderman siniri olarak da bilinen "r. auricularis"; gang superius'tan çıkarak membrana tympanica'nın dış yüzü ile dış kulak yolu, concha auricula ve membrana tympanica'nın duyusuna katılır (GSA)

Pharynx'in esas motor siniri olan "r.pharyngeus" (SVE), gang. inferius'un üst kısmında n.vagus'tan ayrılmaktadır. Bu dal asıl olarak on birinci kafa çiftinin cranial bölümüne ait



liflerden oluşmaktadır. Plexus pharyngeus' katılmaktadır. Bu plexus m.stylopharyngeus ve m.tensor veli palatini hariç tüm yumuşak damak kaslarını ve yutak kaslarını uyarmaktadır.

Şekil 1: N.vagus'un boyundaki seyri. (Çizim: Mehtap ERDOĞAN)

Rr. pharyngeales veya n.laryngeus superior'dan çıkan bir dal "r. glomus caroticum" adını alır. Glomus caroticum'a giden küçük bir daldır.

Gang. inferius'tan çıkan ve cartilago thyroidea cornu majus seviyesinde "r.internus" ve r."r.externus" dallarına ayrılan "n.laryngeus superior" vagus siniri'nin boyunda verdiği bir diğer önemli dal'dır. A.laryngea superior ile birlikte membrana thyroidea'yı delerek larynx'e girer, recessus priformisteki plica kabartısını oluşturan "r.internus" un duyuşal lifleri plica vokalis bölgesindeki mukozaya dağılır. "Ramus externus" ise m.cricothyroideus ve m. constrictor pharyngeus inferior'u innerve eder.

Plexus cardiacus'a katılan "rami cardiaci cervicales superiores ve inferiores" te vagus sinirinin boyunda verdiği dallardandır.

"N.laryngeus recurrens" sağda ve solda farklı seyir göstermektedir. Boyun kökünde n. Vagus'tan ayrıldıktan sonra n.laryngeus dexter a.subclavia altından, n.laryngeus sinister ise arcus aortae arkasından dolanarak, oesophagus ve trachea arasındaki olukta yükselir.N.laryngeus recurrens, m.cricothyroideus hariç tüm larynx kaslarını innerve eder[1, 2, 4,5] .

Göğüs bölümünde seyri ve verdiği önemli dallar;

N.vagus dexter ve sinister'in toraks boşluğuna giriş ve seyrinde farklılıklar vardır. N.vagus dexter, a.subclavia'nın önünden, n.vagus sinister ise a.subclavia sinistra ile a.carotis communis arasından ve v.brachiocephalica sinistra'nın arkasından toraksa girer. N.vagus dexter truncus vagalis posterior; n. vagus sinister ise truncus vagalis anterior oluşumuna katılır.Göğüs bölümünde plexus cardiacus'lara katılan "r. cardiaci thoracici"; plexus pulmonis'e katılan "rami bronchiales" ler ile plexus oesophageus'a katılan "r. oesophagei" önemli dallardır. Ayrıca bu bölümde vagus sinirinden arcus aortae'nin konkav bölümü hizasında n.laryngeus recurrens sinister ayrılır [6].

Abdomen bölümünde seyri ve verdiği önemli dallar;

Oesophagus ile birlikte abdomen boşluğuna truncus vagalis anterior ve posterior olarak giren vagus siniri bu bölümde; "rr.gastrici anteriores-posteriores", "rr.coeliaci", "rr.renales", "rr.hepatici" dallarını verir. Bu dallar GVE lifler içerir ve bu bölümde colon descendens, colon sigmoideum, rectum ve anus dışındaki tüm organlara parasempatik innervasyon sağlarlar [7].

Nervus vagus önemi üzerine çalışmalar;

Huffman ve ark.'larının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada; vücut savunma sistemi düzenlenmesi ve iltihapların iyileştirilmesinde vagus sinirinin etkisini araştırmışlardır. Ratlar üzerinde n.vagus uyarılması ile lipopolisakkarit endotoksomisi sonrası gelişen nöronal bozuklukların iyileştirilmesini değerlendirdiler. Bu çalışma ile cervical n.vagus perkütan stimülasyonu ile lipopolisakkarit endotoksemisi sebepli cerebral iltihaplanmanın azaldığını ve bilişsel tepkilerin iyi seviyede düzeldiğini tespit etmişlerdir [8].

2017'de yapılan bir çalışma ile anestezi altındaki sıçanlara uygulanan n.vagus stimülasyonu (VNS)'nun hipokampal formasyon teta tip II ritmi oluşturduğu gösterilmiştir [9].

Ren ve ark.'nın septik sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada vagus siniri vagotomisi ile ratlarda sepsise duyarlılığını arttırırken, n.vagus'un elektriksel stimülasyonunun ise çoklu organ bozukluğunun ve T lenfositlerinin immünoşüpresyonunu iyileştirebildiğini göstermişlerdir [10].

Barsak mikrobiyotası günümüzde ikinci beyin olarak adlandırılmaktadır. Barsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki iletişim, barsak-beyin eksenini olarak adlandırılmaktadır [11]. Beyin ile barsak arasındaki metabolitlerin etkileşime girmesi ve nörotransmitterlerin sentezi bağışıklık sisteminin aktive olmasının yanı sıra n. vagus aktivasyonu ile sağlanmaktadır. Barsak mikrobiyotasının bozulması farklı duygudurum süreçlerinden pek çok nöropsikiyatrik bozukluklara kadar rol oynamaktadır. Bu rahatsızlıklar arasında alzheimer ve parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozukluklar mevcuttur. 2018 yılında yapılan bir çalışmada mikrobiyomun cerebral gelişim, beyin sağlığı, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları doğrudan etkilediğini göstermişlerdir [12].

Ffedtke ve ark.'ları Parkinson'lu hastalarda bu hastalığın gastrointestinal kanalda başlayabileceğini n.vagus yoluyla sinir sistemine ulaşabileceğini düşünerek alfa-synuclein ile zenginleştirilmiş Lewy cisimlerinin sebep olduğu sitolojik hasarı yansıtmadığını, Parkinson hastalığı olan hastaların vagal sinirindeki yapısal bozuklukları tespit edebileceğini göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bununla birlikte, çalışmada bağışıklık aracılı nöropatilerden bilindiği gibi belirgin bir sinir büyümesi olmadığını göstermiştir [13].

Taguchi ve ark.'nın yaptığı bir çalışma ile Parkinson hastalığı seyri sırasında etkilenen bölgelerde alfa-synuclein'in vagus sinirinin motor çekirdeği, substantia nigra ve bulbus olfactorius gibi bölümlerde ekspresyona edildiğini belirtmişlerdir [14].

Parkinson hastalığı riskini araştıran Svensson ve ark.'ları, superselektif vagotomiye oranla truncal vagotomi uygulanan hastalarda Parkinson hastalığı riskinin daha az görüldüğünü belirtmişlerdir [15].

Klinikte miyokard hasarının en belirgin ve sık sebebi akut miyokard infarktüsü'dür. Intachai ve ark., kardiak vagal parasempatik fonksiyonda ortaya çıkan herhangi bir bozulmanın miyokard infarktüsü dahil pek çok kardiak disfonksiyona sebep olduğu ve asetilkolin'in kardiak iskemik şartlandırmanın kardioprotektif etkilerini arttırdığını göstermişlerdir[16].

Kaelberber ve ark.'ları besin duyu transdüksiyonu için bağırsak beyin sinir devresi oluşturmak üzere çalışmaya başlamışlardır. Rat midelerine yeşil fluoressan etiketi ile kuduz virüsü gönderdiler. Kuduz virüsünün truncus encephali'ye inmeden önce vagus sinirini etiketlediğini ve doğrudan bir devre olduğunu göstermişlerdir, ayrıca beynin sadece pasif hormon salınımıyla barsak uyarılarını algıladığını düşünmekteydiler. Oluşturdukları nöroepitelyal devrede bir fare modeli kullanarak, Nöropod olarak adlandırdıkları hücreleri (enteroendokrin hücreler) bir nörotransmitter glutamat olarak kullanarak her bir milisaniyede vagal nöronlarla sinaps yaparak bağırsak lümen sinyallerini, ilettiklerini açıklamışlardır. Oluşturdukları bu nöroepitelyal devre, bağırsak lümenini truncus encephali'ye bağlar ve zaman içinde sinapsın çözünürlüğü ile barsak uyarılarının algılanması için bir kanal oluşturduklarını göstermişlerdir[17].

Vagus siniri ile ilgili bir diğer önemli çalışma Han ve ark tarafından yapılmıştır. Bu çalışma ile n.vagus dexter'in duyu hücrelerinde nöronal bir ödül nöron popülasyonu mevcuttur. Özellikle barsak üst segmentlerinin uyarılmasının beyindeki ödül nöronlarını şiddetli bir şekilde uyarılmasını sağlamışlardır[18].

SONUÇ:

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki vagus siniri beyin-barsak eksenindeki birçok sistem arasında çift yönlü iletişim sağlamaktadır. Beyin-barsak ekseninde ortaya çıkan ve depresyon ve şizofreni gibi çeşitli psikiyatrik durumları tetikleyebilmektedir. Herhangi bir iletişim cerebral işlevi değiştirebilir.

Bağırsak mikrobiyatası- beyin eksenini ve vagus sinirini besinlerin uyarma şeklinin gelecekte daha iyi anlaşılması için farklı çalışmalar yararlı olacaktır.N.vagus'a ait impulsların nasıl oluştuğu ve iletiminin anlaşılması gıda kökenli ve/veya mikrobiyata tedavilerinde etkili olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Yıldırım M. Sistemik Anatomi, 2. Baskı, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, (2016).s.801-804.
2. Erzurumlu R., Sengul G., Ulupınar E.Nöroanatomi. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, (2019).s.293,300.
3. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri editörü: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. 12. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; (2013). s. 729-734.
4. Ozan H. Ozan anatomi, 3. Baskı, Klinisyen tıp kitabevleri, Ankara.(2014).s.591-592.
5. Arıncı K., Elhan A. Anatomi 2. cilt, 6. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, (2017).s.149-153.
6. Yıldırım M. Temel Nöroanatomi, 3. Baskı, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, (2016).s.218-220.
7. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, 18. Baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara, (2017).s.164-167.
8. Huffman WJ, Subramaniyan S, Rodriguiz RM, Wetsel WC, Grill WM, Terrando N. Modulation of neuroinflammation and memory dysfunction using percutaneous vagus nerve stimulation in mice. Brain Stimul. 2019;12(1):19–29.
9. Broncel A, Bocian R, Kłos-Wojtczak P, Konopacki J. Vagus nerve stimulation produces a hippocampal formation theta rhythm in anesthetized rats. Brain Res 2017; 1675:41–50.
10. Ren C, Li XH, Wu Y, Dong N, Yao YM. Influence of Vagus Nerve on Multiple Organ Function and Immune Reaction of T Lymphocytes in Septic Rats. Zhonghua Shao Shang Za Zhi.2018 Nov 20;34(11):815-820.
11. Eren Tülek N. Mikrobiyota-Barsak-Beyin Eksenini. Karakuş R, editör. Mikrobiyota İmmünolojisi. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.89-94.
12. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of the Microbiome in Psychiatry. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2018 Aug 7. doi:10.1093/ijnp/pyy067.
13. Fedtke N, Witte OW, Prell T, Ultrasonography of the Vagus Nerve in Parkinson's Disease. Front neurol. 2018 Jul 2;9:525.

14. Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M. Expression of α -Synuclein Is Regulated in a Neuronal Cell Type-Dependent Manner. *Anat Sci Int*. 2018 Oct 25. doi: 10.1007/s12565-018-0464-8.
15. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2015 Oct;78(4):522-9.
16. Imtachai K, Chattipakorn S, Chattipakorn N, Shinlapawittayatorn K. Revisiting the Cardioprotective Effects Of Acetylcholine Receptor Activation against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 21;19(9).
17. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, Bohórquez DV. A Gut-Brain Neural Circuit for Nutrient Sensory Transduction. *Science*. 2018 Sep 21;361(6408).
18. Han W, Tellez LA, Perkins MH, Perez IO, Qu T, Ferreira J, Ferreira TL, Quinn D, Liu ZW, Gao XB, Kaelberer MM, Bohórquez DV, Shammah-Lagnado SJ, de Lartigue G, de Araujo IE. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 175: 887-888. PMID 30340046 DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.018.

