



Dr Öğr Üyesi Ayşe KAYA KALEM

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

02/05/2019

EKMUD Ankara Günleri

Olgu-1

- 49 Y, kadın
- 24 saat önce baş ağrısı
- 3-4 saattir anlamsız konuşma, yakınlarını tanınamama, sürekli aynı kelimeleri tekrar etme, görmeme
- HT, FMF, renal transplantasyon (3 ay önce)
- Ab kullanımı: 2 hafta önce ÜSE-bakteriyemi, 14 gün meropenem

Mikofenolat mofetil
Prednizolon
Takrolimus

TMP-SMX
Valgansiklovir
Nistatin oral süspansiyon

Pantoprazol
Gabapentin,
Furosemid
Asetil salisilik asit

Olgu-1

- Bilinç könfüze, ajite, non-oryante, non-koopere



Olgu 1

Gözler

- Spontan açık
- Puan 4

Sözel yanıt

- Anlaşılmaz sözler
- Puan 3

Ağrıya
motor yanıt

- Ağrıyı lokalize ediyor
- Puan 5

- GKS= 12
- Orta derecede bilinç bozukluğu

Oryantasyon ve kooperasyon yok
Hafıza yok
Etrafına ilgisiz

Olgu-1

Fizik muayene:

- Ateş: 36,8 °C,
- TA: 100/60 mmHg
- Nabız: 105/dk ritmik
- ES (-), kernig (-), brudzinski (-)
- Nörolojik defisit yok
- Pupil refleksi normal
- Diğer sistem muayeneleri normal

	Hasta sonuçları	Referans değerler
Beyaz küre (K/ μ L)	8 800	4 000-11 000
Hemoglobin (g/dL)	11.1	12-16
Hematokrit (%)	37	36-45
Trombosit (K/ μ L)	88 000	150 000- 400000
Oksijen saturasyonu (%)	92	
Glukoz(mg/dL)	94	74-106
Üre (mg/dL)	58	10-48.5
Kreatinin(mg/dL)	1,52	<0.9
Total protein (g/dL)	4.84	6.4-8.3
Kalsiyum (mg/dL)	10.6	8.6-10
Magnezyum (mg/dL)	1.5	1.6-2.6
Sodyum (mmol/ml)	139	136-145
Potasyum (mmol/l)	4.6	3.5-5.1
Klor (mmol/l)	113	98-107
INR*	1.47	0.8-1.2
CRP (mg/L)	124	<3
Sedimentasyon (mm/saat)	48	0-20

- Beyin BT
- Lomber ponksiyon

Görünüm / basınç	Berrak / normal
Hücre	20 RBC/mm ³ 40 WBC/ mm ³
Glukoz	50 mg/dl (KŞ: 80 mg/dl)
Protein	90 mg/dl