GEBELİKTE MISSED ABORTUS GELİŞEN BİREYLERDE WATSON'UN İNSAN BAKIM MODELİNİN UYGULANMASI: OLGU SUNUMU

APPLICATION OF WATSON'S HUMAN CARE MODEL IN INDIVIDUALS WITH MISSED ABORTUS DURING PREGNANCY: A CASE REPORT

Hatice TETİK METİN

Öğretim Görevlisi, Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO,
(sorumlu yazar)

Feride ENGİN YİĞİT

Dr. Öğretim Üyesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik

ÖZET

Abortus; erken gebelik haftalarında meydana gelen çoğunlukla gebeliğin 20. haftasından önce fetus ve eklerinin uterus kavitesinin dışına atılması şeklinde gelişir. Missed abortus (kaçırılmış düşük) ise embriyonun canlılığını kaybetmiş olmasına rağmen bir kanama ya da düşükle sonuçlanmaması anlamına gelir. USG'de embriyo ya da fetusun varlığı tesbit edilmesine rağmen kalp atışı alınamaz. Bu durumda gebelik belirtileri gerilemeye başlar ve bir süre sonra düşük oluşur. Kendiliğinden düşük olmazsa küretaj yapılır. Abortusların altında yatan nedenleri arasında; embriyonun kromozal anamolisi, çoğul gebelikler, teratojenik ya da mutajenik etkiler, genetik faktörler, üreme sistemindeki yapısal anomaliler, maternal'de (anne) görülen akut durumlar, annede görülen kronik hastalıklar veya annenin zararlı alışkanlıkları (sigara, alkol, uyuşturucu vb.) olabilir. Missed abortuslarda gecikmiş olgularda koagülasyon bozuklukları, çok nadir olarak DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon) gelişebilir. Missed abortuslarda bu tür durumların gelişmesi hastanede yatış süresinin uzamasına, mortalite, morbidite ve maliyetin artmasına neden olacağından önemli bir sağlık sorunudur. Jean Watson'un insan bakım modeli deneysel, estetik, etik ve kişisel bilme yollarını kabul ederek, insanın özgünlüğü ve yaşam deneyimlerinin önemi üzerinde durmaktadır.

Bu makalede insan bakım modeli uygulanarak missed abortus tanısı alan olgunun tedavi ve bakımı incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Missed Abortus, Watson İnsan Bakım Modeli,

ABSTRACT

Abortion; It develops in the form of excretion of the fetus and its attachments out of the uterine cavity before 20th week of pregnancy, which mostly occurs in early pregnancy weeks. Missed abortion (missed abortion), on the other hand, means that the embryo has lost its vitality and

does not result in a bleeding or miscarriage. Although the presence of the embryo or fetus is detected in USG, heartbeat cannot be obtained. In this case, the symptoms of pregnancy begin to regress and after a while, a miscarriage occurs. If not spontaneously low, curettage is performed. Among the underlying causes of abortions are; Chromosomal anomaly of the embryo, multiple pregnancies, teratogenic or mutagenic effects, genetic factors, structural anomalies in the reproductive system, acute conditions in the maternal (mother), chronic diseases in the mother or harmful habits of the mother (smoking, alcohol, drugs, etc.). Coagulation disorders may occur in delayed cases of missed abortions, and very rarely DIC (Disseminated intravascular coagulation) may develop. The development of such conditions in missed abortions is an important health problem as it will lead to prolonged hospital stay, increase in mortality, morbidity and cost. Jean Watson's human care model recognizes experiential, aesthetic, ethical and personal ways of knowing, and emphasizes the originality of human and the importance of life experiences.

In this article, the treatment and care of the patient diagnosed with missed abortus by applying a human care model is examined.

Keywords: Missed Abortus, Watson Human Care Mode

GİRİŞ

Yapılan çalışmalar fetal kayıpların büyük bir kısmını gebeliğin ilk yarısında meydana gelen spontan abortusların oluşturduğunu göstermektedir. Bu abortus vakalarının içinde missed abortus (kaçırılmış düşük) olguları önemli bir yer tutmaktadır. “Missed abortus” gebeliğin 20. haftasından önce fetusun ölmüş olmasına rağmen bu durumu izleyen haftalar veya aylar sürecince gebelik kesesini terk etmemesi anlamına gelmektedir (Baltacı, Şaylı, Baltacı A, Haberal ve İmirzalioglu, 1996., Dybanı ve Baranov, 1987., Benirschke, 1989). Gebeliklerde spontan abartus insidansına bakıldığında %15-%40 civarındadır (Deniz, Baykuş ve Çelik Kavak, 2016). Son yayımlanan 2018 TNSA verilerinde spontan düşük oranı %22 olarak belirtilmiştir (TNSA, 2018). Missed abortuslarla çoğunlukla 7-12. gebelik haftalarında karşılaşmaktadır (Baltacı, Şaylı, Baltacı A, Haberal ve İmirzalioglu, 1996., Benirschke, 1989).

Hemşirelikte kuram ve modeller “*Hemşirelik bilgisi ve uygulamalarının sistematize edilmesini sağlamakla birlikte ayrıca profesyonel bir iletişim ağının sağlanmasını kolaylaştırmakta ve ortak bir paradigma geliştirilmesini sağlayarak mesleği bilimsel alanda güçlendirmektedir*” (Erbay, Yıldırım, Fadiloğlu, Şenuzun ve Aykar, 2018). Watson’un insan bakım modeli deneyselliği, estetiği, etiği ve kişisel bilme yollarını kabul eden, insanın özgünlüğünün ve yaşam deneyimlerinin önemli olduğunu vurgulayan bir modeldir (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 2005a). Watson hemşirelik bakımında, bu vurgulamış olduğu değerlerin bakım davranışlarında kullanılmasıyla ve hastalar tarafından bu davranışların algılanmasıyla daha etkili olabileceğini belirtmiştir (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 2008). Modelde belirtilen bakım davranışları, hastaları dikkatli dinlemeyi, onlarla göz teması kurmayı, onları rahatlatma, onların sorumluluğunu alma, dürüst olmayı, dokunmayı, duyarlı davranmayı, saygılı olmayı, sözel olarak güvence sunmayı, hem fiziksel hemde zihinsel olarak hazır olmayı, duygusal olarak açık ve net olmayı ve her daim ulaşılabilir olmayı, onlara adı ile seslenmeyi,

bakım verici olarak birey/hasta merkezli olmalı, bilgi vermeli, kültürel farklılıkları dikkate alarak bakım vermeli şeklinde belirlenmiştir (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 2008, Finfgeld-Connett, 2008).

Model, “kişiler arası bakım ilişkisi, bakım durumu ve bakım anı ve iyileştirme süreçleri” olmak üzere üç temel kavram üzerinde yapılandırılmıştır (watsoncaringscience.org, 2019).

KİŞİLERARASI BAKIM İLİŞKİSİ

Watson’a göre, bireylerin akıl-beden-ruh uyumu bakım anında yüksek düzeyde bir enerji oluşmaktadır. Bakım alan ve veren arasında oluşan bu enerji hemşire ve bireyin benliğinde kişilerarası bakım ilişkisini sağlayan bir bağ oluşturmaktadır. Kişilerarası bakım ilişkisi kavramı, hemşire ve birey arasındaki bilimsel, profesyonel, etik, estetik, yaratıcı ve kişiselleştirilmiş alma-verme davranışları ve tepkileridir (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Fawcett, 2005).

Bakım ancak, hemşirenin bireyin yaşam alanına veya varoluşsal alanına girdiğinde başlayabilir; böylece hemşire bireyin varoluş (ruh) durumunu saptar, bunu hisseder ve tepki gösterir. Bu tepki öylesine kişiye özeldir ki, diğerinin uzun zamandır açığa vurmayı ertelediği duygu ve düşüncelerini açığa vurur. Böylesi bir bakımda hemşire ve birey arasında iç/öznel bir akış vardır (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012).

BAKIM DURUMU VE BAKIM ANI

Bakım durumu, insandan-insana yani hemşire ve bireyin yaşam deneyimleriyle ve varoluşsal alanlarıyla bütünleşmesiyle oluşmaktadır. Bu bütünleşme birey /hasta ve hemşirenin birbirini anlamasını sağlayarak bireyin/hastanın iyileşmesine yardımcı olmaktadır (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 1999). Bakım anındaki iletişim biçimleri, bundan sonraki bakımlarda hemşire ve bireyin nasıl bir iletişim biçiminde olacaklarına karar vermelerini sağlayacaktır. Bakım anı oluştuğunda bu iletişim sürecinde birey/hasta ve hemşire arasında derin ve içsel bir etkileşim sağlayacaktır, bakım alan ve verenin bakımdan memnun olmalarını sağlanmış olacaktır (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 2006, Watson, 2007).

İYİLEŞTİRME SÜREÇLERİ

Watson modelini postmodern hemşireliğin en önemli görüşü olan ve bunu en iyi yansıtan “iyileştirme” kavramına dayandırmıştır (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 2007). Bu süreçler içerisinde sevgi, değer ve takdir etme kavramlarını barındırır. Hemşireler bireye/hastaya yaklaşımında, bu kavramları özümseyerek kullanmalıdır (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Fawcett, 2005).

İyileştirme süreçleri, hemşirelik için bir rehberdir. Bu süreçler, tıbbın tedavi edici faktörlerine karşın, hemşireliğin iyileştirici ve bakım verici yönünün ortaya çıkmasını sağlamaktadır (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 2005b). İyileştirme süreçleri, hemşirelik bilimi ve sanatında hemşireliğin “özü” olup, iyileşme ve bakım sonuçları için yapılan uygulamaların “temeli” olarak kabul edilmektedir (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012, Watson, 1999).

Bu makalede yer alan olgu sunumunda, Missed Abortus tanısı alan hastanın bu süreçte ve sonrasında eğitim gereksinimleri belirlendi. Bu doğrultuda “insan bakım modeli (İBM)”

kullanıldı. Olgudan verilerin toplanılması için sözlü onam alındı. Yakınlarından olgu için alınan verilerin hiçbir şekilde bu çalışma dışında kullanılmayacağı ve kesinlikle verilerin gizli tutulacağı açıklanmıştır.

OLGU SUNUMU

E.S. 24 yaşında kadın Bitlis'in Tatvan ilçesinde yaşıyor. 9 haftalık gebe olduğunu ve rutin gebelik izlemine Tatvan da bulunan özel bir hastanede yaptırdığını belirten E.S. 6. gebelik haftasındaki izleminde doktorunun USG'de Fetal kalp seslerinin olmadığını söylemesi üzerine abortusa yönelik hiçbir belirtiyi taşımadığından dolayı doktora olan güvenimiz sarsıldı diye belirtiyor. Bu olayın üzerine 3 hafta bekleyerek Bitlis Devlet hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine hiçbir şikayeti olmadan başvuruyor. Doktora yaşadıkları bu durumu anlattıktan sonra rutin USG izlemi ve Beta-Hcg (total hCG) tahlili yapılıyor. Laboratuvar sonuçlarında ilk izleminde çıkan Beta hCG düzeyine göre düşüş olduğu tespit ediliyor ve bu izlem sırasında doktor fetal kalp seslerini alamadığını teyit etmesi üzerine missed abortus yani kaçırılmış düşük olduğunu hiçbir belirti vermeden fetal ölümün gerçekleşmiş olduğunu kendine ve eşine belirtiyor. Bunun üzerine doktor 14 haftadan küçük olduğu için uterusu sakşın ile boşaltacağını söylüyor gerekli bilgilendirmeyi yaptıktan sonra hazırlık için yatışını yapıyor.

Hikayesi alınan gebe bilinen hiçbir kronik hastalık öyküsü olmadığını, ailesinde kalıtsal ya da genetik bir hastalık olmadığını söylüyor. Preop hazırlığında vital bulguları alınan hastanın tansiyon 110/60 mm/Hg, spo2: 97, nabız: 72, ateş: 36.4 °C, bilinç açık oryante vital bulguları tamamen stabil olan gebe anestezi uzmanı tarafından değerlendiriliyor solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem muayenelerinin normal olduğu söyleniyor.

Gebelikte kullandığı ilaçlar

Progestan tb 2x1

Folik asit 1x1

Laboratuvar sonuçları		
Test	Hastaya ait değerler	Referans aralığı (mIU/ml)
Beta hCG (1.izlemde)	3951 ↑	2-3 hafta 100-5000
Beta hCG (2.izlemde)	127628 ↑	6-8 hafta 150000-200000
Beta hCG (3.izlemde)	48282 ↓	4-5 hafta 1000-50000

Gebeliği sonlandırılan hasta servise alındıktan sonra vital bulgularına bakıldığında;

Tansiyon 90/50 mm/Hg,

Nabız: 65,

Spo2: 95,

Ateş:36 °C

Hastanın bilinci açık, vital bulgular ve fiziksel bulgular stabil olarak değerlendiriliyor.