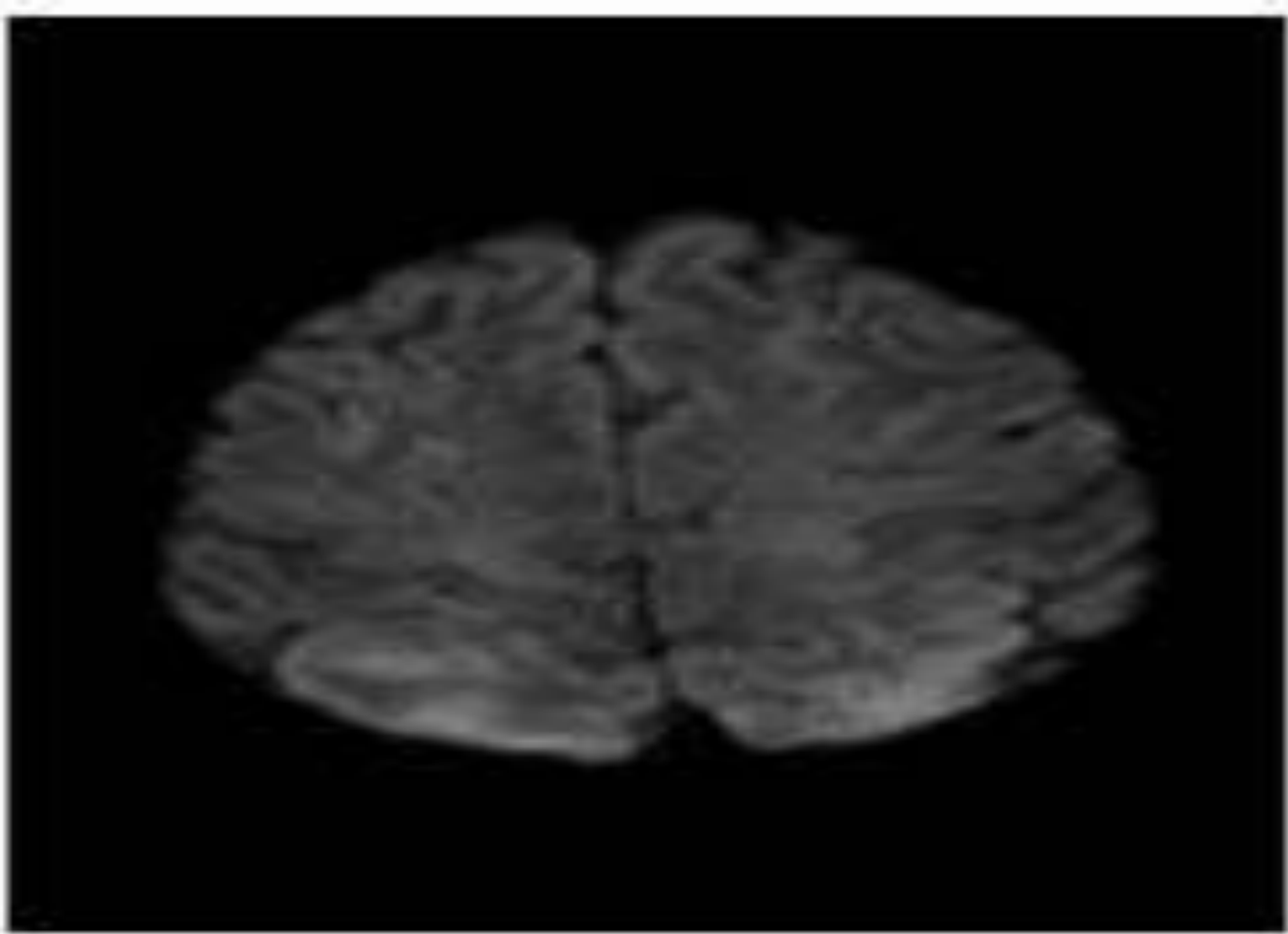
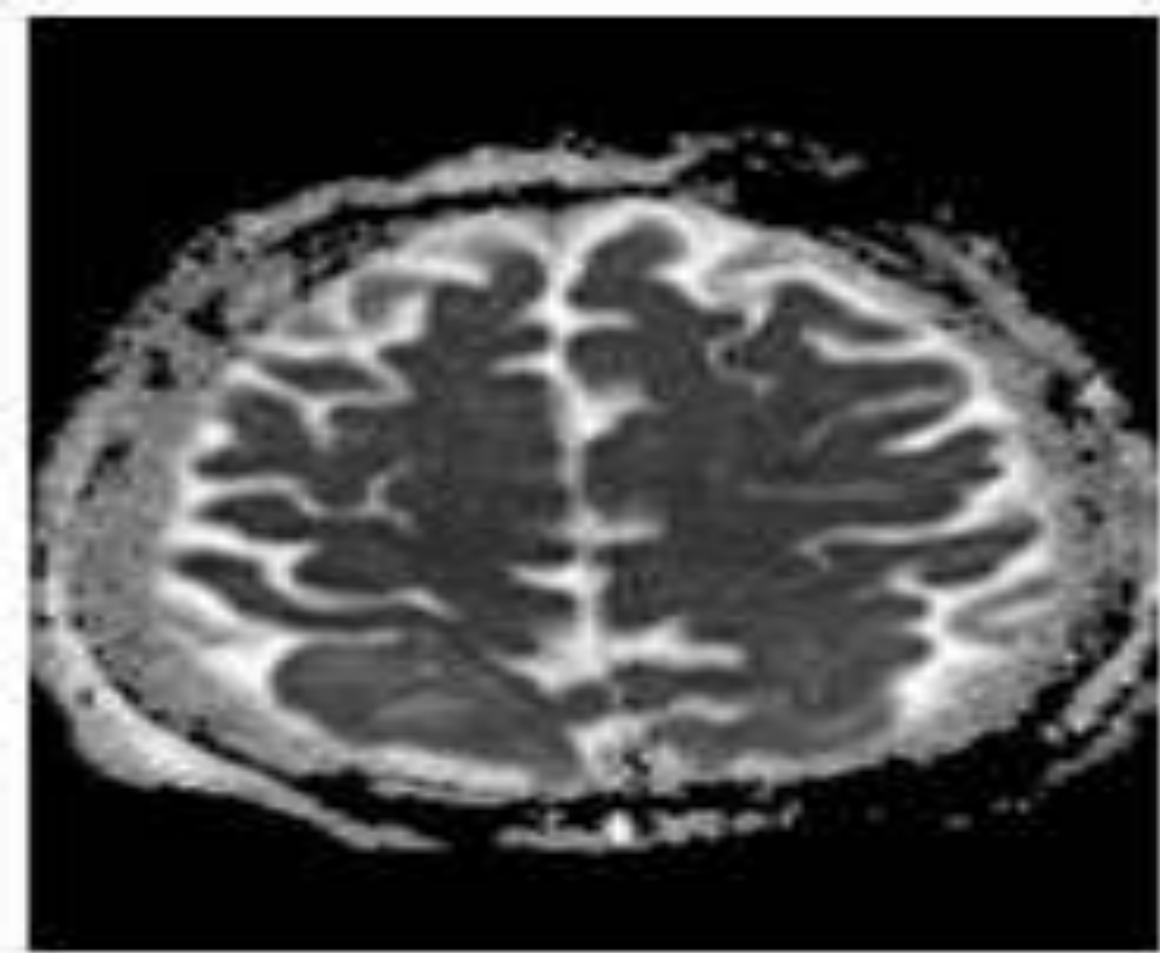
Ön tanı - Tedavi ?

- Ani görme kaybı, bilinç değişikliği
- İmmüsuprese olgu
- Beyin BT normal
- Laboratuvar non-spesifik
- LP

SSS enfeksiyonu?
Endokardit ?

Meropenem
Linezolid
Gansiklovir

- Ateş: 38.3 °C
- Ayaklarda miyoklonik kasılmalar
- Nöroloji konsültasyonu
- Göz konsültasyonu
- EEG: yaygın ensefalopati ile beraber sol temporalde izlenen keskin tek taraflı dalgalar ensefalit ile uyumlu olabilir
- MR:



MR: bilateral parietal ve posterior frontal düzeylerde kortikal ve subkortikal beyaz cevher alanlarında izlenen hiperintens sinyal kayıtlarının **PRES Sendromu** ile uyumlu olabileceği

- Kan kültürlerinde, ESBL (+) *K.pneumoniae*
- Meropenem tedavisine devam edildi
- HSV, CMV PCR negatif

- İmmüsupresif tedaviler devam edildi
- Yatışının 4.gününde bulgular gerilemeye başladı
- Meropenem tedavisi 14 güne tamamlandı
- Taburculuk sonrası 10.ayda patolojik bulgusu yok

PRES sendromu

- Akut nörolojik disfonksiyon ve tipik radyolojik görüntüleme ile tanısı konulan,
- Kendiliğinden düzelen geçici bir klinik tablo
- Genellikle hızlı ilerleyen
 - Baş ağrısı,
 - Mental durum değişiklikleri,
 - Görme bozukluğu,
 - Nöbet, status epileptikus, parezi,
 - Bulantı, kusma

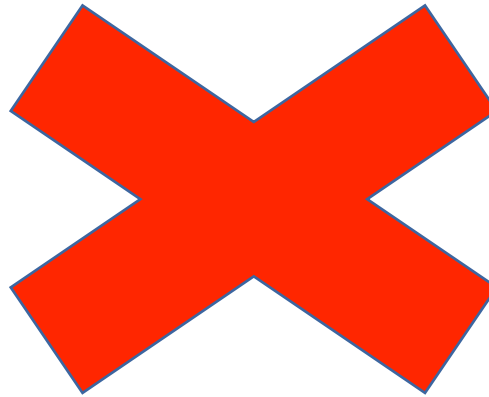
Hipertansiyon (%70)

PRES Sendromu- İnsidans, Etyoloji

- SOT hastalarında %0,35, KC ve Bb nakli hastalarında %0,59
 - İmmunsupresyona neden olan medikasyonlar,
 - Hipertansiyon,
 - Elektrolit imbalansı,
 - Kan dolaşımı enfeksiyonları,
 - Organ rejeksiyonu,
 - CMV reaktivasyonu
- gibi kan-beyin bariyerini bozan ya da hipertansiyona neden olan çeşitli durumlar
- TA normal,
İS ilaç kullanımı
Bakteriyemi

PRES Sendromu- Tanı

- MR
- EEG
- LP; literatürde BOS normal



Anormal BOS bulguları her zaman enfeksiyonu mu düşündürmelidir ?

Hafif- ılımlı lenfositik pleositoz (5-50/mm³)

MS
Meninks veya ependime komşu tmr
Subaraknoid aralıkta kan varlığı
SSS travması
SVO
Subdural hematom
Toksik veya dejeneratif hastalıklar
Bazı polinöropatiler
Meningeal karsinomatosis
Lösemik infiltrasyon

Sistemik hastalık SSS tutulumları
Sarkoidoz,
Kollejen doku hst,
Behçet hst ve diğer vaskülitler (SLE)
Epileptik nöbet sonrası
BOS lenfositozu ve geçici baş ağrısı,
nörolojik defisit sendromu (HaNDL)
Üremik ensefalopati
Kurşun ensefalopatisi
TMP-SMX, NSAİ ilaçlar

Ciddi lenfositik pleositoz
50-500 veya üstü/ mm³

Sistemik hastalıklara bağlı meningoensefalit ve ensefalomyelitler

SLE

Behçet Hst

Antifosfolipid Sendromu

Sarkoidoz

Sjögren Sendromu

Lenfomalar

Sistemik ve serebellar vaskülitler

Meninks veya ependime çok yakın beyin tümörleri

Karsinomatöz menenjit

Hafif PMNL
50-100/mm³

Subaraknoid aralık veya yakınındaki neoplaziler
Bazen vasküler hastalıklar
Travmalar
Status epileptikus
Hiperkoagülabilité sendromları
SVO

Protein artışı

SAK	Akut inflamatuvar demiyelizan poliradikülopati (GBS)
Kimyasal menenjt	Miksödem
Neoplaziler	Schwannoma
SSS vasküliti	Serebral venöz tromboz
Gliomatozis serebri	Metastatik lökodistrofi
MS	Spinal düzeyde BOS akımı obstrüksiyonu
Epilepsi	Vitamin B12 eksikliği
Serebral infarkt	Mitokondrial ensefalomyelopati
Üremi	
SLE	

Bilinç Bulanıklığı Olan Hastaya Yaklaşım

Bilinç değişikliği neden önemli?