Jean Watson'un insan bakım modeline göre olgunun değerlendirilmesi	
İnanç-umut	Birey ile göz teması kurularak gerektiğinde dokunarak iletişim kurulmuştur. Bireyin konuşması için fırsat verilmiş olup inaçlarını/inanmadıklarını, umut ve umutsuz olduğu durumları rahatça paylaşabileceği söylendi. Hasta Allah inancım var verende o alanda o ifadesiyle olayın yeni olduğu için çok mutsuz olduğunu başetmek için rabbine sığınacağını ifade etmiştir. Hastaya bakım ve tedavi sürecinde yapması gerekenler anlatıldı gerekirse eşiyile uzman destek alabileceği söylendi.
Duyarlılık	Bireye küretaj sonrası evde yapacağı bakım anlatıldıktan sonra kendisinin yapabileceği uygulamalar dinlendi. Küretajdan sonra evde dikkat etmesi gereken durumlar anlatıldı. Hastaya birkaç gün sonra normal günlük aktivitelerini yerine getirebileceği söylendi. İlk 24 saat'e kadar ağrısı olabileceği ve ağrı kesiciye ihtiyaç duyabileceği söylendi ve yanı sıra kasıklarında ağrı ve hafif kanamalarının olabileceği söylenerek bu tür durumların normal olduğu, hatta bu durumların 15 güne kadar sürebileceği söylendi. 15 gün boyunca cinsel ilişkiye girilmeyeceği ve vajinal duş yapmaması gerektiği belirtildi. Hastanın yaşına ve eğitim durumuna duyarlı olundu ve eğitim bunlar göz önünde bulundurularak verildi.
Yardım- Güven ilişkisi	Bireyle olumlu ve güven verici bir ilişki kuruldu, bireyin kendisini ifade etmesine izin verildi.
Duyguların ifadesi	Bireyin yaşadığı olay başından sonuna kadar dinlendi. Güven verici ve destekleyici tarzda ilişki kuruldu. Birey duygu ve hislerini ifade etti ve soruları yanıtlandı.
Problemleri çözme	Bireyin daha önce bir düşüğü olup olmadığı sorgulandı. İlk gebeliği olduğu ve düşükle sonuçlandığı belirlendi. Bireye şuan ki sağlık durumu hakkında düşünceleri soruldu ve dinlendi. Şuan fiziksel bir problem olmadığı anlaşıldı. Psikolojik olarak sarsıldığını ifade etti, baş etme konusunda uzman desteği alabileceği söylendi.
Öğrenme-öğretme	Hastaya bireysel özellikleri ve eğitim gereksinimleri doğrultusunda öz bakım eğitimi verildi ve Kürtaj sonrası komplikasyon oranlarının çok olmayacağı ifade edildi. Sonuç olarak doktoru araması gereken durumlar hakkında bilgi verildi. Uzamış kanama (15 günü geçen ve miktarı fazla olan kanamalar), senkop (bayılma), kramp tarzı ağrı (15 günden fazla), artan ve Şiddetlenen kasık ağrısı, 38 C den fazla ateş, pis kokulu akıntı gibi.

İyileşme çevresi	Hasta ve yakınlarına taburculuktan sonra hastanın dinlenebileceği rahat ve sakin bir ortam sağlanması gerektiği anlatıldı. Hastanın ağrısı olduğundan hemşire tarafından analjezik uygulandı. Hastaya el hijyeni ve perine bakımı anlatıldı. Bu bakımların enfeksiyonu önlemek için önemli olduğu ve iyileşme sürecini hızlandırdığı ve süresini kısalttığı vurgulandı.
Gereksinimlere yardım	Bireyin yardım gereksinimleri belirlendi, mobilizasyon, temizlik ve bakım gereksinimleri görevli hemşire tarafından yapıldı.
Manevi-ölüm ve yaşam varlıksal boyutlarına açık olma	Hastaya hastaneye yattığı andan ve yapılan işlem sonrasına kadar manevi destek verilmesi amaçlandı ve yaşadığı sorunlara kaybın verdiği acıya saygı duyularak ona yardımcı olmaya çalışıldı. Tüm bu süreç basamaklarının uygulanması ve eğitim verilmesi hastanın moralin yükselmesine, inancının ve umudunun artmasına sebep olduğu görülmüştür.
İnsancılık-Adanmışlık	Bireye sevgi, şefkat, merhamet ve ilgiyle yaklaşıldı. İsmiyle hitap edildi ve veriler toplanırken mahremiyetine özen gösterildi. Birey ile güven verici bir ilişki kuruldu. Birey bu ilgi, alaka ve verilen eğitimler sayesinde kendini değerli hissettiğini ifade etti.

SONUÇ

Sonuç olarak hasta akşam sorunsuz bir şekilde tabucu edildi. Hasta verilen eğitimler sayesinde içi rahatlamış kendini daha iyi hissederek ayrılmıştır. Watson'ın modeli doğrultusunda değerlendirilen olguda manevi bakım davranışlarının bireyin iyilik halini artırıcı bir etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Hastalar ile kişiler arası bakım ilişkisinin kurulması, hastaların kendini anlatması ve anlaşılması, iyileştirilme süreçlerinin model doğrultusunda kullanılması verilen hemşirelik bakım girişimlerinin etkinliğini arttıracaktır. Olgu analizinde insan bakım modelinin daha nitelikli bir hemşirelik bakımı sunulmasına yardımcı olduğu görülmüş olup hastaya bütüncül yaklaşım açısından klinikte modelin uygulanabileceği sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Arslan Özkan İ., Okumuş H. (2012). Bakım ve İyileşmenin Kesiştiği Bir Model: Watson'ın İnsan Bakım Modeli. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2012 -2 61-72
2. Baltacı V, Şaylı BS, Baltacı A, Haberal A, İmirzalioglu N (1996). Missed Abortus ve Blighted Ovum Ön Tanılı Gebeliklerde Terminasyon Öncesi Koryon Villus Örneklemesi ile Sitogenetik İncelemeler Perinatoloji Dergisi, Cilt: 4, Sayı: 4/Aralık 1996
3. Benirschke K: Normal Development, In: Creasy RK, Resnik R: Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice; Second ed. W.B. Saunders Co. PA, pp 116-27, 1989.
4. Core Concepts of Jean Watson's Theory of Human Caring /Caring Science The Core Principles /Practices: Evolving From Caritas to Caritas (Watson, 2008, p. 34).

<https://www.watsoncaringscience.org/files/PDF/watsons-theory-of-human-caring-core-concepts-and-evolution-to-caritas-processes-handout.pdf>.

Erişim

Tarihi: 17.12.2019

5. Deniz R, Baykuş Y ve Çelik Kavak E (2016). Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım Kafkas J Med Sci 2016; 6(2):130–137
6. Dybau AD and Baranov VS: Cytogenetics of Mammalian Embriyo- nic Development. Clarendon Press. Oxford pp. 230, 1987.
7. Erbay Ö, Yıldırım Y, Fadiloğlu Ç, Şenuzun Aykar F. (2018). Hipertansif Atak Yaşayan Hastalara Watson’ın İnsan Bakım Modeli Kullanılarak Uygulanan Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu. Turk J Cardiovasc Nurs 2018;9(19):82–88
8. Fawcett J. Watson’s theory of human care. In J. Fawcett (Ed). Contemporary nursing knowledge an analysis and evaluation of nursing models and theories. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2005, 553-599
9. Finfgeld-Connett D. Meta-synthesis of caring in nursing. Journal of Clinical Nursing 2008; 17:196-204
10. TNSA 2018 Verileri (2019). Düşükler ve Ölü Doğumlar. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2019; 160, Ankara,
11. Watson J. Postmodern nursing and beyond. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999.
12. Watson J. Caring science as sacred science. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1nd ed., 2005a.
13. Watson J. Jean Watson: Theory of human caring. In: Parker, M.E. (Ed), Nursing Theories and Nursing Practice. 2nd ed., Philadelphia: FA Davis Company, 2005b, 295-305.
14. Watson J. Transpersonal caring and the caring moment defined. 2006. (Online) Available from: <http://www2.uchsc.edu/son/caring/content/transpersonal.asp>, (Accessed date: 2011 04 April)
15. Watson J. Watson’s theory of human caring and subjective living experiences: Carative factors/caritas processes as a disciplinary guide to the professional nursing practice. Texto Contexto Enferm Florianópolis 2007;16(1): 129-35.
16. Watson J. Nursing: Human science and human care. New York: Jones & Bartlett Learning, 1nd Revised edition, 2008.

KÖK HÜCRE VE SALGISININ İN VİTRO KOŞULLARDA***MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ÜREMESİNİ İNHİBE EDİCİ ETKİSİ**

IN VITRO EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND THEIR NICHEs IN THE
INHIBITION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* GROWTH

Müge KARAKAYALI

Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı
(Sorumlu yazar)

Tuna ÖNAL

Uzm. Biyolog, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

İbrahim TUĞLU

Prof. Dr. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Running Title: Stem cell and Tuberculosis

ÖZET

Kök hücre hem kendisi hem de in vitro koşullarda besiyerine salgıladığı faktörler olan Niş etkisi ile çoğu patolojik durumlarda dengeleyici hatta tedavi edici etkisi olduğu düşünülmektedir. Çoklu ilaç direnci veya yaygın ilaç direnci olan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) suşlarının etken olduğu tüberküloz (TB) tedavisi güç bir hastalık olup klasik tedavi yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada kültür ortamında kök hücre ve salgısının MTB üremesi üzerindeki etkileri incelendi.

Dondurulmuş Yağ kökenli mezenkimal kök hücreler kültür ortamında çoğaltılıp konflüent hale getirildi. Kendileri ve iki günlük besiyerleri olan niş MTB üzerine etkisi için kullanıldı.

Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) MTB MGIT ile sıvı besiyerinde çoğalarak üreme sinyali vermesi beklendi. Ayrıca üreme tarihleri belirlendi. 10^4 mezenkimal kök hücre 100 µl besiyeri içinde, 100 µl 24 saat kök hücre ile bekletilmiş besiyeri Niş olarak

ve birliktelikleri besiyerine eklenerek üremeye etkisi incelendi. Üreme sinyali alındıktan sonra yayma yapılarak tüplerdeki hücre ve bakteri durumu test edildi. Tüberküloz besiyeri eklenmiş kök hücre kültüründe üreme canlılığı gösterildi.

Kök hücrenin sıvı besi yerinde yaşadığı ve Tbc basilinin bu ortamda varlığını sürdürdüğü görüldü. Niş kullanılan tüplerde MTT analizi kök hücrenin çoğaldığını gösterdi. Kök hücre ve Niş birlikte veya Niş tek başına kullanıldığında Tbc basilinin üremesini inhibe ederek geç üremesine neden olduğu saptandı.

Kök hücre ve özellikle Niş etkisinin sıvı besiyerlerinde *Mycobacterium tuberculosis*'in üremesini geciktirmesi tüberküloz (TB) tedavisinde bir ürün olarak kullanılabileceğini gösterdi. İn vitro çalışmalarda bulunan bu mükemmel etkinin gelecekte biyomedikal deneyler, hayvan modeli çalışmalar TB tedavisine katkısının kanıtlanması faz çalışmaları için güçlü bir etki oluşturacaktır. Güvenirliği çok yüksek ve maliyeti çok az olan kök hücre ve salgısı ürünlerinin klinik çalışmalarda 3D incelemesi hasta yaşam kalitesi sağlanmasında çok önemli olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis*, kök hücre, niş, MGIT, in vitro

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSC) and their niches, which are the factors secreted by MSC in culture *in vitro*, are considered to have a balancing and also therapeutic effect in numerous diseases. The treatment of tuberculosis (TB) caused by multidrug-resistant or extensively resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains is a challenging concern and may not be achieved by conventional treatment options. In the present study, we aimed to investigate the effect of MSC and their niches on MTB growth in culture medium.

Adipose-derived MSC were maintained in culture medium until the cells achieved normal growth and confluency. Both MSC and their niches that were maintained in culture medium for two days were used to evaluate their effect on MTB. MTB was maintained in liquid medium until a positive growth signal appeared on the Bactec MGIT 960 device (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA). The growth periods (in days) were recorded. In the latter stage, 10⁴ MSC in 100 µl medium and MSC niche that had been maintained with MSC in 100 µl medium for

24 h were combined in separate tubes. To analyze MTB growth and behavior, smears were obtained from the tubes with a positive signal and were examined under light microscopy.

The results showed viable MTB in the culture medium, suggesting that both MSC and MTB sustain viability in liquid medium. In the tubes administered with niches, the MTT assay showed MSC proliferation. However, in the tubes administered with a combination of MSC and niches and with isolated MSC or niches, MTB growth was inhibited and delayed.

The retardant effect of MSC and their niches on MTB proliferation in liquid medium implicates that MSC and their niches can be used as therapeutic tools in TB treatment. Moreover, the promising results obtained in the present study and the relationship between MSC and their niches and MTB will pave the way for significant developments when confirmed by future biomedical studies. A 3D examination of the effects of MSC and their niches on MTB behavior and its confirmation by clinical trials will provide significant contributions to the eradication of MTB and the improvement of patients' quality of life.

KEY WORDS: *Mycobacterium tuberculosis*, stem cells, niche, MGIT, in vitro

1.GİRİŞ

Tüberküloz (TB) günümüzde halan ciddiyetini koruyan ve bazı bölgelerde artışlar gösteren yaşam kalitesini düşürüp, ekonomik zarara neden olan önemli bir hastalıktır (1,2). Son zamanlarda ortaya çıkan bir başka problem ise basil için kullanılan antibiyotik dirençliliği olup özellikle izoniazid ve rifampisin gibi ilaçların kullanıldığı çoklu ilaca karşı direnç görülmesidir (3,4).

Kök hücre kendi kendini yenileyebilen ve her türlü hücreye farklılaşabilen özellikte tedavi ürünleridir. Erişkin mezenkimal olanları için, şu ana kadar ciddi komplikasyon görülmediği bulunmuştur (5,6). Önemli özellikleri kendileri ve niş olarak salgıladıkları faktörlerin hasarlı dokularda inflamasyonu azaltıp immün modülasyon ile rejenerasyonu sağlayabildiği gösterilmiştir. Yağ dokusu gibi çok farklı kaynaklardan kolayca elde edilebilen kök hücre, standardı olan kaliteli laboratuvarlarda hızlı bir şekilde üretilip hasta için kullanılmak üzere hazır hale getirilebilmektedir (7). İskemi, Chron, ülseratif kolit ve karaciğer hastalıkları gibi bir çok patolojik durumda faz çalışmaları tamamlanmış ve tedavi için uygulanmaya başlanmıştır (8,9). Tbc hastalığı için de birçok faz çalışmasında tedavi amaçlı ürün olarak

kullanılmıştır (10,11). Kök hücrenin bu etkisi geliştirilmekle birlikte Niş konusunda dormant bakteriler için uygun ortam olma dışında fazlaca bilgi bulunmamaktadır (13).

Bu çalışmada amaçlanan kök hücrenin bilinen etkilerinin dışında Nişin katkısı ve hücre davranışı açısından basil ile olan etkileşiminin ortaya konmasıdır. TB basilinın üremesinin azaltılması, kök hücre ve ürünlerinin hasta tedavisinde kullanılmaları açısından önemli olabilecektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 TB kültür tüpü ve ortamı: Akciğer ve akciğer dışı TB ilk tanısı klinik verilerle konsa da kesin tanı etkenin direkt bakıda tesbiti ve kültürde üretilerek laboratuvarında doğrulanması esastır. Bu nedenle tanıda “altın standart” kültür ve klinik tanı birlikteliğidir. *M. tuberculosis* (MTBC) kompleksi, bölünme süresi 18-24 saate kadar uzadığından diğer bakterilere göre kültürde üremesi zaman almaktadır. Uygun sıvı ve katı besiyerinde 35-37 C° ısıda 7 ile 21 gün arasında ürerler. İleri düzey mikobakteri laboratuvarların da kültürlerde 8 haftaya kadar üreme olmamışsa negatif sonuç olarak değerlendirilir. Yeni teknikler otomasyona izin vermektedir. Bunlardan **Bactec Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT 960**, BD Biosciences, Sparks, MD) sistemi hızlı kültür sistemlerinden olup **MGIT** tüpü olarak bilinir. Mikobakterilerin üremesini ve saptanmasını sağlayan **Middlebrook 7H9** sıvı besiyeri içerir. Genellikle hızlı kültür sistemlerinde temel besiyeri olarak kullanılır. **Bactec Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) 960** (BD Biosciences, Sparks, MD) sisteminde kullanılan tüplerde Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri ve dip kısmında oksijene duyarlı Rutenyum metal kompleksi içeren silikon bulunur. Kullanılan besiyerlerinde mikobakteriler veya diğer mikroorganizmalar ürediğinde oksijenin kullanılması sonucunda UV ışınına karşı floresans oluşmakta ve oluşan bu floresans miktarı **üreme indeksi** olarak değerlendirilmektedir. Üreme yoksa oksijen varlığına bağlı olarak silikon tabakaya gönderilen UV ışınına karşı floresans oluşmaz (14,15). Çalışmada standart MTB H37Rv ATCC 27294 suş tercih edildi. MGIT tüpü, MGIT 960 cihazında pozitif olduktan sonraki gün ekimleri için kullanıldı. Ekimler, firma önerileri test çalışma prosedürüne göre yapıldı.

2.2 Mezenkimal kök hücre kültürü: Çalışmamızda, -80°C’de dondurularak saklanmış ikinci pasajdaki yağ dokusu mezenkimal kök hücreleri kullanıldı. -80°C’den alınan vial içerisindeki hücreler 37°C’ deki su banyosunda oda sıcaklığına getirilerek çoğalması ve konfluent olmasını sağlamak için % 15 fetal buzağı serumu (FCS), 50 µg/ml. gentamisin, 100 UI/ml. penisilin, 100 UI/ml. amfoterisin içeren α-MEM kültür ortamına bırakıldı. Hücreler 37°C’ ve %5 CO₂

koşulunda inkübe edildi. Morfolojik olarak faz kontrast ataçmanlı inverted mikroskopta incelenerek fotoğrafı çekildi (16,17,18).

2.3 Kültür ortamında deneysel gruplar:

Materyal ekimi; Planlanan birinci grup çalışmada; her test izolatu için 27 MGIT tüpü ve kontrol için de 5 adet MGIT tüpü hazırlandı. Tüplerin üzerine kayıtları yapıldı. Bu tüplerin herbirine hazırlık aşamasında test prosedürü uygulandı. Tüm çalışma biyogüvenlik kabininde biyogüvenlik III düzeyinde çalışıldı.

- MGIT Growth Supplement'in 15 ml'si steril enjektör ile çekilerek liyofilize MGIT PANTA (Polimiksin B, Amfoterisin B, Nalidiksik asit, Trimetoprim laktat, Azlosilin) şişesinin içerisine eklendi ve iyice çözünmesi sağlandı.
- Her bir 7 ml'lik MGIT tüpünün kapağı açılarak, toplam 45 adet MGIT tüpüne Growth Supplement/MGIT PANTA antibiyotik karışımından 0.8 ml ilave edildi.
- MGIT'da yeni üremiş, 0.5 Mc Farland bulanıklıktaki *MTB* H37Rv ATCC 27294 suşundan (pozitif MGIT tüp) hazırlandı.
- Bakteriyel kontaminasyonları değerlendirmek için her üç tüpten kanlı agar plağına ekim yapılarak 35C°'de inkübe edildi. Plaklarda 48. saatte bakteriyel üreme açısından değerlendirildi.
- Yukarıda belirtildiği gibi hazırlanan 7 ml'lik MGIT tüplerinden 27 adet pozitif MGIT tüpüne 0,5 ml eklendi.
- Sonraki aşamada 10⁶ mezenkimal kök hücre 100 µl besiyeri içinde ve 100 µl 24 saat kök hücre ile bekletilmiş besiyeri olan Nişi ayrı tüplerde kombinlendi. 27 tüp içine kök hücre, nişi ile kök hücre ve nişi kombinlenerek eklendi.

2.4 Deney grupları.

Tablo 1. Gruplar

kontrol	Deney grupları
MTB (n=9)	MTB + KH (n=9)
KH(n=9)	MTB + Nişi (n=9)
	MTB + KH+ Nişi (n=9)

Çalışma prensibine göre materyaller MGIT tüplerine eklendi. Numara sırasıyla MGIT 960 sistemine yerleştirildi. Sistemin pozitif sinyal verdikleri, üreme pozitifliği olarak cihazın belirlediği pozitif Threshold değeri üzeri olanlar cihazdan çıkarıldı. Tüplerden hazırlanan

preparatlar aside rezistan boyanan (ARB) basil varlığı açısından EZN yöntemi ile boyanarak değerlendirildi. Boyamada ARB pozitif olarak saptanan tüplerde MTB tanımlaması hızlı kart test BD MGIT TBc ID Test Device ile yapıldı.

2.5 MTT Canlılık ve Çoğalma Testi: MTT hücre kültürü koşullarında yetiştirilen hücrelerin canlılık oranlarının tayininde kullanılan, (3-(4,5-dimethyl-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) mitokondriyal aktiviteye bağlı olan süksinat dehidrogenaz enziminin aktivitesine bağlıdır. Tetrazolium halkasının parçalanması sonucu soluk sarı renkli MTT boyası, koyu mavi-mor formazan ürününe dönüşmektedir. Sonuç olarak canlı ve mitokondri fonksiyonu bozulmamış hücreler mor renkte boyanmakta, ölü ya da mitokondri fonksiyonu bozulmuş hücreler boyanmamaktadır. Bu yöntem, hücrelerin MTT boyasıyla inkübasyonu, oluşan reaksiyon ürününün çözünür hale getirilmesi ve reaksiyon ürününün kolorimetrik olarak ölçümü basamaklarından oluşmaktadır.

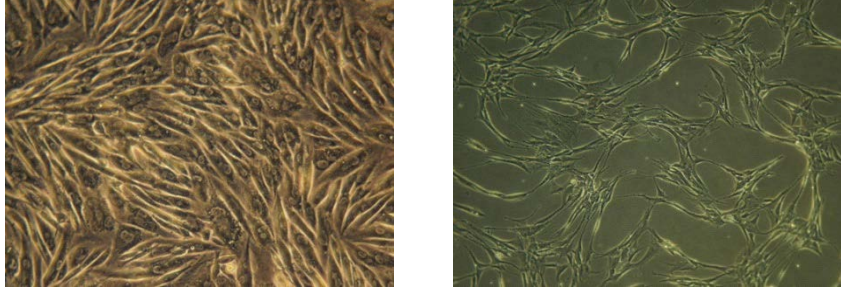
MTT canlılık ve çoğalma analizi için hücreler 96 kuyucuklu hücre kültür kabına her bir kuyucukta 10^4 olacak şekilde ekildi ve 24 saat süreyle hücrelerin yapışması için 37°C 'deki %5 CO_2 ve %60-80 nem sağlayan inkübatörde bekletildi. Ertesi gün ölçüm yapılacak 24 kuyucuklu hücre kültür kaplarından vasatlar boşaltıldı. Buzdolabında muhafaza edilmekte olan MTT stok solusyonundan (50g MTT+ 10ml PBS) hazırlanan MTT çalışma solüsyonu (1ml MTT+ 9ml üretme vasat) 250 μl /kuyucuk miktarda eklendi ve 4 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda MTT solüsyonu boşaltılıp dimetil sülfoksit (DMSO) eklenip, 570 nm'de, 690 nm referans filtreye karşılık mikropilaka okuyuculu spektrofotometrede ölçüm yapıldı (19).

2.6 Pozitif MGIT tüpünden inokulum hazırlanması: Pozitif bir MGIT tüpü, MGIT 960 cihazında pozitif olduktan sonraki 1. gün dahil 5. güne kadar firma önerisi doğrultusunda kullanıldı. Bir ml'si 4ml serum fizyolojik (SF) için de dilue edilerek 1/5 dilue suspansiyon şeklinde inokulum olarak kullanıldı.

Istatistiksel analiz; Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi ve tekrarlanan ölçümler ANOVA kullanılarak analiz edildi. Ortalamalar arasındaki farklılıkları belirlemek için Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

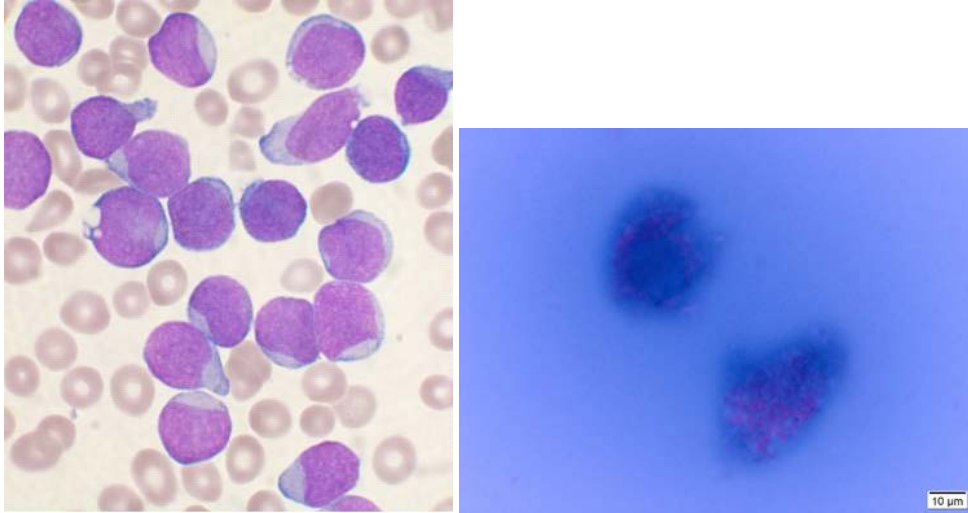
3.BULGULAR

KH üremesinde Tbc sıvı besiyerinin etkisinin anlaşılması için kültür ortamına sıvı besiyeri eklendi. Hücrelerin sıvı besiyeri eklenmeyen kültürde konfluent hale geldikleri ancak sıvı besiyeri eklenen kültürde semikonfluent kaldıkları izlendi. Hücrelerin sıvı besiyeri ile yaşamlarını sürdürdükleri saptandı (**Resim 1**).



Resim 1 Yağ kökenli hücrelerin Tbc sıvı besiyeri eklenmiş (sağ) ve eklenmemiş (sol) ortamlarda üremesine bakıldığında üremenin yavaşlamasına karşılık canlı ve çoğalmakta olduğu görüldü.