- Acil durum
- Mortalite, kalıcı sekel
- Uzun süreli yatış ve bakım gereksinimi
- Ülkelerin gelişmişlik düzeyini etkiliyor
- Sekel gelişenlerin çoğu bakım hastası



Menejit

Ensefalit

Beyin apsesi

Ampiyem

Viral Ensefalit Ayırıcı Tanısı

BA-ense sertliği-ateş-değişen mental durum

- Meningeal/ parameningeal tümör
- Sinüz ven trombozu
- Sarkoidoz
- Serebral vaskülit
- SLE
- Wegener Granulomatozu
- Behçet hst
- Adrenal lökodistrofi
- Toksik ensefalopati
- Reye sendromu
- Vasküler Hastalıklar
- İlaç ilişkili menenjit (NSAİ, antitimosit globülin, iv İg)

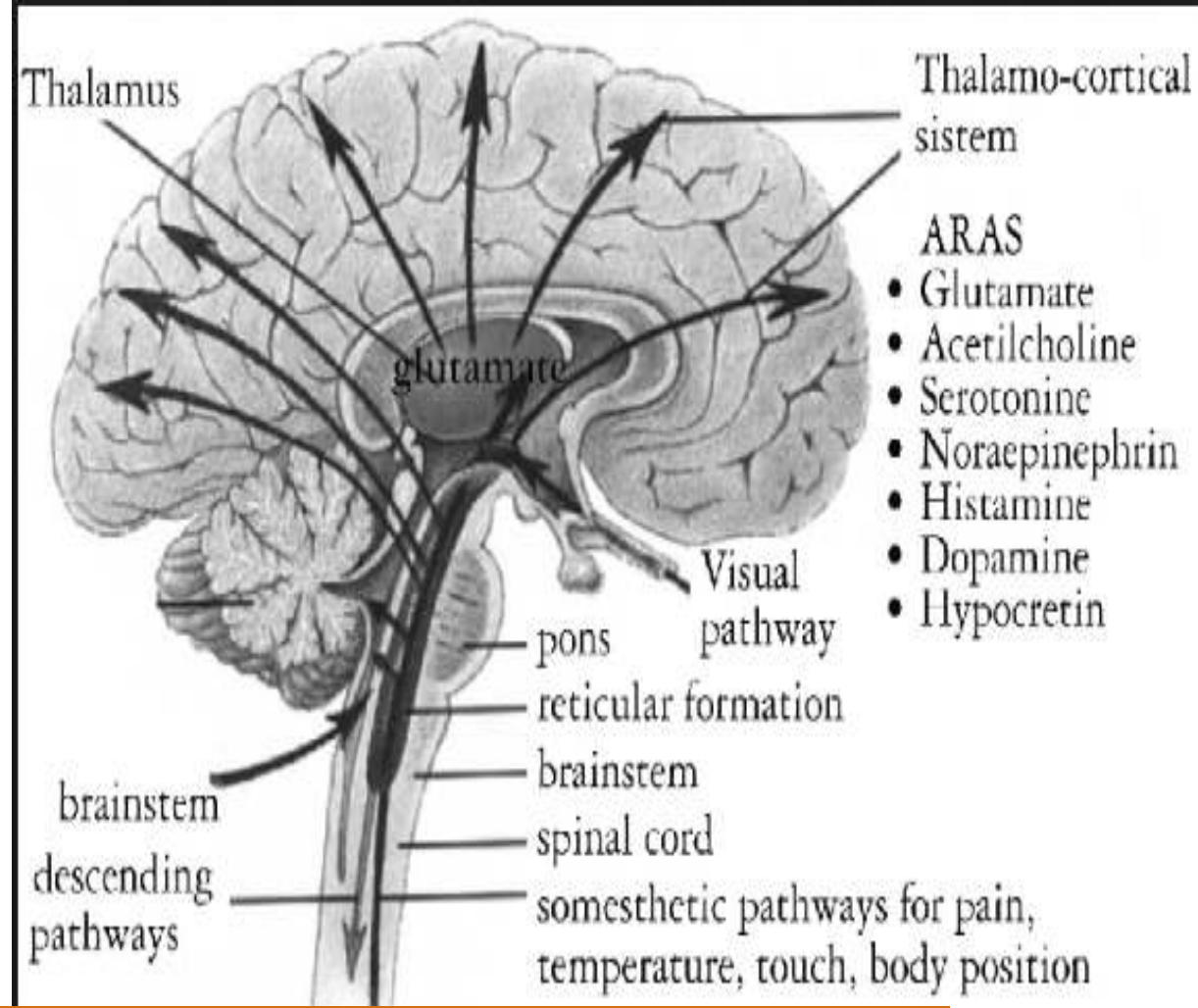
Akut Meningenjit Ayırıcı Tanısı

BA-ateş-meningismus, altered sensorium-kusma-nöbet-fokal nörolojik defisit-papil ödem

- **Intrakraniyal tümör ve kist**
- **İlaçlar**
 - TMP-SMX, CİP, PEN, INAH, metronidazol, SS, pirazinamid
 - Ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen
 - Muromonab-CD3 (OKT3), azotiyoprin, sitozin arabinozid, karbamezepin, Ig, ranitidin,
- **Sistemik hast (SLE, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu)**
- **Nörocerrahi, spinal anestezi, intrakraniyal enjeksiyon sonrası**
- **Nöbet**
- **Migren, migren benzeri sendromlar**
- **Mollaret menenjit**