Tbc sıvı besiyerinin olduğu tüp ortamında kök hücrenin davranışını anlamak için üreme sinyalinden sonra yaymaları yapılarak mikroskop ile incelendi. Hücrelerin yaşadıkları, yuvarlak şekilde ancak canlı oldukları görüldü. Yapışma özelliklerini kaybettikleri bulundu. (**Resim 2**).



Resim 2 Tbc sıvı besiyerinin olduğu tüp ortamında kök hücrelerin yaşadıkları görüldü.

Kontrol gruplarında MTB ve kök hücre için üreme sinyali görüldü. MTB ile karşılaştırıldığında kök hücre ile daha geç üreme sinyali saptandı. MTT sonuçlarında hücrelerin çoğalmadığı gözlemlendi. MTB + KH uygulamalarında üreme sinyali gösterirken üremenin geciktiği bulundu.

MTT sonuçlarında da hücrelerde çoğalma gözlenmedi. MTB + Niş uygulamasında üremenin en fazla geciktiği durum olarak saptandı. Niş uygulaması ile MTT analizinde çoğalma saptandı. KH + MTB + Niş uygulamalarında MTB ile üremede gecikme izlendi. MTT sonuçlarında da hücrelerde çoğalma gözlenmedi (**Tablo 2**).

Tablo 2. Gruplarının Üreme Durumları

Tablo 2.		ÜĞ	GI	MTT
KH	Ort	15,5	25688,500	0,043
	SS	1,3	2591,066	0,002
MTB	Ort	8,5	8695,500	0,037
	SS	2,08	3170,975	0,003
MTB + KH	Ort	14,6	3659,667	0,029
	SS	4,9	3577,130	0,006
MTB + Niş	Ort	25,7	28108,500	0,158
	SS	8,3	6708,256	0,107
MTB + KH + Niş	Ort	20,6	22947,857	0,038
	SS	3,9	8774,289	0,013

4. TARTIŞMA

Tüberküloz tüm dünyada sorun olarak devam eden bakteriyel bir enfeksiyon olup önemli bir insan sayısını etkilemektedir. Viral enfeksiyonlar ve diabetik durumlar tüberküloz tedavisinde ilaca karşı rezistansın da geliştiği ciddi problemlerdir. Özellikle immün sistem başta olmak üzere bir çok hücre tarafından bu bakteri ile ilişki gösterilmiş ve hücrel etkileşimin tüberkülozda önemli olduğu saptanmıştır. Kök hücre uzun zamandan beri bilinen ve immün modülasyon ile TB basiline karşı etki gösterebilecek bir etkiye sahiptir. Bu durum proinflatuar IL2 ve propatojen T hücreleri olan TH2 ile ortaya konmuştur (1). Bu çalışmada kök hücre ve salgıladığı faktörler olan niş uygulamasının TB basili üzerindeki etkisi incelendi. Tanı amaçlı kullanılan tüplerdeki besiyerinde kök hücre, niş, kök hücre ve niş birlikte uygulamaları değişik konsantrasyonlarda yapıldı, özellikle niş başta olmak üzere birlikte uygulamaları ve kök hücre, kök hücre ve niş birlikte uygulamalarının tbc basiline üremesini geciktirdiği saptandı. Bu bulgular doğrultusunda yapılacak ileri çalışmalar ve deney hayvanı modelinde doğrulandığında faz çalışmaları için cesaret verici olduğu düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda MTB nin konak savunmasından kaçıp kalıcı bir enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Burada basil T lenfosit cevabını mezenkimal kök hücreler baskılamaktadır. Farelerde mezenkimal kök hücre infiltrasyonuna uğrayan dokularda T lenfositlerle mezenkimal hücrelerin birarada buldukları saptanmıştır. MTB aerosol

damlacıklar halinde birikir ve akciğerlerde enfeksiyona neden olur. Bakterinin hızlı bir şekilde çoğalması ile makrofajlar, epitheloit hücreler ve lenfositler ortama gelerek granülomalar oluşturarak organizmanın kalıcı bir şekilde yerleşmesine neden olur(20). Hücrel immün yanıt MTB enfeksiyonunda konak rezistansında önemli rol oynar. Basile karşı immünitede rol oynayan IFN- gama üreten T lenfositler makrofajları aktifleyerek reaktif nitrik oksit üretimini artırdığı saptanmıştır. Mezenkimal kök hücrelerinin enfeksiyon sahasında bulunduğu T hücre cevabını baskıladıklarını ve hayvanlara kök hücre verilmesinin MTB enfeksiyonunu baskıladığı bulunmuştur. Farelere yapılan mezenkimal kök hücre infüzyonunda FoxP3 regülatörü Tcells (Tregs) üretimini ortak bir havuz olan CD4 T hücrelerinden üretir. Bu ilişkinin Nitrik oksit ile ilişkili olduğu ve MTB üremesini azalttığı düşünülmemektedir. Histolojik olarak granülomanın periferinde bulunan mezenkimal kök hücreler hem T hücrelerini MTB den uzak tutmakta hem de güvende olmalarını sağlamaktadır. Bir çalışmada C57BL/6 farelerinde aerosol rolde virülen H37Rv kullanılarak tüberküloz oluşturulmuştur. T hücreler mitogen Con A için cevap olarak, azalmayla kendini gösteren splenositler ile immün supresyona eşlik ettiği görülmüştür. Her iki CD4 ve CD8 pozitif T hücre miktarları benzer bulunmuştur (21). Hücrelerin çoğalmasındaki inhibisyon diğer hücrelere bağlı olup bu durum MTB ile doğrudan ilişkilidir. MTB ile infekte olmuş dalaklarda, immün sistem baskılanmasında, kemik iliği hücrelerin kök hücre karakteri içerdiği ve Sca-1 ile işaretlendiği görülmüştür. MTB ile infekte akciğerlerde mezenkimal kök hücrenin bol bulunduğu ve benzer bir şekilde Sca-1 ekspresyon etmektedirler. MTB ile infekte edilmiş organlarda enfeksiyonun 60. gününde dalakta akciğerin iki katı olacak şekilde hücre varlığı saptanmıştır. Mezenkimal kök hücre olduklarına dair bir diğer kanıt ise bu hücrelerin adipositlere kolayca farklılaşmasıdır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada TGF içeren hayvanlarda MTB enfeksiyon rezistanslarının arttığı görülmüştür. MTB için TGF arttırarak TH₁ azalmasına neden olduğu bilinmemektedir. Mezenkimal kök hücrenin T hücre cevabını inhibe etmesinde NO, TGF- β , indolamine 2,3-dioxygenase (IDO) gibi bir çok faktör etkili olup, bunlar apoptozun arttırılması, hücre siklusunu durdurulması ve Tregs için aktivasyonunu sağlayarak etkili olurlar. Tüm bu bulgular MKH için Tregs leri indükleyerek T hücre toleransı sağlayıp MTB enfeksiyonu azalttıkları gösterilmiştir (1,22,23). Bizim çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak Kök hücre ve özellikle nişi MTB üremesini anlamlı ve belirgin bir şekilde geciktirdi. Bu geciktirmede teknik nedenlere bağlı hata olmadığı besiyerlerinde yaşama davranışı incelenerek elendi. MTB enfeksiyonunun hem hayvan modelinde hem de insan modelinde gecikmiş hipersensitiviteye neden olduğu bilinmemektedir. Özellikle lenf nodlarında MTB antijene spesifik çoğalma cevabı görülür. Ancak enfeksiyon olmadığında o organda kök hücre tarafından immün

supresyon yapılmadığı görülmüştür. İmmün supresif etki kök hücrenin T hücresi ile direkt ilişkisine bağlıdır. Granüloma benzeri yapılarda bol miktarda kök hücre varlığı ve canlı MTB kümelerinin olduğu görülmüştür (24).

Kemik iliğinde bulunan kök hücre hasarlı dokuya göç ederek burada immün supresif etki yapmaktadır. Bu etkisi ürettikleri NO ya bağlı olup indüklenabilir NO sentaz inhibitörü L-NMMA ile NO üretimini baskılayıp enfekte farelerde T hücre çoğalmasını geriye çevirmektedir. Enfekte dalaklarda kök hücre uzaklaştırıldığında çok belirgin NO azalması görülmektedir. NO aynı zamanda kök hücrenin enfekte alana göç etmesi ile ilgilidir. *M. bovis* in kemik iliği kökenli makrofajlarda çok yüksek miktarlarda IL-6 salgılattığı ve böylece T hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Kök hücreye bağlı immün supresyonda MTB enfeksiyonundaki T hücre proliferasyonunun IL-6 dan bağımsız olduğu düşünülmüştür. IFN gama için MKH ile indüklenmiş T hücre supresyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir. NO üretimi için iki sinyale ihtiyaç duyulmakta olup bir tanesi PAM sinyalleri diğeri ise IFN gama olup kendisi aktive olmuş T hücre ürünüdür. Bu yolla kök hücrenin MTB ile reaktif olmuş T hücrelerini inhibe ettiği düşünülmektedir (24).

Mezenkimal kök hücre çoklu ilaç direnci olgularında yeni tedavi etkisi olan erken bakterisidal aktivite gösterdiği ve sterilize edici aktivitesinin olduğu TMC-207 için kullanıldığı hayvan modeli TB enfeksiyonunda özellikle rifampisinle birleştiğinde etkin tedavi olduğu görülmüştür. Akciğer de koloni formasyonu üzerinden karşılaştırma yapılan deneyde H37Rv enfeksiyonunda TMC-207'ye ek olarak Rifampisin ile karşılaştırıldığında İzoniazid'den daha etkili olmuştur (25).

Son zamanlarda kök hücrelerin lokal inflamasyon ve immün cevapta verdiği önemli katkılar ve Crohn ile GVH reaksiyonunda hastalarda etkin kullanımı akciğerdeki patolojilerinde de kullanabileceğini düşündürmüştür (26). KOAH hastalarda ve pulmoner HT vakalarda tedavi amaçlı kullanılmıştır. Kök hücrenin fare modeli akciğer enfeksiyonunun da inflamasyonu baskıladığı ve immünomodüler etki gösterdiği ortaya konmuştur. Özellikle akciğer de oluşan hasarda tip2 alveolar hücreler ve intersiyel pulmoner vasküler hücreler kök hücre uygulamalarında etkileşime giren hücrelerdir. İster intertrakeal ister sistemik olsun verilen hücrelerin füzyon yolu ile hasarlı hücrelerle yer değiştirdiği veya kök hücrenin salgıladığı faktörlerle hasarlı hücreleri ölümden kurtardığı ve yaşattığı düşünülmüştür. Bu etkileşimlerde β katelin sinyal yolağı, ekzozomlar, horizontal miRNA transferi ve proteinler etkili olmaktadır. Deneysel hayvan modeli akciğer hasarında sistemik kök hücre uygulaması sonrası 4 saat içerisinde akciğere ulaştığı ve epitel ile vasküler endotel hücreleri etkilediği görülmüştür. Daha

sonrasında verilen kök hücrelerin intersisyel hücrelerle etkileşime girerek fibrosiz için olumlu fonksiyon gösterdiği anlaşılmıştır (26).

Kök hücrelerin immünmodüler özellikleri eksprese ettikleri orta ve düşük düzey HLA class 1, düşük düzey HLA class2 ve düşük düzey yardımcı stimülatör moleküller ile ortaya konmaktadır. Yardımcı stimülatör moleküller alloreaktif tanınmadan kaçmasını sağlayan proteinlerdir. İntratrakeal bleomisin uygulamasından sonra sistemik verilen kök hücrelerin kollojen birikimi, fibrosiz ve matriks metallo proteinleri azalttığı bulunmuştur. Bu aşamada TNF-alfa ve MIP-1beta gibi proinflamatuvar salgılar ile toksik hasarı azaltmaktadır. İnsan çalışmalarında kronik obstruktif pulmoner hastalıkta yararlı etkileri görülmüş ve hücre tabanlı tedaviler açısından önemli gelişmeler kaydedileceği düşünülmüştür (26). Çalışmamızda bulunan kök hücre ve nişinin üremeyi geciktirici etkisinin bu mekanizmalar üzerinden gerçekleşebileceği ve MTB üremesini in vitro olarak geciktirmiş olabileceği düşünüldü.

Bir karşı çalışmada MTB için insan CD271+/CD45- mezenkimal kök hücrenin içinde uzun süre canlı kaldığı bulunmuştur. Fare modeli dormant Tbc enfeksiyonunun da MTB nin uzun süre canlı kaldığı gösterilmiştir. Benzer bireysel CD271+/CD45- kök hücre izole edilmiş ve uzun aylar ilaç tedavi görmüşlerde de canlı bakteri saptanmıştır (13). Çalışmamızda bulunan gözlemler bu durumun bakterinin üremesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Makrofaj ve dentritik hücrelerin MTB'nin büyümesi için konak gibi davrandığı bilinmektedir. Ancak bu hücrelerin nişleri le ilgili bilgi bulunmamaktadır. Hem kök hücrenin hem de hemotopoetik hücrenin MTB için konak hücre gibi davrandığı gösterilmiştir hatta kök hücrenin ürettiği düşük düzey endojen reaktif oksijen türevlerinin buna neden olduğu düşünülmüştür. Enfekte edilmiş farelerde de her iki hücre için de konak gibi davrandığı gösterilmiştir. Hayvan modelinde de kemik iliğinde bu hücreler içinde bu bakterinin varlığı gösterilmiştir. Fare akciğerin de mezenkimal kök hücrelerin Sica-1, CD105 ve CD44, CD271 pozitif oldukları bulunmuştur. Kök hücrenin salgıları çoğalan hücrelere tedavi edici etkilerine karşı çoğalmayan hücrelerde yaşamlarını devam ettirmek için iyi bir ortam sağladığı gösterilmiştir. Çoğalan hücrelere kök hücre ve nişi inhibisyon yaparken çoğalmanın durduğu ve dormant duruma geçildiği koşullarda bakterinin yaşamasına izin veren bir ortam oluşturmaktadır (13). Tüberküloz da hücrel immünitede makrofaj ve dentritik hücreler IL-12'yi salgılayarak Th1 hücreden IFN-gamma salınımını sağlayarak IL-10 ve IL-4 azalmasına neden olurlar. TNF-alfa ve TNF-gamma birlikteliği makrofaj aktivasyonu ve iNOS salınımını arttırarak MTB etkisini sınırlandırır. CD1 Ag üzerinden diğer T hücrelerini etkileyen faktörler NK T hücreleri ile birlikte immün cevabı organize ederler (21).

Çalışmamızda kök hücre ve niş ile bakteri davranışında çoğalmanın geciktirilmesi durumu birçok farklı mekanizma ile açıklanabilir. Nekrotik *M.tb* lezyonlarında makrofaj ne nötrofillerden salgılanan hidrolitik enzimler, metallo proteinazlar, serin proteazlar ekstrasellüler proteinleri de granüle ederek fibrosizi başlatırlar bu enzimlerin tedavi edici ajanlara ilgisi önemli bir faktör olabilir. Kök hücre ve niş uygulamasının bu faktörler üzerinden tedavi etkinliğini arttırması mümkün olabilir. Ayrıca bölgedeki IF-1, IL13 ve makrofaj aracılı TNF-alfa etkileride kök hücre ve niş etkileri ile oluşturuluyor olabilir. NO ve ilgili moleküller iNOS ve arginaz-1 protein ve M1ve M2 makrofaj etkinliği kök hücre ve niş ortamını tedavi edici yönünü açıklayabilecek moleküllerdir. Bir başka etki olan hipoksi ise kök hücre ve nişinin üzerinden gelebileceği bir durumdur. Enfekte alanlardaki makrofaj ölümünü yöneten moleküllerden Prostaglandin E2, lipoksin A4 ve TNF-alfa yüksek konsantrasyonları kök hücre ve niş etkisini tersine çevirebilmektedir. Makrofaj ölümüne neden olan ESAT6, sitotoksin CpnT, CFT10 ve TB10,7 kök hücre ve nişi ile önlenebilecek faktörlerdir. Enfekte alanlardaki nötrofilin antioksidan ve antienflamatuar etkileri kök hücre ve niş tarafından daha da etkinleştirilebilir. Ayrıca olumsuz etkilerinden olan ölümler oluşturdukları özellikle kapiller etrafında oluşan trombosiz kök hücre ve nişi tarafından engelleniyor olabilir. Nötrofillerin diğer hücreler ile olan ilişkilerinde kök hücre ve nişi ortaya çıkan bakteriyel yükü azaltabilir. Hayvan modellerinde görülen nötrofil ve makrofajlar tarafından oluşturulan kromozomal anomaliler kök hücre ve nişi tarafından engellenerek granülomlarda oluşan tedavi güçlükleri ortadan kaldırılabilir. (31,32). Kök hücre nişinin çoğalma ve farklılaşma davranışına, doku ve organizmadan gelen sinyallerine cevabına, bölünen hücrelerin gelecekteki davranışlarına ve oluşan mutasyonel hatalara etki edebileceği düşünülmüştür (33). Kanser hücrelerinde oluşan çevrenin etkisine benzer bir şekilde ortam oluşturmakta ve hücreyi etkileyici faktörler sağlamaktadır. kök hücre ve niş in hem in vitro ve hem de in vivo ortamda MTB enfeksiyonun da immun modülasyonu sağlayan hücreler kadar çevredeki hücreleride etkileyen bir şekilde sinyal oluşturdukları anlaşılmıştır (34).

Yapılan bir faz çalışmasında sistemik olarak uygulanan mezenkimal kök hücre bir çok hastada akciğer doku kavitelelerinin rezolüsyona uğradığı ve bir çok hastanın, efektif tedaviden yarar gördüğü saptanmıştır. Ayrıca altı hastada oldukça anlamlı bakteriyolojik ve kimyasal olumlu değişiklikler gözlenmiştir. (10,11). Transplantasyon sonrası çoklu ilaç direnci gelişmekte ve akciğer ile kalp transplantlarında, allojenik kemik iliği yapılmış hastalarda tedaviye cevap veren olumlu sonuçlar oluşturmuştur (35). Kemik tüberkülozu tüberkülozun zor bilinen türlerinden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 3D printing teknolojisi kullanarak programlı şekilde multidrug salgı salgılayan implant geliştirilmiştir. İmplant 4 tabakadan oluşmuştur.

Merkezden çevreye doğru dağılan bu tabakalarda İzoniazid ve Rifampisin tekrarları yapılmış in vitro ve in vivo olarak salınımlarının sağlandığı gösterilmiştir. Tavşan kemik iliği mezenkimak kök hücrelerinde sitotoksik etkiye rastlanmamıştır. Bu teknikle sistemik kullanımlarında kemik iliğinde gelişen olumsuzlukların kaldırılması ve lokal de etkin bir tedavinin gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Kök hücre ve niş açısından düşünüldüğünde çalışmamızda alınan sonuçlar ile bu implantın çok daha etkin olması sağlanabilir (36,37).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada alınan umut verici sonuçlar ve kök hücre ile nişinin bakteri ile ilişkisi gelecekte oluşacak biyomühendislik çalışmaları ile önemli gelişmelere izin verecektir. Kök hücre ile nişinin bakteri üzerindeki davranışa katkıları hayvan modellerinde üç boyutlu irdelenip faz çalışmaları ile doğrulanarak MTB sorununun eradike edilmesine ve hasta yaşam kalitesinin arttırılmasına hizmet edecektir.

KAYNAKLAR

1. Khan A, Hunter RL, Jagannath C. Emerging role of mesenchymal stem cells during tuberculosis: The fifth element in cell mediated immunity. Tuberculosis 2016; 101:45-52.
2. Altice FL, Azbel L, Stone J et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. Lancet 2016; 388: 1228-1248
3. Zumla A, Rao M, Dodoo E, et al. Potential of immunomodulatory agents as adjunct host-directed therapies for multidrug-resistant tuberculosis. BMC Med. 2016; 14: 89
4. Mitnick CD, Rodriguez CA, Hatton ML, et al; RESIST-TB (Research Excellence to Stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative) Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda. PLoS One 2016; 25: 11
5. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. Blood, 2011;24: 6411-6417
6. Michael S, Achilleos C, Panayiotou T, Strati K. Inflammation Shapes Stem Cells and Stemness during Infection and Beyond. Front Cell Dev Biol. 2016; 4: 118

7. Erbey F, Atay D, Akcay A, ve ark. Mesenchymal Stem Cell Treatment for Steroid Refractory Graft-versus-Host Disease in Children: A Pilot and First Study from Turkey. *Stem Cells Int* 2016;2016: 1641402
8. Fauza D. Amniotic fluid and placental stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 6:877-891
9. Saudemont A, Madrigal JA. Immunotherapy after hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood-derived products. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 6: 215-221
10. Erokhin VV, Vasil'eva IA, Konopliannikov AG, et al. Systemic transplantation of autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008;10: 3-6.
11. Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med*, 2014; 2:108-122
12. Ahmad T, Mukherjee S, Pattnaik B, et al. *EMBO J* 2014;9: 994-1010
13. Das B, Kashino SS, Pulu I, et al. CD271(+) bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med*, 2013;5:170
14. Bektöre B, Haznedaroğlu T, Baylan O, ve ark. Investigation of extensive drug resistance in multidrug resistance tuberculosis isolates. *Mikrobiyol Bul J* 2013; 47: 59-70.
15. Mirza IA, Khan FA, Khan KA, et al. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin). *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25(5):337-341.
16. Vatansever HS, Gumus B, Aydogdu O, ve ark. The role of stem/progenitor cells and Wnt/ β -catenin signaling pathway in the patients with prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2014;66(4): 249-255.

17. Akpınar G, Kasap M, Aksoy A, ve ark. Phenotypic and proteomic characteristics of human dental pulp derived mesenchymal stem cells from a natal, an exfoliated deciduous, and an impacted third molar tooth. *Stem Cells Int* 2014;2014; 457059,
18. Karaoz E, Cetinalp Demircan P, Erman G, ve ark Comparative Analyses of Immune-Suppressive Characteristics of Bone-Marrow, Wharton's Jelly and Adipose-Tissue Derived Human MSC. *Turk J Haematol.* 2017;34(3):213–225.
19. Gorgun C, Ozturk S, Gokalp S, ve ark. AS. Synergistic role of threedimensional niche and hypoxia on conservation of cancer stem cell phenotype. *Int J Biol Macromol* 2016; 90:20-26.
20. Kalscheuer R, Palacios A, Anso I, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* capsule: a cell structure with key implications in pathogenesis. *Biochem J* 2019;14: 1995-2016.
21. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and Innate Immune Cells. *J Immunol* 2015; 747543.
22. Upadhyay S, Mittal E, Philips JA. Tuberculosis and the art of macrophage manipulation. *Pathog DisJun* 2018; 1:76
23. Goodwin M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice. *Stem Cells* 2011;29: 71137-1148.
24. Raghuvanshi S, Sharma P, Singh S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2010; 50: 21653-8.
25. Zhang T, Li SY, Williams KN, et al. Short-course chemotherapy with TMC207 and rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 6:732-739.
26. Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res* 2010; 3:188-205.

27. Bethune MT, Gee MH, Bunse M, et al. Domain-swapped T cell receptors improve the safety of TCR gene therapy. *Elife* 2016; 8:5.
28. Sueblinvong V, Loi R, Eisenhauer PL, et al. Derivation of lung epithelium from human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;7, 701-711.
29. Sueblinvong V, Weiss DJ. Cell therapy approaches for lung diseases: current status. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 3: 268-273.
30. da Silva MV, Tiburcio MG, Machado JR, et al. Complexity and Controversies over the Cytokine Profiles of T Helper Cell Subpopulations in Tuberculosis. *J Immunol Res* 2015; 2015:639107.
31. Garhyan J, Bhuyan S, Pulu I. et al. Preclinical and Clinical Evidence of *Mycobacterium tuberculosis* Persistence in the Hypoxic Niche of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells after Therapy. *Am J Pathol* 2015;7: 1924-1934.
32. Kramnik I, Beamer G. Mouse models of human TB pathology: roles in the analysis of necrosis and the development of host-directed therapies. *Semin Immunopathol* 2016;2: 221-37.
33. Gautam US, Mehra S, Kaushal D. In-Vivo Gene Signatures of *Mycobacterium tuberculosis* in C3HeB/FeJ Mice. *PLoS One* 2015;10: 8.
34. Scadden DT. Nice neighborhood: emerging concepts of the stem cell niche. *Cell*. Mar 2014; 1: 41-50.
35. Altclas J, Lescano A, Salgueira C et al. Multidrug-resistant tuberculosis in bone marrow transplant recipient. *Transpl Infect Dis* Mar 2005 ;1: 45-46.
36. Wu W, Zheng Q, Guo X et al. A programmed release multi-drug implant fabricated by three-dimensional printing technology for bone tuberculosis therapy. *Biomed Mater* 2009; 4: 6.
37. Wu Z, Zhang ZH, Xu JZ. Therapeutic efficacy of drug susceptibility test-guided individualized anti-tuberculosis chemotherapy for spinal tuberculosis. 2010;48(15):1141-1144.

ANATOMY OF PAIN PATHWAYS AND NEUROMODULATION

Tuncay ÇOLAK

Prof Dr, Kocaeli University School of Medicine Department of Anatomy

Mehtap ERDOĞAN

Research Assistant, Kocaeli University School of Medicine Department of Anatomy,

ABSTRACT:

The pain, which is generally defined as the unpleasant feeling, is divided into two groups as slow and fast. There are different definitions for both groups. In the perception of pain; various factors, such as injury status and emotional state, play a role. Rapid pain; It is the type of pain that can be felt within 0.1 seconds after the person is exposed to the stimulus. Slow pain is the type of pain that occurs approximately 0.1 second or longer after the stimulus.