BİLİNÇ

- Kişinin uyanık, kendisi ve çevresinden haberdar olduğu ve uyaranlara doğru yanıtlar verdiği durumdur
- Asendan retiküler aktivatör sistem (ARAS)



UYANIKLIK ve FARKINDALIK
Kortekse ulaşması önemli

Nörolojik muayene= Mental durum+ KS+ motor+ duyuşal+ serebellar sistem

Bilinç Muayenesi

- Bilinç düzeyi
- Kooperasyon
- Oryantasyon
- Dikkat ve konsantrasyon
- Hafıza
- Duyusal durum; künt, öforik, ajite, ilgisiz, depresif
- Akıcılık, anlama, tekrarlama, isimlendirme, okuma, yazma

Konfüzyon, Deliryum, Letarji (Somnolans), Stupor, Koma

Glasgow Koma Skalası

- Gözlerini açma yanıtı
 - Yok 1
 - Ağrıyla 2
 - Sözel uyarıyla 3
 - Spontan 4
- Ağrılı uyarıya motor yanıt
 - Yok 1
 - Ekstensör kasılma 2
(DESEREBRASYON RİJİDİTESİ)
 - Fleksör kasılma 3
(DEKORTİKAL RİJİDİTE)
 - Ağrıdan sakınma 4
 - Ağrıyı lokalize etme 5
 - Komutları yerine getirme 6
- sözel yanıt
 - Yok 1
 - Anlaşılmaz sesler 2
 - Uygunsuz sözler 3
 - Konfüze 4
 - Oryante konuşma 5

Ciddi

• Puan ≤ 8

Orta

• Puan 9-12

Hafif

• Puan 13

GKS 3, KOMA
GKS 3-8; PREKOMA
GKS 8-13; STUPOR
GKS 13-14; KONFÜZE
GKS 15; ORYANTE

Bilinç Bozukluğu Nedenleri (patofizyolojik açıdan)

- %85; Sistemik (metabolik, toksik, enfeksiyöz);

METABOLİK ENSEFALOPATİ

- %15; Nöroanatomik

Bilinç Bulanıklığı Nöroanatomik Sınıflaması

Nöroanatomik

Sistemik

Beyin sapı
(ARAS) lezyonları

Beyin sapı (BS) lezyonları

BS basısı

Bilateral serebral hemisfer tutulumu

Beyin sapı kanama
İskemi
Basiller arter oklüzyonu
Kitle
Demiyelizan hastalıklar
Neoplazm
Apse

Herniasyon
Serebellar tonsiller herniasyon

Serebral ödem
Subdural hematom
Geniş intraserebral infarkt/kanama
Hidrocefali
Kitle

Bilinç Bulanıklığı Nöroanatomik Sınıflaması

Nöroanatomik

Sistemik

Hipoksik, iskemik hasar
Hipoglisemi, hiperglisemi
Elektrolit bozukluğu

Substrat iletiminde bozulma

Organ yetmezlikleri
Hepatik ensefalopati
Üremik ensefalopati
Pankreatik ensefalopati

Dolaşan sitokinler
sepsis

Dolaşan antikolar
Paraneoplastik sendrom
Kollojen doku hastalıkları

Yaygın beyin enfeksiyonları
Ensefalit, sifiliz, HIV

İlaçlar, anestezi

Sistemik hastalık tarafından bozulmuş /
sağlam kan-beyin bariyerini geçebilen
dolaşımdaki toksik, metabolik, inflamatuvar
moleküllerin oluşumu

Bilinç Bulanıklığı olan hastaya tanısal yaklaşım

- Anamnez ve fizik muayene

- Hızlı öykü
- Eşlik eden belirtiler (idrar kaçırma, kusma)
- Kullandığı ilaçlar
- Psikiyatrik hastalık öyküsü/ suisid
- Gıda alımı
- Etrafta benzer şikayetleri olanlar
- Alkol kullanımı/kokusu
- Siyanoz
- Mukozalarda kırmızı görünüm
- Kollarda iğne izi
- Nöbet, lateralizan bulgular



Mantar zehirlenmesi



Hipoksi



CO zehirlenmesi



Madde bağımlılığı

Bilinç Bulanıklığı olan hastaya tanısal yaklaşım

• Vitaller

• Hipotansiyon

• HT

• Hipertermi

• Hipotermi

• Taşikardi

• Bradikardi

• Solunum paterni

• Pupil değişikliği

Hipovolemi
Hemoraji
MI
Kardiyak tamponad

HT ensefalopati
KİBAS

vrizması

SAK intracerebral kanama
(alcohol, kokain)

Enfeksiyon
Sıcak çarpması

Enfeksiyon
KY
Hipovolemi
Primer kalp patolojileri
Hipertiroidi
İlaç intoksikasyonu

ntoks
ign sendrom
n hasarı
ign send

Enfeksiyon, sepsis
Donma
Hipotiroidi
Barbiturat intoksikasyonu
Hipopituitarizm


KİBAS
MI
Miksödem
Hipotermi

Miksödem koması
Alkol kullanımı

Bilinç Bulanıklığı olan hastaya tanısal yaklaşım

- Laboratuvar

- Kan gazı
- Kan şekeri
- Pulse oksimetri
- EKG
- Kan testleri
- İdrar tetkiki, toksikoloji
- Görüntüleme
 - BT, MR, anjiyografi
- LP
- EEG



Glikoz
CBC
KCFT
BFT
Ozmolorite
Amonyak düzeyi
İlaç düzeyi
Digoksin
Teofilin
Fenobarbitürat
TSH
B12 düzeyi
Folik asit düzeyi,

<p>Travma</p> <ul style="list-style-type: none">• Subdural hematom• Epidural hematom• Serebellar konfüzyon	<p>Hemoraji</p> <ul style="list-style-type: none">• Subaraknoid hemoraji• Pontin hemoraji• Serebellar hemoraji• İntraserebral hemoraji
<p>Embolizm</p> <ul style="list-style-type: none">• AF• Endokardit• Yağ embolisi	<p>Tümör</p> <ul style="list-style-type: none">• Beyin sapı tm• Metastatik tm• Anjiyomlar
<p>Tromboz</p> <ul style="list-style-type: none">• Basiller arter oklüzyonu• Sinüs ven trombozu	<p>Pituiter apopleksi</p>
<p>Akut hidrosefali</p>	<p>Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Subdural ampiyem, apse• Menenjit, ensefalit• Postenfeksiyöz ensefalomyelit• PML

Hipoksi, hiperkapni

- Şiddetli pulmoner hastalık (hipoventilasyon)
- Şiddetli anemi
- Methemoglobinemi
- Siyanid
- CO
- Yüksek irtifa (atmosferik oksijen düşüklüğü)
- Boğulma

Serebellar kan akımının azalması

- Hipovolemik şok
- Kardiyak (vazovagal senkop, aritmiler, **MI**, kapak hst, KKY, perikardiyal efüzyon, tamponad, **myokardit**)
- **Enfeksiyon (septik şok)**
- Vasküler, hematolojik (HT ensefalopati, psödotümör serebri, sickle cell anemi, polisitemi, hiperventilasyon, **serebral vaskülit**, DIC, TTP)

Hipoglisemi

- Kr alkol kullanımı
- KC hst
- Yüksek doz insülin
- Hipoglisemik diğer ajanlar
- İnsülinoma

Hiperglisemi

- Diyabetik ketoasidoz
- Non-ketotik hiperozmolar koma

Kofaktör eksikliği

- Tiyamin (Wernicke-Korsakoff sendromu)
- Pridoksin (INAH over doz)
- Folik asit (kr alkol kullnımı)
- Siyanokobalamin
- Niasin

Elektrolit, Ph

- Ph ↑↓
- Na ↑↓
- Ca ↑↓
- Mg ↑↓
- P ↓

Endokrinolojik bozukluklar

- Miksödem koması, **tirotoksikoz**
- Hipopituitarizm
- **Addison hst**
- Cushing hst
- **Feokromasitoma**
- Hipo/ hiper- paratiroidizm

Endojen toksinler

- KC yetmezliği (hiperamonyemi)
- Renal yetmezlik (Üremi)
- AC hastalığı (CO2 narkozu)
- Porfiri

Eksojen toksinler

- Alkoller (etanol, metanol, isopropil alkol, etilen glikol)
- **Salisilat**, paraldehid, amonyum klorid intoksikasyonu
- Anti-depresanlar (lityum, **trisiklik antidepresanlar**, SSRI, **monoamin oksidaz inhibitörleri**)
- Stimülan ajanlar (**amfetaminler**, metamfetaminler, kokain, sempatomimetikler)
- **Narkotikler, opiatlar** (morfin, eroin, kodein, hidrocodon, meperidin, methadone, fentanyl, propoksifen)
- Sedatif- hipnotikler (benzodiazepinler, barbitüratlar)
- Hallusinojenler (marijuana, lysergic acid diethylamide, **mantarlar**, phencyclidine)
- Kurşun, talyum, organofosfat, antiepileptikler
- Bitkiler

Nöroleptik malign sendrom
Nöbetler, Status epileptikus
Postiktal dönem

Otoimmün ensefalit
Migren
SLE
Sistemik skleroz
SSS sarkoidozu
Reye sendromu

Olgu 2

- 20 Y, erkek hasta
- Konuşamama, etrafını tanımama, nöbet
- 5-6 aydır sürekli bilmiyorum, başaramıyorum, kognitif zorlukları, işlevsellikte azalma
 - Psikiyatri başvurusu
- FM:
 - Letarjik, sözel tepki, kooperasyon yok.
 - Göz dibi normal, pupiller izokorik.
 - DTR hiperaktif, bilateral babinski +

Olgu- 2

- Kraniyal MR: sağ fronto-parietal subkortikal derin beyaz cevherde ve sol sentrum semiovale düzeyinde derin beyaz cevherde, bilateral temporal lob subkortikal alanlarda T2 ve FLAIR incelemede intensite artışları, kontrast tutulumu izlenmedi.

Ensefalit?

Asiklovir, 1gr/gün metilprednizolon, levetirasetam

Olgu- 2

- LP; hücre yok, protein 35 mg/dl, glukoz: 60 mg/dl
- BOS VDRL, rose bengal, (-)
- Vaskülitik markırlar: -
- Enfeksiyöz etken (-)
- EEG: sağ temporo-okspitalde teta dalgaları ve polimorfik deltalar, takip EEG'de yaygın zemin aktivitesinde yavaşlama
- BOS oligoklonal bant +

Serum VGKC- antikoru (+)

Hangi hastalarda otoimmün etiyoloji araştırılması önerilmektedir?