Rapid pain is transmitted to the central nervous system (CNS) by large axons, whereas slow pain is carried by narrower C fibers. Afferent pain fibers enter the medulla spinalis with radix posteriors and end in the superficial layers of the cornu posterior. Amino acid glutamate, a stimulating neurotransmitter; It is secreted from delta A and C cells. Type C cells that terminate in the nucleus thalamicus intralaminaris of thalamus through formatio reticularis secrete substans P. Substance P; It is a wide-spreading neuropeptide that is released slowly in posterior horn, affects many neurons. According to recent studies, slow pain fibers coming to the medulla spinalis make many synapses in the posterior horn before rising in the medulla spinalis. The fibers coming to the medulla spinalis and going to the same place, ie carrying the same kind of senses, come together to form tractus (tr).

Tr. spinoreticularis and tr. spinothalamicus lateralis are ways that transmit the sense of pain to the brain. These are I., IV. and V. starts from laminae. Tr. spinothalamicus lateralis transmits the sensation of pain from the skin and other tissues to the brain cortex via 3 neurons. Pain, such as contact and pressure senses, is also roughly perceived in the thalamus. Burn pain is connected to formatio reticularis, then to the relevant departments and thalamus through tr.spinoreticularis. Through the formatio reticularis, the entire nervous system is activated and burn pain is felt in a very wide area.

Effective treatment of pain is important for improving the quality of life of the person. Neuromodulation techniques have an important role in the treatment of pain in recent years.

Good knowledge of pain anatomy and physiology is the basis for identifying neuromodulation forms and developing stimulation paradigms. To renew our knowledge about pain anatomy; may form the basis for the effective selection of developing treatment techniques.

Key words: Anatomy of pain, Pain Pathways, Formatio reticularis, , Tractus spinoreticularis, Tractus spinothalamicus.

ÖZET:

Genel olarak hoşça gitmeyen his olarak tanımlanan ağrı yavaş ve hızlı olarak iki gruba ayrılmaktadır. Her iki grup için ise farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Ağrının algılanmasında; yaralanma durumu ve emosyonel durum gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Hızlı ağrı ; kişinin uyarana maruz kalmasından 0,1 saniye içerisinde hissedilen ağrı türüdür. Yavaş ağrı uyarandan yaklaşık 0,1 saniye ya da daha uzun süre sonra ortaya çıkan ağrı türüdür.

Hızlı ağrı , merkezi sinir sistemine (MSS) 'ne geniş çaplı aksonlarla iletilirken ;yavaş ağrı ise daha dar çaplı C lifleriyle taşınmaktadır. Afferent ağrı lifleri radix posteriorlar ile medulla spinalis'e girer ve cornu posterior'un yüzeysel tabakalarında sonlanır. Uyarıcı nörotransmitter olan aminoasit glutamat; delta A ve C tipi hücrelerden salgılanmaktadır. Formatio reticularis aracılığıyla thalamusun nuc. thalamicus intralaminaris'lerinde sonlanan C tipi hücreler, substans P salgılar. Substans P; cornu posterius'ta yavaş salınan, birçok nöronu etkileyen, geniş olarak yayılan bir nöropeptid'dir, Son çalışmalara göre medulla spinalise gelen yavaş ağrı lifleri medulla spinalis'te yükselmeden önce cornu posterior'da çok sayıda sinaps yapar. Medulla spinalise gelen ve aynı yere giden yani aynı cins duyuları taşıyan lifler biraraya gelerek tractus (tr)'ları oluşturur.

Tr. spinoreticularis ve tr. spinothalamicus lateralis ağrı duyusunu beyne ileten yollardır. Bunlar I., IV. ve V. laminalardan başlar. Tr. spinothalamicus lateralis deri ve diğer dokulardan aldığı ağrı duyusunu 3 nöron vasıtasıyla beyin korteksine iletir. Temas ve basınç duyuları gibi ağrı 'da kabaca thalamus'ta algılanır. Yanık ağrısı, tr.spinoreticularis aracılığıyla önce formatio reticularis'e, daha sonra ilgili bölümlere ve thalamus'a bağlanır. Formatio reticularis aracılığı ile tüm sinir sistemi aktive olur ve yanık ağrısı çok geniş bir alanda hissedilir.

Kişinin yaşam kalitesinin artırılması için ağrının etkin tedavisi önemlidir. Son yıllarda ağrı tedavisinde nöromodülasyon teknikleri önemli bir yere sahiptir.

Ağrı anatomisi ve fizyolojisinin iyi bilinmesi nöromodülasyon formlarının belirlenmesinde ve stimülasyon paradigmalarının geliştirilmesinde temel oluşturmaktadır. Ağrı yolları anatomisi hakkında bilgilerimizi yenilemek; gelişen tedavi tekniklerinin etkin seçiminde temel oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı anatomisi, Ağrı yolları, Retiküler formasyon, Tractus spinoreticularis, Tractus spinothalamicus

GİRİŞ:

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı veya bağlı olmayan ve hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel bir deneyim olarak tanımlanabilen multifaktoriyel ve multisistemik bir fenomendir [1]. Dünya sağlık örgütü (WHO) kronik ağrıyı başlıca bir hastalık olarak tanımlamıştır [2]. Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (IASP)'ne göre ağrı doku harabiyetine bağlı ya da bağlı olmaksızın ; kişinin geçmiş deneyimleriyle ilintili hoşça gitmeyen emosyonel duyumdur [3].

Ağrı hissi süresine, mekanizmalarına ve odak noktasına göre farklı şekillerde katagorize edilmektedir. Mekanizmalarına göre ağrı nöropatik ve nosiseptif olarak ikiye ayrılmaktadır. Acı verici, daha çok basıyla uyarılan keskin tarzda ortaya çıkan ağrı nosiseptif ağrı olarak tanımlanmaktadır. Doku hasarı sonrası meydana gelen batıcı tarzdaki ağrı ise nöropatik ağrı olarak isimlendirilmektedir [4,5]. Ağrı hissinin oluşması için ince miyelinli Delta A lifleri ile miyelinsiz C tipi lifler primer afferent lifleride bulunan reseptörleri aktive etmesi gerekir [6].

Nosiseptörler:

Nosiseptörler ağrıyı algılayan duyuşsal reseptörler olup, tüm vücuda yayılmış serbest sinir uçlarıdır; Sadece beyinde bulunmazlar. Doku hasarını tespit etmeleri, organa kan akışını yavaşlatmaları ve bu gibi fonksiyonlar, kültürel ve psikolojik faktörlere ve benzeri durumlara göre değişiklik gösterir [7]. Nosiseptörlerin hücre gövdeleri spinal ganglionlarda bulunmaktadır. Bu reseptörler ancak ağırlı uyarı belli bir eşik değerine ulaştığında aktive olur ve uyarı şiddetine orantılı olarak yanıt verirler. Diğer reseptörlerin aksine adaptasyon göstermezler ve uyarı devamlılık gösterdiği zaman sensitizasyon adı verilen bir süreç ile nosiseptörlerin yanıt verdiği eşik düzeyi azalır. Farklı ağırlı uyarılar tarafından aktive edilen başlıca üç tip nosiseptör vardır. Mekanik nosiseptörler kesici bir cisimle delme gibi mekanik uyarılar, termal ve mekano-termal reseptörler yavaş veya keskin soğuk uyarıları, polimortal

reseptörler ise hem aşırı sıcak veya soğuk, hem mekanik hem de kimyasal uyarılar tarafından aktive edilirler [1].

C lifleri polimodal nosiseptör olarak adlandırılırlar çünkü bu lifler hemen hemen bütün mekanik, termal ve kimyasal ağırlı uyarılar türlerini taşımaktadırlar. Delta A lifleri ise temel mekanik ve termal uyarıları taşımaktadırlar [8, 9].

Ağrının Sınıflandırılması:

Ağrı; farklı kriterlere göre sınıflandırılmaktadır. Bu kriterler; ağrının mekanizması ağrının kaynağı ve devam süresidir.

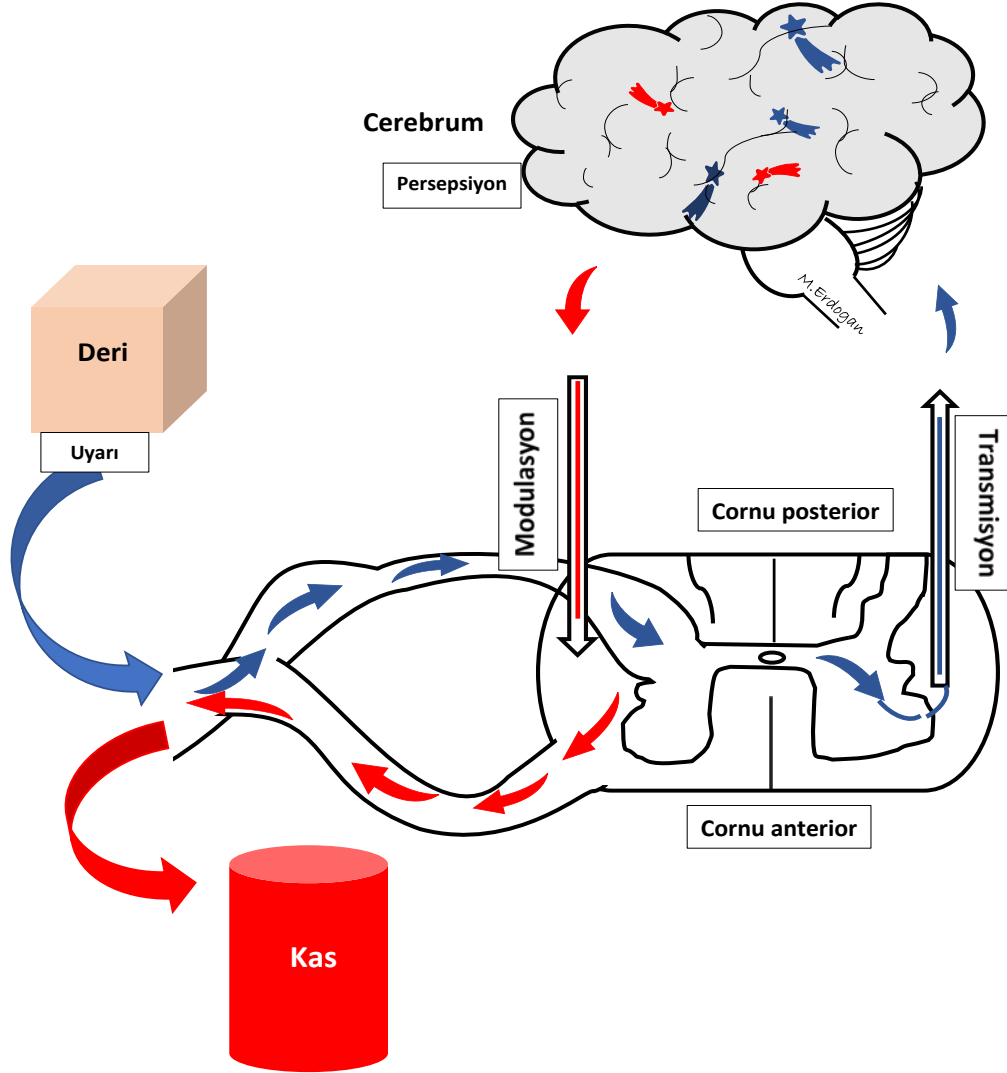
Ağrıyı kaynağına göre ağrı; Deride veya subkutanöz dokularda meydana gelen ‘‘kutanöz ağrı’’; Kaslar, tendonlar, eklemler, kılcal damarlar, kan damarları ya da kemikten kaynaklanan ‘‘derin somatik ağrı’’; iç organlar tarafından üretilen ‘‘visseral ağrı’’ve belirli bir fiziksel sebebi bulunmayan psikojenik ağrı olmak üzere 4 şekilde sınıflandırmak mümkündür.

Devam süresine göre ağrı; altı aydan daha kısa süren ağrılar olan ‘‘akut ağrılar’’ ve altı ay veya daha uzun süre devam eden ‘‘kronik ağrı’’ olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır[7].

Mekanizmalarına göre ise ağrı ; nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan ‘‘nosiseptif ağrı’’ ile sınırlı, hasar veya diyabet gibi metabolik hastalıklara bağlı olarak ağrı algılayıcılarının etkilenmesiyle meydana gelen ‘‘nöropatik ağrı’’ olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır[10].

Ağrının Algılanması:

Ağrı dört aşamada algılanmaktadır (Şekil 1). Bu aşamalardan ilki “transdüksiyon” denilen ağrılı uyarının nosiseptörde elektriksel sinyaline dönüştürüldüğü evredir. İkinci aşama olan “transmisyon” evresi nosiseptörler tarafından alınan ağrı impulsunun sinir sistemi boyunca taşınmasıdır. “Modülasyon” evresi; ağrı impulsunun medulla spinalis seviyesinde modifiye olmasıdır. Son aşama olan “persepsiyon” evresi ise ağrının algılandığı en son aşamadır [11,12].