- ★ Subakut başlangıçlı nörolojik bulguların (davranış değişiklikleri ve somnolans ile karakterize ensefalopatiler ..) varlığında
- ★ BOS'ta, kraniyal görüntüleme ya da biyopside SSS inflamasyonu bulgusunun saptanması halinde
- ★ Neoplazi öyküsü veya diğer antikor bağımlı hastalıkların varlığında
- ★ Nörolojik tablonun öncesinde viral enfeksiyon benzeri bir prodromal dönemin olması halinde
- ★ MR'da nonspesifik beyaz cevher değişiklikleri varlığında

✓ **Enfeksiyon ile çok karışır....**
(üçü enf ile ilgili)

Otoimmün Limbik Ensefalitler

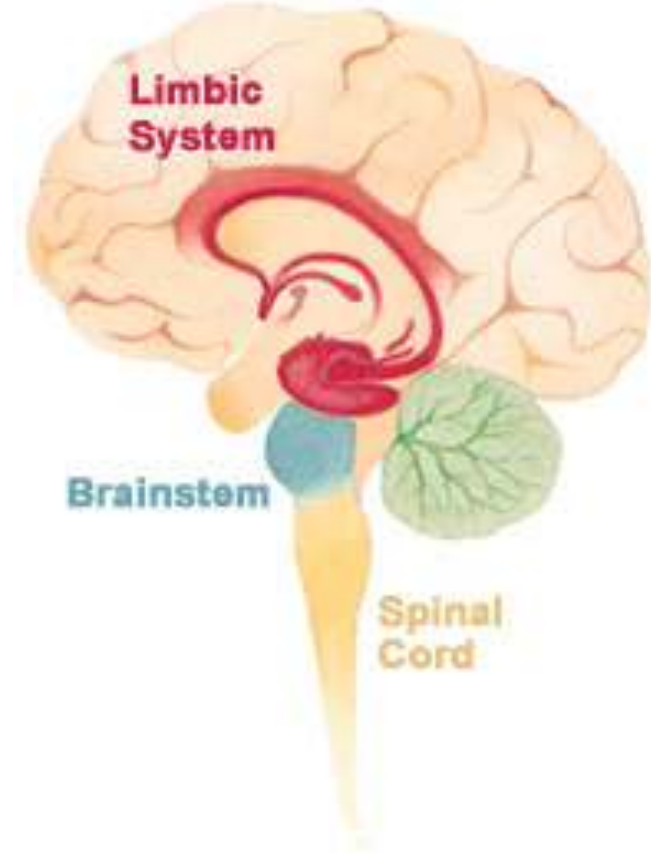
- Subakut başlangıçlı
- Bellek bozukluğu
- Psikiyatrik bulgular
- Davranış değişikliği, depresyon
- Konfüzyon
- Sık nöbetler ile karakterize

Paraneoplastik ya da immünolojik etyolojili bir grup sendromdur

Enfeksiyöz etkenlerin tespit edilemediği ensefalitlerin %60'ını oluşturur

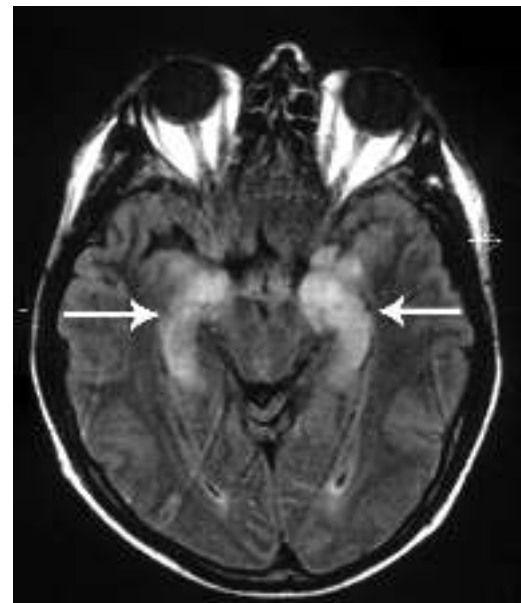
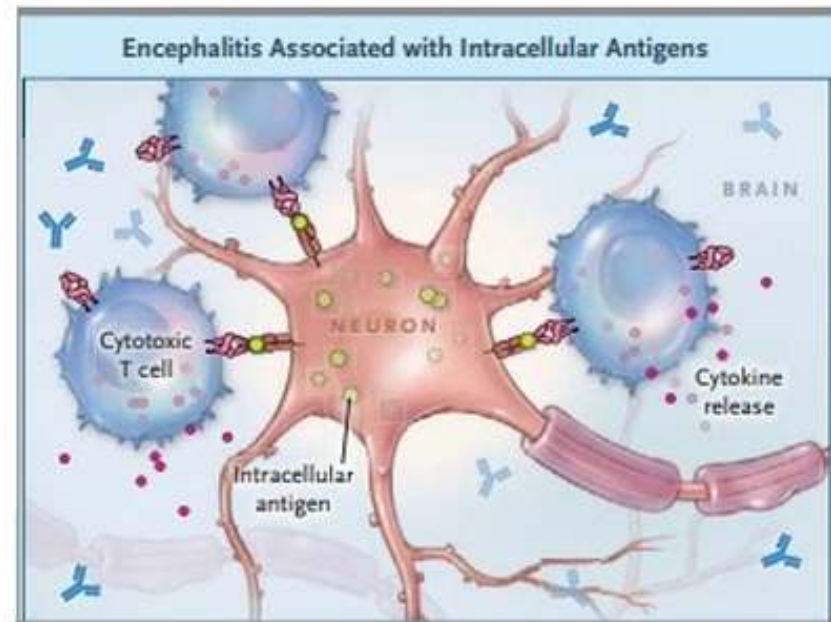
Limbik Ensefalit