Şekil 1. Ağrının algılanması / Nosisepsiyon aşamaları (Çizim: Mehtap ERDOĞAN)

Medulla spinalis çıkan yolları:

Medulla spinalis'e giran farklı boyut ve işlevdeki duysal sinir lifleri, substantia alba'da sinir lifleri ve tractuslar olarak gruplandırılır ve ayrılırlar. Sinir liflerinden bazıları medulla spinalis'in farklı segmentlerini bağlarken; bir diğer kısmı ise medulla spinalis'ten daha yüksekteki merkezlere çıkan sinir lifi demetler, çıkan yollar olarak adlandırılırlar[13].

Ağrı Duyusunu İleten Yollar:

Ağrı duyu ile ilgili impulsları üst merkezlere ileten **tr.spinothalamicus lateralis** ve **tr. spinoreticularis** birinci, dördüncü ve beşinci rexed laminalarından başlar.Tr. spinothalamicus lateralis üçüncü nöron vasıtasıyla, beyin korteksine, deri ve diğer dokulardan aldığı ağrı duyusunu taşır.

Tractus spinotalamicus lateralis :

Hızlı, keskin tarifi mümkün ağrı duyusunu taşıyan tractustur.Ganglion spinaleda bulunan nöronların periferik uzantılarındaki delta A lifleri hızlı ağrı duyusunu taşıırken, C lifleri yavaş ağrı duyusunu taşımaktadır. Hızlı ve yavaş ağrıyı MSS'ne taşımaktan sorumlu olan nörotransmitterler substans P ve glutamat'tır.

Medulla spinalis'e radix posterior'dan giren birinci nöronların santral uzantıları ganglion spinale'de bulunur. Daha sonra Lissauer tractusu (tr. posterolateralis)'na katılır. Bu tractus içinde bir veya iki segment yükselir ve ikinci nöronlarla sinaps yapar.Özellikle lamina I,II,III, IV, VI.'daki ikinci nöronlar ile sinaps yaparlar.Comissura alba anterior'da çapraz yapıp karşı tarafa tractus spinothalamicus lateralis olarak geçen ikinci nöronların uzantıları funiculus lateralis'te yükselir.Tractus spinothalamicus anterior ile medulla oblangata'da nuc.olivarius seviyesinde biraraya gelir. Sonrasında lemniscus spinalis olarak thalamus'ta yükselerek 3. nöronlar ile sinaps yapar. Üçüncü nöronlar nucleus ventralis posterolateralis (VPL)'de bulunmaktadır. Üçüncü nöron uzantıları brodmann'ın 3, 1, 2 nolu primer somatik duyu sahasına gider [15].

Tractus spinothalamicus lateralis'in tek taraflı lezyonlarında kontralateral vücut yarımında lezyonun bir-iki segment aşağısında ya da yukarıda ağrı ısı duyusu kaybı yaşanmaktadır [16].

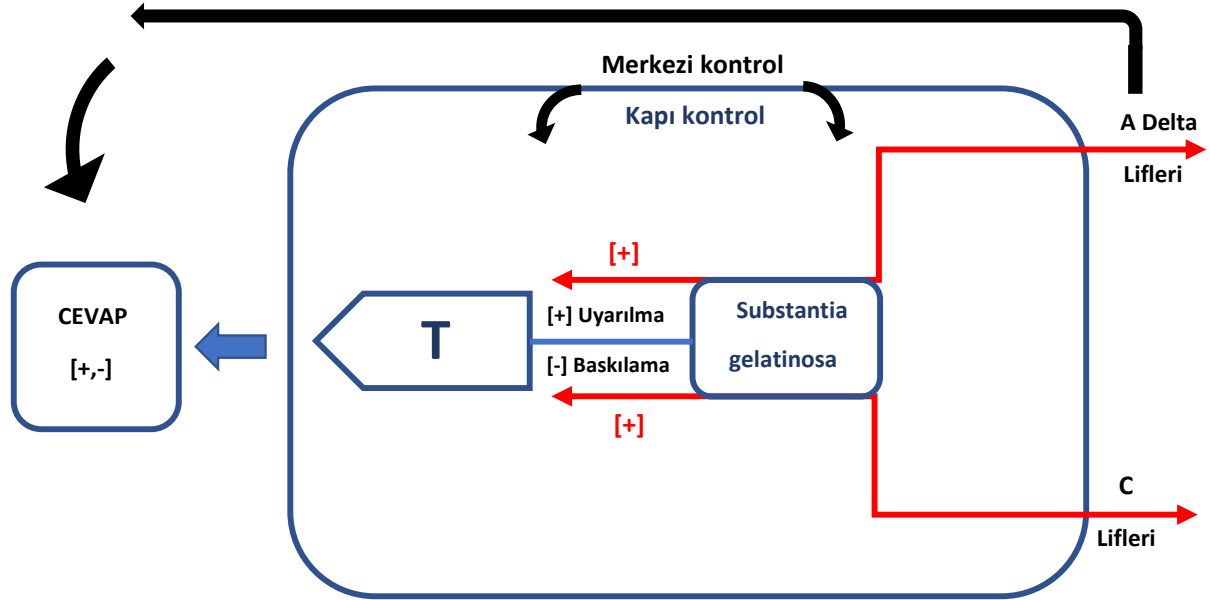
Tractus spinoreticularis :

Oluşan ağrı duyusuna karşı retiküler formasyona bilgi taşımaktadır. Medulla spinalisin tamamında mevcuttur ve noradrenerjik sistemin aktivasyonunu sağlamaktadırlar[15].

Yeri funiculus lateralis'tedir. Ganglion spinale'de bulunan birinci nöronun aksonları lamina IV ve VIII'deki II. nöronlar ile sinaps yapar. Buradan çıkan liflerin büyük bölümü funiculus lateralis'te çapraz yapmadan ilerler. Çapraz yapan lifler mesencephalik ve pontin retiküler formasyonun motor, duysal, endokrin ve otonomik sistem bağlantılı nöronlarında sonlanır [16].

Merkezi Sinir Sisteminde Ağrı Kontrol Sistemleri:*Ağrı inhibasyonu (Kapı kontrol):*

Organizma bazı duyuları özellikle de ağrı duyusunu belli ölçülerde, medulla spinalis seviyesinde durdurmaya çalışır. Bu ağrı şokuna karşı koruyucu bir önlemdir. Cortexten gelen bazı efferent kortiko-fugal lifler; ağrı liflerini henüz substantia gelatinosa'ya girişte, presinaptik inhibasyon ile baskılayabilmektedir[14] (Şekil 2).



Şekil 2: Kapı kontrol teorisi (Çizim: Mehtap ERDOĞAN)

Ağrıyan vücut bölümlerine masaj uygulanması ya da ovulması ağrı hissi azaltabilir. Binlerce yıl önce Çin'de keşfedilen akupunktur yöntemi ile bazı vakalarda ağrının dindirildiği keşfedilse de

bunun mekanizması uzun süre net olarak anlaşılamamıştı. Kısa süre önce kapı kontrol teorisi bu mekanizmayı açıklamak üzere ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre, ağrısız dokunma bilgilerini ve basınç bilgilerini taşıyan miyelinli kalın afferent liflerin uyardığı ara nöronlar, ağrı lifini medulla spinalis'e girdiği yerde inhibe eder. Aşırı taktil duyusu örneğin aşırı masajla sağlanan taktil uyarısı giriş kapısını kapatır. Ağrısız taktil uyarı sona erdiğinde giriş kapısı açılır. Ağrılı stimülasyon tr. Spinothalamicus lateralis'le üst merkezlere taşınır. Bu teori, durumu kısmen açıklamak ile beraber, columna posterior'da enkefalinler ve endorfinlerin salınmasında etkilidir.

Analjezi Sistemi:

Truncus encephali'nin bazı bölümlerinin stimüle edilmesinin, ağrıyı durdurabildiği ya da azaltabildiği gösterilmiştir. Bu bölgeleri truncus encephali'nin orta hat çekirdekleri ile diencephalon'un area periventricularis'i ve mesencephalon'un substantia grisea periaqueductalis'i ihtiva etmektedir. Bu sistem, hem yanıcı hem de batıcı ağrı duyularını baskılayabilmektedir.

Morfin benzeri etkilere sahip olan endorfinler ve enkefalinler olarak adlandırılan maddeler merkezi sinir sisteminden izole edilmiştir. Adı geçen maddeler ile serotoninin nörotransmitter olarak merkezi sinir sisteminde görev yaptığı ayrıca columna posterior'dan substans P salınımını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir [13].

Nöromodülasyon:

Tanım olarak sinir sistemini stimüle ederek ya da inhibe ederek sinir sistemini arabilim olarak kullanarak rahatsızlıkların tedavisinde terapötik uygulama yöntemlerine nöromodülasyon denir. İmplant edilebilen ve edilemeyen olmak üzere iki tipi vardır. İlk kez 1884'de V. Hosley tarafından uygulanmıştır [17].

Nöromodülasyon temelinde, fonksiyonel veya dinamik olarak ağrı yollarının baskılanması vardır. Nöromodülasyon uygulamaları ; spinal olarak uygulanan medikal uygulamalar ile elektriksel uyarılar ile sağlanan stimülasyon ile sağlanmaktadır. Son zamanlarda nöromodülasyon işlemleri kronik ağrı tedavisinde temel yöntem olarak uygulanmaktadır.

Stimülasyon uygulamaları: Son yıllarda ağrı tedavisinde nöromodülasyon teknikleri önemli bir yere sahiptir. Ağrı taşınmasını baskılayan nöromodülasyon yöntemleri;; başlıca derin beyin stimülasyonu (DBS), transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), periferik sinir stimülasyonu ve spinal kord stimülasyonu (SCS)'dur [18].

Kapı kontrol teorisi (Şekil 2); 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür ve nöromodülasyon yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır[19].

Intraspinal Analjezi: İntraspinal opioid'ler önceleri sadece onkolojik ağrılarda kullanılırken, zamanla diğer tedavilere cevap vermeyen ağrıların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır[20].

SONUÇ:

Ağrı duyusunun anlaşılması; iletim, perception (algılama) ve inhibasyon mekanizmaları açısından oldukça karmaşıktır. Ağrı duyusunu tek bir disiplin içinde incelemek imkansızdır. Bu bağlamda ağrı duyusunu anatomik açıdan incelerken fizyolojik süreçlerin de iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu sebeple makalemizde anatomi yanında diğer süreçlere de değinmeye çalıştık. Ayrıca gelişen ağrı tedavi süreçlerinde algoloji, psikoloji, anestezi gibi multidisipliner çalışmalar yararlı olacaktır. Her bölüm karmaşık ağrı olgusunu incelerken diğer disiplinlerin çalışmalarından da haberdar olmalıdır.

REFERENCES:

1. Erzurumlu R., Sengul G., Ulupinar E. Nöroanatomi .Günes Tıp Kitabevleri. 2019; syf: 384-388.
2. WHO Normative Guidelines On Pain Management. Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. Report prepared by Prof Neeta Kumar, Consultant. Geneva; 2007.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
4. Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J, Aziz TZ: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: A preliminary study of 10 cases. PAIN® 84:431-437, 2000
5. Devulder J, Crombez E, Mortier E: Central pain: An overview. Acta Neurologica Belgica 102:97-103, 2002.
6. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R., Loeser J.D, Payne R., Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain? Pain. 1998;77:227–229. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00099-2.

7. Premkumar K. Anatomi ve Fizyoloji: Masaj Bağlantısı. (Ed.Ozdinler A.R.).İstanbul, Türkiye, İstanbul Tıp Kitapevi, 2015; 322.
8. Nathan PW. Observations on sensory and sympathetic function during intrathecal analgesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976;39(2):114–21.
9. Markenson JA. Mechanisms of chronic pain. Am J Med 1996;101(1A):6S–18S.
10. Aydın O.N. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3(2): 37-48.
11. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002;3(2):37–48.
12. Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi, ağrı ve tedavisi. Yegül İ, editör. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993. s.1–18.
13. Snell RS. Klinik nöroanatomisi (Ed Yıldırım M.)İstanbul, Nobel kitabevleri.2017s.144.
14. Pınar L. Sinir sistemi ve kas fizyolojisi. Akademisyen kitabevi 3. Basım, Ankara 2015.
15. Ozan H. Ozan Anatomi.Klinisyen tıp kitabevleri.3.Baskı, Ankara, 2014.
16. Yıldırım M. Sistematik Anatomi, 2. Baskı, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, s.740-742.
17. Sakas, D.E., Panourias, I.G., Simpson, B.A. and Krames, E.S. (2007) An introduction to operative neuromodulation and functional neuroprosthetics, the new frontiers of clinical neuroscience and biotechnology. Operative neuromodulation.Springer;2007.p.3-10.
18. Özyalçın S, Dinçer S.Nöromodülasyon.Klinik Gelişim, Ağrı özel sayısı. Cilt: 20 / No:3 Temmuz 2007.s.196.
19. Melzack R, Wall P: Pain mechanisms: A new theory. Science 1965; 150: 971-978.
20. Krames ES., Intraspinal analgesia for nonmalignant pain. Interventional Pain Management, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philedelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 609-621.