- **Limbik Sistem:** Ana bölgeleri arasında hipokampus ve amigdala
- **Görevi:**
 - Hafıza,
 - Öğrenme,
 - Saldırganlık gibi duyguları içeren fonksiyonların kontrolünden sorumludur.

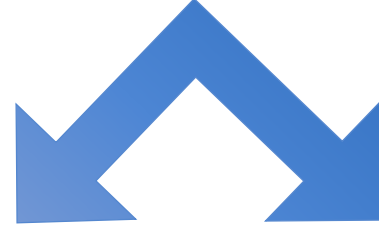


Limbik Ensefalit

- **Limbik Ensefalit:** Beynin limbik bölgelerinin inflamasyonu ve düzgün çalışmadığı durumu tanımlar
- **Semptomları:** Hafıza kaybı, nöbetler, konfüzyon, uyku bozuklukları ve kişilik değişiklikleri veya davranış değişiklikleri vs...



Limbik Ensefalit



Enfeksiyöz LE

Limbik sistemin bir patojen tarafından direk invazyonu
(öz. virüsler: HSV)

Otoimmün LE

Limbik sistemi kişinin bağışıklık hücreleri tarafından hedef alınması

- ✓ Paraneoplastik LE
- ✓ Nonparaneoplastik LE

- İngiltere; immün ilişkili ensefalit
 1. ADEM
 2. Anti-NMDAR ensefaliti (%4)
- Kaliforniya Ensefalit Projesi;
 - Anti-NMDAR ensefaliti >>> Tanımlanmış viral ensefalitler

Lancet Infect Dis. 2010;10::835
Clin Infect Dis. 2012;54;899-90

Otoimmün limbik ensefalit;

- %50 nöbetler,
- Özellikle tedaviye dirençli nonkonvülfif nöbetler ve nonkonvülfif status epileptikus

Paraneoplastik limbik ensefalit;

- Nadir bir nörolojik paraneoplastik sendrom
- AC küçük hücreli karsinomu
- Tüm karsinomlar

Otoimmün Limbik Ensefalit

- Klinik
- Viral ve diğer nedenlerin ekartasyonu
- EEG, MR, BOS incelemesi
- Serum anti-nöronal antikörlerin varlığı (1/3'de negatif, %5-10 tetkik edilemeyen otoantikörler)

Tutulan bölgeye ait çeşitli tipte biyoelektrik aktivite

Temporal lopta kontrast tutmayan sinyal değişiklikleri
%50 normal

Hafif lenfositik pleositoz, protein artışı

Otoimmün Limbik Ensefalit

- Otoantikolar;

Anti- CASPR2 antikoları (Ab)

Anti- LGI1 Ab

Anti-amfizinin Ab

Anti-Hu Ab

Anti-Ma1/2 Ab

Anti-CV2-1 Ab

Anti-CV2/CRMP5 Ab

Anti-Yo Ab

Anti-Ri Ab

Anti-Tr Ab

Anti-PCA-2 Ab

Anti-ANNA-3 Ab

Anti-NMDA reseptör antikoları (R-Ab)

AMPA-R1/R2 R-Ab

Anti-GABA R-Ab

voltaja baęlı kalsiyum kanal R-Ab

- Tedavi

- Tümör tedavisi

- İmmünoterapi, steroid, immünmodölatörler, ritüksimab/siklofosfamid, iv Ig, plazmaferez

Tedavi sonrası;

- ✓ BOS antikor düzeyi yüksek kalabilir, titre takibi

- ✓ Serum antikor düzeyi düşer

- BOS' lenfositik pleositoz, protein artışı/ oligoklonal bant
- EEG, zemin aktivitesinde yavaşlama, disorganize aktivitenin sıklıkla anormal hareketler ile korele olmaması
- Beyin MR, sıklıkla normal/ geçici olarak FLAIR sekanslarda anormalliklerin saptanması veya kortikal-subkortikal alanlarda kontrast tutulumu
- PET, karakteristik bulgu gösterebilir
 - Serebral glukoz metabolizmasının fronto-okspital gradyentinde artmayı saptar

Bilinç değişikliği- ateş

- Acil servislerde sorun olmaya devam edecek
- Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu
- Nöroloji desteęi
- Enfeksiyon dışı bir çok neden ateşe, BOS'da hücre ve biyokimyasal değişikliğe neden olabiliyor
- Hızlı tanı ve tedavi

Bilinç muayenesi,
Bilinç bozukluğu olan hastaya yaklaşım



Teşekkürler

Deneyimli ve bilgili doktor elinin gücü
'toplanan verilerin doğru değerlendirilme ve
sentez edilmesidir.